

Case Report

EARLY DETECTION OF VERRUCOUS CARCINOMA USING METHYLENE BLUE STAINING IN SUSPECTED LEUKOPLAKIA LESION: A CASE REPORT

¹Rina Kartika Sari, ²Raziv Ganesha, ³Esti Kurniawati

¹Oral Medicine Department, Faculty of Dentistry, Universitas Islam Sultan Agung, Semarang, Indonesia

²Oral Medicine Department, Faculty of Dentistry, Universitas Mahasaraswati Denpasar, Bali, Indonesia

³Undergraduate Student, Faculty of Dentistry, Universitas Islam Sultan Agung, Semarang, Indonesia

Received date: May 4, 2023 Accepted date: May 30, 2023 Published date: June 23, 2023

KEYWORDS

Leukoplakia, methylene blue staining, oral cancer detection, verrucous carcinoma

ABSTRACT

Introduction: Verrucous carcinoma is one of squamous cell carcinoma in the oral cavity which can be caused by smoking, alcohol consumption, HPV etc. Verrucous carcinoma can mimic as pre cancer lesion such as leukoplakia, so that early detection is mandatory. Vital staining can be done by toluidine blue, but it reported toxic in organ. Methylene blue had similar chemical structure and exhibited similar physicochemical properties to toluidine blue. The aim of this case report is to report the case of early detection verrucous carcinoma using methylene blue in leukoplakia among smoker and alcoholic patient. **Case:** A 46-year-old male patient came to RSIGM Sultan Agung Semarang complaint that there was a wound on the left cheek that has not healed for the last 3 years. The wound was not painful but sore when exposed to food. The wound had been treated using Albothyl but there was no change. The patient had been an active smoker since 20 years ago and consume as much as 2-3 packs of cigarettes/day and also consumed alcohol about 4 years ago. Intraoral examination nodular white plaques, unscrappable with pigmentation areas and painless. Clinical diagnosis was nodular leukoplakia. **Case Treatment:** Early detection using methylene blue 1% was obtained and a positive dark blue indicated a change in malignancy. Patients were given symptomatic therapy of triamcinolone acetonide in orabase 0.1% then an excisional biopsy was performed and a histopathological appearance shows thickening and changes in polarity of the epithelial cells and dysplasia. The final diagnosis is verrucous carcinoma. **Conclusion:** The persistent white plaque with the risk factors of smoking and alcohol is a suspicion toward malignancy, early detection using methylene blue staining can be performed before biopsy.



DOI: 10.46862/interdental.v19i1.6288

Corresponding Author:

Rina Kartika Sari

Oral Medicine Department Faculty of Dentistry, Universitas Islam Sultan Agung

e-mail address: rina.kartika@unissula.ac.id

How to cite this article: Sari RK., Ganesha R., Kurniawati S. (2023). Early Detection of Verrucous Carcinoma Using Methylene Blue Staining in Suspected Leukoplakia Lesion: a Case Report, *Interdental Jurnal Kedokteran Gigi* 19(1), 22-28.

Copyright: ©2023. Rina Kartika Sari. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License. Authors hold the copyright without restrictions and retain publishing rights without restrictions.

DETEKSI DINI KARSINOMA VERUKOSA MENGGUNAKAN PEWARNAAN METILEN BLUE PADA LESI TERDUGA LEUKOPLAKIA: LAPORAN KASUS

ABSTRAK

Pendahuluan: *Verrucous carcinoma* merupakan salah satu squamous cell carcinoma di rongga mulut yang dapat disebabkan oleh merokok, konsumsi alkohol, HPV dan lain-lain. *Verrucous carcinoma* dapat menyerupai lesi pre-cancer seperti leukoplakia, sehingga deteksi dini wajib dilakukan. Vital staining dapat dilakukan dengan toluidine blue, namun bahan tersebut diketahui toksik terhadap organ. Methylene blue memiliki struktur kimia yang mirip dan menunjukkan sifat fisikokimia yang serupa dengan toluidine blue. Laporan kasus ini bertujuan untuk melaporkan deteksi dini *verrucous carcinoma* dengan menggunakan methylene blue pada leukoplakia pada pasien dengan kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol. **Kasus:** Seorang pasien laki-laki usia 46 tahun datang ke RSIGM Sultan Agung Semarang dengan keluhan utama luka di pipi kiri yang tidak kunjung sembuh sejak 3 tahun terakhir. Luka tersebut tidak terasa sakit namun perih jika terkena makanan. Luka sudah diobati menggunakan Albothyl namun tidak ada perubahan. Pasien merupakan perokok aktif sejak 20 tahun yang lalu dan mengkonsumsi 2-3 bungkus rokok/hari dan pasien juga mengkonsumsi alkohol sekitar 4 tahun yang lalu. Pemeriksaan intra oral menunjukkan adanya lesi pada mukosa bukal sinistra anterior berbentuk plak berwarna putih disertai area kemerahan, dan tidak ada rasa sakit. **Tatalaksana Kasus:** Deteksi dini dilakukan menggunakan methylene blue 1% dan didapatkan hasil positif biru gelap yang menandakan perubahan ke arah keganasan. Pasien diberikan terapi simptomatik triamcinolone acetonide in orabase 0,1% setelah itu dilakukan biopsi eksisi dan gambaran histopatologi menunjukkan adanya penebalan epitel dan perubahan polaritas pada sel-sel epitel tersebut. Diagnosis akhir yaitu *verrucous carcinoma*. **Simpulan:** Adanya plak putih yang menetap disertai faktor resiko merokok dan konsumsi alkohol merupakan kecurigaan ke arah keganasan, sehingga deteksi dini menggunakan pewarnaan methylene blue dapat dilakukan sebelum biopsi.

KATA KUNCI: Deteksi oral cancer, leukoplakia, pewarnaan methylene blue, *verrucous carcinoma*

PENDAHULUAN

Oral cancer merupakan istilah umum yang mencakup berbagai diagnosa keganasan yang terjadi di rongga mulut. Berdasarkan klasifikasi dari WHO, terdapat banyak jenis *oral cancer* salah satunya adalah *epithelial cancer* yang terdiri dari, *squamous cell carcinoma* dan *lymphoepithelial carcinoma*. *Verrucous carcinoma* merupakan salah satu di antaranya. *Verrucous carcinoma* sendiri termasuk dalam jenis *low-grade squamous cell carcinoma* yang memiliki pertumbuhan yang lambat serta tingkat potensi metastasis yang rendah. Meski demikian, *verrucous carcinoma* dapat membesar dan menembus jauh ke dalam kulit, fascia dan bahkan tulang. Prevalensi *verrucous carcinoma* berada pada angka 2-12% dari seluruh kasus *oral cancer*.^{1,2} Pada umumnya kasus ini disebabkan oleh beberapa faktor antara lain, status kebersihan mulut yang buruk, merokok, konsumsi alkohol, serta *Human Papilloma Virus* (HPV).^{3,4} Dari beberapa kasus yang dilaporkan, kasus ini paling sering terjadi pada laki-laki, terutama dengan kebiasaan

merokok dan konsumsi alkohol. WHO menyebutkan sebanyak 30% penderita *cancer* termasuk *oral cancer* adalah perokok.^{5,6}

Banyaknya angka kejadian kasus tersebut dapat disebabkan karena adanya *misdiagnosed*, dengan kata lain deteksi dini yang kurang tepat sehingga berujung pada keganasan. Selain itu karakteristik lesi yang mirip dengan lesi lainnya seperti, leukoplakia dapat menjadi penyebab terjadinya misdiagnosis.⁷

Deteksi dini kanker mulut dapat dilakukan dengan metode staining dikarenakan metode ini sederhana, murah dan cukup sensitif untuk mendeteksi kanker mulut stadium awal. Pemeriksaan klinis secara periodik menggunakan *vital staining* dapat mengurangi tingkat mortalitas sebesar 32% pada individu berisiko. Pewarnaan *toluidine blue* (tolonium chloride) banyak digunakan untuk screening oral cancer pada populasi besar. Namun *toluidine blue* memiliki kekurangan yaitu berbahaya jika tertelan dan toksik terhadap fibroblast. *Methylene blue* memiliki struktur kimia dan sifat fisiokimia yang sama dengan

toluidine blue, namun tingkat toksisitas lebih rendah dan sering digunakan untuk screening tumor gastrointestinal, prostat dan kandung kemih.⁸ Setelah deteksi dini dilakukan, biopsy dapat dilakukan jika hasil staining didapatkan positif mengarah keganasan. Penulisan laporan kasus ini bertujuan untuk melaporkan deteksi dini kasus *verrucous carcinoma* menggunakan *methylene blue* pada lesi leukoplakia pada pasien yang mengkonsumsi rokok dan alkohol.

LAPORAN KASUS

Seorang pasien laki-laki usia 46 tahun datang ke klinik integrasi RSIGM Sultan Agung Semarang dengan keluhan terdapat luka dan bercak putih pada pipi kirinya sejak 3 tahun yang lalu. Pasien mengaku luka tersebut sempat berukuran lebih kecil sebelum akhirnya sedikit meluas dan tidak pernah mengalami pelebaran lagi. Tidak ada rasa nyeri kecuali ketika terkena makanan pedas, dan tidak ada perdarahan terkait lesi tersebut. Pasien memiliki kebiasaan merokok, pasien dapat menghabiskan 2-3 bungkus rokok per hari sejak 20 tahun terakhir, pasien juga mengaku pernah mengonsumsi alkohol sekitar 4 tahun yang lalu. Pasien bekerja sebagai petani yang hampir sepanjang harinya selalu terpapar oleh sinar matahari (UV). Keluarga pasien tidak ada yang pernah mengalami hal serupa. Pasien tidak memiliki riwayat penyakit sistemis maupun alergi obat dan makanan.

Keadaan umum pasien baik, pemeriksaan fisik menunjukkan berat badan 83 kg, tinggi badan 163 cm, tekanan darah 148/95 mmHg, RR 20x/menit, nadi 80 x/menit. Pemeriksaan ekstraoral didapatkan kelenjar limfe submandibular teraba, konsistensi kenyal dengan diameter 12 mm, tidak ada nyeri tekan. Keadaan umum pasien baik. Pemeriksaan intra oral pada mukosa bukal sinistra didapatkan lesi berbentuk plak dengan ukuran 7 mm x 3,5 mm berwarna putih kemerahan dengan batas jelas berjumlah 1. Selanjutnya pada pemeriksaan dengan aplikasi *methylene blue*, lesi tersebut positif menyerap warna biru gelap. Diagnosis sementara Leukoplakia tipe nodular dengan diagnosis banding suspek *carcinoma*.



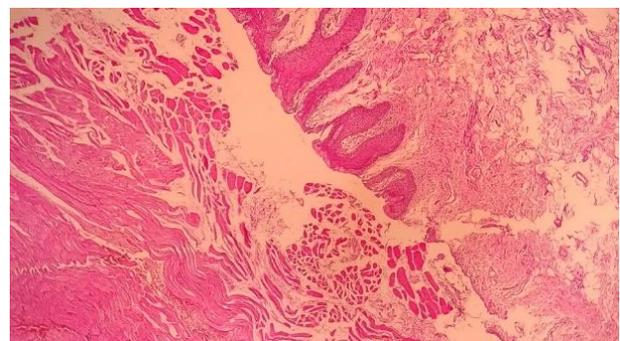
Gambar 1. Lesi plak putih dikelilingi area hiperpigmentasi pada mukosa bukal dekstra. (Sumber: Dokumentasi pribadi)



Gambar 2. Deteksi dini dengan metilen blue terlihat penyerapan warna biru gelap di beberapa area. (Sumber: Dokumentasi pribadi)



Gambar 3. Kontrol 3 bulan paska biopsi tidak ada rekurensi. (Sumber: Dokumentasi pribadi)



Gambar 4. Hasil gambaran histopatologi dengan pewarnaan HE menunjukkan hasil *verrucous carcinoma* (Sumber: Dokumentasi pribadi)

Kemudian lesi tersebut dilakukan biopsi eksisi dengan general anestesi dan dikirim ke laboratorium Patologi Anatomi. Dari pemeriksaan histopatologi didapatkan gambaran berupa jaringan otot, lemak dan fibrous dilapisi epitel skuamus kompleks yang menebal, dan papilomatosa pada sub epitel disertai perubahan polaritas pada sel-sel tersebut. Diagnosis akhir yaitu Verrucous Carcinoma.

Penatalaksanaan awal yang diberikan adalah obat golongan kortikosteroid (topikal) untuk mengurangi dan mencegah peradangan lebih lanjut dan multivitamin yang mengandung vitamin E, B1, B2, B6, B12, C, asam pantotenat, niasin, serta zinc untuk membantu menyeimbangkan nutrisi pasien.

Pasien diinstruksikan untuk tidak merokok ataupun konsumsi alkohol, serta menjaga kebersihan rongga mulut dengan baik. Lesi tidak mengalami rekurensi selama 3 bulan.

PEMBAHASAN

Verrucous carcinoma merupakan lesi *oral cancer* yang berasal dari jaringan epitel dengan tingkat keganasan yang rendah. Biasanya *verrucous carcinoma* muncul sebagai lesi yang membesar yang bersifat eksofitik berwarna putih terkadang disertai eritematosa tergantung jumlah keratin yang diproduksi oleh *host* yang merupakan respon inflamasi terhadap tumor.⁹ *Verrucous carcinoma* biasanya muncul di daerah bukal atau gingival dengan bentuk *papillary* dan atau *verruciform* dan memiliki pola invasiv lokal sehingga kemampuan metastasis ke daerah lainnya rendah. Status kebersihan mulut yang buruk, infeksi HPV, kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol dapat menjadi pemicu terjadinya *verrucous carcinoma*. Proses terjadinya *oral cancer* disebut karsinogenesis. Karsinogenesis merupakan proses genetik yang berkaitan dengan perubahan pada fungsi molekular, morfologi sel, dan tentunya aktivitas sel. Karsinogenesis terjadi tidak terbatas hanya pada epitelium saja tetapi juga melibatkan *complex epithelial*, jaringan ikat, serta interaksi imunitas. Karsinogenesis memiliki beberapa komponen yang berperan di dalamnya, salah satunya adalah *Tumor Suppressor Genes* (TSGs) yang berfungsi mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel secara negatif. TSGs

yang berfungsi pada kepala dan leher adalah p53, *Rb* (*retinoblastoma*), dan *p16INK4A*.

Rokok mengandung karbon monoksida, *thiocyanate*, *hydrogen cyanide*, nikotin, serta metabolit dari beberapa komponen tersebut. Studi epidemiologi menunjukkan kurang lebih 80% dari penderita *oral cancer* adalah perokok. Kandungan nikotin yang terdapat dalam rokok dapat bersifat karsinogen, apabila mengalami aktivasi, sehingga akan terjadi metabolisme yang menyebabkan terjadinya kerusakan DNA. Hal ini merupakan tahap awal karsinogenesis, dan jika kerusakan DNA mengalami *miscoding* dan persisten maka akan menimbulkan mutasi dan perubahan genetik lainnya. Saat kondisi normal p53 berfungsi pada tahap apoptosis, namun apabila p53 mengalami mutasi karena adanya kerusakan DNA, maka tidak akan terjadi apoptosis sehingga terjadi kerusakan pada jaringan yang berujung pada *oral cancer*. Gambaran keparahan histopatologi sebanding dengan lamanya merokok (dalam hitungan tahun). Sesuai dengan teori tersebut, jika dilihat berdasarkan durasi merokok pasien ini yaitu kurang lebih 20 tahun, maka gambaran histopatologi yang didapatkan adalah displasia.

Selain itu, konsumsi alkohol juga dapat meningkatkan faktor resiko terjadinya kanker pada saluran gastrointestinal bagian atas, salah satunya rongga mulut. Berbagai faktor dapat berkontribusi pada perkembangan kanker terkait alkohol, termasuk reaksi asetaldehida. Asetaldehida adalah zat penyebab kanker yang bereaksi dengan DNA untuk membentuk senyawa pemicu kanker. Enzim utama yang terlibat dalam metabolisme alkohol dan asetaldehid adalah alkohol dehidrogenase (ADH) dan dehidrogenase aldehida (ALDH), yang dikodekan oleh banyak gen. Beberapa gen ini ada dalam beberapa jenis (polimorfik), dan enzim yang disandikan oleh jenis tertentu dapat menyebabkan peningkatan kadar asetaldehida, hal ini dapat mempengaruhi terjadinya kanker. Etanol dioksidasi menjadi asetaldehida melalui aksi berbagai enzim alkohol dehidrogenase (ADH) (ADH1B dan ADH1C), melalui enzim mikomik sitokrom P450 2E1 (CYP2E1), juga mikroba yang hidup di saluran pencernaan manusia (ADH) khususnya rongga mulut.¹⁰ Merokok dan konsumsi alkohol dapat menimbulkan efek sinergistik terhadap perkembangan *oral cancer*, seperti

efek dehidrasi pada mukosa yang ditimbulkan oleh alkohol, peningkatan permeabilitas mukosa, serta efek yang berpotensi karsinogenik baik karena merokok ataupun konsumsi alkohol.¹¹

Sesuai dengan namanya ‘*verrucous*’ yang berarti lesi yang menunjukkan permukaan eksofitik keratotik yang terdiri dari, proyeksi epitel yang tajam atau tumpul dengan invaginasi yang dipenuhi keratin (*plugging*), tetapi tanpa inti fibrovaskular yang jelas. Pasien tersebut, memiliki gambaran klinis berupa lesi putih bercelah dan *verruciform*. Penegakan diagnosis berdasarkan gambaran klinis pada pasien dapat dilakukan dengan penggunaan *methylene blue*. *Methylene blue* merupakan bahan alternatif selain *toluidine blue* yang dapat digunakan untuk pewarnaan jaringan ataupun preparat. Keduanya merupakan pewarna kationik yang memiliki struktur kimia yang serupa dan seringkali digunakan untuk mengetahui ada tidaknya displasia dan deteksi lesi *pre-cancer*. Gambaran klinis pada lesi keganasan dengan pemeriksaan menggunakan *methylene blue* akan muncul daerah yang menyerap warna biru. Lesi yang terdapat pada pasien tersebut positif menyerap warna biru yang menandakan jaringan displastik dan malignansi yang banyak mengandung asam deoksiribonukleat (DNA).¹² Cara deteksi dini dengan *methylene blue* 1% adalah pertama-tama pasien diinstruksikan untuk berkumur terlebih dahulu. Kemudian larutan asam laktat 1% diulaskan dengan *cotton pellet* selama 20 detik untuk menghilangkan debris dan saliva berlebih dan untuk menyediakan lingkungan mulut yang konsisten. Mukosa dari area target dikeringkan dengan lembut menggunakan kain kasa dan semprotan udara untuk memastikan bahwa lesi tidak terkontaminasi dengan air liur. Setelah area target dikeringkan, dioleskan pewarna *methylene blue* 1% dan dibiarkan selama 20 detik. Mukosa yang telah diolesi *methylene blue* kemudian diulas kembali asam laktat 1% selama 20 detik untuk membersihkan sisa pewarna. Pola retensi pewarna dinilai dengan intensitas retensi noda pada lesi. Noda lokal, bintik-bintik, tambal sulam, dan biru tua ditandai sebagai reaksi positif, sedangkan noda biru yang lebar, dangkal, atau samar ditandai sebagai reaksi negatif. Jika pewarnaan terlihat samar-samar, larutan asam laktat 1% diaplikasikan kembali untuk menyeka permukaan

pewarnaan. Jika noda biru hilang, reaksi negatif dicatat dan sebaliknya.¹³

Selanjutnya diperlukan tindakan pemeriksaan penunjang berupa histopatologi, dengan mengamati gambaran lesi yang telah dibiopsi. Biopsi harus diambil dari area klinis yang paling dicurigai, bila ada, seperti kemerahan, area dengan penebalan permukaan atau area dengan simptomatis. Pada pasien dengan leukoplakia multifokal atau menyebar diperlukan *multiple biopsy*. Umumnya pada kasus leukoplakia non homogenus, biopsi insisional tidak cukup memadai. Pada leukoplakia kecil (<2-3cm), biopsi eksisional sangat disarankan.¹⁴

Pemeriksaan histopatologi penting untuk mengamati pola dan susunan pada sel yang mengalami kerusakan. Susunan sel epitel yang tidak teratur, hilangnya polaritas sel basal, hilangnya perlekatan interseluler, meningkatnya perbandingan *nuclear-cytoplasmic*, hiperkromatis pada inti sel, terdapat lebih dari satu lapisan sel yang menyerupai sel basal, adanya gambaran *drop-shaped rete pegs* merupakan beberapa diantara sekian banyak tanda terjadinya displasia. Displasia terbagi atas 3 tingkatan yaitu *mild*, *moderate*, dan *severe*. *Mild-dysplasia* ditandai dengan adanya susunan sel basal yang tidak teratur serta meningkatnya proliferasi lapisan sel basal dengan inti sel yang besar yang diantaranya memiliki ukuran dan bentuk sel yang tidak normal. Pada *moderate-dysplasia* terdapat lebih banyak sel basal dan biasanya terjadi peningkatan jarak interseluler dikarenakan hilangnya kohesi dan terdapat gambaran *higgledy-piggledy* pada sel basal. *Severe-dysplasia* merupakan kondisi dimana hilangnya struktur lapisan normal dari sel epitel yang disebabkan karena hilangnya maturasi serta diferensiasi sel epitel, oleh karena itu *severe-dysplasia* paling mudah ditandai abnormalitasnya. Selain itu keberadaan *drop-shaped rete pegs* atau *rete processes* merupakan tanda dari *severe-dysplasia*. Hasil pemeriksaan histopatologi pada pasien menunjukkan adanya jaringan otot, lemak dan fibrous dilapisi epitel skuamos kompleks yang menebal tumbuh papilomatosa ke dalam jaringan sub epitel serta ditemukan polaritas yang berubah pada sel-sel epitel tersebut (gambar 4).

Diagnosis banding dari *verrucous carcinoma* salah satunya adalah leukoplakia. Leukoplakia merupakan lesi

putih yang secara klinis maupun patologis tidak dapat disamakan dengan lesi putih lainnya.

Keduanya memiliki gambaran klinis yang hampir sama yakni lesi putih *unscrapable* yang dapat berbentuk nodular, *papillary* ataupun *verruciform* dan keduanya sama-sama mengarah ke kondisi keganasan. Leukoplakia dapat memiliki penampilan klinis yang sama namun dengan penampilan mikroskopis yang sangat berbeda. Karena leukoplakia menunjukkan perbedaan mikroskopis dari benign keratosis hingga *squamous cell carcinoma*, diperlukan biopsi untuk menegakkan diagnosa definitif.¹²

Leukoplakia dapat terjadi pada individu dari semua usia, tetapi sebagian besar ditemukan pada pria antara usia 45-65 tahun. Sebagian besar leukoplakia (80%) adalah jinak, sisanya displastik (pra ganas) atau ganas. Kendala klinis pada kasus ini terletak dalam menentukan mana yang pra ganas dan ganas, karena 1-4% leukoplakia berkembang menjadi karsinoma dalam waktu 20 tahun.¹³ Keberadaan leukoplakia erat hubungannya dengan *verrucous carcinoma*.¹⁴ Leukoplakia yang lama tidak diobati dapat berkembang menjadi *verrucous carcinoma*. Dalam kasus ini secara klinis diagnosis adalah leukoplakia sedangkan diagnosis akhir setelah dilakukan biopsi dan pemeriksaan histopatologi adalah *verrucous carcinoma* disertai displasia.

Penatalaksanaan kasus *oral cancer* pada umumnya dapat dilakukan dengan berbagai cara, beberapa di antaranya adalah pembedahan, kemoterapi, radiasi atau kombinasi dari semua terapi fotodinamik. Terapi dengan radiasi ataupun kombinasi dengan pembedahan jarang dilakukan. Terapi kombinasi akan efektif pada kasus-kasus yang lesinya meluas, sehingga pilihan perawatan yang tepat untuk kasus dengan lesi berukuran kecil seperti pasien tersebut adalah pembedahan. Tata laksana pada awal kunjungan diberikan terapi simptomatik berupa *triamcinolone acetonide in orabase* 0,1% yang merupakan obat golongan kortikosteroid yang berfungsi untuk meredakan inflamasi. Steroid bekerja dengan cara menekan fungsi sel T dan mengurangi sintesis IgG. Apabila peradangan ditekan, kerusakan jaringan akan menurun dan pengeluaran antigen menjadi minimum. Steroid tidak memiliki efek terhadap lesi hiperkeratotik

namun sangat berefek terhadap lesi erosi dan atrofi baik secara lokal maupun sistemik serta dengan cepat meredakan gejala. Selain itu juga diberikan pengobatan suportif berupa obat kumur *chlorhexidine digluconate* 0,12% serta multivitamin yang mengandung Vitamin E, B1, B2, B6, B12, C Asam Pantotenate, Niasin, serta Zinc untuk membantu menyeimbangkan nutrisi pasien. Lesi pasien sembuh setelah 12 hari pasca pembedahan, dan tidak terdapat rekurensi setelah 3 bulan. Prognosis kasus baik.

SIMPULAN DAN SARAN

Lesi plak putih akibat terjadinya *verrucous carcinoma* merupakan suatu keganasan yang perlu dideteksi lebih awal, untuk menghindari adanya *misdiagnose* pada kasus tersebut. Hasil anamnesis terkait kebiasaan buruk pasien (merokok dan konsumsi alkohol) perlu diwaspadai, karena faktor-faktor tersebut dapat menjadi pemicu utama adanya sel kanker. Etiologi yang tidak dieliminasi mempengaruhi keberadaan *oral cancer* tersebut, kaitannya dengan keberhasilan perawatan. Oleh karena itu penanganan, hasil pemeriksaan yang tepat, serta edukasi yang baik dapat membantu keberhasilan perawatan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada drg. Erwid Fatchurrahman, Sp.BM yang telah membantu dalam proses perawatan kepada pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kang S, Leem DH. Verrucous carcinoma arising from a previous cystic lesion: a case report. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2018; 40(31): 1–8.
2. Bhavirisetty D, Parvez A, Narsingani S, Qureshi MY. Verrucous Carcinoma of Oral Cavity - A Case Report and the Review of Literature. *Asian Pac J Heal Sci*. 2016; 3(2): 92–5.
3. Rao DS, Kalappanavar AN, Ali IM, Annigeri RG. Verrucous carcinoma - an enigma: Case report and review. *Contemp Clin Dent*. 2016;7(3): 391–3.

4. Holenarasipur SN, Nagaraj T, Batlahalli MV, Tathanahalli YL. Atypical variation of oral verrucous carcinoma: A comprehensive case report. *J Indian Acad Oral Med Radiol.* 2016; 28(1): 70–3.
5. Pfeifer GP, Denissenko MF, Olivier M, Tretyakova N, Hecht SS, Hainaut P. Tobacco smoke carcinogens , DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers. *Nat Publ Gr.* 2002; 21: 7435–51.
6. Glick M. *Burket's Oral Medicine.* 12th ed. USA: People's Medical Publishing House; 2015. p. 175–179
7. Odell E. *Cawson's Essentials of Oral Pathology and Oral Medicine.* 9th ed. United Kingdom: Elsevier; 2017. p. 332–334.
8. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Oral and Maxillofacial Pathology.* 3rd ed. USA: Saunders Elsevier; 2008. p. 422–423.
9. Waal V. Oral leukoplakia: A diagnostic challenge for clinicians and pathologists. *Oral Dis.* 2019; 25(1): 348-349
10. Gupta M, Shrivastava K, Raghuvanshi V, Ojha S, Gupta A, Sasidhar S. Application of in vivo stain of methylene blue as a diagnostic aid in the early detection and screening of oral cancerous and precancerous lesions. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology.* 2019; 23(2): 1-7.
11. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. *Oral Pathology: Clinical pathologic correlations.* 6th ed. USA: Elsevier; 2012.
12. Langlais R., Miller C.S., Nield-Gerhrig, Atlas Berwarna Kelainan Rongga Mulut Yang Sering Ditemukan Edisi 4. Jakarta: Hipokrates; 2014.
13. Yardimci, G. Kutiubay Z. Engin B. Tuzun Y. Precancerous lesions of oral mucosa. *World Journal of Clinical Cases.* 2014; 16 (2): 866-72.
14. Saravanan T, Subha M, Prem Anand P, Venkatesh A. Corticosteroids- Its Role In Oral Mucosal Lesions. *Int J Pharm Bio Sci.* 2014; 5(4): 439 – 446.