Çeşitli Oral Lezyonlardaki Klinik, Sitolojik ve Histolojik Bulguların Karşılaştırılması

Dr. Özden Günel* **Dt. Taha Ünal****

Dt. Bülent Zeytinoğlu*** **Dr. Orhan Cura******

Normal epitel ve mukoza membranlarının devamlı şekilde yüzeyel hücrelerini döktükleri uzun süreden beri bilinmekte olup, bu uygun yayma ve boyama yöntemleri ile rahatça saptanabilmektedir. Normal hücrelerdeki bu dökülme ve çeşitli yöntemlerle saptanma fonksiyonu, hücrelerdeki çeşitli anormal lezyonların yada fonksiyon bozukluklarının ortaya çıkarılmasında yararlı olmaktadır. Çeşitli sistemlerde uygulanma olanağı olan bu sitolojik tanı yöntemleri ağız boşluğunda ilk olarak 1860'da Beale ve 1891'de Miller tarafından kullanılmıştır.[1,5,12] Fakat sitolojinin esas değeri 1946'da Papanicolaou ve Traut'un serviks kanserlerindeki tanı değerini ortaya koyan sitolojik çalışmalarından sonra anlaşılmış ve bugünkü düzeye erişmiştir.[1] Gerçekten son yıllarda, özellikle U.S.A.'da doğum yapan ve 35 yaşın üzerindeki kadınlara 6 yada 12 aylık sürelerle «Pap smear» adı altında sitolojik kontrollar uygulanarak serviks kanserlerinden ölüm oranında belirgin bir azalma sağlanabilmiştir.

Ağız mukozasının fizik, şimik, allerjik, travmatik özellikle yangısal ve neoplazik değişikliklerine sık rastlanır ve ağız boşluğu, bu çeşitli etkenlere uygun bir lokalizasyona sahiptir. Her türlü etkene açık ve uygun bir ortam oluşturan ağız boşluğundaki bu çeşitli lezyonları, neoplazik ve nonneoplazik olmak üzere iki ana grupta toplamak mümkündür. Kuşkusuz bu bölgenin nonneoplazik lezyonlarına, diğerinden daha sık rast-

* E.Ü. Tıp Fak. Patoloji Kürsüsü Doçenti.

** E.Ü. Diş Hek. Fak. Klinik Öncesi Bilimler Bölümü Dr. Ass.

*** E.Ü. Diş Hek. Fak. Cerrahi Kürsüsü Dr. Ass.

**** E.Ü. Tıp Fak. K.B.B. Kliniği Profesörü.

lanır ve sağıtımı kolaydır; fakat neoplazik lezyonların erken ve henüz yüzeysel oldukları devrede çıplak gözle tanınmaları çok güçtür. Bu nedenle masum görünüşlü nonneoplazik lezyonları klinisyen ve diş hekimleri değerlendirirlerken çok dikkatli davranmaları gerekir. Hatta çok dikkatli klinisyenler dahi, bu görüntüye sahip lezyonlarda biopsi yapmayı düşünmezler.[18] Özellikle oral sitolojide çok yararlı olan ve geniş çalışmalar çıkaran araştırıcıların ortak kanıları, sitolojik örnek alma ve eleme kolaylığı olan bu bölge lezyonlarında şüphe uyandıran yada uyandırmayan birçok lezyondan bir kazıntı alınması, eğer şüpheli bir sonuç ile karşılaşılırsa hemen biopsi ile birleştirilmesi şeklindedir.[11,12,13]

Araştırmamızın amacı neoplazik yada nonneoplazik oral lezyonları olan gelişigüzel ve çeşitli yaşlarda seçilmiş olgularda, öntanı ile histolojik ve sitolojik bulguların karşılaştırılması sonucunda, klinikte makroskopik olarak hiç şüphe uyandırmayan masum görünüşlü lezyonlarda erken tümör yakalama şansını sağlıyabilmektir. Ayrıca bu erken malign lezyonlardaki makroskopik özelliklere daha sonraki rutin ve özel çalışmalarda özellikle klinisyen ve diş hekimlerinin dikkatini çekerek oral sitolojinin değerini ortaya koymaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızdaki 49 olgu, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi K.B.B. ve Diş Hekimliği Fakültesi Cerrahi Kliniklerinden 1975 ve 1976 yılları arasındaki 9 aylık bir sürede sağlanabilmiştir. Genellikle bu olgular, ayaktan polikliniğe gelen kişiler olup, ilk gözlenmeleri süresinde hepsinden yayma preparatlar ve lezyonun yerini, tüm makroskopik özelliklerini kapsayan özel bir protokol hazırlanmıştır. Genellikle yayma preparatlar yapılırken bazı olgulardan o anda yada ilişkimizi devam ettirerek yaymadan kısa bir süre sonra gerek görülerek biopsi de sağlanmıştır.

Yayma preparatlar için, tahta bir spatül kullanılmış, bu spatül ile lezyonun üzeri yada ülsere alanların ülser tabanı kazınmaya çalışılmıştır. Her olgudan toplanan örnekler temiz iki lam üzerine yayılarak havada kurutulmuş ve alkol-eter karışımında fikse edilmiştir. 49 olgunun tümünden bu yolla hazırlanan preparatlara rutin H.E. boyası uygulanmıştır. 49 olgunun 38 inden sağlanan biopsilere de yine rutin yöntem uygulanmıştır. Etki altında kalmamak amacı ile önce yayma preparatlar incelenmiş daha sonra biopsi bulguları ile karşılaştırılmıştır. Yayma preparatlar Papanicolaou Klasifikasyonuna göre değerlendirilmiştir (Tablo: 1). Ayrıca gerekli görülen yayma ve biopsi preparatlarından

Non - Tümöral	Grade I	
	Grade II	
Tümöral	Grade III	— Tümör şüphesi
	Grade IV	— Kesin tümör
	Grade V	— Kesin tümör

TABLO : 1

uygun mikrofotografiler alınmış ve olguların ilk başvurma süreleri içinde makroskopisi ilginç olanlardan makroskopik resimler de hazırlanmıştır (Şekil : 1, 2, 3).

BULGULAR

Kırk dokuz olgunun hangi klinik öntanılarla geldiği topluca Tablo : 2'de gösterilmiştir.

Klinik Öntanı	Olgu Sayısı
Tümör	8
İyileşmeyen yara	3
Pyogenik Granülom	3
Lökoplazi	2
İritasyon fibromu	8
Ulkus	2
Dev Hücreli Granülom (Sant. ve Peri.)	6
Retansiyon Kisti	1
Hiperkeratoz	1
Ossifiyan Fibrom	1
Fibrom - adenom	1
Yangısal Papiller Hiperplazi	3
Mantar	3
Aftöz Stomatit	1
Tetkik	6
Total	**49**

TABLO : 2

Bu 49 olgu değişik yaş gruplarında olup, gelişigüzel seçilmiştir. En genç olgu 15, en yaşlı 76 olmak üzere çalışmadaki yaş ortalaması 45 dir. Ayrıca bu 49 olguda 25 erkek ve 24 kadın ile eş değerde bir cins dağılımı da vardır. Tüm olgulardan hazırlanan yaymalarda 49 olgunun 36 tanesinde sitolojik olarak non-tümöral (Grade I-II), 13 tanesinde ise tümöral (Grade III, IV, V) bulguları saptanmıştır (Tablo: 3).

Klinik Öntanı	Grade III, IV, V		Klinik Öntanı	Grade I, II	
Tümör	6	13	Tümör	2	36
Tümör dışı tanı	7		Tümör dışı tanı	34	

TABLO : 3

Tablo 3'de görüldüğü gibi, sitolojik olarak tümör olduğu saptanan 13 kişinin 6'sında klinik olarakda makroskopik kolay tanınan bir tümör vardır. Esas bizim için ilginç olan, geriye kalan 7 olgudur ki, bun larda klinik, makroskopik olarak tümör düşünmemiş ve tümör dışı yorumlarda bulunmuştur. Sitolojik olarak yakalanmış olan 7 olgunun 6'sında tümör tanısı histolojik olarak da saptanmış ve kanıtlanmıştır. Yalnızca bir olgudan biopsi yapılamamıştır. Tüm 13 tümör olgusunda yaş ve cins yönünden 49 olguda saptanan değerlere uygun sonuçlar elde edilmiştir. Bu 13 tümörlüde yaş ortalaması 49, cins oranı da 7 erkek, 6 kadın ile eş değerdedir.

Çalışmadaki tüm olgularda sigara alışkanlığı araştırılmak istenmiş, fakat hastaların bir kısmından yeterli bilgi alınamamıştır. Ancak 19 olgunun sigara alışkanlığı saptanabilmiş, bununda 17 sinin erkek olduğu gözlenmiştir. Tümör olguları ile sigara içenler arasında göze çarpıcı bir ilişki kurulamamıştır.

Tüm 49 olgu ile 13 tümörlü ve bunların da sadece sitolojik yolla yakalanan 7 sinde primer lezyonun makroskopik yeri, lezyonun yüzeyi, tabanı, kıvamı, rengi ve büyüklüğüne ait özellikler tablolar halinde gösterilmiştir.

Yer	Tüm olgu	Tüm tümör	Sitolojik yakalanmış tümör
Dişeti	17	1	1
Dil	8	2	1
Orofarinks (Tonsil)	5	4	2
Sert damak	5	1	—
Dudak	5	1	1

Yanak	3	—	—
Ağız tabanı	1	—	—
Multipl*	5	4	2
	49	13	7

Tablo : 4 (*Sert ve yumuşak damak, bilateral yanak)

Lezyonun Yüzeyi	Tüm olgu	Tüm tümör	Sitolojik yakalanmış tümör
Ülseratif	19	12	7*
Pürtüklü	7	1	—
Düz	14	—	—
Kabarık	3	—	—
Granüler	1	—	—
Papüler	3	—	—
Yarık - Çatlak	2	—	—
Parlak	—	—	—
	49	13	7

Tablo : 5 (*Ülseratif - pürtüklü, ülseratif - granüler, pür ülsaratif)

Kıvam	Tüm olgu	Tüm tümör	Sitolojik yakalanmış tümör
Sert	13	1	—
Lastik gibi	13	5	3
Yumuşak	13	3	1
Flüktüan	1	—	—
Normal	9	4	3
	49	13	7

Tablo : 6

Lezyonun tabanı	Tüm olgu	Tüm tümör	Sitolojik yakalanmış tümör
Sabit	25	11	7*
Hareketli	1	—	—
Ekzofitik	5	—	—
Endofitik	3	1	—
Saplı	11	1	—
Sapsız	4	—	—
	49	**13**	**7**

Tablo : 7 (*Aynı zamanda endofitik, sapsız olanlar da var)

Renk	Tüm olgu	Tüm tümör	Sitolojik yakalanmış tümör
Kırmızı	11	—	—
Beyaz	11	4	1
Gri	2	1	1
Pembe	20	5	3
Sarı	1	—	—
Kahve - Siyah	1	1	1
Alacalı	3	2	1
	49	**13**	**7**

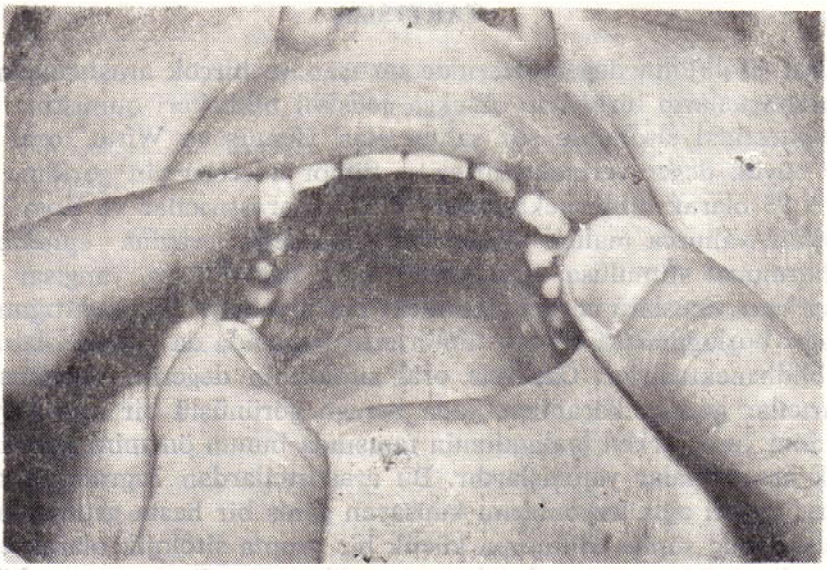
Tablo : 8

İrilik	Tüm olgu	Tüm tümör	Sitoloijk yakalanmış tümör
1 cm den küçük	9	3	1
1 cm	8	2	2
1 - 2 cm	12	2	—
2 cm den büyük	16	3	2
Harita şeklinde	4	3	2
	49	**13**	**7**

Tablo : 9



Resim : 1 Klinik öntanısı mikoz olan, sitolojik ve histolojik malignite bulguları saptanan olgunun harita şeklinde, yüzeysel lezyonlarından sert damaktaki keskin kenarlı lezyon izleniyor.



Resim : 2 Aynı olgunun yumuşak damağa uzanan ve aynı makroskopik özelliklere sahip lezyonu.



Resim: 3 Klinik öntanısı ve histolojik bulguları uygunluk gösteren dil lokalizasyonlu bir iritasyon fibromu görülüyor (Sitolojik olarak Grade II tanısı).

TARTIŞMA

Oral sitolojinin değeri üzerinde tartışan ve birçok araştırmalar yapan araştırıcıların birbiriyle oldukça çelişkili bildirileri olmuştur. Tüm gastrointestinal sitolojide söz sahibi olan Hennig ve Witte,[3] oral sitolojiye büyük değer vermektedirler ve tümör hücrelerinin görülme oranını % 95 olarak bildirmektedirler. Yine bu araştırıcılar ve Koss,[9] oral sitolojinin yalnızca malign tümör tanısında değil, vagina epitelindeki gibi hormonal stimulusa, bazı hematolojik hastalıklara, yangısal olaylara ve bazı viruslara cevap şeklindeki reaksiyonları da yansıttığını, ayrıca ağız boşluğundaki benign tümörlerin tanısında da yararlı olabileceğini bildirmektedirler. Özellikle oral sitolojinin değerini benimseyen araştırıcılar gözden kaçabilen, yada benign görünüşlü bir ağız lezyonu izlenimini veren erken malignitenin tanısında bunun önemini kanıtlayan birçok araştırmalar yapmışlardır. Bu araştırıcılardan Ingram ve arkadaşları,[4] çeşitli ağız lezyonlarını kapsayan geniş bir hasta grubunda klinik olarak hiç şüphe edilmeyen küçük bir grupta sitolojik olarak erken oral malignitenin ortaya çıkarılmasını sağlamıştır. Bu araştırıcı bildirisinde ayrıca, ağız boşluğundan yayma almanın biopsiye göre daha kolay ve eziyetsiz olduğunda israr etmektedir.

Bizim çalışmamızda da hem klinik olarak belirgin kanser olanlardan, hem de şüphe edilmeyen olgulardan oluşan 13 kişilik grubun preparatlarında atipik hücreler rahatlıkla saptanmış ve biopsi yapılamıyan bir olgu hariç hepsi biopsi ile de kanıtlanmıştır. 13 tümörlüde yalnız sitolojik yolla saptanan 7 tümör olgusu çalışmadaki tüm olgulara göre ortalama % 14'e eş değerdedir. Bu sonuç, King ve ark.'nın[7] her ağız lezyonunda kanserin bulunma oranı olarak verdikleri % 10,4 - 31,3 değerleri arasına girmektedir.

Yine King ve ark.,[8] diğer bir araştırmalarında ağız boşluğunun premalign lezyonlarında henüz bir kesinlik bulunmadığını, zira çoğu çalışmada bu alanda «lökoplazi» teriminin kullanılması ile konunun karmaşık hale geldiğini bildiriyorlar. Gerçekten lökoplaziyi tüm kaynak bilgilerin ışığında inceleyen King,[6] son derece özet bir tanım ve sınıflamaya uğratarak konunun karmaşıklığını gidermeye çalışmıştır. Araştırıcı lökoplaziyi, epitelyal atrofi yada hiperplazi olarak tanımlayıp epiteldeki atipiyi minimal, orta ve bariz olarak üç subgruba ayırmıştır. Böylece lökoplazi olgularında yayma preparatlarda uniform hücre bulgularının erken lezyonlara; değişken ve farklı hücre bulgularının ise, ilerlemiş lökoplaziye uyduğunu kabul etmişlerdir.[8]

Bizim klinik lökoplazi öntanısı ile gelen iki olgumuzdan birinde biopsi yapılamamış, diğerinde biopsi ile benign hiperkeratoz saptanmış, her ikisi de sitolojik olarak (grade II) şeklinde değerlendirilmiş, premalign değişiklikler görülmemiştir.

Silverman ve Sheline'[16] radyasyonun ağzın normal ve malign hücreleri üzerine etkisini inceleyerek özellikle tümör hücrelerinin hastanın sağıtımından sonra ortadan kaybolması yada tekrar gözlenmesi ile klinik kontrolun yapılabileceğini, henüz klinik olarak çarpıcı olmayan rekürrens belirtisinin bu yolla saptanabileceğini bildirmişlerdir.

Oral sitolojinin başta erken ağız malignitelerinin ortaya çıkarılması olmak üzere birçok yararlarını ortaya koyan bu kaynak bilgilere karşın, bazı araştırıcılar ise oral sitolojide bu kadar kesin yargılara sahip değildirler ve bu konuda bazı kuşkular beslemektedirler.[1,2,5,14,15] Sandler,[12] oral sitolojinin geçerli olduğu durumları biraz kısıntılı bir şekilde şöyle sıralamıştır. Biopsinin yapılamadığı diffüz, mültisantrik lezyonlarda, hastanın biyopsiyi kabul etmediği hallerde, daha önce tümör nedeni ile sağıtım görmüş kişilerde ilk yöntem olarak öneriyor ve daha çok sitolojiyi biyopsiye yardımcı bir yöntem şeklinde kabul ediyor. Özellikle oral sitolojide diğer bölge sitolojilerine göre daha kolay olabilen yanlış (—) ve yanlış (+) sonuçlardan büyük ölçüde kaçınılması gerektiği de savunuluyor.[15]

Kırk dokuz olguya sahip serimizde 2 tane yanlış (+) bulduk. Bunların her ikisi de sitolojik olarak (grade III) idi. Birinde klinik öntanı da kanser olup, ancak biopside tüberküloz saptandı. Diğerinde klinik tanı ve biopsi sonucu uygunluk halinde olup, yangısal hiperplazi idi. Kliniğin kanser düşündüğü bir başka olguda ise ne biopsi, ne de sitoloji ile tümör izlenemedi. Ancak parça ameliyat ile çıkarılıp incelenince tümüyle mukoza altına yerleşmiş bir malign onkositom olduğu görüldü. Biopsi ve sitoloji ile tümörün saptanamayışı tümüyle buna bağlandı.

King,[5] en sık ve en az görülen ağız malignitelerine ait sitolojik bulguları inceleyen çalışmasında derinde yerleşmiş, epitel orijinli olmayan tümörlerin saptanması için, ancak uygun biopsi ve mutlak histolojik bulguyu öneriyor.

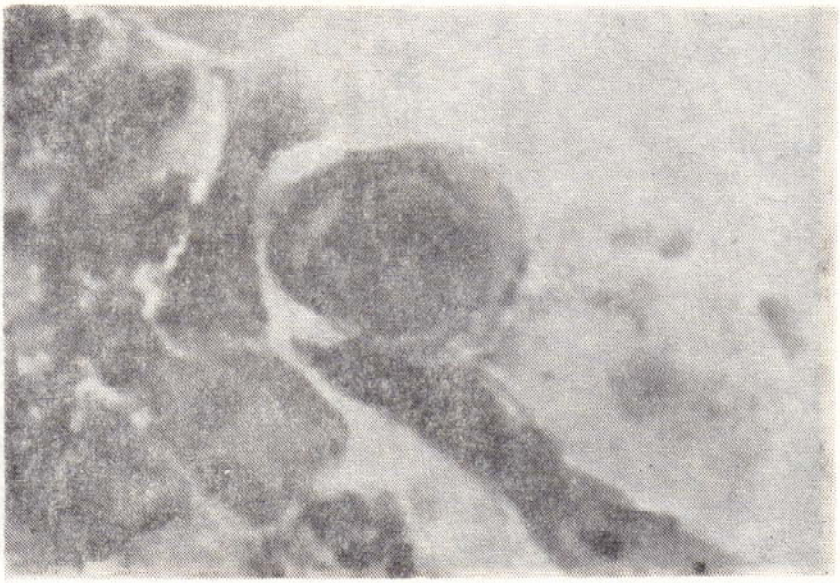
Bizim biopsi ve sitolojik yolla saptadığımız olguların tümü spino sellüler karsinom, biri ise indiferan karsinom niteliğinde idi. Doku kesitlerinde nitelikleri açıkça görülen tümör hücreleri yayma preparatlarda da tek yada plakarlar halinde ve bildirilen tüm malignite kriterlerine sahip olarak[10,11] izlenmiştir (Şekil : 4-10).



Resim : 4 Diferansiye spino sellüler karsinomda keratinize glob yapan atipik spinal hücreler. X110.



Resim : 5 Aynı olgudan dökülen keratinize atipik spinal hücre ve çevrede superfisiel yassı epiteller. X693.



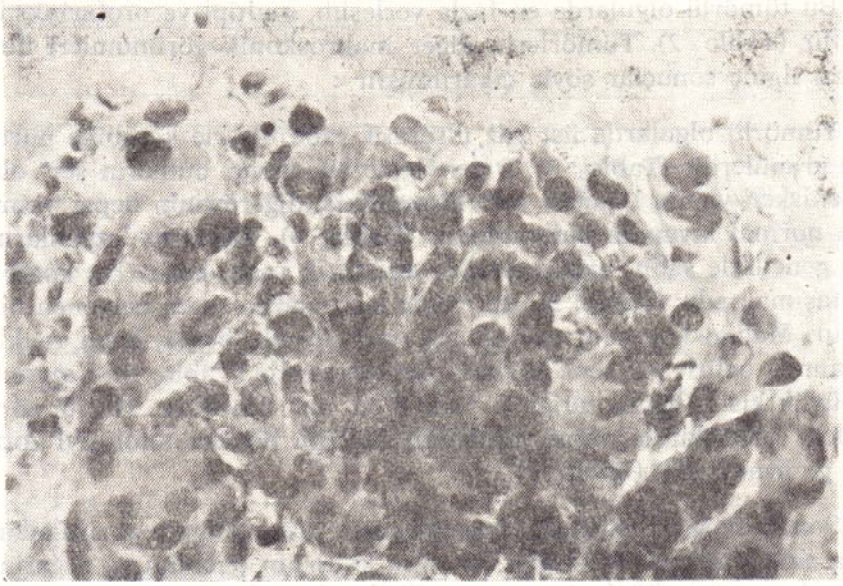
Resim : 6 Aynı olgudaki yaymada soğan zarı şeklinde bir glob yapısı. Bu hücre, kanibalismusu da taklit ediyor. X693.



Resim : 7 Diferansiye spino sellüler karsinomların yayma preparatlarında en sık görülen «gölge hücreleri». X440.



Resim 8 İndiferansiye spino sellüler karsinom olgusunda histolojik tümör sahaları. X110.



Resim : 9 Aynı olgudaki tüm malignite kriterlerine sahip atipik spinal hücre plakarı. X440.



Resim : 10 Bir olguda indiferan karsinomun histololk özellikleri. X 110.

Bu tümörlü olgularda en fazla yerleşim, multipl ve orofarinksde olmuştur (Tablo: 2). Tümörlerin diğer makroskopik görünümleri ile ilgili bazı ilginç sonuçlar şöyle çıkarılmıştır :

Tümörlü olgularda üst yüz ülseratif yada ülserle kombine pürtüklü veya granülerdir (Tablo : 3). Diğer ilginç bir sonuç, bunların sert olması beklenirken yalnız 1 tanesi sert hissedilmiş, diğerlerinin hepsi yumuşak yada normal kıvamda bulunmuştur (Tablo: 4). Tümörlü lezyonların tabanı genellikle sabit, ayni zamanda endofitik yada sapsız bir kombinasyon taşımaktadır (Tablo: 5). Bu, böyle lezyonlarda zaten beklenen bir sonuçtur. Malign lezyonlar en çok gri yada alacalı, beyaz, koyu renklerde saptanmış belirli bir renk ilişkisi izlenememiştir (Tablo: 6). Lezyonların en büyük kısmı harita tarzında yada 2 cm den büyüktür. Harita görünüşündeki lezyonlarda biopsi yapmanın güçlüğü böylece sitolojiyi zorunlu hale getirmektedir (Tablo: 7).

Sonuç olarak çeşitli oral lezyonlarda erken malignitenin yakalanmasında elde ettiğimiz % 14 gibi bir oran konunun önemini ve değerini ortaya çıkarmıştır. Böylece zararsız görülen birçok ağız lezyonunun bir malignite olasılığı taşıyabileceği, buna karşı zaten çıplak gözle malignitesinde şüphe götürmeyen lezyonların ise sitolojik değerlendirilmesinin fazla birşey kazandırmayacağı sonucuna varılmıştır. Ayrıca oral sitolojinin bu tür lezyonlara uygulanması ile başlangıç halindeki maligniteler erken devrede yakalanarak kolay sağıtımı da mümkün olabilecektir.

ÖZET

Çeşitli yaş gruplarında ve her tür ağız lezyonuna sahip gelişigüzel seçilmiş 49 olgunun sitolojik ve histolojik bulguları ile klinik öntanıları karşılaştırılmıştır. Bu organlardan klinik tümör şüphesi vermiyen hastalarda, biopsi ile de kanıtlanan sitolojik yolla % 14 erken malignite bulguları saptanarak, kaynak bilgilerin eşliğinde konunun önemi tartışılmıştır.

SUMMARY

Cytologic and histological findings and clinical diagnoses on 49 patients of different age groups were Compared. In 14 % of the Cases, early malignant lesions were initially diagnosed cytologically and later confirmed histologically. In none of these cases suspicion of malignancy was entertained clinically. The subject is discussed in the light of the relevant literature.

KAYNAKLAR

1 — Chandler, J.R.: The nonvalue of oral cytology Arch. Otolaryng. 84: 527, 1966.

2 — Dabelsteen, E; Roed-Petersen, B.; Smith C.J. and Pindborg, J.J.: The Limitations of exfoliative cytology for the detection of epithelial atypia in oral leukoplakias. Brit. Jour. Cancer 25: 21, 1971.

3 — Henning N. and Witte. S.: Atlas of Gastrointestinal Cytodiagnosis, George Thieme Verlag. Stuttgart, 1, 1970.

4 — İngram, R.C.; Krantz, S.; Mendeloff, J. and Leslie, H.: Exfoliative cytology and the early diagnosis of oral cancer. Cancer, 16; 160, 1963.

5 — King, O.H.: The cytology of common and uncommon oral malignancies, Acta Cytol. 6! 348, 1962.

6 — King, O.H.: İntraoral leukoplakia. Cancer, 17: 131, 1964.

7 — King, O.H. and Coleman, S.A.: Analysis of oral exfolitive cytologic accuracy by control biopsy technique. Acta cytol. 9 : 351, 1965.

8 — King, O.H.; Coleman, S. A. and Pierce, A.E.: Definition of criteria for classification of oral cytologic preparations, Acta Cytol. 10 : 316, 1966.

9 — Koss, L.G.: Diagnostic cytology and its Histopathologic Bases, Lippincott Philadel., 386, 1961.

10 — Papanicolaou, G.N.: Atlas of Exfoliative Cytology Published for the Commonwealth Fund by Harvard University Press, Cambridge, Mass. 308, 1963.

11 — Sandler, H.C.: Oral exfoliative cytology for decetion of early mout cancer, Acta Cytologica, 6 : 355, 1962.

12 — Sandler, H.C.: Cytological screening for early mounth cancer, 15 : 1119, 1962.

13 — Sandler, H.C.: Oral cytology. Ca - A cancer, Journal for Clinicians. 16 :- 3, 1966.

14 — Shapiro, B.L. and Gorlin, D.J.: An Analysis of oral cytodiagnosis. Cancer, 17 : 1477, 1964.

15 — Shklar, G.; Meyer, I,; Cataldo, E. and Taylor, R: Correlated study of oral cytology and histopathology. Oral Surg, Oral Med, Oral Path. 25 : 61, 1968.

16 — Sılverman, S and Sheline, G.E.: Effects of radiation exfoliated normal and malignant oral cells. Cancer, 144 : 587, 1961.

17 — Takahashie, M: Color Atlas of Cancer Cytology. George Verlag. Stutg. 28, 1971.