

## Derleme

**Oral Premalign Lezyonların Teşhis Yöntemleri**

## Diagnostic Techniques of Oral Premalignant Lesions

**Fahrettin Kalabalık<sup>1</sup>, Elif Tarım Ertaş<sup>1</sup>**<sup>1</sup>İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.**Özet:**

Malign neoplazmlar arasında yer alan ağız kanserleri, önemli derecede morbidite ve mortalite sebebidir. Oral kavite ve boyunda görülen malign tümörler, bütün malign tümörlerin yaklaşık %4'ünü oluşturur. Oral kanserli veya oral premalign lezyonlu birçok hasta, lezyonlar teşhis edildiğinde sıklıkla asemptomatikdir. Oral kavitenin premalign ve erken dönemde olan malign lezyonlarının belirlenmesi, bu lezyonların ilerlemesini veya kanserlere dönüşümünü engelleyecek tedavi seçeneklerine fırsat verecektir. Oral kavitenin inspeksiyonu, benign lezyonların premalign ve malign lezyonlardan ayırt edilmesinde genellikle tek başına yeterli olmaz. Bu nedenle, premalign ve malign lezyonların benign lezyonlardan ayırt edilmesini kolaylaştırmak ve oral mukoza muayenesini geliştirmek amacıyla bazı yeni teknikler geliştirilmiştir.

Bu çalışmanın amacı, oral premalign lezyonların teşhis yöntemleri ve bu yöntemlerin avantaj ve dezavantajları hakkında literatür eşliğinde bilgi vermektir.

**Anahtar Kelimeler:** Ağız Kanserleri, Prekanseroz Durumlar, Kanserin Erken Tespiti.

**Abstract**

In malign neoplasms, oral cancer is one of the significant causes of mortality and morbidity. Approximately 4% of all malignant tumors in people appear in the neck and oral cavity. The detection of premalignant and early malignant lesions of the oral cavity allows for treatment that may be adequately early to prevent their progression to invasive carcinoma. Visual inspection of the oral cavity alone cannot always distinguish benign from premalignant and malignant lesions. So, some new techniques have been developed to improve the oral mucosal examination and facilitating the detection of and distinctions between oral benign and oral premalignant and malignant lesions.

The purpose of this review article is to present the detection techniques for early diagnosis of potential cancerous lesions and the advantages and disadvantages of these techniques in the light of the literature.

**Keywords:** Oral cancer, Precancerous conditions, Early detection of cancer.

**Giriş**

Dünyada her yıl yaklaşık 500.000 yeni oral kanser vakası görülmekte ve oral kanserler tüm kanserlerin yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır. Bu nedenle oral kanserler dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur (1). En yaygın oral kanser çeşidi, tüm ağız kanserlerinin %96'sını oluşturan oral skuamöz hücreli karsinom(OSHK)'dur (2).

Çoğu oral kanser teşhis edildiğinde, ilerlemiş ve lenfatik yayılım yapmış olduğundan oral kanserler teşhis edildikten sonraki beş yıllık sağ kalım süresi düşüktür ve beş yıllık sağ kalım oranı %15-50 civarındadır (3). Bazı kanserler prekanseröz lezyonlardan gelişir ancak malign transformasyonun belirlenmesine olanak sağlayan belirli bir klinikopatolojik faktör veya biyomarker mevcut değildir. Doğru tanı ve malign transformasyon riski yüksek olan premalign lezyon tedavisinin zamanlaması, malign transformasyonu önlemede yardımcı olabilir (4).

Oral premalign lezyonlar, morfolojik olarak değişime uğramış ve normal dokuya göre kanser oluşma riski daha yüksek olan lezyonlar olarak tarif edilmiştir (5, 6). 2005 yılında Dünya Sağlık Örgütü(WHO) çalışma grubunda, kanser oluşturma riski bulunan tüm lezyon ve hastalıkların potansiyel malign bozukluklar terimi altında toplanması konusunda görüş birliğine varılmıştır (7). WHO tarafından oral potansiyel malign bozukluklar olarak; lökoplaki, eritroplaki, ters sigara içmeye bağlı palatal lezyon, oral liken planus, oral submuköz fibrozis, diskoid lupus eritematozus, konjenital diskeratozis ve epidermolizis büllöza gibi kalıtsal hastalıklar belirtilmiştir (8).

Bu çalışmanın amacı oral kavitenin şüpheli lezyonlarının teşhisinde kullanılan teşhis yöntemleri ve araçlarını literatür bilgileri eşliğinde tanıtmaktır.

**Oral Premalign Lezyonların Teşhis Yöntemleri Biyopsi ve Histopatolojik İnceleme**

Biyopsi; canlı bir bireyden hastalıklı olduğu düşünülen dokunun belli kısmının veya tamamının çıkartılarak tanı konması amacıyla mikroskopik olarak incelenmesi işlemidir.

Belli bir etiyolojik zemini olmayan veya sebebi ortandan kaldırılmasına rağmen iki haftadan daha uzun sürede iyileşme görülmeyen lezyonlarda biyopsi yapılmalıdır. Nodüler veya tümöral büyümeler, malignite şüphesi uyandıran lezyonlar, pigmente lezyonlar, kanamalı lezyonlar, iyileşmeyen hiperkeratotik, ülser veya eritemli bölgeler, hızlı büyüyen lezyonlar, klinik ve radyolojik olarak tanı konulamayan lezyonlar için biyopsi gereklidir (9,10). Ağız boşluğu ve çevresindeki dokuların mikroskopik değerlendirmesinde kullanılan biyopsi teknikleri; abrazyon sitolojisi, eksfoliyatif sitoloji, ince iğne aspirasyon biyopsisi, aspirasyon biyopsisi, insizyonel biyopsi, eksizyonel biyopsi, minör tükürük bezi biyopsisi, punch biyopsi, frozen section kesi biyopsisidir (9).

Şüpheli lezyonlar için biyopsi ve histopatolojik değerlendirme, erken dönem kanser tespitinde altın standarttır. Ancak invaziv bir teknik olduğu için kitle taraması yapmak mümkün değildir. Gereken durumlarda, diğer yardımcı görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır.

Ayrıca multiple veya geniş lezyonlarda, diagnostik hataları önlemek için lezyonun en karakteristik bölgesinin hedeflenmesi zorunludur. Özellikle ilerlemiş displazilerde gözlemciler arası değişkenlik yüksektir (11).

### Toluidin Mavisi

Toluidin mavisi (TM); DNA'ya bağlanan ve hem su hem de alkol içinde kısmen çözünen metakromatik boyaların tiyazin gurubunun bir üyesidir. Teorik olarak displastik ve neoplastik hücreler, normal hücrelerden daha fazla nükleik asit içeriğine sahiptir. Bu nedenle bu boya ile boyanan şüpheli alanlar, mukozal değişiklikleri tanımaya yardımcı olabilir (12, 13).

TM, ağız çalkalama solüsyonu veya topikal ajan olarak uygulanabilmektedir (12, 14). Topikal ajan olarak kullanıldığında, %6,7 oranında hatalı negatif sonuç bildirilmiştir. Ağız çalkalama solüsyonu olarak kullanıldığında ise oral kavitenin tamamı kaplandığı için daha başarılıdır (15).

Ağız çalkalama solüsyonu ile muayene protokolünde hastaya sırasıyla; 20 saniye 30 ml %1'lik asetik asit ile, 20'şer saniye iki kez su ile, 5-10 ml %1'lik TM solüsyonu ile, 1 dakika 30 ml %1'lik asetik asit ile ve son olarak su ile ağız çalkalatılır (16).

Uygulamadan sonra oral kavite muayene edilir, boyanmış olan alanların lokalizasyonu, boyutu ve boyanma yoğunluğu kaydedilir. Sağlıklı mukoza boyayı absorbe etmez ancak dil sırtı, gingival oluklar ve debrisle kaplı yüzeyler gibi bazı bölgelerde boyanın mekanik olarak tutulumu görülebilir. Bu durumu önleyerek hatalı pozitif değeri azaltmak için boyamadan sonra mutlaka asetik asit gargarası yapılmalıdır (15). TM ile boyanan bölge(TM pozitif), laciverte yakın mavi renkte görünür (17).

TM, kolay ve ucuz bir tekniktir, hastaya hiçbir zararı yoktur ve klinik muayeneye yardımcı bir yöntemdir (18). OSHK' da yanlış negatif boyama çok nadirdir ancak inflamatuvar lezyonlar yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir (18). Bazı çalışmalar, sensitivitenin %38-98 ve spesifitenin %9-93 arasında değiştiğini göstermiştir (12, 18).

Awan ve arkadaşları (19) yaptıkları çalışmalarında; TM testinin oral premalign lezyonları tespit etme potansiyeline sahip olduğu, sensitivitesinin %56,1 ve spesifitesinin %56,9 olduğu bildirilmiştir.

Cancela-Rodriguez ve arkadaşları (20) yaptıkları çalışmada, oral malign ve premalign lezyonların tespitinde TM ile boyama yönteminin sensitivitesini %65,5 ve spesifitesini %73,3 olarak belirtmişlerdir. Çalışmada SHK' ların %92,3'ü TM testinde pozitif sonuç verdiği rapor edilmiştir. Bununla birlikte displastik lezyonların %56,3' ünün TM ile boyama yöntemiyle tespit edilemediği bildirilmiştir. Histolojik olarak displastik lezyon tanısı konulan 16 lezyondan sadece 7 tanesi TM testinde doğru pozitif yanıt verdiği bildirilmiştir (20).

Su ve arkadaşları (13) yaptıkları çalışmada; TM ile boyama yöntemini kullanarak inceledikleri hastaların, görsel muayene ile inceledikleri hastalara oranla %5 oranında daha fazla premalign lezyon ve %79 oranında daha fazla oral submüköz fibrozis saptadıklarını belirtmişlerdir (13).

### Oral Cdx

CDx fırça biyopsisi; özel dairesel lastik bir fırça ile toplanmış olan serbest hücrelerin transepitelyal sellüler örneklerinin analizinde kullanılır (12, 21). Fırça, kanama noktası oluşuncaya kadar lezyon üzerinde döndürülür (22). Örnekler cam üzerine fikse edilir ve laboratuvara gönderilir (Resim 1).



Resim 1. Oral CDx fırça biyopsisi.

Gönderilen örnekler boyanır, taranır ve hücrelerin morfolojik anormallik derecesini gösteren bir bilgisayar görüntüleme sistemi kullanılarak mikroskopik olarak analiz edilir (12). Daha sonra analitik sonuçlar ve temsili örnekler patoloğa gönderilir (21). Sonuçlar, negatif veya benign, pozitif veya atipik şeklinde yorumlanır. Anormal tanılar, pozitif ve atipik sonuçlardır (12).

Oral fırça biyopsi, noninvazif bir tanı yöntemidir ve oral mukozal lezyonların erken teşhisinde faydalı olabilir. Ancak malignite şüphesi yüksek olan lezyonlarda histopatolojik değerlendirme için insizyonel biyopsi zorunludur (23).

Trullenque ve arkadaşları (23) 2002 ve 2008 yılları arasında ViziLite, VELscope ve Oral CDx sistemleri ile yapılmış çalışmaları konu alan Pubmed tabanlı literatür tarama çalışmasında, Oral CDx sisteminin sensitivitesi %71,4-100 ve spesifitesinin ise %32-100 arasında değiştiğini bildirmişlerdir.

Seijas-Naya ve arkadaşlarının (24) oral lökoplakinin teşhisinde Oral CDx sisteminin etkinliğini belirlemek için yaptıkları çalışmada; sensitivite %72,7, spesifite %92,3, pozitif tahmini değer %88,8 ve negatif tahmini değer %80 olarak belirtilmiştir. Ancak Bhoopathi ve arkadaşları (25) yaptıkları çalışmada; oral displazik değişikliklerin saptanmasında Oral CDx sisteminin pozitif tahmini değeri %10,3, negatif tahmini değeri %100, sensitivitesi %100, spesifitesi %23,5 olarak bildirmişlerdir.

### Vizilite

Bu görüntüleme cihazı (Zila Pharmaceuticals, Amerika), Kasım 2001'de Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından, kullanım için onaylanmıştır. Elle tutulan, tek kullanımlık, 430, 540 ve 580 nm dalga boylarında ışık yayan, dispozible kemilüminesan ışık çubuğu kullanılır (Resim 2).



Resim 2. Vizilite kiti.

Işık çubuğunun kullanımı, normal mukoza ile oral beyaz lezyonlar arasındaki görsel farklılığın ayırt edilmesini amaçlar. Normal epitel ışığı absorbe ederek koyu görünürken, hiperkeratinize veya displastik lezyonlar beyaz görünür. Renkteki farklılık, değişen mukoza kalınlığıyla veya patolojik dokuda ışığın yansımaya neden olan yoğun hücre içeriği ve mitokondriyal matriks ile ilgilidir (26, 27). Son zamanlarda TM ile vizilite sisteminin kombinasyonu (ViziLite Plus®), oral kavitenin görsel muayenesine yardımcı bir sistem olarak kabul görmüştür (28). Oral lezyonları ayırt etmede yardımcı yeni bir kemilüminesan cihaz olan MicroLux DL geliştirilmiştir fakat bu cihazın prekanseröz lezyonların tespitinde etkinliğini değerlendirmek için yapılan çalışma sayısı oldukça azdır (29).

Önceki çalışmalarda, ViziLite sisteminin sensitivitesi %100 ve spesifitesinin ise %0-14,2 arasında değiştiği bildirilmiştir (23). Sharma ve arkadaşları (30) yaptıkları çalışmada, oral lökoplaki tespitinde Vizilite sisteminin sensitivitesi %69,6, spesifitesi %81,5, pozitif tahmini değer %76,2 ve negatif tahmini değer %75,9 olarak bildirmişlerdir. Mehrotra ve arkadaşlarının (31) şüpheli lezyonların teşhinde ViziLite ve VELscope sistemlerinin etkinliklerini konu alan çalışmalarında, ViziLite sisteminin sensitivitesini %0 ve güven aralığı %0-60,2; spesifitesi %75,5 ve güven aralığı %66,7-82,8 olarak bildirilmiştir. Awan ve arkadaşları (32), displastik lezyon tespitinde bu sistemin sensitivitesinin %77,3 ve spesifitesinin ise %27,8 olduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışmada ViziLite sistemi ile oral premalign lezyonların belirlenebileceğini ancak displastik lezyonların doğru şekilde tanımlanamayacağı bildirilmiştir. Cihazın genel oral mukoza muayenesinde kullanılabileceğini ve özellikle lökoplakinin tespitini sağlayabileceği belirtilmiştir (32).

#### VELscope

Dar emisyon doku floresan tekniği (VELscope; Visually Enhanced Lesion Scope, LED Dental Inc., Kanada (Resim 3).



Resim 3. VELscope sistemi.

farklı dalga boylarında(400-460 nm) normal ve anormal mukoza arasındaki değişiklikleri gözlemlenmeyi kapsar (33, 34). Sistemin çalışması, uyarılma sonrası ortaya çıkan hücre cevabına dayanır (12, 23, 33). Anormal doku, renk değişikliklerine neden olan farklı flüorofor konsantrasyonuna sahiptir (23). Bu yöntemde küçük bir fiber optik kullanılır ve sistem bütün ağızı kapsamaz. Bu nedenle bu sistem sadece izole lezyonlar için (33), lezyon sınırları ve kanserizasyon alan tayininde kullanılır (23). Normal mukozada parlama ve yeşil ışık yayılması görülürken, anormal mukoza ışığı absorbe ettiği için dokunun floresans seviyesi düşmüştür ve koyu eflatun, kahverengi veya siyah olarak görünür (23, 33, 35). Bu teknik; lezyon tespitinde yardımcı olabilir fakat malign

lezyonları bening lezyonlardan ayırt etme imkanı sağlamaz (33, 35). Uygulanabilir bir sistem olmasına rağmen pahalı ve renk yorumlaması zordur. Renk yorumlamanın zorluğu, hatalı teşhislere yol açabilir (35).

Premalign lezyonların erken tespitinde VELscope sisteminin kullanıldığı bazı çalışmalarda bu sistemin sensitivitesi %97-100 arasında ve spesifitesi %94-100 arasında olduğu rapor edilmiştir (23, 36).

Daha yeni bir çalışma olan, Awan ve arkadaşlarının çalışmasında sensitivite %84,1 ve spesifite %15,3 olarak bildirilmiştir. Çalışmada, bu sistemin oral lökoplaki, eritroplaki ve diğer oral mukozal lezyonların doğrulanmasında faydalı olmasına rağmen yüksek riskli lezyonları düşük riskli lezyonlardan ayırmada yetersiz olduğu belirtilmiştir (37).

İngiliz Columbia Kanser Kurumu'na göre VELscope sistemi; normal doku ile ciddi displazi ve karsinoma in situ ile invaziv karsinoma ayırımında %98 sensitiviteye ve %100 spesifiteye sahiptir (38). Bununla birlikte enflamasyon durumlarında hatalı pozitif yanıtlar olduğu ve bütün displazi alanlarını tespit etmediği bildirilmiştir (35, 38). Bu nedenle Velscope tanı aracı olarak kullanılamaz fakat görsel muayene ve palpasyonu tamamlayıcı olarak kullanılabilir (23).

#### İdentafi 3000

İdentafi 3000, floresans ile anatomik görüntüleme yapan, fiber optik ve eş odaklı mikroskopiye birleştiren, görüntülenen lezyonun bulunduğu alanı tam olarak haritalayan bir teknolojidir (Resim 4).



Resim 4. İdentafi 3000 sistemi.

Bu cihazın küçük olması ve ağızdaki bütün dokulara erişiminin kolay olması nedeniyle Velscope'dan daha avantajlıdır (39). Velscope sistemine benzer şekilde otofloresan tespitini yanı sıra bu cihazla doku incelemesi de yapılabilir. Bu sistemde beyaz, mor, ve koyu sarı ışık kullanılır (34). Üreticiye göre beyaz ve mor ışıklar, doku yansımaları ve floresan ile aynı prensibi kullanırken sarı ışık, normal ve anormal dokuda vasküler yapının görülebilirliğini artırır. Normal dokularda düzgün damarlanma görülürken anormal dokular diffüz damarlanma gösterir (40). Doku incelemesi, yeşil-koyu sarı ışık (540-575 nm dalga boyunda) kullanılarak anjiyogenezde öncül değişikliklerin saptanmasına dayanır. Sarı ışığın oral mukozanın yansıtıcı özelliğini artırarak, normal ve anormal doku damarlanmasında ayırım sağladığı düşünülür. Oral karsinogenez ve oral kanserin ilerlemesi sırasında anjiyogenezin artması, bilinen bir süreçtir (41, 42). Tümör anjiyogenez durumunu değerlendirmek için görüntüleme teknolojisini geliştirmek önemlidir (17). Lane

ve arkadaşlarının Identafi 3000 sistemini kullanarak yaptıkları çalışmada, kapsamlı beyaz ışık muayenesinde bazı lezyonların görüntülediği, 405 nm mor ışık kaynaklı floresans ilavesinin hem lezyonların stromal neovaskülarizasyonun hem de stromal bozulmanın biyolojik göstergesi olan lezyon büyümesiyle ilişkili stromal değişikliklerin görülmesine olanak sağladığı; 545 nm yeşil-sarı ışık ilavesi ise keratinize yapıların görünümü artırdığı ve anormal yüzey damarlanmasının belirgin şekilde görülmesini sağladığı belirtilmiştir (43).

#### Tükürüğün Tanı Aracı Olarak Kullanılması

Tükürükte Bulunan Moleküler Biyomarkerlar, oral kanser tespitinde yeni bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Tükürük normal ve hastalık durumlarının neredeyse tümünü yansıtan, vücudun bir aynasıdır. Tükürük; ucuz, noninvaziv ve ulaşılabilir bir tanı aracıdır. Normal ve hastalıklı kişilerin tükürüklerindeki analitlerin keşfi, lokal ve sistemik diyagnozda tükürüğün umut verici fonksiyonunu ortaya koymaktadır (44, 45). Hastalık ve sağlığı gözleme için tükürüğün analiz edilmesi, ağız sağlığının iyileştirilmesi ve araştırmalar için istenilen bir hedeftir. Tükürük şimdiye kadar; çürük riski, periodontitis, oral kanser, meme kanseri, tükürük bezi hastalıklarının yanı sıra HIV ve hepatit C gibi sistemik hastalıkların tespitinde kullanılmıştır (46). Ancak, hastalık markerları hakkında bilgi yetersizliği ve bu markerların serum ile karşılaştırıldığında tükürükte düşük konsantrasyonda olması nedeniyle tükürüğün tanısal değeri tam olarak aydınlatılamamıştır. Günümüzde DNA çipi, kütle spektrometresi ve nanoskala sensörleri gibi son derece hassas ve verimli analizler sayesinde protein ve RNA markerları ölçülebilmektedir. Bu sayede tükürüğün tanı aracı olarak kullanılması gelişen bir süreçtir (47, 48).

Yang ve arkadaşları (49) yaptıkları çalışmada; düşük dereceli displazi gösteren oral lökoplakilerde spesifik bir mikroRNA varlığını belirlediklerini belirtmişlerdir. Bu lökoplakili hastalardan alınan tükürük örneklerinde de benzer şekilde bu RNA molekülünü tespit ettiklerini belirtmişlerdir.

Ayinampudi ve Narsimhan (50) yaptıkları çalışmada; premalign ve malign lezyon varlığında tükürükteki ortalama bakır ve çinko seviyelerinin normale göre önemli derecede farklılık gösterdiğini belirtmişlerdir. OSHK'lu hastalarda bakır seviyelerinin histodiferansiyasyon nedeniyle önemli derecede değişiklik gösterdiği, premalign lezyonlu hastalarda ise submüköz fibrozisin, lökoplaki ve liken planusa göre daha yüksek bakır seviyesi içerdiği bildirilmiştir. Bu çalışmada bakır çinko oranının premalign ve malign lezyonlarda azaldığı belirtilmiştir (50).

#### Sonuç

Diş hekimlerinin oral kanserlerin teşhisindeki rolü, bu lezyonların lokalizasyonları nedeniyle diğer hekimlere göre daha fazladır. Diş hekimleri, tüm hastaları özellikle de yüksek risk grubundaki hastaları oral kanser açısından detaylı bir şekilde muayene etmeli ve hastaları olası risk faktörleri konusunda (sigara, alkol v. s.) uyarmalıdır. Diş hekimleri, oral kanserler konusundaki bilgilerini sürekli güncellemelidir ve yeni teşhis yöntem ve araçlarını takip etmelidir. Oral mukozanın premalign lezyonlarının teşhisinde kullanılan yardımcı tanı yöntemlerinin özellikle spesifiteleri değerlerinde çok fazla tutarsız sonuç bulunduğu için bu yöntemlerin ve sistemlerin gerçek sensitivite ve spesifite değerlerini belirlemek için daha fazla kontrollü klinik çalışma yapılması gerekir.

#### Kaynaklar

1. Johnson NW, Warnakulasuriya S, Gupta PC, Dimba E, Chindia M, Otoh EC, Sankaranarayanan R, Califano J, Kowalski L. Global oral health inequalities in incidence and outcomes for oral cancer: causes and solutions. *Adv Dent Res*. 2011; 23(2): 237-46.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62(1): 10-29.
3. Baranovsky A, Myers MH. Cancer incidence and survival in patients 65 years of age and older. *CA Cancer J Clin* 1986; 36(1): 26-41.
4. Amagasa T, Yamashiro M, Ishikawa H. Oral leukoplakia related malignant transformation. *Oral Sci Int* 2006; 3(2): 45-55.
5. Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978; 46(4): 518-39.
6. Pindborg JJ, Wahi PN. *Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa*. 2nd ed. Berlin ; New York: Springer. 1997.
7. Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidransky D. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. Press I, editor. New Delhi, India: Int Agency Res Cancer 2005.
8. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 2007; 36(10): 575-80.
9. Yücetaş Ş. Ağız ve çevre dokusu hastalıkları. 1 ed. Kitapçılık A, editor. Ankara: Atlas Kitapçılık. 2005.
10. Türker M, Yücetaş Ş. Ağız, diş, çene hastalıkları ve cerrahisi. 3 ed. Ankara: Atlas Kitapçılık. 2008.
11. Nair DR, Pruthy R, Pawar U, Chaturvedi P. Oral cancer: Premalignant conditions and screening--an update. *J Cancer Res Ther* 2012; 8 Suppl 1: S57-66.
12. Patton LL, Epstein JB, Kerr AR. Adjunctive techniques for oral cancer examination and lesion diagnosis: a systematic review of the literature. *J Am Dent Assoc*. 2008; 139(7): 896-905; quiz 93-4.
13. Su WW, Yen AM, Chiu SY, Chen TH. A community-based RCT for oral cancer screening with toluidine blue. *J Dent Res* 2010; 89(9): 933-7.
14. Kao SY, Chu YW, Chen YW, Chang KW, Liu TY. Detection and screening of oral cancer and precancerous lesions. *J Chin Med Assoc* 2009; 72(5): 227-33.
15. Mashberg A, Feldman LJ. Clinical criteria for identifying early oral and oropharyngeal carcinoma: erythroplasia revisited. *Am J Surg* 1988; 156(4): 273-5.
16. Scully C, Bagan JV, Hopper C, Epstein JB. Oral cancer: current and future diagnostic techniques. *Am J Dent* 2008; 21(4): 199-209.
17. Messadi DV. Diagnostic aids for detection of oral precancerous conditions. *Int J Oral Sci* 2013; 5(2): 59-65.
18. Epstein JB, Guneri P. The adjunctive role of toluidine blue in detection of oral premalignant and malignant lesions. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 17(2): 79-87.
19. Awan K, Yang Y, Morgan P, Warnakulasuriya S. Utility of toluidine blue as a diagnostic adjunct in the detection of potentially malignant disorders of the oral cavity--a clinical and histological assessment. *Oral Dis* 2012; 18(8): 728-33.
20. Cancela-Rodriguez P, Cerero-Lapiedra R, Esparza-Gomez G, Llamas-Martinez S, Warnakulasuriya S. The use of toluidine blue in the detection of pre-malignant

- and malignant oral lesions. *J Oral Pathol Med* 2011; 40(4): 300-4.
21. Mehrotra R, Hullmann M, Smeets R, Reichert TE, Driemel O. Oral cytology revisited. *J Oral Pathol Med* 2009; 38(2): 161-6.
  22. Rethman MP, Carpenter W, Cohen EE, Epstein J, Evans CA, Flaitz CM, Graham FJ, Hujoel PP, Kalmar JR, Koch WM, Lambert PM, Lingen MW, Oettmeier BW, Jr., Patton LL, Perkins D, Reid BC, Sciubba JJ, Tomar SL, Wyatt AD, Jr., Aravamudhan K, Frantsve-Hawley J, Cleveland JL, Meyer DM. Evidence-based clinical recommendations regarding screening for oral squamous cell carcinomas. *J Am Dent Assoc* 2010; 141(5): 509-20.
  23. Trullenque-Eriksson A, Munoz-Corcuera M, Campo-Trapero J, Cano-Sanchez J, Bascones-Martinez A. Analysis of new diagnostic methods in suspicious lesions of the oral mucosa. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009; 14(5): E210-6.
  24. Seijas-Naya F, Garcia-Carnicero T, Gandara-Vila P, Couso-Folgueiras E, Perez-Sayans M, Gandara-Vila R, Garcia-Garcia A, Gandara-Rey JM. Applications of OralCDx(R) methodology in the diagnosis of oral leukoplakia. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012; 17(1): e5-9.
  25. Bhoopathi V, Mascarenhas AK. Effectiveness of oral surgeons compared with OralCDx brush biopsy in diagnosing oral dysplastic lesions. *J Oral Maxillofac Surg* 2011; 69(2): 428-31.
  26. Huber MA, Bsoul SA, Terezhalmay GT. Acetic acid wash and chemiluminescent illumination as an adjunct to conventional oral soft tissue examination for the detection of dysplasia: a pilot study. *Quintessence Int* 2004; 35(5): 378-84.
  27. Kerr AR, Sirois DA, Epstein JB. Clinical evaluation of chemiluminescent lighting: an adjunct for oral mucosal examinations. *J Clin Dent* 2006; 17(3): 59-63.
  28. Epstein JB, Gorsky M, Lonky S, Silverman S, Jr., Epstein JD, Bride M. The efficacy of oral lumenoscopy (ViziLite) in visualizing oral mucosal lesions. *Spec Care in Dentist* 2006; 26(4): 171-4.
  29. McIntosh L, McCullough MJ, Farah CS. The assessment of diffused light illumination and acetic acid rinse (Microlux/DL) in the visualisation of oral mucosal lesions. *Oral Oncol* 2009; 45(12): e227-31.
  30. Sharma N, Mubeen. Non -invasive diagnostic tools in early detection of oral epithelial dysplasia. *J Clin Exp Dent* 2011; 3(3): 184-8.
  31. Mehrotra R, Singh M, Thomas S, Nair P, Pandya S, Nigam NS, Shukla P. A cross-sectional study evaluating chemiluminescence and autofluorescence in the detection of clinically innocuous precancerous and cancerous oral lesions. *J Am Dent Assoc* 2010; 141(2): 151-6.
  32. Awan KH, Morgan PR, Warnakulasuriya S. Utility of chemiluminescence (ViziLite) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. *J Oral Pathol Med* 2011; 40(7): 541-4.
  33. Lingen MW, Kalmar JR, Karrison T, Speight PM. Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer. *Oral Oncol* 2008; 44(1): 10-22.
  34. Vigneswaran N, Koh S, Gillenwater A. Incidental detection of an occult oral malignancy with autofluorescence imaging: a case report. *Head Neck Oncol* 2009; 1:37.
  35. Balevi B. Evidence-based decision making: should the general dentist adopt the use of the VELscope for routine screening for oral cancer? *J Can Dent Assoc* 2007; 73(7): 603-6.
  36. Lane PM, Gilhuly T, Whitehead P, Zeng H, Poh CF, Ng S, Williams PM, Zhang L, Rosin MP, MacAulay CE. Simple device for the direct visualization of oral-cavity tissue fluorescence. *J Biomed Opt* 2006; 11(2): 024006.
  37. Awan KH, Morgan PR, Warnakulasuriya S. Evaluation of an autofluorescence based imaging system (VELscope) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. *Oral Oncol* 2011; 47(4): 274-7.
  38. Kois JC, Truelove E. Detecting oral cancer: a new technique and case reports. *Dent Today* 2006; 25(10): 94, 6-7.
  39. Roblyer D, Kurachi C, Stepanek V, Williams MD, El-Naggar AK, Lee JJ, Gillenwater AM, Richards-Kortum R. Objective detection and delineation of oral neoplasia using autofluorescence imaging. *Cancer Prev Res (Phila)* 2009; 2(5): 423-31.
  40. Mendes SF, de Oliveira Ramos G, Rivero ER, Modolo F, Grando LJ, Meurer MI. Techniques for precancerous lesion diagnosis. *J Oncol* 2011; 2011: 326094.
  41. Folkman J, Watson K, Ingber D, Hanahan D. Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. *Nature* 1989; 339(6219): 58-61.
  42. Schwarz RA, Gao W, Redden Weber C, Kurachi C, Lee JJ, El-Naggar AK, Richards-Kortum R, Gillenwater AM. Noninvasive evaluation of oral lesions using depth-sensitive optical spectroscopy. *Cancer* 2009; 115(8): 1669-79.
  43. Lane P, Follen M, MacAulay C. Has fluorescence spectroscopy come of age? A case series of oral precancers and cancers using white light, fluorescent light at 405 nm, and reflected light at 545 nm using the Trimira Identafi 3000. *Gend Med* 2012; 9(1 Suppl): S25-35.
  44. Forde MD, Koka S, Eckert SE, Carr AB, Wong DT. Systemic assessments utilizing saliva: part 1 general considerations and current assessments. *Int J Prosthodont* 2006; 19(1): 43-52.
  45. Pesce MA, Spitalnik SL. Saliva and the clinical pathology laboratory. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1098: 192-9.
  46. Li Y, St John MA, Zhou X, Kim Y, Sinha U, Jordan RC, Eisele D, Abemayor E, Elashoff D, Park NH, Wong DT. Salivary transcriptome diagnostics for oral cancer detection. *Clin C Res* 2004; 10(24): 8442-50.
  47. Wong DT. Towards a simple, saliva-based test for the detection of oral cancer 'oral fluid (saliva), which is the mirror of the body, is a perfect medium to be explored for health and disease surveillance'. *Expert Rev Mol Diagn* 2006; 6(3): 267-72.
  48. Wong DT. Salivary diagnostics powered by nanotechnologies, proteomics and genomics. *J Am Dent Assoc* 2006; 137(3): 313-21.
  49. Yang Y, Li YX, Yang X, Jiang L, Zhou ZJ, Zhu YQ. Progress risk assessment of oral premalignant lesions with saliva miRNA analysis. *BMC Cancer* 2013; 13: 129.
  50. Ayinampudi BK, Narsimhan M. Salivary copper and zinc levels in oral pre-malignant and malignant lesions. *J Oral Maxillofac Pathol* 2012; 16(2): 178-82.

**Sorumlu Yazar:****Fahrettin KALABALIK**

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Diş Hekimliği  
Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim  
Dalı, İzmir, Türkiye.

Tel: +90.232.325 4040- 2352, GSM: 0505 218 29 35

E-mail: kalabalikfahrettin@hotmail.com