

# Ağızda Görülen Epitelyal Displazi ve Skuamöz Hücreli Karsinom Vakalarının Değerlendirilmesi: Vaka Serisi

## Evaluation of Epithelial Dysplasia and Squamous Cell Carcinoma Cases in the Mouth: Case Series

<sup>id</sup> Hande SAĞLAM<sup>a</sup>, <sup>id</sup> Fatma AKKOCA KAPLAN<sup>a</sup>, <sup>id</sup> İbrahim Şevki BAYRAKDAR<sup>b</sup>,  
<sup>id</sup> Mustafa Fuat AÇIKALIN<sup>c</sup>, <sup>id</sup> Zeynep ÖZGÜL<sup>d</sup>, <sup>id</sup> Esin ŞENSOY<sup>d</sup>, <sup>id</sup> Büşra HAYIT<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi ABD, Eskişehir, TÜRKİYE

<sup>b</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi ABD, Eskişehir, TÜRKİYE

<sup>c</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji ABD, Eskişehir, TÜRKİYE

<sup>d</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji ABD, Eskişehir, TÜRKİYE

**ÖZET** Skuamöz hücreli karsinom, skuamöz epitelden kaynaklanır ve tüm oral kavite karsinomlarının %90'dan fazlasını oluşturmaktadır. Oral kavite kanserlerinin etiolojisinde kötü ağız hijyeni, sigara ve alkol tüketimi büyük rol oynar. Bu çalışmanın amacı, kliniğimize uzun süredir geçmeyen ağız yaraları nedeniyle başvuran 4 hastanın teşhis sürecini sunmaktır. Klinik muayene ve biyopsi işlemlerinden önce tüm hastalardan veya yasal vasilerinden yazılı aydınlatılmış onam alındı. Sonrasında hastaların ağız lezyonları toluidin mavisiyle boyandı, fırça ve punch biyopsisi alındı. Biyopsi materyalleri, histopatolojik değerlendirme için tıbbi patoloji anabilim dalına gönderildi ve sonucunda olgulara farklı derecelerde epitelyal displazi ve oral skuamöz hücreli karsinoma tanıları koyuldu. Anamnezin değerlendirilmesi ve klinik muayene erken evre lezyonların teşhisinde oldukça önemlidir. Diş hekimleri bu tip lezyonların teşhisinde önemli rol oynamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Ağız neoplazileri; biyopsi; skuamöz hücreli karsinom

**ABSTRACT** Squamous cell carcinoma originates from the squamous epithelium and accounts for more than 90% of all oral cavity carcinomas. Poor oral hygiene, smoking and alcohol consumption play a major role in the etiology of oral cavity cancers. The aim of this study is to present the diagnosis process of four patients who applied to our clinic for long-term mouth sores. Written informed consent was obtained from all patients or their legal guardians prior to clinical examination and biopsy procedures. Afterwards, mouth lesions of the patients were stained with toluidine blue, brush and punch biopsy were taken. Biopsy materials were sent to the Department of Medical Pathology for histopathological evaluation, and the cases were diagnosed with different degrees of epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma. Evaluation of anamnesis findings and clinical examination are very important in the diagnosis of early-stage lesions. Dentists play an important role in the diagnosis of such lesions.

**Keywords:** Biopsy; mouth neoplasms; squamous cell carcinoma

Oral skuamöz hücreli karsinom, dünya çapında her yıl bildirilen 300.000'den fazla yeni olgu ile baş ve boyun bölgesinin (melanom hariç) en yaygın malignitesidir.<sup>1</sup> Bununla birlikte Dünya Sağlık Örgütüne göre mortalite riski en yüksek 8 kanser türü içerisinde yer almaktadır.<sup>2</sup>

Tanı ve tedavide yaşanan gelişmelere rağmen lokal nüksün yüksek olması nedeniyle morbidite ve

mortalite oranı oldukça yüksektir.<sup>3,4</sup> Etiyolojisinde siroz, ultraviyole ışığı, kronik travmalar, kötü ağız hijyeni, virüsler, alkol tüketimi ve tütün kullanımı önemli rol oynar.<sup>5-11</sup>

Ağız kanserleri, genellikle küçük lezyonlar şeklinde ve asemptomatik olarak başlar. Bazı olgularda, parestezi ve şişlik gibi belirtiler gösterebilir. Çoğunlukla mukozada gelişmekle birlikte karsinom bu böl-

**Correspondence:** Hande SAĞLAM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi ABD, Eskişehir, TÜRKİYE/TURKEY

**E-mail:** hande\_hegs@hotmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences.

**Received:** 15 Apr 2020

**Received in revised form:** 05 Jun 2020

**Accepted:** 08 Jun 2020

**Available online:** 03 Feb 2021

2146-8966 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

gelerden, bölgesel lenf nodlarına ve/veya uzak organlara yayılım gösterebilir. Metastaz submandibular ve submental lenf nodülleri ile olmaktadır. Ağız kanserleri, görüldüğü bölgeye göre sert damak, dil, yumuşak damak, gingiva, retromolar bölge ve ağız tabanı olarak gruplandırılabilir.<sup>12</sup> En çok etkilenen bölgeler; dil, alt dudak ve ağız tabanı olmasına rağmen bu tip karsinomlar ağızda herhangi bir yerde oluşabilir. Karsinomun bu bölgelerden, bölgesel lenf nodlarına ve/veya uzak organlara yayılım gösterebilir.<sup>1</sup>

Farklı anatomik bölgelerde değişen vasküler ve lenfatik ağlar, oral skuamöz hücreli karsinomda prognozu etkiler. Massano ve ark. ağız tabanındaki bir lezyonun, dil ile kıyaslandığında daha yüksek metastatik özellikleri olduğu bildirilmiştir.<sup>3</sup> Leite ve Koifman yaptıkları çalışmada, dil karsinomu olan hastalarda, dudakta gelişen karsinoma göre daha yüksek mortallite oranı tespit etmiştir.<sup>13</sup>

Oral skuamöz hücreli karsinomlu hastalarda, sağkalım oranı yaklaşık %50-60 olup, bu durum hastanın yaşam tarzı, hangi evrede tanı koyulduğu ve kanserin lokalizasyonu gibi faktörlere bağlıdır.<sup>14</sup>

Diş hekimlerinin, ağız kanserlerinin erken teşhisindeki rolü önemlidir. İntraoral ve ekstraoral muayene detaylı biçimde yapılmalıdır. Premalign lezyonların saptanmasında en etkili yol kapsamlı oral mukoza muayenesidir.<sup>15</sup> Oral mukoza muayenesinde ve epitelyal değişikliklerin belirlenmesinde en sık kullanılan yöntemler görsel muayene ile palpasyondur. Ancak premalign ve malign lezyonların klinik olarak benzer görünümü, benign lezyonlardan ayırt edilmesinde zorluklarla karşılaşmaktadır. Bu nedenle premalign ve malign lezyonların teşhisinde yardımcı teknikler geliştirilmiştir.<sup>16</sup>

Toluidin mavisi, son yıllarda potansiyel olarak benign veya malign lezyonların saptanmasında yardımcı bir teknik olarak kullanılmaktadır. Uygulaması kolay, noninvaziv, ucuz ve zaman almayan bir tekniktir.<sup>17</sup> Toluidin mavisi, metakromatik bir boyadır ve deoksiribonükleik asite bağlanır. Şüpheli bir lezyona 30 sn uygulandığında, invaziv kanser veya karsinoma in situ alanların belirlenmesine yardımcı eder. Boyanın doku üzerindeki retansiyonu

tümör süpresör gen kaybı ile ilişkilidir. Tümör süpresör gen kaybı ise displastik lezyonların malign transformasyonunun tahmin edilmesinde kullanılan bir yöntemdir.<sup>15</sup>

Bir prekanseröz lezyonun, malign transformasyon riskini belirlemedeki en güvenilir veri histopatolojik olarak epitelde izlenen displazi derecesidir.<sup>17</sup> Displastik değişiklikler; nükleer hiperkromazi, pleomorfizm, nükleositoplazmik oranda ve mitotik aktivitede artış olarak gözlenmektedir.<sup>18</sup> Epitelyal displazi hafif, orta, şiddetli veya in situ karsinom olarak ifade edilir. Hafif dereceli epitelyal displazinin, yüksek dereceli epitelyal displaziye göre prognozu oldukça iyidir. Yüksek dereceli epitelyal displazi ise tedavi edilmediği takdirde sıklıkla skuamöz hücreli karsinomaya ilerler.<sup>19</sup>

Biyopsi prekanseröz lezyonların tanısında, altın standart olarak kabul edilmektedir.<sup>15</sup> Eksizyonel, insizyonel, ince iğne aspirasyonu ve punch doku biyopsisi sık tercih edilen yöntemlerdir.<sup>20</sup>

Diş hekimleri, oral bölgede iyileşmeyen lezyonları mutlaka malignite açısından değerlendirmelidir ve biyopsi istemelidir.<sup>21</sup>

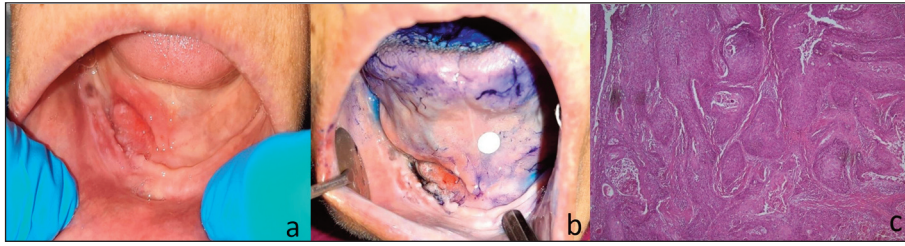
Bu çalışmada, çeşitli şikâyetler ile kliniğimize başvuran 4 hastanın skuamöz hücreli karsinom tanısına uzanan teşhis süreçleri sunulmuştur.

## OLGU SUNUMULARI

İşlemler öncesi hastalardan bilgilendirilmiş olur alınmıştır.

### OLGU 1

Altmış sekiz yaşında kadın hasta, sağ taraf dil altındaki 6 aydır geçmeyen ağrılı yara için kliniğimize başvurdu. Hastanın tıbbi anamnezinde osteoporoz bulunduğu, alkol ve sigara kullanmadığı öğrenildi. Klinik olarak sağ dil altı bölgesinde ve alveolar mukoza bölgesinde hipertrofik lezyon alanı gözlemlendi (**Resim 1a,1b**). Hastadan alınan panoramik radyografide, ilgili alan ve çevre kemik dokusunda lezyon alanı izlenemedi. Yayımlarda kanamalı bir zeminde hiperkromatik, iri, pleomorfik nükleusa sahip, atipik skuamöz epitel hücreleri izlenmiştir (**Resim 1c**). Tıbbi patoloji anabilim dalında, in situ skuamöz hücreli karsinom tanısı koyulmuştur.



**RESİM 1:** a: Sağ dil altı bölgesinde ve alveolar mukoza bölgesinde hipertrofik lezyon alanının klinik görünümü. b: Lezyonun boyama işlemi sonrası görünümü. c: Anastomozlaşan skuamöz epitel hücre adalarından oluşan tümöral infiltrasyon (H&E x100).

## OLGU 2

Yetmiş üç yaşında kadın hasta, 3 aydır var olan ağız içindeki ağrılı ve sert kitleden şikâyetçi olarak kliniğimize başvurdu. Hastanın tıbbi anamnezinde mitral darlığı, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı başlangıcı ve hipertansiyonu olduğu öğrenildi. Mitral darlığına, üfürüm ya da yetmezlik eşlik etmediği için profilaksiye ihtiyaç görülmedi. Hasta alkol ve sigara kullanmamaktadır. Klinik olarak, sol mandibula kret ve alveolar mukoza bölgesinde ülserovegetan kitle izlendi (**Resim 2a**). Hastadan alınan panoramik radyografide, ilgili alan ve çevre kemik dokusunda lezyon alanı izlenemedi. Histopatolojik görüntü Resim 2b'de gösterildi. Yaymalarda, skuamöz epitel hücreleri ve inflamatuvar hücreler izlendi. Epitel hücrelerinin az bir kısmında hafif nükleer irileşme ve hiperkromazi izlendi. Tıbbi patoloji anabilim dalında, iyi orta derecede diferansiye skuamöz hücreli karsinom tanısı koyulmuştur.

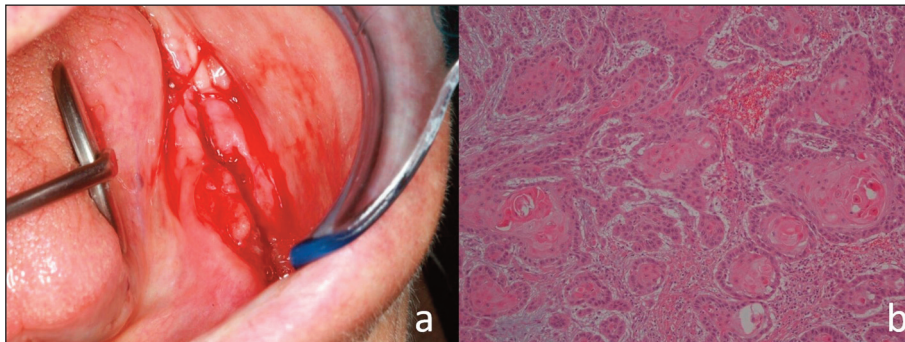
## OLGU 3

Elli sekiz yaşında kadın hasta, dilinin yan tarafında 2 yıldan uzun süren, ağrılı yaradan şikâyetçi olarak kli-

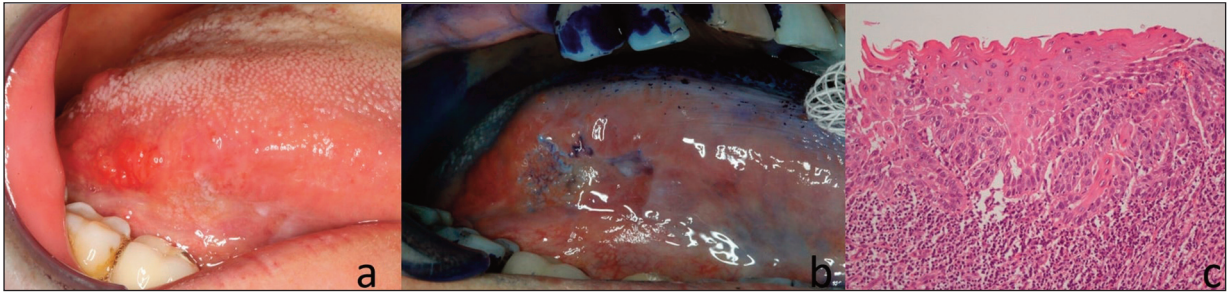
niğimize başvurdu. Hastadan alınan sistemik anamnezde, hipertansiyon, aritmi, nontoksik guatr, rozeola infantum ve tinnitus hastalıkları olduğu öğrenildi. Hasta alkol ve sigara kullanmamaktaydı. Klinik olarak dilin sağ lateral tarafında, granüler görümlü beyaz lezyon alanı izlendi (**Resim 3a, 3b**). Hastadan alınan panoramik radyografide, ilgili alan ve çevre kemik dokusunda lezyon alanı izlenemedi. Yaymalarda, çok miktarda skuamöz epitel hücreleri ve az miktarda inflamatuvar hücre izlendi. Az sayıda skuamöz epitel hücrelerinde hafif nükleer irileşme, hiperkromazi izlendi (**Resim 3c**). Tıbbi patoloji anabilim dalında, skuamöz örtü epitelinde orta derecede displazi tanısı koyulmuştur.

## OLGU 4

Altmış beş yaşında kadın hasta, yanakta uzun süredir devam eden yara sebebiyle kliniğimize başvurdu. Hastadan alınan tıbbi anamnezde, hipertansiyonu olduğu öğrenildi. Hasta alkol ve sigara kullanmamaktaydı. Klinik olarak yanak mukozasında, içerisinde eritem ve ülser alanlar barındıran hiperplastik granüler lezyon alanı gözlemlendi. (**Resim 4a, 4b**). Hasta-



**RESİM 2:** a: Sol mandibula kret ve alveolar mukoza bölgesinde ülserovegetan kitle. b: Keratin inci formasyonları içeren iyi diferansiye skuamöz hücreli karsinom (H&E x200).



**RESİM 3:** a: Dilin sağ lateral tarafında, granüler görümlü beyaz lezyon alanıyla birlikte eroziv alan. b: Lezyonun boyama işlemi sonrası görünümü. c: Likenoid özellikler gösteren orta derecede displazi (H&E x200).



**RESİM 4:** a: Yanak mukozasında, içinde eritem ve ülser alan barındıran hiperplastik granüler lezyon alanı. b: Lezyonun boyama işlemi sonrası görünümü. c: Skuamöz hücreli karsinoma ait infiltratif tümör adaları arasında belirgin iltihabi hücre infiltrasyonu (H&E x200).

dan alınan panoramik radyografide, ilgili alan ve çevre kemik dokusunda lezyon alanı izlenemedi. Yaymalarda, tek tek ve gruplar hâlinde skuamöz epitel hücreler izlendi. Epitel hücrelerinin bir kısmında nükleer hiperkromazi, pleomorfizm ve nükleositoloplazmik oranda artış görüldü (Resim 4c). Histopatolojik inceleme sonucunda, skuamöz intraepitelyal lezyon tanısı koyulmuştur.

Çalışmamızda ilgili lezyon alanları 2'nci olgu dışında, öncelikle toluidin mavisıyla boyandı. Boyama uygulamasının 1'inci adımında hastaya sırasıyla 20 sn su, 20 sn %1'lik asetik asid, %1'lik toluidin mavisi ile çalkalama işlemi yaptırıldı. Sonrasında, mekanik olarak tutunan boyanın uzaklaşması için sırasıyla %1'lik asetik asid ve su ile çalkalama yaptırıldı.

Toluidin mavisi ile boyama sonrasında yorum renge dayanmaktadır. Koyu mavi olarak izlenen bölgeler, displazi şüphesi barındıran alanlar olarak belirlemektir. Açık mavi olarak, boyanan veya hiç boyanmayan alanlar ise şüphe içermeyen alanlar olarak yorumlanmaktadır. Bu çalışmada, toluidin mavi-

siyle boyama yapmanın asıl amacı şüpheli bölgeyi ve biyopsi alacağımız alanı belirlemektir.

Boyama işlemi sonrasında tüm olgularımızda, lezyon alanından fırça biyopsisi alındı. Minyatür fırça kullanılarak yapılan bu işlemde, fırça mukozadaki şüpheli bölgeye döndürülerek hafifçe sokuldu. Sonrasında ters yönde geri döndürülerek çıkarıldı. Fırçaya tutunan hücreler bir lama yayıldı. Lamdaki vital hücreler fikse edildikten sonra mikroskopta değerlendirildi.

Fırça biyopsisinin ardından, ilgili bölgelere lokal anestezi sonrası 5,0 mm'lik punch ile punch biyopsisi alındı. Punch biyopsisi alınırken, yuvarlak uçlu alet yavaşça mukozaya bastırıldı ve döndürüldü. Ardından bistüri ve doku forsepsi yardımıyla biyopsi örneği çıkarıldı. Materyaller formalin solüsyonunda fikse edildikten sonra, tıbbi patoloji anabilim dalına gönderildi.

## TARTIŞMA

Ağız kanserlerinin %95'ini skuamöz hücreli kanser oluşturur. Ağız kanserleri görülme sıklığı açısından

değerlendirildiğinde, erkeklerde 6. kadınlarda 12. sıradadır bildirilmektedir.<sup>22</sup>

Skvamöz hücreli kanser 40 yaş sonrası erkeklerde daha sıklıkla rastlanmaktadır.<sup>12</sup> Çalışmamızdaki hastalarımızın 4'ü de kadındır.

Bu karsinomun etiopatogenezi tütün ve alkol kullanımı, ultraviyole ışınlar, human papilloma virüsü, sifiliz, kimyasal ürünler ile uzun süreli çalışma, kötü ağız hijyeni, meyve-sebzeden fakir diyet, besinlerdeki uygunsuz katkı maddeleri, immüno-supresifler ile kötü yapılmış protetik uygulamaların etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>6-11,23-28</sup> Çalışmamızda sunulan hastalarımızda, oral kanser için önemli risk faktörü olarak gösterilen sigara ve alkol kullanımı mevcut değildi. Bu bağlamda, oral kanserin multi-faktöriyel bir etiolojiye sahip olduğunu söylemek mümkündür. Tütün ve alkol dışındaki etiolojik faktörlerin daha fazla etkili olduğu düşünülmektedir.

Lezyonlar klinik olarak farklı görünümlere sahiptir. Kırmızı veya beyaz renkte izlenebilirler. Ayrıca papiller, hipertrofik, verrüköz veya ülseratif formlarda olabilirler. Oral kanserlerin yaklaşık olarak 1/3 ağız tabanında oluşmaktadır. Dilde görülen lezyonlar ise özellikle dilin posterolateral ve ventral yüzeylerinde izlenmektedir.<sup>29-32</sup> Çalışmamızda sunulan hastalarımızda görülen lezyonlar, klinik ve lokalizasyon olarak birbirinden farklı olmakla birlikte dilin posterolaterali, ağız tabanı ve yanakta izlendi.

Olgu raporumuzda, kliniğimize başvuran 4 hastanın skuamöz hücreli karsinom tanısına uzanan teşhis süreçleri sunulmuştur. Geleneksel yöntemler kullanarak, bir lezyonun erken teşhisi her zaman çok kolay olmamaktadır. Bu yüzden oral premalign ve malign lezyonların erken teşhisi için birçok metot geliştirilmiştir.<sup>15</sup>

Oral kanserin tespiti için tanısal bir yardımcı olarak, toluidin mavisinin kullanımı uzun yıllar boyunca çalışmalarda değerlendirilmiştir.<sup>33,34</sup> 1989 yılına kadar mevcut verilere dayanarak, oral skuamöz hücreli karsinomları tanımlamak için kullanılan toluidin mavisinin etkinliğini değerlendiren bir metaanalizde duyarlılık düzeyi %93-97 arasında, özgüllük düzeyi ise %73-92 arasında bulundu.<sup>35</sup> Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, toluidin mavisi ile boyamada ağız

kanserinin saptanmasındaki duyarlılık oranının %78-100 arasında değiştiği ancak özgüllüğün %31-100 arasında olduğu belirtilmektedir.<sup>35</sup> Mevcut kanıtların analizi sonucunda, toluidin mavisiyle boyamada duyarlılığının karsinom tespitinde, displazi tespitinden daha yüksek olduğu görülmüştür.<sup>35,36</sup> Çalışmamızda, ilgili lezyon alanları öncelikle toluidin mavisi ile boyanmış ve biyopsi alacağımız bölge buna göre belirlenmiştir.

Çalışmamızda toluidin mavisi ile boyama sonrasında, olgularımızın ilgili lezyon alanından fırça biyopsisi alındı. Fırça biyopsisi, konvansiyonel sitolojinin aksine epitelin tüm katlarından örnek alınmasını sağlar ve konvansiyonel sitolojiye göre %90 daha spesifiktir.<sup>15</sup>

Uygun bir biyopsi elde etmek için 3 anahtar faktör; biyopsi bölgesinin seçimi, kullanılan prosedürler ve biyopsi örneğinin uygun şekilde saklanmasıdır.<sup>19</sup> Malignitesinden şüphelenilen bir lezyondan kesin tanı için mutlaka biyopsi alınmalıdır. Potansiyel olarak malign ve premalign oral lezyonların doğru teşhisi, biyopsi kalitesine, yeterli klinik bilgilere ve biyopsi sonuçlarının doğru yorumlanmasına bağlıdır. Eksizyonel biyopside, doku artefaktlardan kaçınmak için kullanılan cerrahi aletlerin seçimi konusunda tartışmalar vardır. Punch biyopsi için bazı faydalar ortaya konulmuştur.<sup>35</sup> Punch biyopsisi, hızlı ve basit bir teknik olması nedeniyle popüler hâle gelmiştir. Geleneksel insizyonel biyopsiye göre doku iyileşmesi daha kolay olur.<sup>37</sup>

Oral lezyonların teşhisinde, eksfoliyatif sitoloji ağrısız, zararsız, noninvaziv hasta tarafından kolay tolere edilebilen, hızlı ve basit bir yöntemdir.<sup>19,38</sup> Eksizyonel biyopsi ise teorik olarak üstündür çünkü tüm klinik anormal bölgenin histopatolojik incelemesini yapmak mümkündür. Ancak eksizyonel biyopsi, malign lezyonların tedavisinde eksikliklere sebep olabilir. Ayrıca benign lezyonlara da gerekmeyecek boyutlarda işlem yapılma ihtimali söz konusudur.<sup>35</sup> İnsizyonel biyopside de olumsuz durumlarla karşılaşılabilir. Tümör hücrelerinin, lenfatik ve vasküler kanallar boyunca yayılma riski vardır.<sup>39</sup>

Diş hekimleri, hastaların oral bölgesindeki premalign ve malign lezyonların erken tespitinde en fazla sorumluluğa sahip hekim grubunu oluştururlar. Sebebi

anlaşılamayan ve uzun süre devam eden ülsere lezyonlar, ağrısız şişlikler mutlaka takip edilmelidir. Enfeksiyöz etkenler ve irritasyon faktörleri ortadan kaldırılmalıdır. Buna rağmen 2 hafta boyunca geçmeyen ağız lezyonları malignite açısından değerlendirilmelidir. Bununla birlikte hastaların düzenli olarak diş hekimlerine gitmesi, erken teşhis ihtimalini artırır.

Tüm hastalar, özellikle de yüksek risk grubundaki hastalar oral kanser açısından detaylı bir şekilde muayene edilmelidir. Hastalar risk faktörleri konusunda (sigara, alkol kullanımı) uyarılmalıdır. Ayrıca diş hekimleri, oral kanserler ile ilgili yapılan çalışmalarını düzenli olarak takip ederek yeni teşhis yöntemlerini bilmelidir.

### Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi

bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** İbrahim Şevki Bayraktar; **Tasarım:** İbrahim Şevki Bayraktar, Mustafa Fuat Açıklan; **Denetleme/Danışmanlık:** İbrahim Şevki Bayraktar, Mustafa Fuat Açıklan; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** İbrahim Şevki Bayraktar, Mustafa Fuat Açıklan, Hande Sağlam, Fatma Akkoca Kaplan; **Analiz ve/veya Yorum:** Mustafa Fuat Açıklan, Esin Şensoy, Büşra Hayıt, Zeynep Özgül; **Kaynak Taraması:** Hande Sağlam, Fatma Akkoca Kaplan; **Makalenin Yazımı:** Hande Sağlam, Fatma Akkoca Kaplan; **Eleştirel İnceleme:** İbrahim Şevki Bayraktar; **Malzemeler:** Mustafa Fuat Açıklan.

## KAYNAKLAR

- Rivera C, Oliveira AK, Costa RAP, De Rossi T, Paes Leme AF. Prognostic biomarkers in oral squamous cell carcinoma: A systematic review. *Oral Oncol.* 2017;72:38-47. [Crossref] [PubMed]
- Jones JS. Life in the 21st century-a vision for all. *S Afr Med J.* 1998;88(6):674. [PubMed]
- Massano J, Regateiro FS, Januário G, Ferreira A. Oral squamous cell carcinoma: review of prognostic and predictive factors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102(1):67-76. [Crossref] [PubMed]
- Feller LL, Khammissa RR, Kramer BB, Lemmer JJ. Oral squamous cell carcinoma in relation to field precancerisation: pathobiology. *Cancer Cell Int.* 2013;13(1):31. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Haksever M. Oral kavite kanserlerinde evreleme, prognostik faktörler ve evreleme sistemi üzerine değerlendirmeler [Staging, Prognostic Factors in Oral Cavity Cancers and Evaluation of Staging System]. *Kocatepe Tıp Dergisi.* 2013;14(2):109-17. [Link]
- Andre K, Schraub S, Mercier M, Bontemps P. Role of alcohol and tobacco in the aetiology of head and neck cancer: a case-control study in the Doubs region of France. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1995;31B(5):301-9. [Crossref] [PubMed]
- Castellsagué X, Quintana MJ, Martínez MC, Nieto A, Sánchez MJ, Juan A, et al. The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. *Int J Cancer.* 2004;108(5):741-9. [Crossref] [PubMed]
- Chen PC, Kuo C, Pan CC, Chou MY. Risk of oral cancer associated with human papillomavirus infection, betel quid chewing, and cigarette smoking in Taiwan--an integrated molecular and epidemiological study of 58 cases. *J Oral Pathol Med.* 2002;31(6):317-22. [Crossref] [PubMed]
- da Silva CE, da Silva ID, Cerri A, Weckx LL. Prevalence of human papillomavirus in squamous cell carcinoma of the tongue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;104(4):497-500. [Crossref] [PubMed]
- Figuro Ruiz E, Carretero Peláez MA, Cerero Lapiedra R, Esparza Gómez G, Moreno López LA. Effects of the consumption of alcohol in the oral cavity: relationship with oral cancer. *Med Oral.* 2004;9(1):14-23. English, Spanish. [PubMed]
- Gillison ML. Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. *Head Neck.* 2007;29(8):779-92. [Crossref] [PubMed]
- Akmansoy BP, Şakir MD, Pekiner FN, Alatlı C. Oral skuamöz hücreli karsinom: 3 olgu sunumu ve literatür derlemesi [Oral squamous cell carcinoma: 3 case report and review of literature]. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi.* 2018;28(2):239-44. [Crossref]
- Leite IC, Koifman S. Survival analysis in a sample of oral cancer patients at a reference hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Oral Oncol.* 1998;34(5):347-52. [Crossref] [PubMed]
- Ahmadian E, Dizaj SM, Sharifi S, Shahi S. The potential of nanomaterials in theranostics of oral squamous cell carcinoma: Recent progress. *TrAC Trends in Analytical Chemistry.* 2019. [Crossref]
- Yıldırım B, Şengüven B, Barış E, Gültekin Se. Potansiyel Malign Bozukluklar ve Ağız Kanseri Şüphesi Bulunan Lezyonlara Yaklaşım Ve Diş Hekimlerinin Erken Tanıdaki Rolü [Approach To Potentially Malignant Disorders And Suspicious Lesions For Oral Cancer And The Role Of Dentists In Early Diagnosis]. *ADO Klinik Bilimleri Dergisi.* 2011;5(2):881-6 [Link]
- Sadık E, Alkurt MT. Oral mukozanın şüpheli lezyonlarının teşhisinde kullanılan yardımcı yöntemler [Adjunctive techniques for examination of suspicious lesions of oral mucosa]. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi.* 2012;29(3):201-8. [Link]
- Vijayakumar V, Reghunathan D, Edacherian B, Mukundan A. Role of Toluidine Blue Staining in Suspicious Lesions of Oral Cavity and Oropharynx. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;71(Suppl 1):142-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]

18. Pereira NDS, Pinheiro TN. Histomorphometric Comparative Analysis between Oral Dysplastic Potentially Malignant Disorders and Oral Squamous Cell Carcinoma. *Eur J Dent*. 2019;13(1):1-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
19. Poh CF, Ng S, Berean KW, Williams PM, Rosin MP, Zhang L. Biopsy and histopathologic diagnosis of oral premalignant and malignant lesions. *J Can Dent Assoc*. 2008;74(3):283-8. [[PubMed](#)]
20. Sciubba JJ. Oral cancer and its detection. History-taking and the diagnostic phase of management. *J Am Dent Assoc*. 2001;132 Suppl:12S-18S. Erratum in: *J Am Dent Assoc* 2002;133(4):422. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Özateş Z, Koç N, Ölmez D, Altun S, Doğan ÖB, İriağaç Ş. Oral skuamoz hücreli karsinoma: 5 Olgu sunumu [Oral squamous cell carcinoma: 5 Case reports]. *Selcuk Dental Journal*.2019;6(4):112-8.
22. Günhan Ö. Oral ve Maksillofasiyal Patoloji. 1. Baskı. Ankara: Atlas Kitapçılık Tic. Ltd Şti; 2001.
23. Lissowska J, Pilarska A, Pilarski P, Samolczyk-Wanyura D, Piekarczyk J, Bardin-Mikollajczak A, et al. Smoking, alcohol, diet, dentition and sexual practices in the epidemiology of oral cancer in Poland. *Eur J Cancer Prev*. 2003;12(1):25-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Velly AM, Franco EL, Schlecht N, Pintos J, Kowalski LP, Oliveira BV, et al. Relationship between dental factors and risk of upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol*. 1998;34(4):284-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Flaitz CM, Nichols CM, Adler-Storthz K, Hicks MJ. Intraoral squamous cell carcinoma in human immunodeficiency virus infection. A clinicopathologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1995;80(1):55-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. de Visscher JG, Bouwes Bavinck JN, van der Waal I. Squamous cell carcinoma of the lower lip in renal-transplant recipients. Report of six cases. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1997;26(2):120-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin*. 2002;52(4):195-215. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Leão JC, Gueiros LA, Porter SR. Oral manifestations of syphilis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2006;61(2):161-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Seoane J, Van der Waal I, Van der Waal RI, Cameselle-Teijeiro J, Antón I, Tardío A, et al. Metastatic tumours to the oral cavity: a survival study with a special focus on gingival metastases. *J Clin Periodontol*. 2009;36(6):488-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Tandon S, Tudur-Smith C, Riley RD, Boyd MT, Jones TM. A systematic review of p53 as a prognostic factor of survival in squamous cell carcinoma of the four main anatomical subsites of the head and neck. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(2):574-87. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
31. Weijers M, Snow GB, Bezemer DP, van der Wal JE, van der Waal I. The status of the deep surgical margins in tongue and floor of mouth squamous cell carcinoma and risk of local recurrence; an analysis of 68 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004;33(2):146-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Bagan JV, Jiménez-Soriano Y, Diaz-Fernandez JM, Murillo-Cortés J, Sanchis-Bielsa JM, Poveda-Roda R, et al. Malignant transformation of proliferative verrucous leukoplakia to oral squamous cell carcinoma: a series of 55 cases. *Oral Oncol*. 2011;47(8):732-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Epstein JB, Silverman S Jr, Epstein JD, Lonky SA, Bride MA. Analysis of oral lesion biopsies identified and evaluated by visual examination, chemiluminescence and toluidine blue. *Oral Oncol*. 2008;44(6):538-44. Erratum in: *Oral Oncol*. 2008;44(6):615. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Epstein JB, Sciubba J, Silverman S Jr, Sroussi HY. Utility of toluidine blue in oral premalignant lesions and squamous cell carcinoma: continuing research and implications for clinical practice. *Head Neck*. 2007;29(10):948-58. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Seoane Lestón J, Diz Dios P. Diagnostic clinical aids in oral cancer. *Oral Oncol*. 2010;46(6):418-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Siddiqui IA, Farooq MU, Siddiqui RA, Rafi ST. Role of toluidine blue in early detection of oral cancer. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2006;22(2):184-7. [[Link](#)]
37. Kumaraswamy KL, Vidhya M, Rao PK, Mukunda A. Oral biopsy: oral pathologist's perspective. *J Cancer Res Ther*. 2012;8(2):192-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Huang MF, Chang YC, Liao PS, Huang TH, Tsay CH, Chou MY. Loss of heterozygosity of p53 gene of oral cancer detected by exfoliative cytology. *Oral Oncol*. 1999;35(3):296-301. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Eisen D. The oral mucosal punch biopsy. A report of 140 cases. *Arch Dermatol*. 1992;128(6):815-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]