

Oral Prekanseröz Lezyonların Teşhis ve Tedavisi

Diagnosis and Management of Oral Precancerous Lesions

Nur Mollaoğlu¹ , Dilek Aynur Çankal¹ , İlkay Peker² , Sibel Elif Gültekin³ , Yeliz Kılınc⁴ 

ÖZET

Dünya genelinde sık görülen malignansiler sınıflamasında oral kanser ve beraberinde orofaringeal kanserler 6. en sık görülen malignansiler olarak rapor edilmiş olmaktadır. Prognozuna bakıldığında oral kanserlerin beş yıllık hayatta kalma oranı %40 olarak bildirilmekle beraber bu oran erken dönemde teşhis ve tedavinin yapılması ile %80'lere çıkarılabilmektedir. Oral kanser risk faktörlerinin çoğu elimine edilebilen faktörler olduğundan oral kanser çoğunlukla önlenilebilir bir hastalık olarak düşünülmektedir. Bu nedenle, rutin dental muayeneler sırasında detaylı olarak oral mukoza muayenesi ve beyaz-kırmızı, premalign lezyon varlığının araştırılması, takiben bu lezyonların düzenli takiplerinin yapılması teşhiste meydana gelebilecek gecikmeleri önlemede ve hastanın yaşam şansını arttırmada oldukça önemli olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Mukozal; Oral kanser; Prekanser; Tedavi

ABSTRACT

Oral cancer and accompanying oropharyngeal cancers are reported as the 6th most common malignancies in the worldwide classification of malignancies. Considering the prognosis, the 5-year survival rate of oral cancers is reported as 40%, but this rate can be increased up to 80% by the aid of early diagnosis and treatment. Since most of the risk factors for oral cancer can be eliminated, oral cancer is often considered a preventable disease. Therefore, detailed examination of the oral mucosa and searching the presence of white-red, premalignant lesions during routine dental examinations, and also regular follow-up of these lesions will be very important in preventing delays in diagnosis and consequently increasing the patient's survival.

Keywords: Management; Mucosal; Oral cancer; Precancer

Makale gönderiliş tarihi: 30.08.2021; Yayına kabul tarihi: 01.09.2021

İletişim: Dr. Nur Mollaoğlu

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Bışkek Cd.(8.Cd.) 1.Sk. No:4, E blok 5. Kat,

06490 Emek, Ankara

E-posta: nmollaoglu@hotmail.com

¹ Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³ Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Oral Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴ Doç. Dr, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye



Resim 1. Üst anterior bölgede, dişetinden alveoler krete ve sulkusa uzanan OSHK



Resim 2. Alt retromolar bölgede OSHK

Oral Kanser

Baş-boyun bölgesinde görülen kanserler, tüm kanser türleri içinde altıncı en sık görülen kanser türüdür ve oral kanserler (OK) baş-boyun bölgesindeki kanserlerin %48'ini oluşturur.¹⁻³ OK'lerin %90'ından fazlası histolojik olarak 'Oral Skuamoz Hücreli Kanser' (OSHK) olarak teşhis edilir (Resim 1-2).⁴ Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı tarafından 185 ülkedeki 36 kanser türü için 2020 yılında yayınlanan Küresel Kanser İstatistiği (Global Cancer Statistics=G-LOBOCAN) verilerine göre, 2020 yılında 377.713 yeni dudak kanseri ve OK vakası bildirilmiştir.⁵ Bu vakaların 177.757'si ölümle sonuçlanmıştır.⁵ Yeni tedavi stratejileri gelişmesine rağmen, günümüzde hala birçok ülkede OK'lerin beş yıllık sağ-kalım

oranı %50'den daha azdır.⁶ OK'lerin epidemiyolojisiyle ilgili olarak, yaş ve cinsiyet dağılımı coğrafik bölgelere göre önemli farklılıklar gösterir. Ölümlerin %70'den fazlasının Asya ülkelerinde meydana geldiği bildirilmektedir.⁷ Coğrafik bölgeye göre bireylerin sosyo-ekonomik düzeyi, geçim kaynakları, alışkanlıkları (beslenme, sigara, alkol, tütün çiğneme gibi), yaşam biçimleri, sağlık sistemine erişimi gibi birçok faktör değişir. Geçmiş yıllarda OK'lerin tipik olarak gelişmekte olan ülkelerdeki yoğun sigara ve alkol kullanan ileri yaşta erkeklerde ortaya çıktığı düşüncesi kabul görmekteydi.⁸ Son yıllarda birçok gelişmiş ülkede düzenlenen sigara karşıtı kampanyalar sayesinde sigara içme oranları ve sigarayla ilgili kanserlerin görülme sıklığının önemli düzeyde azaldığı bildirilmektedir.⁹ Bununla birlikte, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkeleri gibi gelişmiş ülkelerde, yakın zamanda yapılan çalışmalarda OK görülme sıklığının genç bireylerde artış gösterdiği rapor edilmiştir.⁹⁻¹¹ Özellikle dil kanserlerinin yoğun sigara tüketicisi olmayan genç kadınlarda daha fazla görüldüğüyle ilgili çalışmalar yayınlanmıştır.¹² Bu durum, araştırmacılar tarafından endişe verici olarak yorumlanmıştır ve acil olarak OK önleyici tedbirlerin alınması gerekliliğini ortaya koymuştur.¹³

OK'lerin etiolojisinde birçok farklı faktör etkilidir. Tütün, alkol, ultraviyole ışığı (dudak kanserleri için), immunsupresyon, çeşitli virüsler, kronik travma, kötü ağız hijyeni, genetik ve beslenme gibi etkenlerin yanı sıra, son yıllarda oral bakteriyel mikroflora, oksidatif stres ve epigenetik değişiklikler gibi birçok faktörün OK'lerin meydana gelmesinde etkili olduğu düşünülmektedir.¹⁴⁻¹⁷ OK'ler için sigara ve alkol birincil risk faktörleri olmakla birlikte, oral bakteriyel mikroflora ve ağız hijyeni de önemli ölçüde etkilidir. Güneş ışığı ultraviyole ışınlarının kümülatif etkilerinden dolayı dudak kanseri için risk faktörüdür.¹⁸ Bu nedenle OK 'önlenebilir kanserler' olarak kabul edilir ve ağızın erişim açısından kolay muayene edilebilir bir bölge olması nedeniyle erken evrelerde teşhis edilebilir. Öte yandan, gelişmekte olan ülkelerdeki OK vakalarının çoğu, ileri evrelerde teşhis edilmektedir ve bu durum OK vakalarında morbidite ve mortalitenin artmasına neden olmaktadır. OK etiyojisi, risk faktörleri ve erken belirtilerinin diş hekimleri tarafından iyi bilinmesi, lezyonların erken teşhisini ve dolayısıyla hastaların sağ kalım ve yaşam kalitesi düzeyini önemli ölçüde etkiler.

Oral Premalign Lezyonlar

Oral Mukozanın Potansiyel Premalign Lezyonları (OPPL) OSHK öncesi görülen bir grup oral lezyondur ve sırasıyla bu lezyonlar; lökoplaki, eritroplaki, submukozal fibrozis ve liken planustur.¹⁹

I. Lökoplaki

Dünya Sağlık Örgütü 1978 yılında lökoplaki'yi yüzeysel kazılamayan, klinik veya histopatolojik olarak tanısı konulabilen oral mukozanın beyaz lezyonu olarak tanımlamıştır.²⁰ Lökoplaki görülme sıklığı %1-3 arasındadır, 5-7.dekat'ta ve en sık erkeklerde görüldüğü rapor edilmiştir. En sık alveolar mukoza, takiben yanak mukozası, damak, dil ve ağız tabanında lokalize olduğu görülür (Resim 3).²¹

Lökoplaki aslen idiopatik bir lezyon olmasına rağmen aynı OSHK gibi sigara kullanımı ana sebeplerinden birisidir. Sigara kullanımına bağlı görülen vakalarda sigara kullanımının bırakılması kısmen veya tamamen lezyonun gerilemesi ile sonuçlanabilir.²¹ Lökoplaki oral kanseröz bir lezyona dönüşme riski yüksek olan premalign bir lezyondur. Yüksek malign dönüşüm gösterebilme riski nedeni ile erken tanı oldukça önemlidir.



Resim 3. Sol alt dil altı, alveoler sulkus, kret tepesi ve retromolar bölgede lokalize yaygın lökoplaki

II. Eritroplaki

Eritroplaki klinik olarak kırmızı, kadifemsi yüzey ile karakterize az sıklıkta görülen bir oral mukozal lezyondur. Bazen lezyon kırmızı ve beyaz karışık renkte olabilir. Eritroplakide ayırıcı tanı, kandida, liken

planus, mukozitis ve sistemik lupus eritematozus ile yapılmaktadır.¹⁹ Genellikle lezyonlar asemptomatikdir, ancak eritrolökoplaki tipinde yanma hissi ve ağrı olabilir. En sık görüldüğü bölgeler; yumuşak damak, dil sırtı, ağız tabanı, tonsillalardır. Sıklıkla lezyonlar unilokülerdir.²²

Risk faktörleri OSHK ile benzerdir, sigara ve alkol kullanımı önemlidir. Lezyonların %85'ten fazlası alınan biyopsilerde karsinoma in-situ, invaziv karsinom gibi malign histolojik belirti verdiğinden lökoplakiden daha fazla malign transformasyon gösterdiği, aksi ispat edilene kadar kanser veya en azından karsinoma in-situ gibi değerlendirilmesi gerektiği ileri sürülmektedir.^{23,24} Yüksek risk nedeni ile lezyona acil olarak önce biyopsi, takiben cerrahi olarak total eksizezyon yapılmalıdır.

III. Oral Liken Planus

Liken planus immünolojik nedenlere bağlı, kronik enflamatuar bir hastalıktır. Genellikle cilt tutulumu göstermekle beraber oral mukozada da lezyonlar görülür.²⁵ Oral liken planus (OLP) çoğunlukla kronik bir hastalıktır. Birçok alt tipi mevcuttur; retiküler, papüler, plak, atrofik, eroziv tipleri ülserasyon alanları ve keratotik beyaz Wickham çizgileri ile karakterize bir klinik görüntü verirken, büllöz tipi içi sıvı dolu kesecikler halinde (yırtıldığında ülser bir hal alan) görüntü vermektedirler (Resim 4-6).²² Plak tipinin klinik görüntüsü lökoplakiye benzer. OLP çoğunlukla yanakta, daha az sıklıkta dişeti ve dilde görülür,



Resim 4. Dil altı anterior bölgede lokalize plak tip OLP

Lezyonlar genellikle birden fazla ve bilateral olarak bulunurlar. Eroziv ve atrofik tipi oldukça ağrılıdır, konuşma ve yutkunma gibi fonksiyonlarda zorluk olabilir. Araştırmalar malign transformasyon riskinin %0 ile %12.5 arasında olduğunu bildirmişlerdir.¹⁹ Eroziv ve atrofik tipi en yüksek risk grubundadır, retiküler tip ise nispeten daha düşük risk grubundadır.²³



Resim 5: Sol bukkal bölgede lokalize retiküler OLP



Resim 6. Alt anterior alveoler kret Eroziv OLP

IV. Submukozaal Fibrozis

Oral mukozanın kronik fibrotik lezyonudur. Mukozanın kronik travmaya maruz kalması sonucu aşırı iyileşme ve kalınlaşması ile görüntü verir, sebepleri arasında mekanik ve kimyasal sebepler mevcuttur.

Malign dönüşüm gösterme potansiyeli yüksek olup, %9 olarak bildirilmiştir.²⁷ Lezyonlar fibroelastikiyetini kaybetmiş olarak kendini gösterirler, sonuç olarak dilin hareketi ve ağız açmada kısıtlılık meydana gelmektedir. En sıklıkla yanak mukozası, dil, dudak, damak ve diş etini etkilemektedir. Etiyolojisi multifaktöriyeldir, pek çok farklı sebep ile ilişkilendirilmiştir (ör: demir-çinko gibi vitamin eksiklikleri). Hindistan gibi Asya ülkelerinde daha çok 'Areka Nut' adı verilen bir çeşit hint cevzinin yapraklarının tütün gibi çiğnenmesi sonucu içeriğindeki 'arekolin'in fibroblastları stimüle etmesi sonucu lamina propriya'da fibrozise neden olur ve hastalık ilerledikçe fibrozis derin dokulara ilerleyerek fibroelastikiyet kaybına neden olabildiği bildirilmiştir.²⁸

V. Kronik İnflamasyon

Kronik inflamasyon OK'nin etiyolojik faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Kronik inflamasyona bağlı olarak oksidatif strese ve takiben DNA hasarına sebep olabilen sitokin salınımına neden olarak karsinojenik işlemi başlatabilmektedir.¹⁹ Kırık ve/veya keskin kenarlı dişler, uyumsuz protez kenarları, uyumsuz implantlar, parafonksiyonel alışkanlıklar (yanak-dil emme) gibi sebeplere bağlı oral mukozaya gelen kronik travma sonucu malignansi oluşabilir ve genellikle lezyonlar dilin yan kenarlarında görülür.²⁹

Oral Premalign Lezyonlarda Teşhis Yöntemleri

OK'lerin teşhisinde biyopsi altın standart olmakla beraber uzun dönem hasta takiplerinde kullanılan, biyopsiye yön göstermek veya biyopsinin tekrarlanması için gereklilik olup olmadığını teyit amaçlı kullanılan diğer yardımcı teşhis yöntemleri ise; toluidin mavisi ile boyama, fırça biyopsisi, ışık bazlı tespit yöntemleri ve tükürük biyobelirteçleri gibi yöntemlerdir.³⁰⁻³³

Erken Teşhisin Önemi

Erken teşhis ve tedavinin potansiyel malign oral lezyonların mortalite oranını azaltma ve sağ kalım oranını arttırmada oldukça büyük önemi vardır. OK hastalarının 5 yıllık yaşam oranında son 30 yıl içerisinde çok az gelişme olmuştur ve 5 yıllık yaşam şansı yaklaşık %57 olarak rapor edilmektedir. Klinisyenlerin premalign lezyonların erken tanı ve tedavisinin önemini kavramaları bu nedenle oldukça önemlidir.²²

2019 yılında beklenmedik şekilde ortaya çıkan yeni koronavirüsün (COVID-19) neden olduğu küresel pandemi, kısa sürede tüm dünyayı etkisi altına alarak sağlık sistemlerinin öngörülemez bir yük ile karşı karşıya kalmasına neden oldu. Tüm dünyada hastalığın yayılmasını en az düzeye indirmek için birçok önleyici stratejiler geliştirildi. Bu kapsamda COVID-19 için yüksek risk taşıyan diş hekimliği uygulamaları, acil durumlar dışında uzun bir süre durduruldu. Bu durum, bireylerin ağız sağlığının olumsuz etkilenmesiyle sonuçlandı. Dolayısıyla, pandemi süreci normal diş hekimliği pratiği esnasında bile erken dönemde belirlenemeyen OK'lerin teşhisinde daha da fazla gecikme yaşanmasına sebep oldu.³³ Son günlerde, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de pandeminin etkisinin kısmen de olsa azalmasıyla birlikte, gerekli önlemler alınarak diş hekimliği uygulamaları yapılmaya başlandı. Bu süreçte hem geciken dental tedavilerin yapılması hem de hastaların yaşam kalitesi ve sağ-kalım süresini doğrudan etkileyen oral mukoza lezyonları, potansiyel malign lezyonlar ve OK'ler gibi hastalıkların erken teşhisi ve tedavisinin yapılabilmesi için diş hekimlerinin klinik yükü daha da artmıştır. Bununla birlikte, diş hekimleri tarafından oral kanser lezyonlarının erken aşamada belirlenmesi, hastaların yaşam kalitesinin geliştirilmesinde kritik bir role sahiptir.

Oral Premalign Lezyonlarda Tedavi Protokolü

Oral prekanseröz lezyonların tanı ve tedavisinde yapılması gerekenler sırası ile²²

1. Risk faktörlerinin belirlenmesi ve ortadan kaldırılması (sigara-alkol kullanımı, baharatlı yiyecekler, uyumsuz protez, keskin diş kenarı)
2. Klinik muayene: İnceleme-palpasyon ile mevcut lezyonun lokalizasyonu, rengi, yüzey özellikleri, büyüklüğü
3. İlaç tedavisi: Prekanseröz lezyonları tedavi etmek için yıllar boyunca hem lokal hem de sistemik kemopreventif ilaçlar kullanılarak çeşitli tıbbi müdahaleler denenmiştir. Bunlar arasında beta karoten veya karotenoidler, A, C ve E vitaminleri, bleomisin, siklo-oksijenaz inhibitörleri, oral hipoglisemik ajanlar ve biyolojik ajanlar bulunmaktadır.
4. Cerrahi eksizyon: Özellikle yüksek dereceli displazi sergileyen lezyonlar için, oral prekanser lezyonların tedavisinde ilk seçenek olmaya devam etmektedir. Önerilen cerrahi tedavi seçenekleri arasında cerrahi eksizyon, lazer tedavisi ve kriyoterapi yer almaktadır.

5. Kriyoterapi: Kriyoterapi genellikle sıvı nitrojen kullanılarak aşırı soğukun cerrahi uygulamasıyla hasta dokuların lokal olarak yıkımını içeren özel bir tekniktir. Uygulamanın anestezisiz ve klinikte kullanılabilir olması bu tedavi yaklaşımının avantajlarıdır. Dezavantajları arasında kısa süreli ağrı ve ödem, gaz çıkışının ve dağıtımının standardizasyonunun olmaması, yara izi ve renk değişikliği sayılabilir.

6. Lazer Tedavisi: Lazer, yüzey mukozasının buharlaştırılması veya lezyonların çıkarılması için kullanılabilir. Lazer ile diş atılması gerekmez, perioperatif ve postoperatif hemostaz sağlanır. Lazer tedavisinde, ameliyat sonrası skar dokusu ve doku kontraksiyonu oluşması sınırlıdır. Lazer cerrahisinin dezavantajları, yara iyileşmesinin uzun sürebilmesi ve iyileşmeyi zorlaştırabilecek olası granülom oluşumunu içermektedir.

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral Kanser/Prekanser Araştırma Grubu

Oral premalign lezyonlar erken müdahale edilmediğinde zaman içerisinde kansere dönüşebilen, etiolojisi son 30-40 yıldır yapılan tüm çalışmalara rağmen halen kesinleştirilememiş, oral kavitede varlığını uzun seneler boyunca iyileşmeden sürdürebilen ve hatta giderek ağırlaşan bir tablo sergileyebilen lezyonlardır, düzenli takibinin yapılması oldukça önemlidir. Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi bünyesinde beyaz-kırmızı premalign lezyonların takip ve tedavileri için multidisipliner 'Oral Kanser Çalışma Grubu' oluşturulmuştur. Çalışma grubunun amacı, bu tür beyaz-kırmızı premalign lezyonların tanı, tedavi ve takibidir. Ülkemizin farklı coğrafyalarından meslektaşlarımızın da göndermiş olduğu vakaların tamamı burada yakın takip altında tutulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Irani S. Metastasis to head and neck area: A 16-year retrospective study. Am J Otolaryngol 2011;32:24-7.
2. Irani S. Herbal medicine and oral health: A review. J Int Oral Health 2016;8:989-94.
3. Nakashima T, Tomita H, Hirata A, Ishida K, Hisamatsu K, Hatano Y, et al. Promotion of cell proliferation by the proto-oncogene DEK enhances oral squamous cell carcinogenesis through field cancerization. Cancer Med 2017;6:2424-39.
4. Irani S. Distant metastasis from oral cancer: A review and molecular biologic aspects. J Int Soc Prev Community Dent 2016;6:265-71.

5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209-49.
6. Sathiasekar AC, Mathew DG, Jaish Lal MS, Arul Prakash AA, Goma Kumar KU. Oral field cancerization and its clinical implications in the management in potentially malignant disorders. *J Pharm Bioallied Sci* 2017;9:S23-5.
7. Shield KD, Ferlay J, Jemal A, Sankaranarayanan R, Chaturvedi AK, Bray F, et al. The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012. *CA Cancer J Clin* 2017;67:51-64.
8. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2009;45:309-16.
9. MacMonegle AJ, Nonnemaker J, Duke JC, Farrelly MC, Zhao X, Delahanty JC, et al. Cost-Effectiveness Analysis of The Real Cost Campaign's Effect on Smoking Prevention. *Am J Prev Med* 2018;55:319-25.
10. Hussein AA, Helder MN, de Visscher JG, Leemans CR, Braakhuis BJ, de Vet HCW, et al. Global incidence of oral and oropharynx cancer in patients younger than 45 years versus older patients: A systematic review. *Eur J Cancer* 2017;82:115-27.
11. Toporcov TN, Znaor A, Zhang ZF, Yu GP, Winn DM, Wei Q, et al. Risk factors for head and neck cancer in young adults: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Int J Epidemiol* 2015;44:169-85.
12. Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people—a comprehensive literature review. *Oral Oncol* 2001;37:401-18.
13. Satgunaseelan L, Allanson BM, Asher R, Reddy R, Low HTH, Veness M, et al. The incidence of squamous cell carcinoma of the oral tongue is rising in young non-smoking women: An international multi-institutional analysis. *Oral Oncol* 2020;110:104875.
14. Kumar M, Nanavati R, Modi TG, Dobariya C. Oral cancer: Etiology and risk factors: A review. *J Cancer Res Ther* 2016;12:458-63.
15. Sarode G, Maniyar N, Sarode SC, Jafer M, Patil S, Awan KH. Epidemiologic aspects of oral cancer. *Dis Mon* 2020;66:100988.
16. Alqahtani WS, Almufareh NA, Al-Johani HA, Alotaibi RK, Juliana CI, Aljarba NH, et al. Oral and Oropharyngeal Cancers and Possible Risk Factors Across Gulf Cooperation Council Countries: A Systematic Review. *World J Oncol* 2020;11:173-81.
17. Irani S. New Insights into Oral Cancer-Risk Factors and Prevention: A Review of Literature. *Int J Prev Med* 2020;30;11:202.
18. Martín García E, Arias-Santiago S, Serrano-Ortega S, Buendía-Eisman A. Changes in the Incidence of Skin and Lip Cancer Between 1978 and 2007. *Actas Dermosifiliogr* 2017;108:335-45.
19. Villa A, Villa C, Abati S. Oral cancer and oral erythroplakia: An update and implication for clinicians. *Aust Dent J* 2011;56:253-6.
20. Rethman MP, Carpenter W, Cohen EE, Epstein J, Evans CA, Flaitz CM, et al. Evidence-Based Clinical Recommendations Regarding Screening for Oral Squamous Cell Carcinomas. *J Am Dent Assoc* 2010;141:509-20.
21. Bewley AF, Farwell DG. Oral leukoplakia and oral cavity squamous cell carcinoma. *Clin Dermatol* 2017;35:461-7.
22. Wetzel SL, Wollenberg J. Oral Potentially Malignant Disorders. *Dent Clin N Am* 2020;64:25-37.
23. Maymone MB, Greer RO, Kesecker J, Sahitya PC, Burdine LK, Cheng AD, et al. Premalignant and Malignant Mucosal Lesions: Clinical and Pathological Findings Part II. *J Am Acad Dermatol* 2018;81:59-71.
24. Reichart PA, Philipsen HP. Oral erythroplakia: A review. *Oral Oncol* 2005;41:551-61.
25. Olson MA, Rogers RS, Bruce AJ. Oral lichen planus. *Clin Dermatol* 2016;34:495-504.
26. Mollaoglu N. Oral Lichen Planus; a review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000;38:370-7.
27. Sharma M, Shetty SS, Radhakrishnan R. Oral Submucous Fibrosis as an Overhealing Wound: Implications in Malignant Transformation. *Recent Pat Anticancer Drug Discov.* 2018;13:272-91.
28. Warnakulasuriya S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;125:582-90.
29. Piemonte ED, Lazos JP, Brunotto M. Relationship between chronic trauma of the oral mucosa, oral potentially malignant disorders and oral cancer. *J Oral Pathol Med* 2010;39:513-7.
30. Pentenero M, Val M, Rosso S, Gandolfo S. Microbiopsy a first-level diagnostic test to rule out oral dysplasia or carcinoma in general dental practice. *Oral Dis* 2018;24:109-11.
31. Mollaoglu N, Cowpe JG, Walker R. Quantitative cytological analysis of smears collected from lesions clinically resembling oral lichen planus. *Cytopathology* 2001;12:274-7.
32. Li YN, Lu R, Zhang J, Zhou G. Inter-and intra-observer agreement on the judgment of toluidine blue staining for screening of oral potentially malignant disorders and oral cancer. *Clin Oral Investig* 2018;23:1709-14.
33. Gupta P. An update on light-based Technologies and fluorescent imaging in oral cancer detection. *Oncobiology and Targets* 2017;4:1-5.
34. Al-Maweri SA, Halboub E, Warnakulasuriya S. Impact of COVID-19 on the early detection of oral cancer: A special emphasis on high risk populations. *Oral Oncol* 2020;106:104760.