

Oral Kavite Kanserlerinde Risk Faktörleri, Premalign Lezyonlar ve Kemoprevensiyon

**Banu ÖZTÜRK , Uğur COŞKUN, Emel YAMAN, A. Osman KAYA,
Ramazan YILDIZ, Mustafa BENEKLİ, Süleyman BÜYÜKBERBER**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, TURKEY

ÖZET

Oral skuamöz hücreli kanser sıklığı toplumda giderek artmaktadır. En önemli risk faktörleri sigara ve alkol kullanımı olup bazı genetik faktörler, viral ajanlar, beslenme alışkanlıkları etyolojide yer almaktadır. Başta oral lökoplaki olmak üzere oral premalign lezyonlar kansere dönüşme riski taşırlar. Erken tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen oral kanserlerin prognozu oldukça kötüdür. Premalign lezyonların erken saptanması, primer ve sekonder prevensiyon stratejileri ile oral kanser gelişiminin engellenmesi güncel araştırma konularıdır. Vitaminler (retinoidler, beta karoten, alfa tokoferol) ve COX inhibitörlerinin oral kanser kemoprevensiyonunda kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcuttur.

Anahtar Kelimeler: Oral kanser, Premalign, Kemoprevensiyon

ABSTRACT

The Risk Factors, Premalignant Lesions and Chemoprevention Oral Cavity Cancers

The frequency of oral squamous cell carcinoma is increasing worldwide. The major risk factors are smoking and alcohol. The other etiologic factors are genetic factors, viral pathogens, nutritional habits. Oral premalignant lesions especially oral leukoplakia can transform into malignant lesions. Despite the advances in therapy, prognosis of oral cancers remains poor. Nowadays early detection of premalignant lesions and primary and secondary chemoprevention strategies of oral cancers are investigated. There were many studies about oral cancer prevention with the use of vitamins (retinoids, beta caroten, alpha tokopherol), and COX inhibitors, and its chemopreventive effects.

Key Words: Oral cancer, Premalignant, Chemoprevention

GİRİŞ

Oral skuamöz hücreli kanser (OSHK) toplumda en sık görülen altıncı malignitedir.¹ Oral kanserler 3 kategoriye ayrılırlar, ağız tabanı, dudak vermilion hattı ve orofarinks kanserleri.² OSHK erkeklerde daha sık görülmesine rağmen son yıllarda artan sigara ve alkol tüketimi nedeniyle kadınlarda da sıklığı artmaktadır.² 1983-1990 yılları arasında oral ve farengeal kanserlerin %53'ünde uzak metastaz bildirilmiştir.³ Erken tanı ve tedavi olanaklarındaki gelişmelere rağmen prognoz kötü olup 5 yıllık sağ kalım oranı %50-55 civarındadır.^{4,7} Bu nedenle premalign lezyonların erken saptanması ve kemoprevansiyonu prognozun iyileştirilmesinde önemlidir.⁸

Baş boyun bölgesi tümörlerinde bir kez karsinogen ile maruziyet sonucu tüm mukozada moleküler değişiklikler olur ve alan kanserizasyon veya diffüz premalign değişim oluşur.^{9,10} Alan kanserizasyon nedeniyle OSHK'lu hastalarda ikinci veya multipl kanser gelişme riski yüksektir.¹¹ Lokal cerrahi kontrol ikinci primer olasılığını azaltmaz ve radyoterapi toksisite nedeniyle tekrar uygulanamaz. Riskli hastalarda kemoprevansiyon premalign lezyonların progresyonunu engelleyebilir.

RİSK FAKTÖRLERİ

1. Sigara ve alkol tüketimi: Sigara içmek ve tütün çiğnemek OSHK gelişiminde iki önemli risk faktörüdür (Tablo 1).¹² Sigara içenlerde içmeyenlere oranla OSHK gelişme riski 5-9 kez artmıştır.¹³⁻¹⁵ Alkol kullanımı OSHK riskini 3-9 kat artırır ve sigara ile sinerjistik etki gösterir (Tablo 1).¹⁶ Fazla miktarda alkol ve sigaranın beraber tüketimi aynı miktarda alkol ve sigaranın tek başına kullanımına kıyasla oral kanser riskini 13 kat artırır.¹⁷ Kanser riski tüketilen sigara ve alkol miktarı ile doğru oranlıdır. Tütünde elliden fazla karsinogen bulunmaktadır, bu karsinogenleri inaktive-aktive eden enzimleri kodlayan genlerde polimorfizmler oral kanser gelişme riskini etkiler.¹⁸ Etanolün direkt karsinogenik etkisi yoktur, karsinogenlere mukozal maruziyeti artıran bir solventtir.^{18,19} Hücre membranını direkt etkileyerek permeabiliteyi artırır. Ayrıca nutrisyonel ve immün eksikliklere yol açarak ve karaciğer fonksiyonlarını bozarak kanser gelişiminde rol oynar.²⁰ Alkol, aldehid dehidrogenaz (ADH) enzimi ile asetaldehite metabolize olur, asetaldehit DNA ile etkileşir. Enzim aktivitesini etkileyen ADH polimorfiz-

mi asetaldehitin lokal konsantrasyonunu etkiler. ADH polimorfizminin oral kanser gelişime etkisi araştırma konusudur. İçilen sigarada benzopyrenler ve diğer polisiklik aromatik karsinogenler en önemli karsinogenlerdir Sigara içilmeden yani tütün çiğneme ya da nargile çekmek ile maruz kalınan yanmamış tütün başta nitrozaminler olmak üzere çeşitli karsinogenleri içerir.²¹⁻²³ Sigara ve alkol kullanımı muköz membranların alan kanserizasyonuna yol açar. Alan kanserizasyon premalign oluşumlardan güçlü malign değişimlere uzanan epitelyal değişiklikleri içerir ve ilerleyen zamanlarda multipl primer kanser oluşumuna yol açabilir.

2. Human Papilloma Virus (HPV): Kadınlarda serviks kanseri gelişiminde rol oynadığı gibi oral kanserizasyonda rol oynadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.²⁴ Serviks kanserinde rol oynayan HPV 16 ve 18 oral kanserlerin sırasıyla % 22 ve 14'ünde saptanır (25). Özellikle orofarinksin lingula ve palatin tonsillerden gelişen SHK etyolojisinde HPV rol oynar.²⁶ Kanada'da yapılan bir çalışmada tonsil kökenli OSHK'lerde %43 oranında viral DNA saptanmıştır.²⁷ Onkojenik HPV genomu saptanan bireylerde dil kanseri gelişme riskinde %25 artış bildirilmiştir.²⁸ Oral HPV enfeksiyonu seksüel davranış ile ilişkilidir.²⁹ HPV 16 seropozitifliği oral kanserlerde 2 kat fazladır ve HPV 16 enfeksiyonu oral kanser riskini 6 kat artırır (Tablo 1).^{30,31} Oral kavite kanserlerinde HPV prevalansı %23 olarak bildirilmiştir.³²

3. Diyet: Sebze ve meyvelerden fakir diyet oral kanser riskini artırmaktadır.¹²

4. Kronik aktinik maruziyeti: Dudak kanseri riskini artırmaktadır.

5. Plummer-Vinson sendromu: Demir eksikliği anemisi, disfaji ve özefagial webden oluşan bu sendromda orofarinks ve özefagus kanseri olguları bildirilmiştir.^{33,34}

6. Fankoni anemisi (FA): Baş boyun kanseri gelişme riski 500-700 kat artmıştır. %14 FA'li hastada 40 yaşına geldiğinde baş boyun kanseri gelişir (Tablo 1).³⁵

7. Pozitif aile öyküsü: Bir ya da daha fazla birinci derece akrabasında baş boyun kanseri görülen bireylerde baş boyun kanseri görülme riski 2-4 kat artmıştır, bu risk artışı sigara ve alkol kullanımı gibi bilinen risk faktörleri olan bireylerde daha belirgindir (Tablo 1).³⁶ Benzer şekilde, 487 hastayı içeren bir vaka-kontrol çalışmasında aile öyküsünün oral-

Tablo 1. Oral kanserlerde risk faktörleri

Risk faktörü	Risk artışı	Bölge
Sigara-tütün	5-9	Oral
Alkol	3-9	Oral
Sigara+alkol	13	
HPV 16	6	Lingula, palatin tonsil
Aile öyküsü	2-4	
Fanconi anemisi	500-700	

farengeal kanser eğiliminde hafif bir artışa yol açtığı, özellikle sigara içen erkeklerde riskin arttığı bildirilmiştir.³⁷

8. İmmünsüpresyon: Renal transplant alıcılarında lökoplaki, hairy lökoplaki, gingival hiperplazi, displazi ve dudak kanseri riski artmıştır.^{38,39} HIV pozitif hastalarda oral kanser daha genç yaşta ve daha sık görülür ve daha agresif seyreder.⁴⁰

9. Oral Liken planus (OLP): Prekanseröz bir lezyondur. Histolojik olarak doğrulanmış 241 oral liken planus vakasının kayıtlarının retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada 10 yıllık takip sonunda %3.7 hastada OLP alanlarında invaziv skuamöz hücreli karsinom veya in-situ karsinom geliştiği bildirilmiştir, çoğu kanserizasyon atrofik ve/veya eroziv LP alanlarında görülmüştür.⁴¹ Benzer olarak 326 OLP hastasını içeren bir çalışmada %1.3 hastada ortalama 6.5 yıl sonra oral kanser gelişmiştir ve bu hastaların çoğunun eroziv form LP'dan kaynaklandığı görülmüştür.⁴² Tekrarlayan karsinojen uyarılarla OLP kansere dönüşebilir.⁴³ Daha geniş çaplı bir çalışmada OLP tanısı konulmuş 723 hastanın ortalama 4.5 yıllık izlemi sonucunda %0.8 hastada eroziv ya da eritematoz LP alanlarında invaziv kanser geliştiği bildirilmiştir.⁴⁴ OLP lezyonlarını stres, gıdalar, dental işlemler, sistemik hastalıklar ve oral hijyen bozukluğu gibi faktörler ağırla edebilir.⁴⁴

10. Oral lökoplaki (OL): Klinik ya da patolojik olarak herhangi bir hastalığa ait olmayan oral mukozadaki beyaz-gri plaklardır. Oral mukozanın en sık premalign lezyonudur.⁴⁵ İleri yaş (özellikle 50 yaşından sonra) ve erkek cinsiyette daha sık görülür. Sigara, alkol, tütün çiğneme, kötü ağız hijyeni gibi etkenler OL gelişiminde rol oynar. Altta yatan faktörler elimine edildikten sonra persiste OL için tedavi gerekmektedir. Hiçbir tedavinin diğerine üstünlüğü yoktur. Onüç yıllık sürede toplanan 3256 lökoplaki tanısı almış patoloji örneğinin incelenme-

si sonucunda; OL'nin bukkal, alveolar ve mandibular mukozada sık görüldüğü, dudak (%24), ağız tabanı (%42), ve dilde (%24) yerleşen lezyonlarda displastik ya da maligniteye dönüşüm daha sık olduğu bildirilmiştir.⁴⁶ Hafif-orta epitelyal displazi %12, ciddi epitelyal displazi %4.5, invaziv skuamöz hücreli karsinom %3 oranında görülmüştür.⁴⁶ Oral lökoplakili 130 hastayı içeren daha güncel bir çalışmada benzer şekilde ağız tabanı, yumuşak damak, alveolar mukoza ve bukkal mukozadaki lezyonlarda kanser riskinin daha fazla olduğu, lökoplakinin nodüler tipinde displazi ve invaziv kanser riskinin arttığı, %28 hafif-orta displazi, %4.2 ciddi displazi-karsinoma in-situ, %7 verrüköz ya da skuamöz hücreli karsinom saptandığı bildirilmiştir.⁴⁷ Lökoplakinin malign tranformasyona uğramasını önleyecek bir tedavi yoktur.⁴⁸ Oral premalign lezyonların cerrahi eksizyon sonrası 7.5 yıllık takibi nde %11'inde karsinom geliştiği saptanmıştır.⁴⁹

11. Eritroplaki (OEL): Lökoplakiden daha nadir görülürler ancak malignite riski daha fazladır.⁴⁵ Klinik ya da patolojik olarak herhangi bir hastalığa ait olmayan oral mukozadaki kırmızı plaklardır. Bazen lökoplaki ile beraber görülürler ve artmış kanser riski taşırlar. Altmış beş hastalık bir seride OEL görülen hastaların %51'inde displazi, %40'ında invaziv kanser görülmüştür.⁴⁰ Tayland'da yapılan 123 vakayı içeren bir çalışmada lökoplaki eritroplakiden 13 kez fazla gözükmeyle birlikte, skuamöz hücreli karsinomun eritroplakide daha sık görüldüğü bildirilmiştir.⁵⁰

12. Submukoz fibrozis (SF): Oral dokuda sarı-beyaz renk değişimidir, üst gastrointestinal kanalın submukozal tabakasını etkileyen bir kollagen bozukluğudur. En önemli sebebi özellikle Asya ülkelerinde yaygın olan tütün çiğneme alışkanlığıdır, uzamış B vitamini eksikliği, acı biber tüketimi gibi faktörler etyolojide rol oynar.^{51,52}

Tablo 2. Primer kemoprevensiyon çalışmaları

Yazar, yıl	Hasta sayısı	Hasta grubu	Tedavi şekli	Yanıt oranı	Yanıt
Hong et al, 1986 ⁵⁹	44	oral lökoplaki	13-cis-retinoic acid vs plasebo	%54 vs %10*	Displazide gerileme
Sankaranarayanan et al, 1997 ⁶⁰	160	Oral prekanseröz lezyon	Oral vitamin A Beta carotene plasebo	%52, %33 %10*	Oral mukozal lezyonda tam yanıt
Lippman et al, 1993 ⁶¹	70	Oral lökoplaki	İndüksiyon: yüksek doz isotretinoin İdame: beta karoten vs düşükdoz isotretinoin	İndüksiyon yanıt: %66 İdame yanıt: %45 vs %92*	Lökoplakide gerileme ve stabil hastalık
Liede et al, 1998 ⁶⁷	409	Sigara içen sağlıklı erkek	alpha-tocopherol veya beta-carotene suplementasyonu, vs plasebo	%24 Gruplar arası fark: AD	Oral lökoplaki prevalansı
Chiesa et al, 2005 ⁶⁹	170	Opere edilmiş oral lökoplaki	Fenretinid vs gözlem	Erken kapatılmış (fayda yok)	Relaps
Maserejian et al, 2007 ⁷⁷	42340	Sağlıklı erkek	vitamin C, E, A, karotenoid	vitamin C: lezyon gelişme oranını azaltır *	Oral pre-malign lezyon ve oral kanser oranı

AD: Anlamlı değil

*: p < 0.05

KEMOPREVENSIYON

OSHK gelişimi çok basamaklı bir süreçtir. Prekanseröz aşamada oral mukoza çeşitli derecede kansere dönüşme potansiyeli olan displastik değişikliklere uğrar. Kemopreventif yöntemlerle kimyasal ajanlar kullanılarak karsinogenezi bloke etmek, premalign lezyonların oluşumunu ya da malignite dönüşümünü baskılamak, tersine çevirmek veya önlemek amaçlanır.^{53,54}

OSHK'ların kemoprevensiyonu iki şekildedir:

1. Primer prevensiyon: Premalign mukoza lezyonlarının maligniteye dönüşümünü engellemek.
2. Sekonder prevensiyon: Küratif tedavi sonrası ikinci primer oluşumunu engellemek.

Retinoidler, doğal vitamin A (retinol) ve ester ve sentetik analoglarını içerir. Kemoprevensiyonda en sık kullanılan ajanlardır (Tablo 2).⁵⁵ Çeşitli retinoidlerin baş boyun tümörlerinde premalign lezyonların kansere dönüşümü veya ikinci primer kanser oluşumunu engellediği gösterilmiştir. Retinoik asit (RA) hücre proliferasyonu ve gen ekspresyonunu düzenleyerek apoptozisi indükler ve anjiogenezi inhibe eder.^{56,57} Retinoidler nükleer reseptörleri aracılığı ile etki gösterirler: retinoik asit reseptörü (RARs) ve retinoid X reseptörü (RXRs).⁵⁸ Normal oral mukozaya kıyasla bu RXRs ve RARs reseptörlerinin düzeyi artmış ve ekspresyonunda değişiklikler olmuştur.⁵⁸ Yüksek doz 13-cis-retinoik asitin kısa dönemde kanserizasyonu önlediği, yüksek dozu takiben düşük doz ile idamede oral karsinogenezi bas-

Tablo 3. Sekonder kemoprevensiyon çalışmaları.

Yazar, yıl	Hasta sayısı	Hasta grubu	Tedavi şekli	Yanıt oranı	Yanıt
Toma et al, 2004 ⁷⁰	267	Radikal Tedavi olmuş baş boyun SHK	Kontrol 13 cis retinoik asit 13 cis retinoik asit + interferon alfa	Gruplar arası fark: AD	1 yıllık sağkalım ve relaps oranı
Mayne et al, 2001 ⁷¹	264	Radikal tedavi olmuş erken evre baş boyun SHK	Beta karoten vs plasebo	Gruplar arası fark: AD	Relaps ve ikinci primer oranı
Hong et al, 1990 ⁷²	103	Radikal tedavi olmuş baş boyun SHK	13 cis retinoik asit vs plasebo	İkinci primer oranı: %2 vs %12* Uzak/lokal Relaps: AD	İkinci primer ve relaps oranları
Bolla et al, 1994 ⁷³	316	Radikal tedavi olmuş oral-orofarinks SHK	Etretinat vs Plasebo	Gruplar arası fark: AD	5 yıllık sağkalım, hastaliksız sağkalım, relaps, ikinci primer oranı
Jyothirmayi et al, 1996 ⁷⁴	106	Radikal tedavi olmuş baş boyun SHK	Retinil palmitat vs plasebo	Gruplar arası fark: AD	Lokal rekürrens oranı
van Zandwijk et al, 2000 ⁷⁵	2592	Sigara içen baş boyun ve akciğer SHK	Retinil palmitat N-asetilsistein Retinil palmitat + asetilsistein gözlem	Gruplar arası fark: AD	Toplam sağkalım, relapsız sağkalım, ikinci primer oranı
Khuri et al, 2000 ⁷⁶	1190	Tedavi olmuş erken evre baş boyun SHK	Düşük doz isotretinoin vs plasebo	Gruplar arası fark: AD	Sağkalım oranı, relaps-ikinci primer oranı
Jayaprahash et al, 2006 ⁸³	1158	Tedavi olmuş baş boyun SHK ve sağlıklı vaka kontrolleri	Aspirin vs plasebo	Aspirin grubunda kanser gelişme riski %25 azalmış	Kanser riski

SHK: skuamöz hücreli karsinom

AD: anlamlı değil

*: p < 0.05

kıladığı gösterilmiştir.⁵⁵ Oral lökoplaki tedavisinde 13-cis retinoik asit kullanımının lezyon boyutlarında gerileme (%67 vs %10) ve displazinin geri dönüşümünde (%54 vs %10) pleseboya üstün olduğu Hong ve arkadaşlarının yaptığı 44 hastalık randomi-

ze bir çalışmada gösterilmiştir.⁵⁹ Oral vitamin A ve beta karotenin oral lökoplakiyi geriletmediği ancak kesilmesinden sonra nükslerin görüldüğü bildirilmiştir.⁶⁰ Lippman ve ark. tarafından lökoplakili 70 hasta ilk önce yüksek doz izotretinoin (1.5 mg/kg/gün)

ile 3 ay tedavi edilmiş, ardından düşük doz izotretinonin (0.5 mg/kg/gün) 9 ay veya beta-karoten (30 mg/gün) 9 ay olarak randomize edilmiş. Düşük doz izotretinonin beta-karotene göre lezyonların geriletmesinde üstün bulunmuş ancak uzun takip sonucunda kansersiz sağkalım faydası saptanmamıştır.⁶¹ Stich ve ark. tarafından karsinojen maruziyeti altında beta karotenin tek başında ya da vitamin A ile birlikte kullanımı sonucu lökoplakilerde iyileşme, yeni lökoplaki oluşumunda azalma ve mikronükleer mukozal hücrelerde azalma olduğu gösterilmiştir.⁶² Vitamin A ve retinoidlerin topikal uygulanması sistemik toksisiteyi azaltır, hedef dokuya ajanın direkt ulaşmasını sağlar. Oral lökoplakide topikal uygulamalarda %80-90 yanıt oranı bildirilmekle beraber ilaç kesildiğinde rekürrens riski yüksektir.⁶³

Beta karoten bir vitamin A prekürsörüdür. Çeşitli meyve ve sebzelerde bulunur. Çeşitli vitaminler, karotenoidler, selenyumdan zengin diyetin kanseri önleyici etkisine dair pek çok çalışma yapılmıştır (Tablo 2).⁶⁴ Beta karotenin antioksidan, immünmodulator etkileri, hücre içi mesaj iletimine etkileri karsinogenezi önleyen etki mekanizmalarındandır. İn-vitro olarak beta karoten insan oral keratinositlerini genotoksik etkilerden korumaktadır.⁶⁵ Tütün çiğneyen bireylerde oral mukozada lökoplaki oluşumunun beta karoten ve A vitamini verilmesi ile engellendiği gösterilmiştir.⁶⁶ Ancak karşıt çalışmalar da mevcuttur. Sigara içen 409 erkek hastaya uzun süreli alfa tokoferol veya beta karoten suplementasyonu yapılmış ancak mukozal değişiklikleri önlemediği görülmüştür.⁶⁷ Liede ve ark. tarafından yapılan çalışmada 343 erkek hastaya 5-7 yıl beta karoten verilmiş, oral mukoza hücrelerinde beta karoten düzeyinin 7 kat arttığı görülmüş ancak sellüler beta karoten konsantrasyonu ile prekanseröz lezyonlar arasında ilişki bulunamamıştır.⁶⁸ Fenretinidin (4-HPR), cerrahi olarak rezeke edilmiş lökoplaki hastalarda relaps gelişimini önlediği ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir.⁶⁹

Retinoidlerin sekonder kemoprevensiyonda kullanımını ile ilgili çalışmalarda elde edilen sonuçlar tatminkar değildir (Tablo 3). Baş boyun kanserleri kemoprevensiyon çalışma grubunun daha önce radikal olarak tedavi görmüş 230 baş boyun skuamöz hücreli kanserli hastada yapmış oldukları çalışmada, bir yıllık düşük doz 13-cis-RA tedavisinin kemoprevensiyonda etkili olmadığı gösterilmiştir.⁷⁰ Bu çalışmada toksisite genelde grade 1 (%69) düze-

yinde olup hematolojik bozukluklar, mukozit, konjonktivit, cilt toksisitesi, hiperlipidemi görülmüştür. Mayne ve ark. daha önce küratif tedavi edilmiş baş boyun tümörlü 264 hastayı içeren çalışmalarında beta karotenin lokal rekürrens ve ikinci primer tümör gelişiminde plesebodan üstün olmadığını saptamış ve kemoprevensiyonda rolü olmadığını bildirmişlerdir.⁷¹ Küratif tedavi sonrası tam remisyonda olan başboyun tümörlü 103 hastayı içeren bir randomize çalışmada izotretinonin (13-cis retinoik asit) primer tümörün lokal ya da uzak nüksünü önlemede plesebodan farksız ancak ikinci primer tümör gelişimini önlemede üstün bulunmuştur.⁷² Baş-boyun skuamöz hücreli karsinom tanısı olan ve evresi T1-2N0-1 M0 olan 316 oral kavite ve orofarenks tümörü olan hastalar cerrahi veya RT başlangıcından sonraki en geç 15 gün içinde Etreinate (ilk ay 50 mg/gün yükleme diğer aylar 25 mg/gün) vs plasebo gruplarına randomize edilmiş, 5-yıllık OS ve DFS farkı olmadığı görülmüştür, etretinatın lokal ya da uzak nüksü ve ikinci primer gelişimini önlemediği bildirilmiştir.⁷³ Küratif tedavi edilen 106 baş boyun tümörlü hastada retinyl palmitat tedavisinin lokal nüks ve ikinci primer gelişiminde pleseboya üstünlüğü gösterilememiştir.⁷⁴ Küratif olarak tedavi edilmiş larenks, oral kavite ve akciğer kanserli 2592 hastaya 2 yıl Retinyl palmitate, N-acetyl sistein, veya ikisi ardışık olarak uygulanmış ve pleseboya göre toplam sağkalım, olaysız sağkalım avantajı gösterilememiştir.⁷⁵ Baş-boyun skuamöz hücreli kanseri olup küratif cerrahi ve/veya RT ile tedavi edilen Evre I-II hastalardan en az 16 hafta DFS si olan 1190 hastaya (larinks, oral kavite, farenks) İsoetretinonin (düşük doz) 30 mg/gün vs plasebo 3 yıl süre ile uygulanmış, düşük doz isotretinoninin ölüm ve relaps riskini azaltmada plaseboya göre üstünlüğü saptanmamıştır.⁷⁶

Diyetle alınan mikronutrientlerin (vitamin E, C, Beta karoten, lykopen) kemopreventif etkileri vardır (Tablo 2). Maserejian ve ark. 42340 sağlık çalışması erkek üzerinde yaptıkları prospektif çalışmada, diyetle vitamin C alımının oral premalign lezyonların malignite riskini belirgin azalttığını ancak ek vitamin C alımının faydası olmadığını göstermişlerdir.⁷⁷ Beta karoten ve vitamin E'nin sigara içenlerde riski artırdığını saptamışlardır. Beta-karoten düşük oksijen basıncında antioksidan yüksek basınçta ise oksidan gibi davranış göstermektedir.⁷⁸

Oral malign-premalign lezyonlarda Siklooksijenaz 2 (COX-2) aşırı ekspresyonu gösterilmiştir.⁷⁹ Bu aşırı ekspresyon sonucu hücre proliferasyonu artar, apoptozis inhibe olur, böylece karsinogenez oluşur.⁸⁰ Selekoksib yüksek selektif bir COX-2 inhibitörüdür. Hayvan modellerinde oral selekoksibin prekanseröz lezyonların kansere dönüşümünü engellediği gösterilmiştir.⁸¹ Selekoksibin kemoprevensiyondaki rolünü ortaya koymak için daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Aspirin non-selektif bir COX inhibitörüdür, Prostoglandin (özellikle PGE2) oluşumunu engeller. Tümör hücrelerinde COX-2 ve PGE2 ekspresyonu immün supresyon, inflamasyon, anjiogenez ve hücre proliferasyon artışı, apoptozis inhibisyonu ve bunların sonucunda tümör progresyon ve invazyonu ile sonuçlanır.⁸² Jayaprahash ve ark. 529 baş boyun SHK ve 529 sağlıklı bireye 1992-1998 yılları arasında anket uygulanarak çalışma yapmışlar ve aspirin kullanımının baş boyun SHK (özellikle OSHK) için sigara ve alkol kullanmayanlarda %25, kullananlarda %33 risk azalması sağladığını göstermişlerdir (Tablo 3).⁸³ Bu risk azalması kadınlarda daha belirgindir. Sık ve uzun süreli aspirin kullanımı ile risk azalması devam etmiştir. Orta düzeyde sigara ve alkol kullanan hastalarda risk azalması en fazla ve istatistiksel olarak anlamlı %33 bulunmuştur. Ağır içicilerde aspirin kullanımının etkisi saptanmamıştır.

SONUÇ

Oral kanserlerde kemoprevensiyon, bu amaçla kullanılacak doğal ya da sentetik maddeler güncel araştırma konularıdır. Randomize prospektif çalışmalarda alfa-tokaferol, beta-karoten, retinoid eklenmesinin ek faydası gösterilememiştir. Ancak bu ajanların etkinliğinin gösterilmesi için geniş kapsamlı ve takip süresi uzun çalışmalara ihtiyaç vardır. Mevcut çalışmalardaki cesaret verici sonuçlara rağmen oral kanserlerin önlenmesinde en önemli faktör sigara ve alkolden kaçınılmasıdır.

KAYNAKLAR

1. Nagpal JK, Das BR. Oral Cancer: Reviewing the present understanding of its molecular mechanism and exploring the future directions for its effective management. *Oral Oncol* 39: 213-221, 2003.

2. Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin* 52: 195-215, 2002.
3. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics, 1995. *CA Cancer J Clin* 45: 8-30, 1995.
4. Silverman S. Demographics and occurrence of oral and pharyngeal cancers. The outcomes, the trends, the challenge. *J Am Dent Assoc* 132:7S-1S, 2001.
5. Ries LAG, Hankey BF, Miller BA, et al. Cancer statistics review 1973-1988. National Cancer Institute, NIH publication No. 91-2789, 1991.
6. Miller CS, Johnstone BM. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 91: 622-635, 2001.
7. Shiu MN, Chen TH, Chang SH, Hahn LJ. Risk factors for leukoplakia and malignant transformation to oral carcinoma: A leukoplakia cohort in Taiwan. *Br J Cancer* 82:1871-1874, 2000.
8. McIntyre GT, Oliver RJ. Update of precancerous lesions. *Dent Update* 26: 382-386, 1999.
9. Lingen MW, Chang KW, McMurray SJ, et al. Overexpression of p53 in squamous cell carcinoma of the tongue in young patients with no known risk factors is not associated with mutations in exons 5-9. *Head and Neck* 22: 328-335, 2000.
10. Strong S, Incze J, Vaughan C. Field cancerization in the aerodigestive tract: Its etiology, manifestation, and significance. *J Otolaryngol* 13:1-5, 1984.
11. Thomson PJ. Field change and oral cancer: New evidence for widespread carcinogenesis? *Int J Oral Maxillofac Surg* 31: 262-266, 2002.
12. Chen PC, Pan CC, Kuo C, Lin CP. Risk of oral nonmalignant lesions associated with human papillomavirus infection, betel quid chewing, and cigarette smoking in Taiwan. An intergrated molecular and epidemiologic study. *Arch Pathol Lab Med* 130: 57-61, 2006.
13. Mashberg A, Bofetta P, Winkelmann R, Garfinkel L. Tobacco, smoking, alcohol drinking and cancer of oral cavity and oropharynx among US veterans. *Cancer* 72:1369-1375, 1993.
14. Jovanovic A, Schulten EA, Kostense PJ, et al. Tobacco and alcohol related to the anatomical site of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 22: 459-462, 1993.
15. Audre 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* 31B: 301-309, 1995.

16. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 48: 3282-3287, 1988.
17. Castellsague X, Quintana MJ, Martinez MC, et al. The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. *Int J Cancer* 108: 741-749, 2004.
18. Gillison ML. Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. *Head and Neck* 29: 779-792, 2007.
19. Figuero Ruiz E, Carretero Peláez MA, Cerero Lapiedra R, et al. Effects of the consumption of Alcohol in the oral cavity: Relationship with oral cancer. *Med Oral* 9:14-23, 2004.
20. Ogden GR, Wight AJ Etiology of oral cancer: alcohol. *Br J Oral Maxillofac Surg* 36: 247-51, 1998.
21. Warnakulasuriya KA, Ralhan R. Clinical, pathological, Cellular and molecular lesions caused by oral smokeless tobacco-a review. *J Oral Pathol Med* 36: 63-77, 2007.
22. Hoffman D, Djodjevic MV. Chemical composition and carcinogenicity of smokeless tobacco. *Adv Dent Res* 11: 322-329, 1997.
23. Cogliano V, Straif K, Baan R, et al. Smokeless tobacco and tobacco-related nitrosamines. *Lancet Oncol* 5:708, 2004.
24. 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* 31: 317-322, 2002.
25. Sungerman PB, Shillitoe EJ. The high risk human papillomavirus and oral cancer: Evidence for and against a causal relationship. *Oral Dis* 3: 130-147, 1997.
26. Gillison ML, Lowy DR. A causal role for human papillomavirus in head and neck cancer. *Lancet* 363:1488-1489, 2004.
27. Pintos J, Black MJ, Sadeghi N, et al. Human papillomavirus infection and oral cancer: A case-control study in Montreal, Canada. *Oral Oncol* 44: 242-250, 2008.
28. 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.* 104: 497-500, 2007.
29. Rosenquist K, Wennerberg J, Schildt EB, et al. Oral status, oral infections and some lifestyle factors as risk factors for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. A population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Otolaryngol* 125: 1327-1336, 2005.
30. Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, et al. Age, sexual behavior and human papillomavirus infections in oral cavity and oropharyngeal cancers. *Int J Cancer* 108:766-772, 2004.
31. Hansson BG, Rosenquist K, Antonsson A, et al. Strong association between infection with human papillomavirus and oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma:a population-based case control study in southern Sweden. *Acta Otolaryngol* 125: 1337-1344, 2005.
32. Herrero R, Castellsague X, Pawlita M, et al; IARC Multicenter Oral Cancer Study Group. Human papillomavirus and oral cancer: The International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst* 95: 1772-1783, 2003.
33. Jessner W, Vogelsang H, Püspök A, et al. Plummer-Vinson syndrome associated with celiac disease and complicated by postcricoid carcinoma and carcinoma of the tongue. *Am J Gastroenterol* 98:1208-1209, 2003.
34. Larsson LG, Sandström A, Westling P. Relationship of Plummer-Vinson disease to cancer of the upper alimentary tract in Sweden. *Cancer Res* 35:3308-3316, 1975.
35. Kutler DI, Auerbach AD, Satapogan J, et al. High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 129:106-112, 2003.
36. Brown LM, Gridley G, Diehl SR, et al. Family cancer history and susceptibility to oral carcinoma in Puerto Rico. *Cancer* 92: 2102-2108, 2001.
37. Goldstein AM, Blot WJ, Greenberg RS, et al. Familial risk in oral and pharyngeal cancer. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 30B:319-322, 1994.
38. King GN, Healy CM, Glover MT, et al. Prevalence and risk factors associated with leukoplakia, hairy leukoplakia, erythematous candidiasis, and gingival hyperplasia in renal transplant recipients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 78: 718-726, 1994.
39. King GN, Healy CM, Glover MT, et al. Increased prevalence of dysplastic and malignant lip lesions in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 332:1052-1057, 1995.
40. Mashberg A, Samit A. Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal squamous cancers. *CA Cancer J Clin* 45: 328-351, 1995.
41. Barnard NA, Schully C, Eveson JW, et al. Oral cancer development in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 22: 421-424, 1993.
42. Markopoulos AK, Antoniadis D, Papanayotou P, Trigonidis G. Malignant potential of oral lichen planus; A follow-up study of 326 patients. *Oral Oncol* 33: 263-269, 1997.

43. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, et al. Field cancerization in oral lichen planus. *Eur J Surg Oncol* 33: 383-389, 2007.
44. Eisen D. The clinical features, malignant potential and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol* 46: 207-214, 2002.
45. van der Waal I. The diagnosis and treatment of precancerous lesions. *FDI World* 4: 6-9, 1995.
46. Waldron CA, Shafer WG. Leukoplakia revisited. A clinicopathologic study 3256 oral leukoplakias. *Cancer* 36: 1386-1392, 1975.
47. Feller I, Altini M, Slabbert H. Pre-malignant lesions of the oral mucosa in a South African sample: A clinicopathologic study. *J Dent Assoc South Africa* 46: 261-265, 1991.
48. Lodi G, Sardella A, Bez C, et al. Interventions for treating oral leukoplakia (review). *The Cochrane Library* 2007, Issue 4: 1-24.
49. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncol* 42: 461-474, 2006.
50. Laphthanasupkul P, Poomsawat S, Punyasingh J. A clinicopathologic study of oral leukoplakia and erythroplakia in a Thai population. *Quintessence Int* 38: e448-455, 2007.
51. Lee CH, Ko YC, Huang HL, et al. The precancer risk of betel quid chewing, tobacco use and alcohol consumption in oral leukoplakia and oral submucous fibrosis in southern Taiwan. *Br J Cancer* 88: 366-372, 2003.
52. Celik N, Wei FC, Chang YM, et al. Squamous cell carcinoma of the oral mucosa after release of submucous fibrosis and bilateral small radial forearm flap reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 110: 34-38, 2002.
53. D'Ambrosio SM, Gibson-D'Ambrosio R, Milo GE, et al. Differential response of normal, premalignant and malignant human oral epithelial cells to growth inhibition by chemopreventive agents. *Anticancer Res* 20: 2273-2280, 2000.
54. Okuno M, Kojima S, Matsushima-Nishiwaki R, et al. Retinoids in cancer chemoprevention. *Curr Cancer Drug Targets* 4: 285-298, 2004.
55. Lippman SM, Heyman RA, Kurie JM, et al. Retinoids and chemoprevention: clinical and basic studies. *J Cell Biochem Suppl* 22:1-10, 1995.
56. Driver M, Upadhyay UD, Shapshay SM, Wang Z. Laser-assisted low-dose retinoic acid in oral cancer chemoprevention. *Laryngoscope* 115: 283-286, 2005.
57. Miller WH. The emerging role of retinoids and retinoic acid metabolism blocking agents in the treatment of cancer. *Cancer* 83: 1471-1482, 1998.
58. Sherman JA, Partridge M. Expression of retinoic acid receptors in normal, dysplastic and malignant oral epithelia. *Br J Oral Maxillofac Surg* 35: 260-266, 1997.
59. Hong WK, Endicott J, Itri LM, et al. 13-cis-retinoic acid in the treatment of oral leukoplakia. *N Engl J Med* 315: 1501-1505, 1986.
60. Sankaranarayanan R, Mathew B, Varghese C, et al. Chemoprevention of oral leukoplakia with vitamin A and beta carotene: an assessment. *Oral Oncol* 33: 231-236, 1997.
61. Lippman SM, Batsakis JG, Toth BB, et al. Comparison of low dose isotretinoin with tretinoin with beta carotene to prevent oral carcinogenesis. *N Engl J Med* 328: 15-20, 1993.
62. Stich HF, Rosin MP, Hornby AP, et al. Remission of oral leukoplakias and micronuclei in tobacco/betel quid chewers treated with beta-carotene and with beta-carotene plus vitamin A. *Int J Cancer* 42: 195-199, 1988.
63. Shah JP, Strong EW, Decosse JJ, et al. Effects of retinoids on oral leukoplakia. *Am J Surg* 146: 466-470, 1983.
64. Toma S, Losardo PL, Vincent M, Palumbo R. Effectiveness of beta-carotene in cancer chemoprevention. *Eur J Cancer Prev* 4: 213-224, 1995.
65. Toma S, Albanese E, Palumbo R, et al. In vitro effects of beta-carotene on human oral keratinocytes from precancerous lesions and squamous carcinoma. *Anticancer Drugs* 2: 581-589, 1991.
66. Stich HF, Mathew B, Sankaranarayanan R, Nair MK. Remission of oral precancerous lesions of tobacco/areca nut chewers following administration of beta-carotene or vitamin A, and maintenance of the protective effect. *Cancer Detect Prev* 15: 93-98, 1991.
67. Liede K, Hietanen J, Saxen L, et al. Long-term supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene and prevalence of oral mucosal lesions in smokers. *Oral Dis* 4: 78-83, 1998.
68. Liede KE, Alfthan G, Hietanen JH, et al. Beta-carotene concentration in buccal mucosal cells with and without dysplastic oral leukoplakia after long-term beta-carotene supplementation in male smokers. *Eur J Clin Nutr* 52: 872-876, 1998.
69. Chiesa F, Tradati N, Grigolato R, et al. Randomized trial of fenretinide (4-HPR) to prevent recurrences, new localizations and carcinomas in patients operated on for oral leukoplakia: Long-term results. *Int J Cancer* 115: 625-629, 2005.

70. Toma S, Bonelli L, Sartoris A, et al. 13-cis retinoic acid in head and neck cancer chemoprevention: results of a randomized trial from the Italian Head and Neck Chemoprevention Study Group. *Oncol Rep* 11: 1297-305, 2004.
71. Mayne ST, Cartmel B, Baum M, et al. Randomized trial of supplemental β -Carotene to prevent second head and neck cancer. *Cancer Research* 61:1457-1463, 2001.
72. Hong WK, Lippman SM, Itri LM, et al. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 323: 795-801, 1990.
73. Bolla M, Lefur R, Ton Van J, et al. Prevention of second primary tumours with etretinate in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. Results of a multicentric double-blind randomised study. *Eur J Cancer* 30: 767-772, 1994.
74. Jyothirmayi R, Ramadas K, Varghese C, et al. Efficacy of vitamin A in the prevention of locoregional recurrence and second primaries in head and neck cancer. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 32B: 373-6, 1996.
75. van Zandwijk N, Dalesio O, Pastorino U, et al. EUROSCAN, a randomized trial of vitamin A and N-acetylcysteine in patients with head and neck cancer or lung cancer. For the European Organization for Research and Treatment of Cancer Head and Neck and Lung Cancer Cooperative Groups. *J Natl Cancer Inst* 92: 977-986, 2000.
76. Khuri FR, Lee JJ, Lippman SM, et al. Randomized phase III trial of low-dose isotretinoin for prevention of second primary tumors in stage I and II head and neck cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 98: 441-450, 2006.
77. Maserejian NN, Giovannucci E, Rosner B, Joshipura K. Prospective study of vitamins C, E, and A and carotenoids and risk of oral premalignant lesions in men. *Int J Cancer* 120: 970-977, 2006.
78. Paolini M, Abdel-Rahman SZ, Sapone A, et al. β -Carotene: A cancer chemopreventive agent or a co-carcinogen? *Mutat Res* 543: 195-200, 2003.
79. Nishimura N, Urade M, Hashitani S, et al. Increased expression of cyclooxygenase (COX)-2 in DMBA-induced hamster cheek pouch carcinogenesis and chemopreventive effect of a selective COX-2 inhibitor celecoxib. *J Oral Pathol Med* 33: 614-621, 2004.
80. Wang Z. The role of COX-2 in oral cancer development and chemoprevention/treatment of oral cancer by selective COX-2 inhibitors. *Curr Pharm Des* 11: 1771-1777, 2005.
81. Feng L, Wang Z. Chemopreventive effect of celecoxib in oral pre-cancers and cancers. *Laryngoscope* 116: 1842-1845, 2006.
82. Haris RE, Bebe-Donk J, Doss H, Burr Doss D. Aspirin, ibuprofen and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: A critical review of non-selective COX-2 blockage (review). *Oncol Rep* 13: 559-583, 2005.
83. Jayaprahash V, Rigual NR, Moysich KB, et al. Chemoprevention of head and neck cancer with aspirin: A case-control study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132:1231-1236, 2006.

Yazışma Adresi

Doç. Dr. Uğur Coşkun
 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
 Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı
 06500 Beşevler - ANKARA
 TÜRKİYE

e-mail: drbanutr@yahoo.com
 Tel: (+90.312) 202 58 31
 Faks: (+90.312) 215 87 10