

Academiejaar 2012-2013

Is het zinvol dat de tandarts screent op leukoplakie en erythroplakie?

Clémentine Barbé

Promotor: Prof. dr. Claude Cuvelier

Masterproef voorgedragen in de Tweede Master in het kader van de opleiding tot
TANDARTS

Academiejaar 2012-2013

Is het zinvol dat de tandarts screent op leukoplakie en erythroplakie?

Clémentine Barbé

Promotor: Prof. dr. Claude Cuvelier

Masterproef voorgedragen in de Tweede Master in het kader van de opleiding tot
TANDARTS

De auteur(s) en de promotor geven de toelating deze Masterproef voor consultatie beschikbaar te stellen en delen ervan te kopiëren voor persoonlijk gebruik. Elk ander gebruik valt onder de beperkingen van het auteursrecht, in het bijzonder met betrekking tot de verplichting uitdrukkelijk de bron te vermelden bij het aanhalen van resultaten uit deze Masterproef.

Datum

Clémentine Barbé

Prof. dr. Claude Cuvelier

Inhoudsopgave

I. Abstract	1
II. Inleiding	3
III. Methodologie	5
IV. Resultaten	7
1. Algemene aspecten van mondkanker	7
1.1. Epidemiologie: enkele incidentie- en prevalentiecijfers	7
a) Wereldwijd	7
b) België	8
1.2. Klinische presentatie en symptomen van mondkanker	9
1.3. Prognose	10
2. Oorzakelijke risicofactoren geassocieerd met de ontwikkeling van premaligne afwijkingen en mondcarcinoma	11
1.1. Tabak en alcohol	11
1.2. Oncogene virussen	12
1.3. Mechanische irritatie	13
1.4. U.V.	13
3. Premaligne afwijkingen van het mondcarcinoom	14
1.1. Leukoplakie	14
a) Definitie	14
b) Epidemiologie en etiologie	14
c) Klinische aspecten	15
d) Histopathologische aspecten	16
e) Maligne transformatie	17
f) Differentiaaldiagnose	19
g) Uniform rapporteren: classificatie en het stadiëringssysteem	21
1.2. Erythroplakie	21
4. Screening voor premaligne afwijkingen van het mondcarcinoom	23
1.1. Extra- en intra-orale examinatie	25
1.2. Aanvullende screeningsapparatuur	26
a) Screeningsapparatuur gebaseerd op de lichtreflectie van weefsels (ViziLite)	27

b) Screeningsapparatuur gebaseerd op de autofluorescentie van weefsels (VELscope)	28
1.3.Aanvullende visualisatie en diagnostische technieken	29
a) Toluïdine-blauw kleuring	29
b) Brush biopsy cytology (OralCDx)	30
c) Liquid-based cytology	33
d) Chirurgische biopsie	34
5. De risicopopulatie binnen de tandheelkundige praktijk	36
6. Behandeling van premaligne afwijkingen	39
V. Discussie	43
VI. Conclusie	48
VII. Referentielijst	49

I. Abstract

Doel:

Mondkanker is de 8e meest voorkomende kanker wereldwijd.^[1, 2] Leukoplakie en erythroplakie zijn twee premaligne afwijkingen van het mondslimvlies die mondcarcinoma kunnen vooraf gaan. Het doel van deze masterproef is om na te gaan of vroegtijdige detectie en behandeling van dergelijke precancereuze letsels een bijdrage zou kunnen leveren in de reductie van de incidentie en prevalentie van mondkanker en een verbetering van het 5-jaars overlevingspercentage van de patiënt.

Materialen en Methoden:

Voor dit literatuuronderzoek werden voornamelijk relevante artikelen gezocht via het elektronisch gegevensbestand van 'PubMed' door het invoeren van verschillende Mesh-terminen. Ook werden de databases van 'Web of Science' en 'The Cochrane Library' geraadpleegd.

Na deze uitgebreide zoektocht werden nog een aantal studies weerhouden, na het bekijken van de referentielijsten van de reeds opgenomen artikelen.

Resultaten:

Conventioneel mondonderzoek met visuele en tactiele beoordeling van de volledige mondholte wordt beschouwd als de standaardprocedure voor de detectie van orale mogelijks kwaadaardige aandoeningen. Hoewel deze techniek een hoge sensitiviteit vertoont in casestudies, bezit het toch niet de mogelijkheid en de nauwkeurigheid om alle aanwezige premaligne en maligne afwijkingen in de mondholte te detecteren. Dit omdat het opsporen van dergelijke laesies sterk afhangt van de ervaring en deskundigheid van de onderzoeker. Bovendien is het onmogelijk om uitsluitend via visueel onderzoek het kleine aandeel van biologisch relevante laesies die dysplasie vertonen en bijgevolg een hogere kans op kankerontwikkeling bezitten, te ontdekken. Daarom werden aanvullende screeningstoestellen ('ViziLite', 'ViziLite Plus', 'VELscope', 'Microlux DL', 'Orascope DK',...) en diagnostische testen (toluïdine-blauw kleuring, 'OralCDx BrushTest' op basis van orale cytologie, chirurgische biopsie,...) ontwikkeld.

Selectieve screening door visuele examinatie in combinatie met eventuele biopsie bij een vooraf opgestelde hoogrisicogroep, lijkt zinvol omdat reeds veel risicofactoren gekend zijn

die de ontwikkeling van premaligne laesies en mondcarcinoma uitlokken en de maligne transformatie van deze letsels bevorderen.

Conclusie:

Uit dit literatuuronderzoek blijkt dat er een dringende nood is aan gerandomiseerde, gecontroleerde en dubbel geblindeerde studies omtrent de kosten-batenverhouding van een veralgemeend en selectief mondkanker-screeningsprogramma. Men vermoedt dat screening, beperkt tot hoogerisicogroepen meer effectief zou zijn dan massa-screening omwille van de lage prevalentie en incidentie van premaligne laesies en mondcarcinoma wereldwijd.

II. Inleiding:

De titel van deze masterproef luidt: ‘Is het zinvol dat de tandarts screent op leukoplakie en erythroplakie?’

Om een antwoord te kunnen geven op deze vraag, dient men eerst en vooral enkele belangrijke zaken te verduidelijken.

Leukoplakie en erythroplakie zijn twee premaligne afwijkingen van het mondslijmvlies die mondcarcinoma kunnen vooraf gaan. Een premaligne afwijking is een aandoening waarvan de kans op het ontstaan van een maligniteit groter is dan in vergelijkbaar gezond weefsel.^[3]

Leukoplakie is een klinische diagnose van een vlakke of verheven, overwegend witte afwijking die niet direct als een andere witte, definieerbare afwijking van het mondslijmvlies kan worden herkend.^[4] Deze mucosaverandering is niet afstrijkbaar en vertoont geen regressie na wegnahme van de oorzakelijke prikkels.

De term orale erythroplakie wordt gebruikt om een vuurrode, fluweelachtige plaque of macula in de mond te beschrijven die klinisch of pathologisch niet als een andere karakteristieke aandoening kan worden gedefinieerd.^[5]

Beide letsels van de mondmucosa tonen vrij herkenbare klinische eigenschappen maar ook veel gelijkenissen met andere orale laesies. Hierdoor kan men uitsluitend een definitieve diagnose stellen op basis van exclusiediagnose en histologische analyse.

Zo'n 2% van alle kankers zijn mondkankers^[2] en 90% ervan zijn van het type ‘plaveiselcelcarcinoom’.^[6] Dit is een tumorgezwel afkomstig van de proliferatie van orale plaveiselcellen en bijna 40% ervan ontstaat op de onderlip. Een groot deel van de rest ontstaat op de mondbodem of op de laterale tongrand.^[7]

De meerderheid van deze carcinoma, al dan niet alle, ontwikkelen zich vanuit precancereuze gebieden aanwezig in de mondholte, die bestaan uit genetisch gewijzigde epitheliale cellen.^[8]

Deze premaligne zones kunnen zich voordoen als klinisch waarneembare letsels, zoals witte of rode vlekken (leukoplakie en respectievelijk erythroplakie) maar het merendeel blijft klinisch ondetecteerbaar. Er bestaan reeds verscheidene technieken en methoden om dergelijke laesies meer zichtbaar te maken en het risico op maligne transformatie na te gaan. Een vroege diagnose van het plaveiselcelcarcinoom heeft een gunstig effect op de prognose en de levenskwaliteit. Daarom is het belangrijk dat we premaligne letsels tijdig opsporen zodat vroegtijdige behandeling mogelijk is. Zo vermijdt men in de toekomst complexe, dure

en invasieve behandelingen die een negatieve invloed kunnen hebben op de 5-jaars overlevingskansen en de kwaliteit van leven van de patiënt.

Wat weet men best op voorhand vooraleer men een oordeel kan vellen of het al dan niet zinvol is dat de tandarts screent op leukoplakie en erythroplakie?

- 1) Eerst en vooral moet men de impact, de etiologie en de reeds beschikbare detectiemogelijkheden van de afwijking nagaan:
 - a. Komt leukoplakie en erythroplakie vaak voor? Is mondkanker een frequent voorkomend gezondheidsprobleem en zijn de mortaliteitscijfers ten gevolge van mondkanker hoog in België? Uiteraard zullen niet alle premaligne laesies evolueren tot mondcarcinoma: hoeveel procent zal maligniteit ontwikkelen?
 - b. Wat zijn de risicofactoren voor het ontwikkelen van voorstadia van het orale carcinoom?
 - c. Bestaan er betrouwbare screeningsmethoden om deze premaligne afwijkingen op te sporen? Zijn deze niet te duur?
- 2) Het tweede aspect dat men dient te bekijken, is het doel. Wat willen we bereiken met het screeningsprogramma?

Een mogelijk antwoord is een reductie in morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van mondkanker verwezenlijken.
- 3) Wanneer leukoplakie of erythroplakie uiteindelijk vastgesteld wordt, welke therapieën kan men dan toepassen? En is de behandeling van deze letsels succesvol?

Uiteindelijk trachten we de gevonden gegevens te herleiden tot de tandheelkundige praktijk. Welke screeningsmethoden zijn het meest effectief en het meest toegankelijk voor algemene tandartsen? Welke patiëntengroep vertoont het grootste risico op de ontwikkeling van premaligne afwijkingen en mondcarcinoma?

We gaan 'evidence based' te werk om betrouwbare antwoorden te vinden op bovenstaande vragen.

III. Methodologie:

Deze masterproef tracht een antwoord te vinden op onderstaande vragen, afgeleid uit de titel:

- 1) Wat is de kosten-batenverhouding van een aangepast en veralgemeend screeningsprogramma voor premaligne afwijkingen zoals leukoplakie en erythroplakie?
- 2) Welke patiënten behoren tot de risicopopulatie voor het ontwikkelen van dergelijke precancereuze letsels?

Om duidelijke en betrouwbare antwoorden te bekomen, werd een uitgebreide literatuurstudie doorgevoerd van alle beschikbare en relevante artikelen omtrent dit onderwerp.

Vooraleer bruikbare literatuur werd opgezocht, werd via de 'MeSH Database' de meest adequate zoektermen verworven zoals *oral leukoplakia*, *erythroplasia*, *early detection of cancer*, *cost-benefit analysis* en *treatment outcome*. Deze werden vervolgens ingevoerd in 'PubMed' en 'Web of Science'. Achteraf werd extra informatie verzameld op basis van andere aanvullende zoektermen (*etiology*, *oral diagnosis*, *tolonium chloride*, *biopsy*, *photochemotherapy*,...) en combinaties van vrije tekstwoorden (*exfoliative cytology*, *liquid-based cytology*,...) en MeSH-termen.

Het zoekproces werd gelimiteerd tot artikelen in het Engels of Nederlands, gepubliceerd vanaf het jaar 1995 tot 2013. Om het aantal bruikbare werkstukken te reduceren en om de meest betrouwbare informatie te vinden, werd gezocht naar de volgende studietypes: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review.

Nadat de titel van het artikel voldeed, werd het abstract gelezen. Op basis hiervan werd besloten om de publicatie, waarvan een 'free full text' voorhanden was of in het archief van de biomedische bibliotheek in het UZ Gent ter beschikking stond, al dan niet te weerhouden. Achteraf heeft men bijkomende studies geselecteerd na het bekijken van de referentielijsten van de reeds opgenomen artikelen.

Ook werd gebruik gemaakt van de database van 'The Cochrane Library', wat één systematische review opleverde.

Verder werden een aantal boeken aangaande oncologie in de tandheelkunde en mondkanker, geraadpleegd. Dit was vooral om op voorhand een bepaalde achtergrond te vergaren rond het desbetreffende topic en om definities van leukoplakie, premaligne afwijking, sensitiviteit en andere, te bekomen.

Tenslotte heeft men ook beroep gedaan op het internet, zoals de webpagina's van de verschillende beschikbare screeningsapparaten werden nagekeken.

Om de kennis van de tandartsen in België omtrent mondkanker en zijn premaligne voorstadia te achterhalen en om een risicopopulatie binnen de tandheelkundige praktijk te kunnen opstellen, was men aanvankelijk van plan om een vragenlijst op te sturen naar zoveel mogelijk tandartsen via het VVT (Vlaamse Verbond der Tandartsen) en andere connecties. Omwille van de beperkte tijdspanne van deze masterproef, leek dit achteraf niet haalbaar.

IV. Resultaten:

1. Algemene aspecten van mondkanker

1.1. Epidemiologie: enkele incidentie- en prevalentiecijfers

Om na te gaan of kankercontrole noodzakelijk of zinvol is, moet men vooraf weten hoe groot de impact is van mondkanker op de totale bevolking. Dit kan worden weergegeven door middel van de incidentie, prevalentie en mortaliteit.

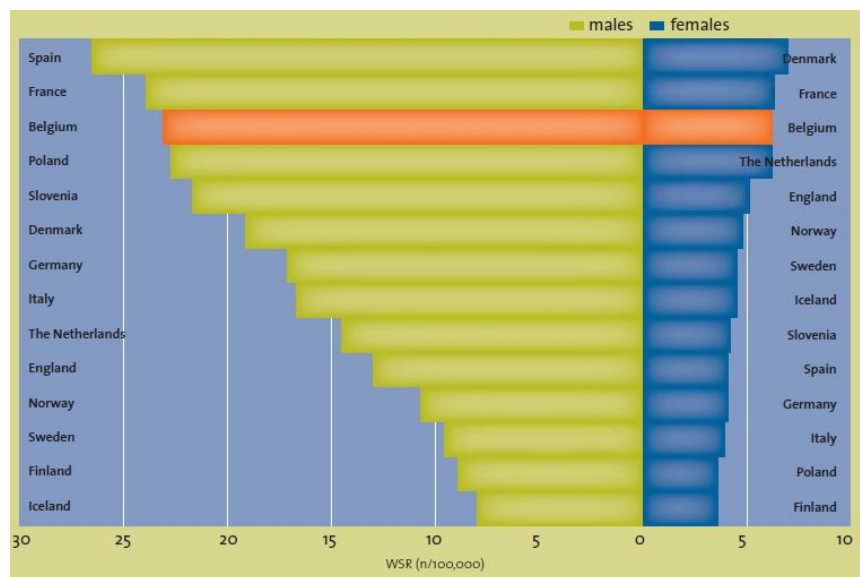
De incidentie is de kans dat een persoon die a priori niet aan de ziekte lijdt, de ziekte zal krijgen binnen een welbepaalde periode. De prevalentie is de relatieve frequentie van een ziekte of kenmerk in een bepaalde actuele populatie.^[9] De mortaliteit of het sterftecijfer is het aantal sterfgevallen in de bevolking als gevolg van een specifieke gezondheidsaandoening gedurende een concreet tijdsbestek.^[10]

a) *Wereldwijd*

Kanker is een wijdverspreid gezondheidsprobleem en blijft in aantal toenemen. Voornamelijk in ontwikkelingslanden zoals India, is de incidentie van dergelijke aandoening het hoogst. Mondholte- en orofarynxcarcinomen vormen slechts een gering deel van het totale aantal kankergevallen maar is niet te verwaarlozen. Het bedraagt ongeveer 2% van alle carcinoma.^[2] Met meer dan 419 000 nieuwe gevallen jaarlijks gediagnosticeerd^[11] is mondkanker de 8e meest voorkomende kanker wereldwijd ^[1, 2] Deze aandoening wordt beschouwd als één van de belangrijkste doodsoorzaken wanneer men in beschouwing neemt dat elk jaar 130 000 patiënten over de hele wereld sterven aan een maligne mondtumor.^[12]

Figuur 1:

Leeftijdgestandaardiseerde incidentiecijfers van hoofd- en halskanker (een ruimer begrip dan mondkanker!) volgens geslacht in verschillende Europese landen (2008). We merken op dat België reeds hoog gerangd staat.^[13]



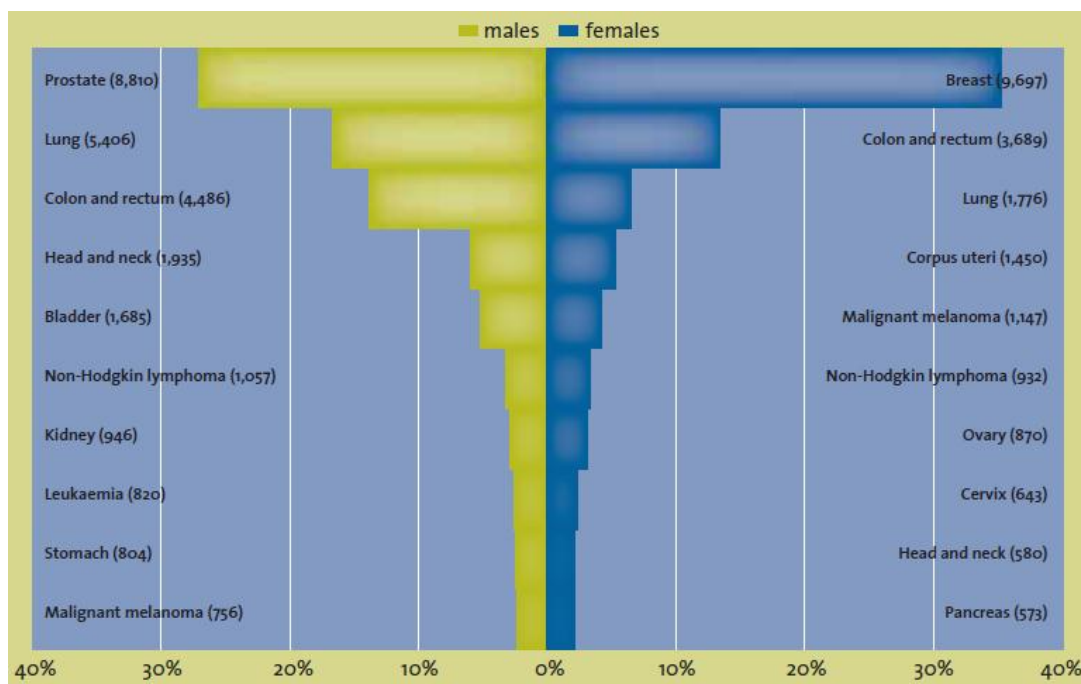
b) België

In 2008 werden in België 59 996 nieuwe gevallen van kanker gediagnosticeerd, met uitzondering van niet-melanoom huidkanker.^[13] De helft van deze incidentietoename kan worden toegeschreven aan de vergrijzing van de bevolking. Andere mogelijke oorzaken zijn de verbeterde kankerregistratie in België en het gewijzigde gedragspatroon van de huidige bevolking.^[14]

In België wordt voornamelijk onderzoek gedaan naar de heterogene groep van hoofd- en halskankers door 'The Belgian Cancer Registry'. Dit omvat een breed scala van sublocaties met inbegrip van de lip, mondholte, orofarynx, hypofarynx, nasofarynx, strottenhoofd, neusholte, sinussen en speekselklieren.

Enkele algemene gegevens betreffende hoofd- en halskanker in België voor het jaar 2008:^[13]

- ❖ Hoewel de incidentie van hoofd- en halskanker onder de vrouwen toeneemt, blijft de aandoening voornamelijk het hoogst onder de mannen. Het is de 4de meest voorkomende vorm van kanker bij mannen (6%) en de 9e meest frequente tumor bij vrouwen (2,1%).

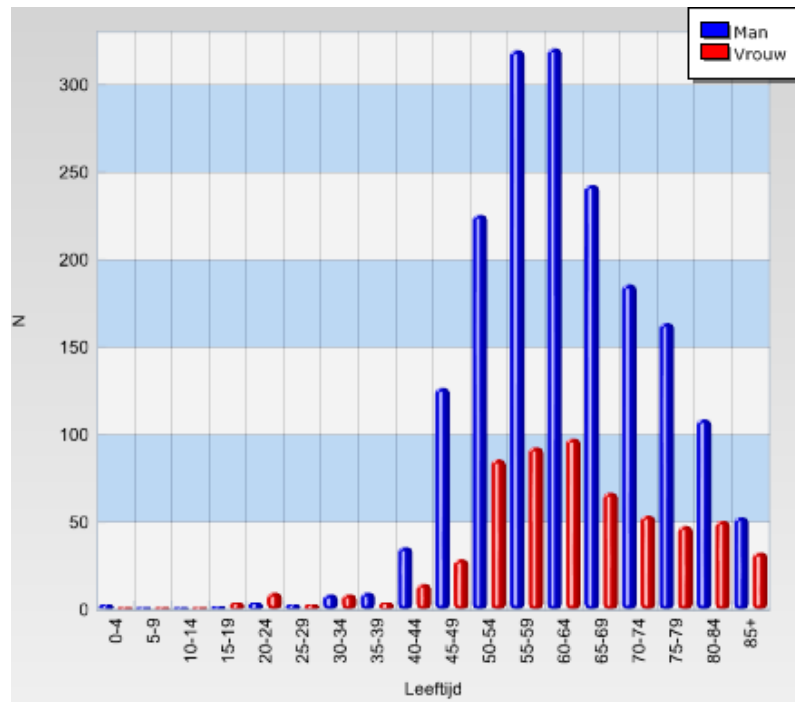


Figuur 2: De 10 meest voorkomende kankers volgens geslacht in België (2008).^[13]

- ❖ Hoofd- en halskanker is de 5e meest voorkomende oorzaak van overlijden ten gevolge van kanker bij mannen (3,8%). Bij vrouwen ligt dit procent lager (1,4%).
- ❖ De incidentie van kanker in het hoofd- en halsgebied is het hoogst in het Waalse Gewest en het laagst in het Vlaams Gewest.

- ❖ De gemiddelde leeftijd waarop de diagnose ‘hoofd- en halskanker’ vastgesteld wordt, bedraagt 62 jaar bij het mannelijk geslacht en 63 jaar bij het vrouwelijk geslacht.

Figuur 3: Deze grafiek is een weergave van de absolute aantallen hoofd- en halskankergevallen per leeftijdsgroep voor België in 2010. Hieruit leidt men af dat kanker in de hoofd- en halsregio voornamelijk voorkomt binnen de leeftijdsgroep tussen de 50-65 jaar en veel vaker bij mannen dan bij vrouwen.^[13]



In 2008 zag men in België 667 nieuwe gevallen van lip- en mondkanker waarvan meer dan 2/3^e bij mannen optrad.

1.2. Klinische presentatie en symptomen van mondkanker

Een maligne mondcarcinoom kan op verschillende manieren groeien: als een oppervlakkige ulcus, een bloemkoolachtige poliep of een cyste.^[15]

De meest voorkomende symptomen van een progressieve mondkanker zijn:^[15, 16]

- ❖ vlekken op de buccale mond mucosa of op de lippen die wit (leukoplakie), gemengd rood en wit (erythroleukoplakie) of rood (erythroplakie) van kleur zijn
- ❖ meestal ulceratie: een zweer op de lip of in de mondholte, dat niet wil genezen
- ❖ voorkeurslocatie: tongrand, mondbodem, lip, gingiva en wangmucosa
- ❖ bloeding in de mond zonder duidelijke oorzaak
- ❖ mobiele gebitselementen: ten gevolge van de tumorgroei die een destructie van het omgevende bot veroorzaakt
- ❖ soms geringe zwelling (unilateraal)
- ❖ moeilijkheden of pijn bij het dragen van een prothese
- ❖ uitstralende pijn naar het oor, chronische oorpijn
- ❖ lip paresthesie: bij zenuwbetrokkenheid

- ❖ induratie: Dit is ingroei van de tumor in omgevende weefsels waardoor deze laatste stugger aanvoelen. Het kan uiteindelijk leiden tot een gereduceerde mobiliteit van de tong, beperkte mondopening en dysfagie (moeilijkheden of pijn bij het slikken). Een mogelijks gevolg van dergelijke klachten is gewichtsverlies.
- ❖ metastasen (uitzaaiingen): gaat vaak gepaard met lymfadenopathie. Dit zijn opgezwollen lymfeklieren in de hals.

1.3. Prognose

Ondanks opmerkelijke vooruitgangen in de behandelingsmodaliteiten van mondkanker, is het relatieve 5-jaars overlevingspercentage niet aanzienlijk verbeterd in de afgelopen decennia en blijft deze ongeveer 50 tot 60%.^[13, 17, 18, 19] Dit gegeven varieert van geslacht tot geslacht en van ras tot ras. Mensen met een zwarte huidskleur lijken slechtere 5-jaars overlevingskansen te hebben (35,5%) in vergelijking met het blanke ras (62,8%).^[20]

Een belangrijke factor in het gebrek aan verbetering van de prognose door de jaren heen, is de diagnostische vertraging van mondkanker. Dit is hoofdzakelijk te wijten aan gezondheidszorgwerkers die onvoldoende kennis en vaardigheden bezitten aangaande detectie en diagnose van verdachte laesies in de mondholte.^[21] Ook zijn veel patiënten zich niet bewust van de potentiële bedreiging van orale waarneembare mucosaveranderingen en rapporteren dit niet aan de practicus. Bovendien vertoont een mondtumor in de vroege ontwikkelingsfase nog geen typische klinische kenmerken zoals ulceratie, uitzicht van een wratachtige poliep, zwelling, lymfadenopathie,... Dit brengt met zich mee dat een aanzienlijk deel van de plaveiselcelcarcinoma pas gediagnosticeerd of behandeld worden wanneer ze reeds een vergevorderd en symptomatisch stadium hebben bereikt met een ongunstig 5-jaars overlevingspercentage van minder dan 22%.^[17] Bijvoorbeeld een patiënt die zich presenteert met een primaire mondkanker in combinatie met metastasen op afstand, bedraagt deze kans slechts 17%!^[22] Terwijl de prognose voor individuen met een operabele mondtumor in een vroeg, gelokaliseerd stadium, veel beter is met een patiëntenoverleving na 5 jaar van 80% of hoger.^[23, 24] Daarom is een vroegtijdige opsporing, behandeling en opvolging van premaligne laesies en mondkanker van levensbelang! Tevens verbetert de kwaliteit van leven van de patiënt bij tijdige behandeling omdat genezing kan worden bekomen via een minder complexe, goedkopere, minder invasieve en minder mutilerende (voornamelijk voor hoofd- en halskanker in het algemeen) behandeling dan nodig zou zijn voor geavanceerde laesies.

2. Oorzakelijke risicofactoren geassocieerd met de ontwikkeling van premaligne laesies en mondcarcinoma

De etiologie van premaligne laesies en mondkanker is multifactorieel. De belangrijkste risicofactoren die wereldwijd geaccepteerd worden, zijn: tabak roken en kauwen, overmatige alcoholconsumptie en langdurige blootstelling aan UV stralen. De combinatie van alcohol- en tabaksgebruik vermenigvuldigt het risico en heeft dus een synergistisch effect. Andere opkomende risicofactoren zijn: humaan papillomavirus-infectie, immuundeficiënties, onvoldoende groente- en fruitinname, chronische irritatie en sociaaleconomische status. Niet bevestigde risicofactoren zijn: etnische afkomst en ras, chronische candidiasis (een schimmelinfectie van de mondmucosa) en slechte mondhygiëne.^[2] Hieronder worden de belangrijkste risicofactoren kort uiteengezet.

1.1. Tabak en alcohol

De belangrijkste, wereldwijd gekende risicofactoren zijn tabaksgebruik en overmatige alcoholconsumptie.

Het risico op kankerontwikkeling die gepaard gaat met deze onafhankelijke, etiologische factoren, is geassocieerd met de frequentie en tijdsduur van deze levensgewoonten. De kans op het ontstaan van premaligne letsels of plaveiselcelcarcinoom is 7 keer groter bij zware rokers dan bij niet-rokers^[25] en 3 tot 9 keer groter bij matige tot zware drinkers in vergelijking met non-alcoholici.^[20]

De combinatie van alcohol- en tabaksgebruik vermenigvuldigt het risico en heeft met andere woorden een potentiërende werking.^[26] Een grootschalig onderzoek heeft aangetoond dat men bij het roken van twee of meer sigarettenpakjes en bij consumptie van meer dan vier alcoholische drankjes per dag, een 35-voudig risico bekommt.^[27] Verder werd ook gesuggereerd dat het risico afhankelijk is van het type alcoholische drank dat wordt genuttigd en groter is voor degene die sterke likeur of bier consumeren, in vergelijking met wijndrinkers.

Enkele studies beweren dat rook onthouding wordt geassocieerd met mogelijke regressie van de orale laesie en een sterke reductie van het mondkanker risico, waarbij deze terug op nul valt na een rookstop van 10 jaar of langer.^[25, 27]

De intra-orale locatie van de ontwikkelde premaligne afwijkingen varieert naargelang de toegepaste kauw- of rookgewoonte. Het meest toegepaste gebruik is het roken van sigaretten. Hierbij ziet men een diffuse verdeling van de laesies voornamelijk op het wangslimvlies,

lippen en tong. In India wordt frequent bidi gerookt. Dit is een goedkopere vorm van een sigaret en introduceerd vaak letsels ter hoogte van de labiale commissuren. Het omgekeerd roken van zogenaamde chutta-sigaren veroorzaakt eerder laesies op het harde verhemelte. Hierbij wordt het gloeiende uiteinde van de sigaar in de mond geplaatst. In vele regio's in Azië wordt ook "rookloze" tabak gebruikt, niet bestemd om op te roken maar om te kauwen, o.a. pruim- en snuiftabak. Bij het frequent nuttigen van kauwtabak ziet men dat afwijkingen ontstaan op de plaats waar de tabak in de mond wordt gehouden, namelijk in de omslagplooi tussen de buccale wangmucosa en buccale gingiva.

Men heeft reeds bewezen dat de carcinogene stoffen aanwezig in tabak, mutaties veroorzaken in het essentiële tumorsuppressorgen p53, wat kan leiden tot de inactivatie hiervan. Zo zal de cel blijven vermenigvuldigen zonder dat reparatie van eventuele DNA-beschadigingen optreedt en dit kan uiteindelijk leiden tot tumorgroei.

1.2. Oncogene virussen

In de literatuur is reeds duidelijk bewezen dat hairy leukoplakie in HIV-positieven en sommige andere immunodeficiënte patiënten, is geassocieerd met infectie door het Epstein Barr virus.^[28]

Ook werd de rol van het humaan papillomavirus (HPV) in de etiologie van leukoplakie grondig onderzocht maar toch bestaat hier tegenstrijdig bewijsmateriaal rond. Het is reeds lang gekend dat de aanwezigheid van het humaan papilloma virustypen HPV 16 en 18 tot de ontwikkeling van baarmoederhalskanker kunnen leiden. Nu heeft men ontdekt dat in 80% van de gevallen deze HPV typen ook aanwezig kunnen zijn in het oraal plaveiselcelcarcinoom. In een bepaalde studie werden hoog risico typen HPV 16, 18 en 33 gevonden in orale precancereuze letsels en kanker, maar niet in gezond mondslijmvlies.^[29]

In een ander, omvangrijk onderzoek werd aangetoond dat patiënten met een plaveiselcelcarcinoom in de hoofd- en halsregio een grotere kans hadden op het vertonen van HPV 16 seropositiviteit dan de controlegroep. Voor andere typen HPV werd geen verhoogd risico waargenomen. De auteurs concludeerden dat HPV 16 infectie een risicofactor kan zijn voor de ontwikkeling van het plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied.^[30]

Nielsen et al.^[31] suggereerde dat de HPV infectie gedurende meerdere jaren latent kan blijven bestaan vanaf de initiële infectie tot de kankerontwikkeling en dat deze infectie alleen niet voldoende is voor tumorgroei maar dat cofactoren zoals tabaksgebruik zeer belangrijk zijn.

1.3. Mechanische irritatie

Er zijn studies die suggereren dat de aanwezigheid van ulcera, veroorzaakt door chronische mechanische irritatie (zoals wangbijten, scherpe vullingen of tandranden, een gebitselement in malpositie, een slecht passende prothese,...) en slechte mondhygiëne, risicofactoren zijn voor het ontstaan van orale precancereuze letsels en mondkanker.^[20, 28, 32] Deze bewering blijft echter controversieel en bijgevolg is er nood aan grotere prospectieve studies om dit te valideren.

1.4. U.V.

Frequente blootstelling aan UV-straling veroorzaakt voornamelijk lipkanker en ziet men vaak bij mensen die veel buitenwerk verrichten zoals landbouwers.^[2]

3. Premaligne afwijkingen van het mondcarcinoom

Het plaveiselcelcarcinoom wordt bijna steeds voorafgegaan door een premaligne waarneembare afwijking van het mondslijmvlies. Een premaligne afwijking is een aandoening waarvan de kans op het ontstaan van een maligniteit groter is dan in vergelijkbaar gezond weefsel.^[3] Hierbij ziet men celveranderingen die ook bij kwaadaardige epitheelcellen worden gezien.

Andere potentieel maligne aandoeningen dan leukoplakie en erythroplakie, omvatten: orale lichen planus, laesies op het verhemelte bij omgekeerde rokers, orale submuceuze fibrose, discoïde lupus erythematodes, erfelijke stoornissen (o.a. epidermolysis bullosa), actinische cheilitis, xeroderma pigmentosum en Fanconi anemie.^[33, 34] Deze worden hier niet verder besproken.

1.1. Leukoplakie

a) Definitie

Leukoplakie is een witte, niet afschraapbare afwijking van het mondslijmvlies die niet direct als een andere witte, definieerbare afwijking kan worden gediagnosticeerd en niet verdwijnt na wegname van de oorzakelijke factoren.^[3]

Deze beschrijvende term is een voorlopige klinische diagnose en heeft geen specifieke histopathologische connotatie.^[35] Een definitieve diagnose kan enkel worden gesteld wanneer alle mogelijke etiologische factoren werden uitgesloten en typische histopathologische kenmerken werden aangetroffen na onderzoek van het incisiebiopt.^[36]

b) Epidemiologie en etiologie

De incidentie en prevalentie van leukoplakie in België is niet gekend. Elders over heel de wereld zijn reeds verscheidene studies uitgevoerd die dergelijke cijfers trachten te achterhalen. Deze geschatte waarden verschillen enorm van elkaar afhankelijk van de bestudeerde populatie, de toegepaste selectiecriteria, de methode voor dataverzameling, het land van oorsprong, de klinische definitie van leukoplakie,...^[25]

De wereldwijde prevalentie wordt geschat op 2,6%.^[37] Leukoplakie komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen. In de ontwikkelde landen ziet men dergelijke precancereuze afwijkingen meestal bij individuen van middelbare leeftijd en ouder, meer bepaald bij

personen tussen de 40 en 70 jaar oud. Terwijl in de ontwikkelingslanden deze letsels 5 tot 10 jaar eerder kunnen optreden.^[25]

De etiologie van leukoplakie stemt overeen met deze van het mondcarcinoom.

c) Klinische aspecten

Leukoplakie kan zich overal in de mond- en oropharyngeale holte presenteren en deze lokalisatie wordt in grote mate toegeschreven aan het type tabaksgebruik (zie hierboven). De meeste leukoplakieën komen echter overwegend voor op het wangslimvlies. Andere zones waar dergelijke premaligne laesies frequent worden aangetroffen zijn de mondbodem, laterale en ventrale begrenzing van de tong, labiale mucosa, gingiva van onder- en bovenkaak, zacht verhemelte en retromolair gebied.^[20]

Leukoplakie kent een grote variatie aan klinische verschijningsvormen.

Het tweevoudig klinisch classificatiesysteem om orale leukoplakie onder te verdelen, bestaat uit een 'homogeen' en 'niet-homogeen' type. Dit werd opgesteld tijdens een internationaal symposium in 1994 gehouden in Uppsala, Zweden en ondersteund door de 'World Health Organization'.^[38]

Homogene leukoplakie kenmerkt zich door een predominant wit aspect met een vlak, dun en glad oppervlak met weinig plooien en een constante textuur.^[35, 39]

Het niet-homogene type betreft een hoofdzakelijk witte of gemengd wit-rode afwijking en/of een onregelmatig, licht verheven oppervlak. Men onderscheid 3 subtypes:

- ❖ Erythroleukoplakie (erosieve leukoplakie) type: gemengd wit-rood maar overwegend wit van kleur met een gespikkeld aspect
- ❖ Nodulair type: knobbelachtig, gevlekt aspect met kleine polypoïde uitstulpingen
- ❖ Verruceus type: gerimpeld of gegolfd oppervlak.

Het homogene type is vaak asymptomatisch, terwijl het niet-homogene type vaak gepaard kan gaan met milde klachten van gelokaliseerde pijn en ongemak.

Ook het risico op kwaadaardige omzetting is veel hoger voor niet-homogene laesies.^[36]

Bij het aantreffen van gemengde witte en rode plaques al dan niet met een verheven oppervlak op de mondmucosa, is een biopsie noodzakelijk ter controle van het maligne potentiaal.

Proliferatieve verruceuze leukoplakie (PVL) is een subtype van de niet-homogene verruceuze leukoplakie en wordt gekenmerkt door multifocale presentatie, resistentie tegen de behandeling en een hoog kwaadaardig transformatieratio. Deze premaligne afwijking lijkt

meer voor te komen bij oudere vrouwen. Er kan al dan niet een geschiedenis van tabaksgebruik aan vooraf zijn gegaan.^[39]

Hiernaast zien we een afbeelding van een homogene leukoplakie op de mondbodem bij een 36 jarige, rokende man. Na histopathologisch onderzoek bleek dat hyperkeratose en matige dysplasie aanwezig was.^[20]

d) Histopathologische aspecten

Enkele histologische kenmerken van leukoplakie zijn acantose, hyperkeratose, parakeratose met epitheliale hyperplasie en minimale ontsteking, orthokeratose en dysplasie.^[40]

Figuur 4: Hiernaast zien we een afbeelding van een homogene leukoplakie op de mondbodem bij een 36 jarige, rokende man. Na histopathologisch onderzoek bleek dat hyperkeratose en matige dysplasie aanwezig was.^[20]



De evaluatie en de ernst van epitheliale dysplasie is gebaseerd op de aanwezigheid van architecturale wijzigingen in combinatie met cytologische atypie. Deze cellulaire atypieën zijn individuele celveranderingen zoals abnormaliteiten in proliferatie, maturatie en differentiatie (onder ander variaties in de grootte en vorm) van epitheliale cellen.

Conventioneel wordt dysplasie onderverdeeld in verschillende graden gaande van gering, gematigd tot ernstig. Echter moet men benadrukken dat dysplasie eerder een spectrum van veranderingen weergeeft en er geen criteria bestaan om dit spectrum in afzonderlijk identificeerbare categorieën te verdelen.^[39] Bovendien kunnen er aanzienlijke intra- en interobserver variaties bestaan tussen verschillende pathologen bij de beoordeling van de aanwezigheid en de graad van epitheliale dysplasie. Dit kan mede bijdragen tot een tegenstrijdigheid van de bekomen resultaten in de verschillende studies.

De locatie van orale leukoplakie vertoont een significante correlatie met de frequentie van het vinden van dysplastische of kwaadaardige wijzigingen na biopsie.^[20] De mondbodem vertoont

de hoogste kans op dysplasie of carcinoom (42,9%), gevolgd door de laterale en ventrale begrenzing van de tong (25%).

Er zijn verscheidene onderzoeken die bewijzen dat de aanwezigheid van dysplastische gebieden op het mondslijmvlies, een risicofactor voor mondkankerontwikkeling vormt.^[41]

Hoe ernstiger de graad van epitheliale dysplasie, hoe groter de kans op progressie naar maligniteit (zie verder).

e) Maligne transformatie

Leukoplakie heeft een onvoorspelbare neiging tot progressie naar plaveiselcelcarcinoom. In de literatuur merkt men een wijd bereik op van de prevalentie van kwaadaardige omzetting van orale leukoplakie gaande van 0,13 tot 17,5% met observatieperioden die variëren van 1 tot 30 jaar.^[23, 25, 38] Deze grote discrepantie kan te wijten zijn aan verschillen in het studiemodel (onder andere ziekenhuispopulatie vs. onderzoekspopulatie gebaseerd op de algemene bevolking), duur van de follow-up, diagnostische criteria en orale gewoonten.

Bijvoorbeeld het gerapporteerde maligne transformatiepercentage voor ontwikkelde landen ligt vaak hoger dan deze gevonden voor de derde wereld vanwege selectiebias. De studies uitgevoerd in ontwikkelingslanden baseren zich op de lokale bevolking en deze verricht in ontwikkelde landen focussen zich eerder op een welbepaalde ziekenhuispopulatie. Deze omvat patiënten die door eerstelijns gezondheidswerkers worden doorgestuurd naar gespecialiseerde kankercentra na het ontdekken van een verdachte orale laesie. In dergelijke steekproeven zal men meer maligne transformaties aantreffen.

Petti et al.^[37] berekende het risico op kwaadaardige ontaarding van leukoplakie op basis van een gewogen schatting van alle recent gerapporteerde data in de literatuur. Het jaarlijks maligne transformatieratio bedroeg 1,36%. Na extrapolatie van dit cijfer, bleek dat er meer gevallen van plaveiselcelcarcinoom zouden moeten zijn. Hij suggereerde dat deze discrepantie het gevolg kan zijn van onderrapportage van het plaveiselcelcarcinoom in ontwikkelingslanden.

Talrijke studies hebben aangetoond dat bepaalde eigenschappen vaker voorkomen in premaligne laesies waaruit plaveiselcelcarcinoom ontstaat dan in degene waar kanker niet optreedt. Enkele voorspellende factoren die een grotere neiging tot kwaadaardige omzetting kunnen vertonen, worden hieronder kort vermeld:^[25, 38, 39]

❖ Locatie:

Sommige auteurs rapporteren dat leukoplakie op de laterale zijde van de tong en de mondbodem een hoog risico op kwaadaardige omzetting vertoont.

❖ Klinische verschijning:

Vele onderzoekers melden dat de gespikkelde, erosieve, niet-homogene vorm van leukoplakie vaak wordt geassocieerd met epitheliale dysplasie en carcinoom.^[42]

Een biopsie is dus aanbevolen bij het ontdekken van een verdachte laesie met een gemengd witrood aspect en een verruceus (wratachtig) of verheven uitzicht.

❖ Geslacht:

Ondanks het feit dat men leukoplakie meer bij mannen aantreft, ziet men toch vaker kwaadaardige transformaties van dergelijke laesies bij vrouwen.^[43]

❖ Leeftijd:

In de literatuur wordt de hoogste prevalentie van leukoplakie gemeld bij patiënten tussen de 50 en 60 jaar oud en blijkt het risico op kwaadaardige omzetting aanzienlijk groter te zijn voor 60 tot 70 jarigen in vergelijking met jongere leeftijdsgroepen. Deze bevinding suggereert dat hoe langer men wordt blootgesteld aan leukoplakie en potentiële carcinogenen, hoe waarschijnlijker het optreden van kwaadaardige ontaarding.

❖ Grootte:

Leukoplakie laesies die groter zijn dan 200 mm² hebben 5,4 keer meer kans op maligne transformatie in vergelijking met letsels kleiner dan 200 mm².

❖ Idiopathische leukoplakie:

Leukoplakieën waar geen voor de hand liggende etiologische factoren zijn op te merken, hebben een significant verhoogd risico op kwaadaardige omzetting in vergelijking met leukoplakie laesies die uitgelokt zijn door aantoonbare oorzakelijke agentia. Tabak is de belangrijkste risicofactor die is geassocieerd met leukoplakie, laesies in niet-tabak gebruikers lijken een verhoogd risico van kankerontwikkeling te bevatten. In een grootschalige studie werd aangetoond dat rookvrije vrouwelijke patiënten met orale leukoplakie een statistisch significant hoger risico op kwaadaardige omzetting vertonen in vergelijking met vrouwen die wel roken.^[40, 43] Dergelijke relatie kon niet worden vastgesteld voor de mannen.

❖ Bestaansduur:

Vrijwel alle studies benadrukken het chronisch karakter van orale premaligne afwijkingen, met een toenemende tendens tot kwaadaardige omzetting in de eerste 5 jaar. Daarna neemt de snelheid af maar het risico verdwijnt niet volledig. Een studie

uitgevoerd op een patiëntenpopulatie afkomstig uit een Zweeds ziekenhuis, volgde 782 leukoplakie laesies op. In de eerste 5 jaar van de follow-up na diagnose werd het grootste aantal plaveiselcelcarcinoma gezien in de leeftijdsgroep tussen 70–89 jaar (7,5%), in vergelijking met 1% bij een leeftijd van minder dan 50 jaar.

❖ Epitheliale dysplasie:

Deze histopathologische eigenschap wordt erkend als één van de belangrijkste predictoren voor maligne transformatie. Niettemin werd in de literatuur gerapporteerd dat sommige dysplastische laesies onveranderd blijven, spontaan regresseren (9 tot 45,3%^[40]) of zelfs volledig verdwijnen na verloop van tijd. Bovendien kan carcinomateuze transformatie ook plaatsvinden in niet-dysplastische laesies.^[35, 42]

Een verklaring hiervoor kan zijn dat omwille van het subjectief karakter bij de diagnose van epitheliale dysplasie, een foutieve beoordeling wordt gesteld. De histologische bevinding van dysplasie wijst bijgevolg louter en alleen op het feit dat de laesie een statistisch verhoogd risico op maligne verandering vertoont. Het kan niet worden gebruikt als een solide predictor voor ontarding in een individueel geval!^[44]

Ondanks de enorme vooruitgangen op het gebied van de moleculaire biologie, werd nog steeds geen enkele biomarker gevonden waarmee op objectieve en betrouwbare wijze de kwaadaardige omzetting in een individu met leukoplakie, kan worden voorspeld.

f) Differentiaaldiagnose

Orale leukoplakie kent een brede differentiaaldiagnose die wordt weergegeven in de onderstaande tabel:

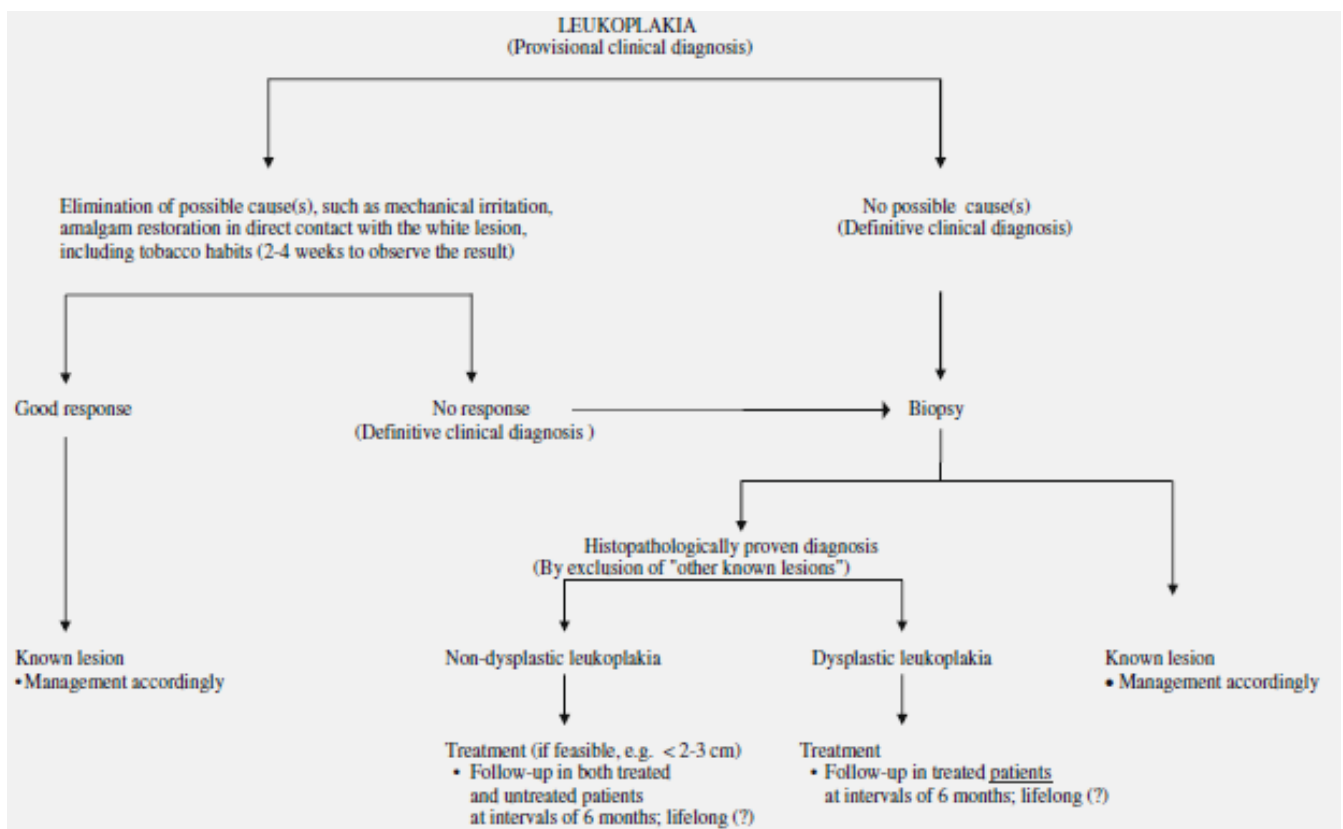
<i>Disorder</i>	<i>Diagnostic features</i>	<i>Biopsy</i>
White sponge nevus	Noted in early life, family history, large areas involved, genital mucosa may be affected	Biopsy not indicated
Frictional keratosis	History of trauma, mostly along the occlusal plane, an etiological cause apparent, mostly reversible on removing the cause	Biopsy if persistent after elimination of cause particularly in a tobacco user
Morsicatio buccarum	Habitual cheek – lip biting known, irregular whitish flakes with jagged out line	Biopsy not indicated
Chemical injury	Known history, site of lesion corresponds to chemical injury, painful, resolves rapidly	Not indicated
Acute pseudomembranous candidosis	The membrane can be scraped off leaving an erythematous raw surface	Swab for culture
Leukoedema	Bilateral on buccal mucosa, could be made to disappear on stretching (retracting), racial	Not indicated
Lichen planus (plaque type)	Other forms of lichen planus (reticular) found in association	Biopsy consistent with lichen planus
Lichenoid reaction	Drug history, e.g. close to an amalgam restoration	Biopsy consistent with lichen planus or lichenoid reaction
Discoid lupus erythematosus	Circumscribed lesion with central erythema, white lines radiating	Biopsy consistent with DLE supported by immunofluorescence and other investigations
Skin graft	Known history	Not indicated
Hairy leukoplakia	Bilateral tongue keratosis	Specific histopathology with koilocytosis; EBV demonstrable on ISH
Leukokeratosis nicotina palate	Smoking history, greyish white palate	Not indicated

Figuur 5: Differentiaaldiagnose voor orale leukoplakie.^[36]

Na het ontdekken van een wit mucosaal letsel, is de initiële en verplichte stap, het elimineren van enige bekende risicofactoren (alcohol- en tabaksgebruik, mechanische trauma's,...).^[33] In situaties waarbij een gedragsverandering van de patiënt wordt gevraagd, is het wegwerken van deze oorzakelijke elementen niet steeds eenvoudig.

Na een periode van ongeveer 2 à 4 weken voert men een nieuwe controle uit. Treedt er langzaam regressie op van het letsel, dan heeft men te maken met een onschuldige witte afwijking. Wanneer geen verandering in de klinische verschijning is opgetreden, moet men de diagnose 'premaligne laesie' in gedachten houden. In dit geval is een biopsie aangewezen om een monster voor histopathologisch onderzoek te bekomen. Als uit deze evaluatie blijkt dat het om histologisch abnormaal weefsel gaat, kan men de definitieve diagnose 'leukoplakie' stellen.

Een stroomdiagram voor de exclusiediagnose en het te volgen procedé na de detectie van leukoplakie, staat hieronder gepresenteerd:



Figuur 6: Behandeling van leukplakie.^[33]

g) Uniform rapporteren: classificatie en het stadiëringssysteem

Ter bevordering van de uniforme rapportage wordt het gebruik van een classificatie en stadiëringssysteem aanbevolen waarin de grootte en de histopathologische eigenschappen van de afwijking in rekening worden gebracht (zie figuur 7). Ook het geslacht en de leeftijd van de patiënt op moment van diagnose, alle etiologische factoren en de orale of orofaryngeale lokalisatie moeten worden geregistreerd.^[39]

<i>L (size of the leukoplakia)</i>	
L ₁	Size of single or multiple leukoplakias together <2 cm
L ₂	Size of single or multiple leukoplakias together 2–4 cm
L ₃	Size of single or multiple leukoplakias together >4 cm
L _x	Size not specified
<i>P (pathology)</i>	
P ₀	No epithelial dysplasia (includes “no or perhaps mild epithelial dysplasia”)
P ₁	Mild or moderate epithelial dysplasia
P ₂	Severe epithelial dysplasia
P _x	Absence or presence of epithelial dysplasia not specified in the pathology report
<i>OL-staging system</i>	
Stage I	L ₁ P ₀
Stage II	L ₂ P ₀
Stage III	L ₃ P ₀ or L ₁ L ₂ P ₁
Stage IV	L ₃ P ₁ , any L P ₂
<i>General rules of the OL-staging system</i>	
1. If there is doubt concerning the correct L category to which a particular case should be allotted, than the lower (i.e. less advanced) category should be chosen. This will also be reflected in the stage grouping.	
2. In case of multiple biopsies of single leukoplakia or biopsies taken from multiple leukoplakias the highest pathological score of the various biopsies should be used.	
3. For reporting purposes the oral subsite according to the ICD-DA should be mentioned (World Health Organisation, International Classification of Diseases, Tenth Revision, Application to Dentistry and Stomatology, ICD-DA, Geneva, 1992).	

Figuur 7: Classificatie en stadiëringssysteem voor orale leukoplakie.^[39]

1.2. Erythroplakie

De term orale erythroplakie wordt gebruikt om een rode plaque of macula in de mond te beschrijven waarvoor geen specifieke klinische diagnose kan worden vastgesteld.^[45]

Erythroplakie komt over het algemeen minder vaak voor dan orale leukoplakie waardoor grootschalige epidemiologische studies omtrent deze rode mucosale afwijking heel zeldzaam zijn. In de literatuur worden verscheidene prevalentiecijfers gerapporteerd die variëren tussen 0,02% en 0,83%.^[45] Erythroplakie vindt men vooral terug bij individuen van middelbare leeftijd en oudere personen.

Ook hier worden tabaksgebruik en alcoholconsumptie beschouwd als belangrijke etiologische factoren in het ontstaan van soortgelijke premaligne laesies.^[33]

Het kan optreden als een geïsoleerde laesie of als onderdeel van leukoplakie, in dergelijke gevallen gebruikt men de term ‘erythroleukoplakie’. Deze solitaire presentatie is vaak nuttig bij het klinisch onderscheiden van erythroplakie van erosieve lichen planus en erythematuze candidiasis. Deze twee laatst genoemde letsels presenteren zich frequent in een bilateraal, min of meer symmetrisch patroon.

Ook erythroplakie heeft een brede differentiaaldiagnose:

<i>Nature of condition</i>	<i>Diagnostic category</i>
Inflammatory/immune disorders	Desquamative gingivitis Erythematous lichen planus Discoid lupus erythematosus Pemphigoids Hypersensitivity reactions Reiter's disease
Infections	Erythematous candidiasis Histoplasmosis
Hamartomas/neoplasms	Haemangioma Kaposi's sarcoma

Figuur 8: Differentiaaldiagnose van erythroplakie.^[36]

Voorkeurslocaties zijn het zachte verhemelte, de mondbodem en de buccale mucosa. Histopathologisch toont erythroplakie tenminste gematigde of ernstige dysplasie. Tot 90% van de erythroplastische laesies kunnen histologisch worden gediagnosticeerd als in situ of invasieve carcinoma.^[23] Daarom moet erythroplakie onmiddellijk worden behandeld vanwege het hoge risico op kwaadaardige omzetting. Bovendien zijn de meeste erythroplakieën symptomatisch. Chirurgische of laser excisie is de meest aanbevolen therapie. In het huidige bewijsmateriaal zijn geen gegevens voorhanden omtrent het recurrentieratio na excisie van deze rode mucosale afwijking.



Figuur 9: Klinische afbeelding van een orale erythroplakie op het zachte verhemelte van een 62-jarige man.^[2]

4. Screening voor premaligne afwijkingen van het mondcarcinoom

Screening is afgeleid van de Engelstalige term ‘to screen’. Hierbij gaat men op zoek naar de aanwezigheid van een bepaalde aandoening (in dit geval mondcarcinoom en mogelijke premaligne afwijkingen) bij personen die nog geen ziekte-gerelateerde symptomen vertonen (zoals pijn in de mond, dysfagie, functionele problemen (o.a. een beperkte mondopening), aanhoudende oorpijn, ...).^[46] Op die manier kan de gezondheidsstoornis worden ontdekt in een vroeg en dus beperkt uitgebreid stadium waardoor de kans op genezing veel hoger ligt. Op het moment dat mondkanker zich in een late ontwikkelingsfase bevindt, zijn het aantal tumorcellen zodanig kunnen toenemen in aantal dat invasie in de omgevende weefsels met de hiermee gepaard gaande gevolgen, optreedt. Dit vraagt een complexere en invasievere behandeling waarbij het succes op slagen van een groot aantal factoren afhangt. Dergelijke zware therapieën veroorzaken vaak dysfunctie en stoornis in spraak, kauwen en slikken en hebben een psychische en fysieke impact op de patiënt met mogelijks negatieve invloed op de sociale interactie van de persoon in kwestie.^[22] Daarom is de detectie van het oraal plaveiselcelcarcinoom in een vroeg stadium van essentieel belang zodat minder ingrijpende behandelingen tijdig kunnen worden ingesteld! Een dusdanige doeltreffende aanpak leidt tot een verbetering van de kwaliteit van leven en de algemene 5-jaars overlevingskansen van de patiënt.^[17] Mede kan de vroegtijdige opsporing en diagnose van premaligne voorstadia, een reductie in morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van mondkanker met zich meebrengen.

Algemene tandartsen spelen hierin een cruciale rol omdat dergelijke eerstelijns gezondheidswerkers zich in de unieke positie bevinden waarbij men patiënten op regelmatige basis kan onderzoeken op symptomen en tekens van het plaveiselcelcarcinoom. Screening op mondkanker in de tandheelkundige praktijk start in feite reeds bij de anamnese! Hier gaat men trachten om hoogrisicopatiënten te onderscheiden van de laagrisicogroep op basis van de reeds goed bestudeerde en wereldwijd gekende etiologische factoren van mondkanker en zijn voorstadia. Belangrijk is dat men voor de anamnese een gestructureerde en duidelijke vragenlijst opstelt zodat zeker alle zaken die van belang zijn, zowel medische als tandheelkundige aspecten, worden nagevraagd. Deze anamnese neemt men af tijdens de intake van elke nieuwe patiënt en kan men nadien tijdens de jaarlijkse controle updaten. Wanneer men te maken heeft met een patiënt die reeds de leeftijd van 40 jaar is gepasseerd, moet men extra aandacht besteden aan bijkomende risicofactoren voor

mondkankerontwikkeling. Bijvoorbeeld blijkt uit de medische anamnese dat de patiënt veel rookt of alcohol consumeert, dan is het op zijn plaats om de patiënt hierop te duiden en een wijziging van zijn levensstijl te adviseren. Eerst en vooral omdat dit een negatieve invloed heeft op de gezondheid in het algemeen en specifiek omwille van de verhoogde kans op het ontstaan van premaligne letsels en plaveiselcelcarcinoom van het mondslijmvlies! Op die manier doet men aan primaire preventie.^[28] De practicus moet de patiënt doen inzien dat het afleren van een bepaalde slechte gewoonte noodzakelijk is en doet dit aan de hand van het opstellen van voor en nadelen van zijn huidig gedrag en het te wensen gedrag. Zo krikt men de motivatie van de patiënt op. De tandarts functioneert als coach die de patiënt begeleidt in het gedragsveranderingsproces maar de patiënt blijft zelf verantwoordelijk voor het bereiken van zijn doel. De practicus moet er op toezien dat deze regelmatig op controle komt zodat eventueel herval tijdig kan worden aangepakt. Belangrijk is dat men de patiënt op voorhand waarschuwt dat ‘relapse’ een onderdeel is van het gedragsveranderingsproces en dat men uit zijn fouten moet leren.

Na de anamnese gaat het eigenlijke screenen van start. Verscheidene testen en methoden staan ter beschikking die toelaten om een onderscheid te kunnen maken tussen de personen die een groter risico hebben op de ontwikkeling van desbetreffende aandoening en individuen die kerngezond zijn. Op dit niveau spreekt men van secundaire preventie.

De meest toegankelijke en langst toegepaste screeningstest voor mondkeker is het conventioneel klinisch mondonderzoek. Indien men tijdens deze examinatie verdachte laesies op het mondslijmvlies aantreft, kan men beroep doen op allerlei aanvullende hulptechnieken en omvatten onder andere het gebruik van toluidine-blauw, cytologisch en histologisch onderzoek, chemiluminescentie en weefsel autofluorescentie. Deze worden hieronder kort beschreven.

Enkele termen die op voorhand dienen te worden toegelicht:^[9]

De sensitiviteit (gevoeligheid) is de kans op een positieve testuitslag bij individuen met de te diagnosticeren ziekte. Dit is meer bepaald het vermogen van een test om personen met de aandoening, als dusdanig te herkennen. De sensitiviteit kan ook in het Engels omschreven worden als de ‘True Positive Rate’.

De specificiteit (of ‘True Negative Rate’) is de kans op een negatief testresultaat bij gezonde mensen. Met andere woorden is dit het vermogen van een test om individuen die de te diagnosticeren ziekte niet hebben, als dusdanig te herkennen.

1.1. Extra- en intra-orale examinatie

Gezien de toegankelijkheid van de mondholte, is het conventioneel visueel en tactiel mondonderzoek momenteel de meest toegepaste methode voor de detectie van orale mogelijks kwaadaardige aandoeningen.

Het is belangrijk dat men hierbij een vast stramien ontwikkeld zodat zeker niets over het hoofd wordt gezien. Een systematische zeven-stappen procedure voor een grondig intra-oraal onderzoek werd in een bepaalde publicatie voorgesteld.^[47] Benodigdheden zijn een goede lichtbron, een mondspiegel, een driefuntiespuit en gaasjes. Het gebruik van een houten spatel om de tong naar beneden te houden, lijkt niet erg aangewezen.^[48] Omdat dit instrument het licht van de lamp niet reflecteert, treedt er minder belichting op van de intra-orale mucosale oppervlakken. Een handspiegel is beter en wordt beter getolereerd door de patiënt.

Dit stappenplan kan er als volgt uitzien:

- 1) Controleer de lippen eenmaal op elkaar en eenmaal van elkaar, op mogelijke kleur-, textuur- of andere abnormale oppervlakte veranderingen.
- 2) Trek de bovenlip en vervolgens de onderlip naar voor zodat men zicht krijgt op de omslagplooï en de labiale mucosa.
- 3) Nadien onderzoekt men de buccale mucosa door de wang opzij te houden.
- 4) Bekijk de gingiva rond aanwezige gebitselementen en ter hoogte van eventuele edentate zones. Begin bijvoorbeeld bij de controle van de buccale gingiva in het eerste kwadrant en loop zo de tandenboog boven en onder af. Nadien begint men opnieuw in het eerste kwadrant en bekijkt de palatale gingiva in de bovenkaak en de linguale gingiva in de onderkaak.
- 5) Vervolgens voert men controle uit van de tongrug. Laat de patiënt deze uitsteken en neem het uiteinde van de tong vast met een gaasje. Op die manier krijgt men een beter zicht op de laterale en ventrale begrenzing.
- 6) Door de tong naar omhoog te laten krullen, kan men nu de mondbodem onderzoeken. Met een gaasje kan men deze verdieping droog deppen of de tong uit de weg houden.
- 7) Tenslotte bekijkt men het zachte en harde verhemelte. Hiervoor doet de patiënt zijn mond wijd open en tilt zijn hoofd lichtjes naar achter.

Dit intra-oraal onderzoek kan eventueel bij hoogrisicopatiënten worden aangevuld door een extra-oraal onderzoek. Hierbij voert men een bilaterale palpatie uit ter hoogte van de onderrand van de mandibula en de halsregio. Zo controleert men op eventuele asymmetrieën

die het gevolg kunnen zijn van opgezwollen submandibulaire, supraclaviculaire en andere cervicale lymfeklieren.

Het belang van het conventioneel mondonderzoek in het opsporen van voorstadia laesies of vroege plaveiselcelcarcinoma, is echter onduidelijk.

Ten eerste omwille van de uitdagende differentiaaldiagnose van premaligne afwijkingen.^[24]

Bijvoorbeeld keratose ten gevolge van frictie of lichen planus kan lijken op leukoplakie, en inflammatoire laesies kunnen uitzien als erythroplakie. Mede door de gebrekkige kennis van de algemene tandarts omtrent de klinische verschijning en risicofactoren van precancereuze letsels, worden deze afwijkingen zelden gedetecteerd. Daarom is het essentieel dat gedurende de tandheelkundige opleiding en tijdens nascholingscursussen voldoende aandacht wordt besteed aan deze gezondheidsaandoening. Uit onderzoek blijkt namelijk dat visuele examinatie uitgevoerd door beter opgeleide gezondheidswerkers, zou kunnen leiden tot een hoger detectieratio!^[49, 50]

Ten tweede is bewezen dat dysplasie of een micro-invasief carcinoom ook kan optreden in schijnbaar normale mucosa.^[51] Daarbovenop zijn leukoplakie en erythroplakie uitsluitend klinisch beschrijvende termen. Men kan enkel uitspraak doen omtrent hun potentieel kwaadaardig karakter mits het uitvoeren van een histologische analyse na biopsie.

Aanvullende toestellen en technieken werden ingevoerd om de practicus te helpen in het onderscheiden van benigne en maligne afwijkingen en het identificeren van dysplastische gebieden, onttrokken aan het blote oog.

1.2. Aanvullende screeningsapparatuur

Er is voldoende bewijs dat, ongeacht de expertise van de arts, louter visueel onderzoek van de mondholte niet voldoende is om precancereuze afwijkingen en vroege mondkanker te onderscheiden van goedaardige laesies en om het risico op maligne transformatie van een oraal verdacht letsel te beoordelen. Wanneer na een conventioneel mondonderzoek een verdacht letsel zonder een duidelijk aantoonbare etiologie wordt ontdekt, is verdere evaluatie vereist om dysplasie en carcinoom uit te sluiten.

Enkele opties die ter beschikking staan van de behandelaar zijn: toluïdine-blauw om te helpen bij de selectie van de meest verdachte gebieden voor biopsie, verschillende fluorescentie of chemiluminescentie hulpmiddelen voor een betere visualisatie van de laesie, borstelbiopsie voor cytologisch onderzoek en chirurgische biopsie voor histologische evaluatie.

*a) Screeningsapparatuur gebaseerd op de lichtreflectie van weefsels
(ViziLite)*

Het ViziLite screeningssysteem is gebaseerd op chemiluminescentie, het verschijnsel dat bij een chemische reactie energie vrijkomt in de vorm van licht.^[10] Andere gelijkaardige apparaten zijn het Microlux DL en het Orasoptic DK systeem. Dit zijn beide herbruikbare witblauwe LED lichtbronnen die functioneren op batterijen.^[20]

Eerst en vooral dient de patiënt te spoelen met een 1% azijnzuuroplossing gedurende 30-60 seconden als voorbereiding van de mucosa.^[20] Het azijnzuur aanwezig in dit mondspoelmiddel, zou de glycoproteïnen op het mondslijmvlies verwijderen en de epitheliale cellen lichtjes dehydrateren. Dit laatste zorgt ervoor dat de kernen meer prominent en dus meer zichtbaar worden. Gemuteerde epitheliale cellen bezitten een verhoogde nucleaire/cytoplasmatische verhouding waardoor deze bij specifieke belichting het licht anders zullen reflecteren in vergelijking tot normale cellen.^[22]

Vervolgens buigt men een kunststof 'light stick' die na schudden resulteert in een endotherme blauw-witte lichtproductie met een golflengte van 490 tot 510 nm. Tijdens het onderzoek van de mondmucosa met behulp van deze diffuse lichtbron, kleurt het normale weefsel blauw. De afwijkende mucosale gebieden vertonen een heldere verkleuring ('acetowhite') als gevolg van de hogere nucleaire/cytoplasmatische ratio van de epitheliale cellen.^[18, 22, 52] Deze structurele wijziging is het gevolg van de mutatie van een normale cel tot kankercel waarbij onder andere replicatie van het nucleaire DNA aan een verhoogd tempo optreedt.^[53]

In de literatuur zien we dat het ViziLite apparaat niet steeds een keurige afbakening van dysplastische gebieden toelaat waardoor een onderscheid tussen goedaardige, inflammatoire laesies en potentieel kwaadaardige aandoeningen niet steeds duidelijk is.^[54] Daarom wijst men op voorzichtigheid bij het gebruik van dit screeningssysteem. In meerdere studies worden vaak een groot aantal vals positieve uitslagen waargenomen wat resulteert in een lagere specificiteit van het ViziLite-toestel voor de opsporing van dysplasie.^[55] Hierdoor worden veel onnodige biopsieën uitgevoerd. De vele vals positieve uitslagen kunnen te wijten zijn aan het voorafgaand spoelen met azijnzuur dat de speekselproductie stimuleert. Dit zorgt voor een aanzienlijke mucosale reflectie waardoor de begrenzing van de laesie moeilijk te bepalen valt. Een positief testresultaat is daardoor vrijwel subjectief.

Recent werd een nieuwere versie van dit screeningsapparaat op de markt gebracht waarbij men de applicatie van het toluïdine-blauw introduceert, namelijk het ViziLite Plus systeem. Een onlangs gepubliceerde studie rond verdachte orale letsels toonde een aanzienlijke reductie van het aantal vals positieve resultaten door het combineren van het chemiluminescentie-onderzoek met toluïdine-blauw kleuring.^[51, 56]

b) Screeningsapparatuur gebaseerd op de autofluorescentie van weefsels (VELscope)

Autofluorescentie is de natuurlijke uitzending van energie onder de vorm van licht door weefsels die worden geëxciteerd met een bepaalde lichtbron en waaraan vooraf geen chemische stoffen worden toegevoegd (zoals bij chemiluminescentie).^[57] Dergelijk fenomeen is het resultaat van een bepaald proces dat optreedt in specifieke moleculen, namelijk fluorophoren. De verspreiding van deze moleculen is veranderd in abnormaal weefsel omwille van de gemuteerde epitheliale structuur en het gewijzigd metabolisme.^[22] Hierdoor heeft het uitgezonden fluorescentielicht een lagere golflengte en dus een verschillende kleur dan het excitatielicht, wat onderscheid tussen normaal-abnormaal weefsel mogelijk maakt.

Het VELscope apparaat zendt helder, blauw licht uit met een golflengte van 405 tot 436 nm en exciteert natuurlijke stoffen, o.a. fluorophoren, aanwezig in het orale epitheel en onderliggende lamina propria.^[20] Gezonde mondmucosa vertoont autofluorescentie en zal groen kleuren, terwijl verdachte premaligne laesies zwart afsteken. Dit wordt verklaard door verlies van fluorescentie ten gevolge van de destructie van de natuurlijk voorkomende fluorophoren in het geïnfecteerde epitheel en/of bindweefsel.

Uit huidig bewijsmateriaal blijkt dat de resultaten, verkregen met behulp van het VELscope systeem, echter steeds met de nodige voorzichtigheid moeten geïnterpreteerd worden. Goedaardige reactieve laesies kunnen autofluorescentie patronen tonen die vergelijkbaar zijn met deze bekomen bij dysplastische laesies of invasieve carcinoma. Deze bevinding bevestigt het gebrek aan specificiteit van dit toestel voor de detectie van leukoplakie en erythroplakie en een onvermogen in de discriminatie van dysplastische en niet-dysplastische laesies.^[58] Verdere gecontroleerde prospectieve studies op basis van grote en representatieve steekproeven, zijn vereist voor de beoordeling van het nut van autofluorescentie spectroscopie als een aanvullende screeningstechniek.^[22, 51]

1.3. Aanvullende visualisatie en diagnostische technieken

a) *Toluidine-blauw kleuring*

Dit is een visueel markeringssysteem dat wordt gebruikt als aanvulling op de conventionele klinische examinatie van het mondslijmvlies door betere visualisatie van verdachte laesies.^[59]

Toluidine-blauw (ook bekend als toloniumchloride) is een metachromatische, vitale kleurstof en vertoont een hoge affiniteit voor zure celcomponenten, onder andere het desoxyribonucleïnezuur (DNA). Met andere woorden bindt het bij voorkeur aan abnormale epitheliale cellen met een verhoogde nucleaire/cytoplasmatische verhouding en aan weefsels die een snelle celdeling ondergaan (zoals inflammatoire, regeneratieve en neoplastische weefsels).^[60] De binding resulteert in een donkerblauwe kleuring van abnormale weefsels waardoor deze duidelijk contrasteren ten opzichte van de aangrenzende normale mucosa. Toluidine-blauw kan ook worden gebruikt in combinatie met het ViziLite systeem, wat dan de benaming ViziLite Plus krijgt.

Het grote bereik voor de sensitiviteit en specificiteit opgemerkt in de literatuur, kunnen het gevolg zijn van verschillende factoren.

Ten eerste zijn de inclusiecriteria toegepast bij de selectie van de patiënten, van belang.^[59]

De meeste onderzoeken op basis van toluidine-blauw kleuring werden enkel uitgevoerd bij individuen die klinisch verdachte laesies vertoonden, een voorgeschiedenis van mondkanker kenden en niet bij patiënten met onschuldig ogende letsels.^[61] Er wordt verwacht dat een dergelijk studieontwerp voor een hogere sensitiviteit zorgt dan in werkelijkheid. Wanneer een groot aantal goedaardige keratosen en dysplasieën worden beschouwd, zal de sensitiviteit duidelijk reduceren omwille van sommige dysplastische gebieden die de kleurstofmoleculen niet goed binden. Alsook zal de opname van veel goedaardige letsels, resulteren in een lage specificiteit omdat sommige van deze letsels de kleurstof toch bewaren. Het fundamenteel doel van screening is trouwens om schijnbaar gezonde personen die een hoge kans hebben op het vertonen van een bepaalde ziekte, te onderscheiden van werkelijk gezonde individuen. Het is niet bedoeld als diagnostisch hulpmiddel.^[59]

Bovendien bestaat er controversie ten opzichte van de subjectieve interpretatie van de mucosale kleuring (bijvoorbeeld donkerblauwe versus lichtblauwe verkleuring). Er is een gebrek aan duidelijk omschreven evaluatiecriteria.^[61, 62] Sommige auteurs beschouwen donkerblauw als een positief en lichtblauw als een negatief testresultaat terwijl anderen gedeeltelijke binding (elke

lichtblauwe verkleuring) nog als positief indelen. Men moet in gedachten houden dat retentie van toluidine-blauw kleurstof ook kan worden gezien bij inflammatoire en traumatische laesies waardoor deze onschuldige letsels lichtblauw kunnen aankleuren. Dit kan weliswaar leiden tot vals-positieve resultaten. Om dit te vermijden werd aangeraden om na een periode van 2 weken en na eliminatie van mogelijks oorzakelijke factoren, de laesies die tijdens de eerste evaluatie geen hoog kankerrisico vertoonden, opnieuw te evalueren.^[63]

Ten derde werden de meeste studies uitgevoerd door klinici met een hoge deskundigheid omtrent deze kleuring. Beter zou zijn dat men het onderzoek laat uitvoeren door algemeen tandartsen, voor wie dergelijk markeringsysteem ontwikkeld werd. Dit zou een betere weergave zijn van de realiteit.

Tenslotte bestaan er verscheidene applicatievormen van dit markeringsysteem.^[63] Men kan eenmaal of zelfs meerdere keren spoelen met een toluidine-blauw mondspoelmiddel of men kan lokaal kleurstof aanbrengen of zelfs de combinatie van beide is mogelijk.^[62]

Na analyse van recente studies merkt men op dat toluidine-blauw effectief is in de detectie van orale kwaadaardige aandoeningen maar toch een veel lagere sensitiviteit vertoont voor premaligne afwijkingen met geringe dysplasie.^[22, 64] Met andere woorden is deze techniek een goede aanvulling bij de conventionele screening voor de identificatie van hoogrisicopatiënten maar is minder doeltreffend in de detectie van laag risico laesies. Ook blijkt het efficiënt in het afbakenen van de laesieranden zodat een voldoende grote marge kan worden aangehouden bij de resectie van de mucosale afwijking.

b) Brush biopsy cytology (OralCDx)

De orale borstelbiopsie techniek in combinatie met computergestuurde analyse staat bekend als het 'OralCDx' systeem. Dit is een diagnostische, op exfoliatieve cytologie-gebaseerde test die dysplasie kan aantonen, aanwezig in gewijzigde mondmucosa die al dan niet verdachte klinische kenmerken vertoond.^[64, 65] Op die manier komen potentieel kwaadaardige laesies, onttrokken aan het blote oog en die hierdoor niet verder zouden worden onderzocht, toch in aanmerking voor incisiebiopsie.

Exfoliatieve cytologie maakt gebruik van de eigenschap dat tumorcellen en dysplastische cellen gemakkelijker van een oppervlak loslaten dan normale cellen. Deze loslating is te bevorderen door de cellen van het oppervlak af te strijken. Nadien kunnen deze individuele cellen microscopisch worden geanalyseerd. Deze methode wordt voornamelijk toegepast bij de detectie van baarmoederhalskanker en staat bekend als het conventioneel cytologisch

uitstrijkje voor de vroegtijdige opsporing van cervicale kankercellen. De toepassing hiervan in de mondholte bleek niet effectief te zijn, waardoor onderzoek werd uitgevoerd om deze techniek aan te passen. Bijgevolg ontwikkelde men de orale borstel cytologie.^[66]

Via een borstelbiopsie verkrijgt men een monster van de volledige dikte van het orale dekweefsel. Met andere woorden kunnen trans-epitheliale cellen worden verzameld afkomstig van de oppervlakkige, intermediaire en basale lagen van het slijmvliesepitheel. Om dit te bekomen dient men enkele malen te roteren met een speciaal ontworpen, spiraalvormig, nylon borsteltje tot puntvormige bloedingen ontstaan.^[20] Lokale anesthesie is hierbij niet nodig.



Figuur 10: Een illustratie van de staalafname met de 'OralCDx'.^[67]

Nadien wordt het verkregen staaltje onmiddellijk uitgestreken op een glasplaatje en bevochtigd met fixatief voor optimale bewaring van de verzamelde cellen.^[68] Na ongeveer 15 minuten plaatst men de gedroogde dia in een plasticen, afsluitbare doos en verzendt dit, samen met de nodige patiëntinformatie, naar een pathologisch of cytologisch laboratorium. Hier wordt het plaatje gekleurd door middel van de gemodificeerde Papanicolaou methode. Voor de microscopische analyse van de gekleurde draagglaasjes, worden deze gescand in een 'OralCDx' computersysteem die het monster onderzoekt op de aanwezigheid van abnormale keratinisatie en celmorfologieën. Afwijkende beelden worden vervolgens voorgelegd aan een cytopatholoog voor verder onderscheid en classificatie.

De testresultaten kunnen worden gedefinieerd als 'negatief' (bij afwezigheid van cellulaire atypieën), 'atypisch' (bij abnormale epitheliale wijzigingen van onzekere diagnostische aard), 'positief' (bij aanwezigheid van dysplastische epitheelcellen die wijzen op orale precancereuze laesies of maligne neoplasma) of 'inadequaat' (bij onvoldoende celcollectie of overmatige celbeschadiging).^[22] Wanneer het microscopisch onderzoek van het biopt een positieve of atypische uitslag oplevert, is een incisiebiopsie aangewezen omdat men geen definitieve diagnose kan stellen enkel op basis van een borstelbiopsie.

Verschillende studies hebben de sensitiviteit en specificiteit van deze techniek onderzocht^[61, 68, 69] maar toch worden hierin vaak inconsistenties en potentiële bias gerapporteerd.

Ten eerste werd slechts in een klein deel van de onderzoeken een borstel- én een scalpel biopsie (= ‘gouden standaard’) gelijktijdig uitgevoerd na de detectie van een abnormale mucosale afwijking.^[64] Dergelijke wijze van studieontwerp resulteerde uiteindelijk in een sensitiviteit en specificiteit van meer dan 90%!^[68, 69] In de meeste studies werden deze diagnostische testen niet beide toegepast maar werd een incisiebiopsie genomen uitsluitend van orale laesies met verdachte klinische eigenschappen en een positief of atypisch resultaat na borstelbiopsie.^[70] Onschuldig uitziende letsels werden niet gebiopseerd. Dysplasie begint echter vaak in de onderste lagen van het epitheel en is dus niet met het blote oog op te merken. Hierdoor zag men een aantal premaligne laesies over het hoofd. Om die reden verkreeg men dus een vertekend beeld van de sensitiviteit en specificiteit. In nog andere studies werden de twee testen dan weer wel uitgevoerd op eenzelfde letsel maar verliep er een bepaalde periode tussen de uitvoering van de borstel- en de incisiebiopsie. Men moet in gedachten houden dat een oraal letsel dynamisch van aard is en dat na verloop van tijd een goedaardige afwijking dysplastische kenmerken kan gaan vertonen en dysplastische laesies kunnen regresseren. Voorgaande wijze van handelen kan bijgevolg leiden tot onterechte rapportage van respectievelijk vals negatieve en vals positieve borstel cytologie resultaten. Ten tweede bezit de interpretatie van de computerbeelden een subjectief karakter en kan variëren tussen pathologen onderling.^[24] Ook dit kan bijdragen tot een verkeerdelijke diagnosestelling en therapeutische aanpak.

Tenslotte blijkt de ‘OralCDx’ cytologische test minder effectief te zijn wanneer de studie werd uitgevoerd op een laag risico populatie met schijnbaar goedaardige orale letsels.^[22] Hierdoor bekwam men opnieuw een hoog aantal vals positieve bevindingen en kunnen de gerapporteerde waarden voor de sensitiviteit en specificiteit in vraag worden gesteld.

Uit de goed onderbouwde studies kunnen we concluderen dat de borstelbiopsie in combinatie met DNA beeldcytometrie, het vermogen heeft om een vroegtijdige diagnose te stellen van ernstige epitheliale dysplasie of carcinoma voorafgaand aan de histologische bevestiging.^[23] Een negatief cytologisch testresultaat sluit de kans op maligne transformatie uit en wijst erop dat geen scalpel biopsie nodig is. Men volgt het letsel regelmatig op en vanaf het optreden van enige veranderingen of na een jaar follow-up, is een chirurgische biopsie aangewezen.

c) Liquid-based cytology

De ‘liquid-based cytology’ is een recent ontwikkelde techniek die de tekortkomingen van de conventionele borstel cytologie tracht te compenseren.

Het verschil tussen het ‘OralCDx’ systeem en de vloeistof-gebaseerde cytologie bestaat in de preparatie van het glasplaatje. De staalafname gebeurt gelijkaardig en kan worden uitgevoerd met een rond borsteltje met stevige nylon haartjes of een langwerpige ‘cytobrush’ of sommige studies vermelden het gebruik van een curette.^[71] In plaats van het gecollecteerde materiaal uit te strijken op een draagglaasje, plaatst men het borsteltje in een potje gevuld met op alcohol-gebaseerde fixatievloeistof (bv. ThinPrep® wordt toegepast in het pathologisch centrum van het UZ Gent). Op die manier geraken de verzamelde epitheliale cellen in suspensie.

Deze techniek werd ontwikkeld nadat uit onderzoek bleek dat het uitstrijken van het penseeltje door onervaren klinici vaak leidt tot eventuele celbeschadiging en onvolledige celtransportatie (meer dan 80% van de verzamelde cellen kunnen in dergelijke gevallen niet zijn overgedragen).^[20]

Het potje, inclusief alle nodige patiëntgegevens, wordt verstuurd naar een cytopathologisch laboratorium. In het labo worden deze flesjes in een centrifuge geplaatst die bijdraagt tot de sedimentatie en het loskomen van de cellen van de borstelharen.^[72] Nadien volgt Papanicolaou kleuring. Uit elk cellulair sediment worden 2 tot en met 4 staaltjes verkregen. Hoe rijker het sediment aan celmateriaal of bloedbestanddeel, hoe meer glasplaatjes kunnen worden aangemaakt.

Het belangrijkste voordeel van deze techniek is dat de kwantiteit én de kwaliteit van de stalen is toegenomen waardoor meer bevredigende draagglaasjes ter beschikking staan voor cytologische evaluatie. Men ondervindt minder cellulaire artefacten, een groter aantal cellen voor microscopische analyse, reductie en gelijkmatige verspreiding van bloed en slijm,...^[20, 66, 71] Aan de hand van deze techniek bekomt men een homogene en 1-lagige monsterpreparatie, in het Engels noemt men dit ‘monolayer’. Op die manier is er minder overlap van cellen en zijn de stalen beter te interpreteren wat resulteert in een reductie van vals negatieve resultaten.^[66, 73]

Deze ‘liquid-based cytology’ blijkt een geschikte test te zijn voor klinisch gebruik en zou betere sensitiviteits- en specificiteitspercentages vertonen dan de ‘OralCDx’ techniek.^[72] Maar

ook hier dient men rekening te houden met de reeds vernoemde valkuilen in het uitvoeren van cytologisch onderzoek.

d) Chirurgische biopsie

Wanneer men na het mondonderzoek een verdachte laesie aantreft met duidelijke klinische kenmerken die wijzen op potentiële maligniteit, is een scalpel biopsie onmiddellijk aan de orde en wordt de intermediaire stap van borstelbiopsie beter overgeslaan.

Bij een incisiebiopsie verwijdert men met een scalpel een kleine hoeveelheid aangetast weefsel voor histologisch onderzoek. Hierbij voert men een onderzoek uit van de bouw, de celstructuur en de bijzondere functies van het stukje weefsel. Meer bepaald bestudeert men groepjes cellen die dezelfde functie vervullen, in hun coöperatief verband.^[10]

Wanneer men te maken heeft met een niet-homogene leukoplakie die groot van omvang is (bv. 2 tot 3 cm), is een incisiebiopsie niet steeds een goede representatie van de gehele laesie.^[39]

In dergelijke gevallen kan een proefexcisie worden genomen waarbij men een groter stuk weefsel verwijdert. Eventueel kan men aan de hand van een toluidine-blauw kleuring de meest verdachte zones van het letsel aanduiden die in aanmerking komen voor biopsie.^[74]

Enkel op basis van dit incisiebiopsie kan men een definitieve diagnose stellen. Blijkt hieruit dat epitheliale dysplasie aanwezig is, dan is behandeling gewenst.

Dergelijke biopsie is een bloederige, invasieve ingreep waardoor deze methode niet altijd verantwoord is. Algemeen tandartsen beheersen niet de nodige kennis en vaardigheden om deze behandeling uit te voeren waardoor verwijzing naar een specialist noodzakelijk is!^[75, 76]

Veel patiënten zien dergelijke chirurgische ingrepen psychologisch niet zitten waardoor deze de aanbeveling niet opvolgen en niet naar de verwezen persoon stappen. De tandarts moet er dus op toezien dat de persoon in kwestie wordt behandeld.

Het ontbreken van betrouwbaar bewijs dat een pre-chirurgische biopsie het vermogen bezit om de toekomstige kwaadaardige transformatie vanuit epitheliale dysplastische gebieden te voorspellen, is te wijten aan een aantal belangrijke factoren.

Ten eerste is de histopathologische diagnose uiteindelijk het resultaat van een subjectieve beoordeling van het biopsie door de patholoog-anatoom. Hierdoor worden in verscheidene studies vaak inter- en intraobserver variabiliteiten in het analyseren en bepalen van de graad van epitheliale dysplasie, gerapporteerd^[76, 77]

Ten tweede, is de nauwkeurige selectie van de geschikte locatie voor biopsiename van cruciaal belang omdat de histologische kenmerken in niet-uniforme laesies van plaats tot plaats kunnen variëren.^[24] Als in een letsel dat ernstige cellulaire afwijkingen bezit, enkel de gebieden met geringe structurele wijzigingen worden bemonsterd, bekomt men een biopt die niet representatief is voor de gehele laesie! Dit heeft belangrijke gevolgen, gezien de histopathologische diagnose meestal de therapie van deze afwijking bepaalt waardoor het instellen van de meest geschikte behandeling in dergelijke gevallen achterwege blijft. Tenslotte bestaat er ook tegenstrijdigheid omtrent de prognostische waarde van epitheliale dysplasie in het voorspellen van toekomstige kankerontwikkeling.^[44,77] Daarom dient men tijdens de overweging om een afwijking al dan niet te behandelen, te kijken naar zoveel mogelijk factoren zoals leeftijd, rookgedrag, klinisch uitzicht van de laesie,...

De hierboven vermelde factoren vormen enkele redenen waarom premaligne laesies best worden opgevolgd na korte tussenpozen (elke 3 tot 6 maand), onafhankelijk van de aanwezigheid van epitheliale dysplasie.

De huidige bevindingen benadrukken ook de noodzaak voor andere hulpmiddelen voor de voorspelling van tumorontwikkeling vanuit verdachte laesies. De hoop ligt hier vooral bij recente moleculaire ontdekkingen zoals biomerkers.

5. De risicopopulatie binnen de tandheelkundige praktijk:

Uit voorgaande hoofdstukken kan men vermoeden dat massa-screening van de gehele populatie op premaligne voorstadia van het mondcarcinoom, meer specifiek leukoplakie en erythroplakie, zinloos zou zijn. Conventioneel mondonderzoek in combinatie met cytologisch onderzoek aan de hand van een borstelbiopsie, brengt een ongunstige kostenbatenverhouding met zich mee. Dit vanwege de lage epidemiologische gegevens van leukoplakie en erythroplakie en mede door de lage maligne transformatieratio van leukoplakie. Men ziet dat bijna 30% van de plaveiselcelcarcinoma niet ontstaan vanuit premaligne afwijkingen maar zich ook kunnen ontwikkelen in klinisch normaal mondepitheel.^[52] Omgekeerd groeit slechts een klein deel van de premaligne laesies uit tot carcinoma. Men zou dus in een dergelijk screeningsprogramma enkel veel energie en geld stoppen, zonder een significante reductie in mondkanker mortaliteit te bekomen.

Men dient wel in gedachten te houden dat op dit moment veel onderrapportage wordt gezien wegens de gebrekkige deskundigheid en bewustzijn omtrent het mondcarcinoma en zijn voorstadia van zowel algemene tandartsen als van patiënten. Een belangrijk fenomeen dat invloed zal hebben op langer termijn is de vergrijzing van de Belgische bevolking. Kanker heeft het aspect van een ouderdomsziekte omwille van de multifactoriële etiologie. Naarmate men ouder wordt, wordt men steeds meer blootgesteld aan verscheidene carcinogenen uit de leefomgeving.

Vandaag de dag ziet men ook dat jongeren op vroegere leeftijd beginnen met roken en drinken en dit in toenemende mate. Een stijging van het aantal nieuwe gevallen van orofaryngeale en orale tumoren in de toekomst is dus niet ondenkbaar!

Wat eventueel zou kunnen leiden tot een reductie van de incidentie en mortaliteit ten gevolge van mondkanker, is om selectief aan secundaire preventie te doen binnen de tandheelkundige praktijk. Dit werd ook bewezen door middel van een omvangrijke gerandomiseerde, gecontroleerde studie in India.^[78] Hieruit bleek dat visuele screening op orale premaligne afwijkingen in hoogrisicopatiënten wereldwijd minstens 37 000 sterfgevallen ten gevolge van mondkanker kan voorkomen! Uiteraard moet men in gedachten houden dat dit onderzoek zich baseerde op een steekproef afkomstig van de lokale bevolking. In India is de prevalentie en incidentie van het gezondheidsprobleem in kwestie, het hoogst wegens het grootschalig

gebruik van kauwtobak, bidi,... De verkregen resultaten zijn bijgevolg niet representatief voor de gehele wereldpopulatie.

We trachten een hoogrisicogroep binnen de tandheelkundige praktijk op te stellen op basis van de reeds bewezen oorzakelijke factoren. Uit huidige studies kunnen we besluiten dat selectieve screening eventueel kosteneffectief zou kunnen zijn bij patiënten met volgend profiel:

- ❖ Ouder dan 40 jaar
- ❖ Regelmatig gebruik van tabak (voornamelijk kauwtobak maar dit wordt niet vaak toegepast in België)
- ❖ Hoge alcoholconsumptie
- ❖ Voorgeschiedenis van mondkanker
- ❖ Slecht passende prothese in combinatie met gebrekkige mondhygiëne
- ❖ Habituele wang- en tongbijters
- ❖ Socio-economische toestand van de patiënt

Vandaag de dag bestaan er helaas nog enkele grote drempels tot het uitvoeren van een mondexaminatie voor de identificatie van verdachte orale laesies.

Ten eerste dient een intra-oraal onderzoek eigenlijk standaard een onderdeel te zijn van een jaarlijkse controle. Net zoals men hier de gebitselementen in relatie met zijn omgevende structuren, controleert op mogelijke aandoeningen zoals cariës, gingivitis, parodontitis,... zou men de weke weefsels (tong, wangmucosa, mondbodem,...) ook moeten onderwerpen aan een grondig onderzoek op eventueel verdachte letsels. Uit onderzoek blijkt dat dit laatste niet tot de routinematige procedure behoort. Razavi et al.^[79] stelde een vragenlijst op en verstuurde deze naar zoveel mogelijk tandartsen. Hij vindt dat slechts 11% van de deelnemende tandartsen het volledig protocol van het mondkanker screeningsonderzoek opvolgen. En louter een vijfde van de tandartsen melden dat ze een intra- en extra-orale examinatie van de mondholte uitvoeren bij al hun patiënten die 40 jaar of ouder zijn. Dergelijke lage cijfers komen voort uit de gebrekkige kennis en vaardigheden van de algemene tandarts omtrent de detectie en behandeling van premaligne laesies en mondcarcinoma. Zo zou men bijvoorbeeld een letsel kunnen aantreffen, veroorzaakt door frequent wangbijten. Door de patiënt hierop te wijzen en aan te raden deze gewoonte af te leren, doet men aan primaire preventie van mondkanker. Bovendien bestaat er ook een gebrek aan publieke bewustzijn onder de patiënten. Als ze dan al iets verdacht opmerken in de mond, zijn patiënten eerder geneigd om in de eerste plaats hun huisarts te raadplegen.^[21] Tandartsen zijn nochtans het best vertrouwd

met de structuren en de normale toestand van de orale weefsels en zijn meestal de eerste groep die patiënten zou kunnen onderzoeken voor de primaire en cruciale symptomen van mondkanker^[79] We concluderen dat er een hoge nood is aan educationele interventies onder de tandartsen en studenten omtrent de vroegtijdige opsporing, screening en preventie van precancereuze letsels en mondkanker.^[80, 81] De focus van deze bijscholing of cursus zou moeten liggen op de detectie en eliminatie van risicofactoren, gedragsveranderende hulpverlening, visuele en tactiele examinatie van de volledige mondholte en de criteria voor verwijzing naar een specialist voor een biopsie om op die manier een definitieve diagnose en behandeling vast te leggen.

Ten tweede dient te worden opgemerkt dat de meeste mensen die tot de hoogrisicogroep behoren, zich eerder in een lage socio-economische klasse bevinden!^[82] Het zijn voornamelijk deze mensen die veel alcohol drinken en roken en minder gemakkelijk de weg naar de tandarts vinden wegens het financiële aspect. Het honorarium van de algemene tandarts voor een jaarlijks mondonderzoek bij een patiënt ouder dan 18 jaar, bedraagt 59,55 euro. De patiënt (rechthebbenden zonder voorkeurregeling) krijgt hiervan 55,87 euro terug van de ziekenkast en moet dus 3,68 euro zelf betalen.^[83] De toegankelijkheid tot de gezondheidszorg voor minderbedeelden die deze grote geldsom moeilijk kunnen neerleggen op moment van het tandartsbezoek, werd verhoogd na het invoeren van de derdebetalersregeling. Maar er zijn niet veel mensen die weten dat een controle bij de tandarts niet veel kost. En niet alle tandartsen zijn bereid om dit systeem van de derde betaler toe te passen. Doordat het jaarlijks mondonderzoek bij volwassenen vanaf 18 jaar niet meer gratis is, dreigt het risico dat de armere mensen die net een hogere kans op mondkankerontwikkeling vertonen, minder geneigd zijn om op controle te komen.

6. Behandeling van premaligne laesies

Eenmaal de definitieve diagnose ‘leukoplakie’ of ‘erythroplakie’ is vastgesteld en uit het histopathologisch onderzoek blijkt dat eventueel ernstige epitheliale dysplasie aanwezig is, wat dient men dan te doen? Bestaat er een effectieve therapie voor deze premaligne laesies? Stel dat er bij alle mogelijke behandelingsmodaliteiten een hoge graad van recurrentie optreedt of maligne ontaarding niet kan worden voorkomen, dan zou screening in de eerste plaats niet zinvol zijn. Dergelijke kosten van zowel het screeningsprogramma als de behandeling, zouden louter weggesmeten geld zijn.

De standaard behandeling na de definitieve diagnose van erythroplakie is chirurgische excisie omwille van het hoge risico op maligne transformatie. Vaak zijn deze premaligne laesies op moment van diagnose reeds gevorderd tot carcinoom in situ of zelfs invasief carcinoom.

Bij leukoplakie is de situatie complexer omwille van het hoge recurrentiecijfer na therapie dat wordt gerapporteerd in verscheidene studies. Leukoplakie kan op exact dezelfde locatie opnieuw verschijnen maar zelfs ook op andere gebieden dan de excisieplaats.

De keuze voor de in te stellen behandeling is afhankelijk van de ernst van de laesie:

Bij *afwezigheid van dysplastische of atypische epitheliale wijzigingen*, is het onder controle houden van de laesie door middel van eliminatie van oorzakelijke factoren en regelmatige follow-up, aangewezen. Eventueel biopsienamen kan nodig zijn bij de ontwikkeling van bijkomende, verdachte laesies.^[84] Een mogelijk struikelblok bij deze behandelingsoptie is de patiëntfactor ‘compliance’ of ‘therapietrouw’. Doordat patiënten die zich presenteren met leukoplakie laesies, dikwijls tot een lagere socio-economische klasse behoren^[40], maakt dat het afleren van slechte levensgewoonten (bijvoorbeeld roken en drinken) niet steeds van een leien dakje gaat. De patiënt ziet vaak de mogelijke risico’s hiervan niet in en is bijgevolg niet gemotiveerd. Dit brengt met zich mee dat er geen zekerheid bestaat dat de patiënt daadwerkelijk op controle zal komen! Daarom is het belangrijk dat men het risico op kwaadaardige transformatie van het ontdekte letsel, in een ruimere zin bekijkt. Epitheliale dysplasie is slechts één van de vele factoren die een grotere kans op ontwikkeling van maligniteit met zich meebrengt. Mede zijn de beschikbare diagnostische technieken voor de beoordeling van eventueel aanwezige cellulaire atypieën, niets steeds 100% betrouwbaar. Volgende aspecten gaan gepaard met een verhoogd risico en dient men ook in overweging te nemen bij de beslissing om de laesie al dan niet te behandelen: ^[3, 16, 35]

- ❖ patiënt ouder dan 60 jaar

- ❖ vrouwelijke patiënt
- ❖ leukoplakie die gedurende lange tijd aanwezig is
- ❖ leukoplakie zonder aantoonbare oorzakelijke factoren (bijvoorbeeld idiopathische leukoplakie bij niet-rokers)
- ❖ leukoplakie groter dan 200 mm²
- ❖ lokalisatie in de mondbodem of op de laterale tongrand
- ❖ het niet-homogene type leukoplakie
- ❖ leukoplakie in combinatie met candida-infectie

Wanneer leukoplakie wordt gediagnosticeerd met *gematigde tot ernstige dysplasie*, dient men af te zien van observatie en is verwijdering noodzakelijk! Enkele conventionele behandelingsmogelijkheden die effectief blijken te zijn:

1) *Chirurgische behandeling:*

Chirurgische behandeling is de eerste keuze in het beheer van orale leukoplakie.^[85] Er bestaan reeds verscheidene chirurgische modaliteiten o.a. chirurgische excisie, cryotherapie en CO₂-laser verdamping.

Chirurgische excisie is een curatieve interventie waarbij men na verdoving de leukoplakie verwijdert aan de hand van een scalpel. Deze therapie is de beste keuze bij laesies met een diameter tot ongeveer 2 cm.^[35] Leukoplakie van grotere omvang dienen behandeld te worden met CO₂-laser verdamping of via cryochirurgie.

Bij gebruik van een CO₂-laser wordt licht uitgezonden met een grote golflengte (10.600 nm), dat sterk geabsorbeerd wordt door weke weefsels met een hoog watergehalte.^[86] Deze energie-opname veroorzaakt een lokale temperatuursverhoging wat op zijn beurt zorgt voor verdamping van de oppervlakkige weefsellagen.

Chirurgische excisie heeft één groot voordeel ten opzichte van de andere twee opties. Enkel bij deze techniek wordt een preparaat bekomen die aan een pathologisch onderzoek kan worden onderworpen. Op die manier kan men een histologische analyse uitvoeren van de excisieranden om te controleren of een voldoende grote marge werd aangehouden bij het verwijderen van de laesie. Dit is niet mogelijk bij cryochirurgie en CO₂-laser verdamping. Hier is bijgevolg nauwkeurige follow-up noodzakelijk!

Maar de CO₂-lasertherapie bezit ook enkele voordelen in vergelijking met chirurgische excisie.^[40, 85] Tijdens het wegsnijden met een laser treedt minder bloeding op ten gevolge van coagulatie van de doorgesneden bloedvaten (hemostase). Hierdoor krijgt men een beter zicht

op het operatieveld. Ten tweede is een mucosale flap niet nodig zoals bij chirurgische excisie. Post-operatief ziet men een beperkte weefselcontractie wat de behandeling van leukoplakieën van grote omvang mogelijk maakt. Tenslotte gaat lasertherapie gepaard met gereduceerde littekenvorming, post-operatieve pijn, zwelling en infectie.

Uit huidige studies is gebleken dat een chirurgische ingreep de maligne ontaarding van leukoplakie laesies niet kan voorkomen!^[40, 42] Hier dient men opnieuw rekening te houden met het mogelijks insluipen van systematische fouten bij de uitvoering van een wetenschappelijk onderzoek. Het is mogelijk dat de chirurg bij het verwijderen van de orale laesies een te kleine marge heeft aangehouden waardoor niet al het afwijkend weefsel werd verwijderd. Het is reeds bewezen dat cellulaire veranderingen in het epitheel zich kunnen uitbreiden tot voorbij de klinisch zichtbare laesiegrenzen en daarom is een voldoende brede marge bij excisie noodzakelijk.^[39] Dit verschijnsel verklaard waarschijnlijk het risico van lokale recurrentie en de ontwikkeling van nieuwe leukoplakie afwijkingen.

2) *Photodynamische therapie (PDT):*

Photodynamische therapie (PDT) is één van de meest recent ontwikkelde behandelopties en is een minimaal invasieve chirurgische ingreep die men kan toepassen op orale premaligne laesies.

Eerst wordt lokaal een lichtgevoelige stof ('fotosensitiser') toegediend.^[87] Dit wordt selectief opgenomen door maligne epitheelcellen. Nadien wordt het mondslimvlies belicht met een hoogenergetische gepulste dye laser met een golflengte van 400 tot 700nm waardoor de fotosensitiser wordt geactiveerd. Een chemisch reactie treedt in gang en gaat gepaard met de productie van reactieve zuurstofmoleculen en andere vrije radicalen. Deze stoffen zijn cytotoxisch en zorgen uiteindelijk voor apoptose van de afwijkende cellen.

Tijdens en na de photodynamische therapie werden geen significant negatieve gebeurtenissen maar enkel beperkte, lokale bijwerkingen waargenomen. Deze behandeling is veilig, wordt goed geaccepteerd door de patiënten en blijkt effectief te zijn in de reductie van leukoplakie, erythroleukoplakie en erythroplakie.^[88, 89]

3) *Medische therapieën*

Er werd op zoek gegaan naar niet-invasieve therapieën waarbij men tot de ontdekking kwam dat anti-inflammatoire en antimycotische agentia nuttig kunnen zijn in de behandeling van leukoplakie.^[40] Meer dan 30% van de letsels verdwijnen of verbeteren wanneer eliminatie van etiologische factoren in combinatie met een dergelijke therapie wordt toegepast.

Een voorbeeld van vaak toegepaste geneesmiddelen met anti-inflammatoire werking zijn retinoïden. Deze veelbelovende chemopreventieve agentia bezitten een chemische structuur die verwant is aan het vitamine A.

Enkele studies hebben het gebruik van retinoïden onderzocht en brachten hoopvolle resultaten met zich mee. Zo bleek dat ze een gunstig effect op de epitheliale differentiatie uitoefenen en tumorprogressie onderdrukken.^[90] Bijvoorbeeld beta-caroteen en isotretinoïne lokken een reductie van dysplasie uit.^[91] En lycopene dat samen met beta-caroteen behoort tot de grote groep carotenoïden, zou celbeschadiging en progressie van dysplasie kunnen voorkomen.^[92]

De belangrijkste beperkende factor in het gebruik van retinoïden zijn de mogelijke bijwerkingen die kunnen optreden (onder andere cheilitis, gelaatserytheem, desquamatie, conjunctivitis, fotofobie (lichtgevoeligheid), hypertriglyceridemie, leverschade,...).^[93]

Ten tweede is de doeltreffendheid van deze topische therapieën slechts tijdelijk want bij het stoppen van de medicamentinname ziet men het optreden van recidief.

Tenslotte moet men ook de juiste keuze van chemopreventieve medicatie stellen.^[40]

Bijvoorbeeld, beta-caroteen is effectief in het reduceren van dysplasie aanwezig in afwijkende mondmucosa maar sommige studies hebben bewezen dat een dergelijke medicamenteuse therapie op lange termijn kan leiden tot meer hart-en vaatziekten en een verhoogd risico op longkanker bij zware ketterokers.

De meest geschikte indicatie voor deze behandeling is wanneer de patiënt geen invasieve behandeling verkiest en chirurgische excisie wordt gehinderd omwille van de locatie en omvang van de laesie.

V. Discussie:

Stel dat men een veralgemeend screeningsprogramma voor mondkanker wil opstellen, moet men enkele overwegingen op basis van de gevonden resultaten in acht nemen.

1) Wereldwijd presenteren ongeveer 15% van de gehele populatie zich met vreemde laesies op de mondmucosa.^[58] Niet alle premaligne letsels evolueren tot plaveiselcelcarcinoom maar ook niet alle mondcarcinoma ontstaan uit premaligne, klinisch waarneembare vlekken. Een klein deel kan ook ontstaan uit klinisch normale mucosa, alhoewel zeldzaam.

2) Mondkanker heeft een multifactoriële etiologie en er zijn reeds veel van de oorzakelijke risicofactoren gekend!

3) Verscheidene hulpmiddelen voor het screenen op premaligne laesies staan ter beschikking maar welke biedt nu de beste kosten-batenverhouding?

De resultaten die men vindt in studies omtrent deze beschikbare screeningsapparatuur en bijkomende technieken, dient men met de nodige omzichtigheid te interpreteren. Deze kunnen beduidend afwijken van de werkelijke resultaten omwille van het mogelijks insluiten van een aantal systematische fouten bij bepaalde aspecten van het studiedesign of bij de uitvoering van het onderzoek:

❖ selectiebias:

Vaak is de grootte van de steekproef te klein of gebaseerd op een bepaalde ziekenhuispopulatie in plaats van op een gemeenschap gebaseerde populatie. Dergelijke steekproeven zijn bijgevolg geen realistische representatie van de gehele bevolking en zorgen voor een vertekend beeld van de bekomen sensitiviteit en specificiteit van een bepaalde test.

Om selectiebias te voorkomen, is een gerandomiseerd onderzoek vereist.

❖ informatiebias:

Een voorbeeld hiervan werd reeds vermeld betreffende de studies waarbij de borstel- en incisiebiopsie niet gelijktijdig of niet allebei op eenzelfde laesie werden uitgevoerd. Een ander voorbeeld is een verschil in het toegepaste materiaal. Bijvoorbeeld bij onderzoek van de effectiviteit van conventionele mondexaminatie kan de ééne studie een LED-lamp gebruiken en de andere studie een eenvoudige gloeilamp. Het eerste zorgt voor een betere verlichting en dus zullen beide studies andere sensitiviteits- en specifiteitspercentages rapporteren. Dit brengt met zich mee dat de verkregen

meetwaarden niet met elkaar te vergelijken zijn. Ook omwille van het subjectief karakter van alle beschikbare screeningsmethoden, is informatiebias niet uit te sluiten.

Om dergelijke systematische fouten te vermijden, zijn gestandaardiseerde of objectieve screeningstechnieken vereist.

❖ confounding:

Door geen rekening te houden met bepaalde determinanten van mondkanker (zoals rookgedrag, leeftijd, geslacht,...) kunnen de bekomen resultaten van een test een foutief beeld geven.

Dit kan men voorkomen door restrictie bij de selectie van de patiëntengroep.

Bij de kosten-batenanalyse van een bepaalde screeningstechniek, dient men een aantal aspecten te bekijken. De baten zijn de voordelen verbonden aan de test. Hieronder verstaat men de sensitiviteit en specificiteit die indien hoog, kunnen leiden tot een vroegtijdige en betrouwbare opsporing en een toegenomen detectieratio van premaligne afwijkingen. Bijgevolg ziet men een vermindering in de kosten van vroegtijdige behandeling en een mogelijke reductie van de mondkankerincidentie. De baten moeten zwaarder opwegen tegen de risico's. Dit laatste zijn de gevolgen die gepaard gaan met foutieve diagnosestelling en de kosten van de test zelf.

❖ Screeningsapparatuur zoals VELscope, ViziLite,...:

Deze toestellen werden ontworpen met de bedoeling om tandartsen te helpen in de visualisatie van orale laesies en om een onderscheid te kunnen maken tussen benigne en potentieel maligne letsels. Omtrent deze beweringen bestaat echter nog geen betrouwbare evidentie. Een bijkomend nadeel is hun hoge kostprijs. Bijvoorbeeld de prijs voor een complete VELscope set bedraagt \$2749,99 (=€3581,31).^[94] Ook blijkt het ViziLite Plus systeem niet beschikbaar te zijn buiten Noord-Amerika! Met andere woorden concluderen we dat dergelijke instrumenten duur en niet toegankelijk zijn voor de veralgemeende toepassing in een tandheelkundige praktijk. Deze horen eerder thuis binnen een in mondkanker gespecialiseerd centrum.

❖ Toluidine-blauw kleuring:

Op basis van de gevonden resultaten is het echter niet duidelijk of wereldwijd gebruik van toluidine-blauw als aanvulling in de tandheelkundige praktijk, zou kunnen leiden tot betere diagnose van mogelijks kwaadaardige laesies.^[60] Enkel is bewezen dat door gebruik van deze kleurstof in de handen van een specialist, het aantal onnodige biopsieën reduceert. Verder onderzoek omtrent de rol van toluidine-blauw als een oraal screeningsmiddel voor beoefenaars der tandheelkunde, is vereist.

❖ Conventionele mondexaminatie:

Indien uitgevoerd door een goed opgeleide gezondheidswerker, zou conventioneel mondonderzoek bij hoogrisicogroepen, een eenvoudig, snel, niet-invasieve en kosteneffectieve screeningsmethode kunnen zijn zonder extra diagnostische kosten voor de patiënt.^[78]

❖ Borstel- en incisiebiopsie:

Orale premaligne afwijkingen en vroege fase mondcarcinoma kunnen zich vaak voordoen als benigne of inflammatoire laesies waardoor het vastleggen van een definitieve diagnose louter op klinisch visueel mondonderzoek moeilijk, zo niet onmogelijk, is. Daarom zijn aanvullende technieken zoals borstel cytologie en histologische analyse noodzakelijk.

De histopathologische diagnose op basis van de evaluatie van een incisiebiopt blijkt de gouden standaard te zijn voor de detectie van het mondcarcinoom.^[82] Een scalpel biopsie heeft een aantal sterke punten, onder andere een erg hoge sensitiviteit en specificiteit. Het nemen van een staal en de verwijdering van het letsel zijn ook onmiddellijk mogelijk.

Kosten-batenstudies geven resultaten in dezelfde grootteorde als borstelbiopsie.

Er zijn echter ook een aantal nadelen en beperkingen aan verbonden. Ten eerste dient deze ingreep onder verdoving te gebeuren en is dit een invasieve en ingrijpende behandeling. Ook treden er limitaties op bij laesies van grote omvang. In dergelijke gevallen is het belangrijk om de meest geschikte biopsieplaats te selecteren als gevolg van veranderingen in histopathologische kenmerken langs de laesie-randen. Deze wijzigingen kunnen leiden tot een verkeerdelijke diagnose en een foutieve therapeutische aanpak. Daarom is men op zoek gegaan naar nieuwe diagnostische technieken en instrumenten die in elke praktijk eenvoudig en routinematig konden worden toegepast. Zo ontdekte men de borstelbiopsie en de 'liquid-based-cytology'. Er bestaat ook een nomenclatuur voor deze cytologische preparaten. Met name 57,66 euro en een volledige tegemoetkoming voor gehospitaliseerde patiënten en een tegemoetkoming van 49,02 euro voor ambulante patiënten. Men dient uiteindelijk slechts 8,64 euro zelf op te leggen wat niet veel is voor een test die met voldoende sensitiviteit kan weergeven of je de ziekte hebt of niet.

In de literatuur wordt borstel cytologie gepromoot als een heel sensitief en specifiek, eenvoudig, goedkoop, niet-invasief en relatief pijnloos diagnostisch middel die goed wordt geaccepteerd door de patiënten.^[61] Het vormt een nuttig alternatief voor de invasieve chirurgische biopsie, toch dient erop te worden gewezen dat borstel cytologie

nooit de klassieke incisiebiopsie die nog steeds als gouden standaard wordt beschouwd, zal overtreffen.^[76]

Een uitstrijkje van de orale mucosa wordt slechts zelden uitgevoerd in België.

4) Tot op heden staan verscheidene effectieve behandelingsopties ter beschikking maar er is nog geen consensus over de meest geschikte therapie. Het huidig bewijsmateriaal toont ook hoge recurrentieratio's voor leukoplakie aan na eender welke therapie. Toch is gebleken dat onbehandelde orale leukoplakieën nog steeds een hoger risico vertonen op kankerontwikkeling dan behandelde laesies.^[38, 40] Dus om louter op basis van voorgaande bewering te beslissen om af te zien van enige behandeling, is niet verantwoord! Chirurgische excisie met een voldoende veiligheidsmarge, in combinatie met regelmatige follow-up, lijkt het meest effectief in het voorkomen van recurrentie en maligne ontaarding van premaligne laesies zoals leukoplakie en erythroplakie.

Uit bovenstaande conclusies suggereren we ten eerste dat primaire preventie binnen de tandheelkundige praktijk van cruciaal belang is. De practicus kan de patiënt tijdig aanraden om zijn levenswijze aan te passen (bv. rookstop adviseren). Ten tweede is het belangrijk dat we selectief screenen want massa-screening zou een negatieve kosten-batenverhouding met zich meebrengen omwille van de lage prevalentie en het aantal nieuwe gevallen van precancereuze afwijkingen. Men vermoedt dat een hoger opsporingspercentage van potentieel maligne laesies samen met een doeltreffende interventie, zou kunnen leiden tot een verminderde incidentie van mondkeuter. Conventioneel klinisch mondonderzoek in combinatie met borstelbiopsie bij hoogerisicogroepen lijkt de meest geschikte toepassingsvorm van een mondkeuter-screeningsprogramma. Elke tandarts zou standaard de volledige mondholte moeten onderzoeken, met een frequentie die aangepast is aan de mate van het risico. Dit kan uitgevoerd worden tijdens een jaarlijkse controle of wanneer de patiënt langskomt voor een vulling of een tandsteenreiniging. Dit is geen extra kost voor de patiënt maar enkel een kleine moeite die van de tandarts wordt verwacht. Een mondonderzoek vraagt slechts enkele minuten tijd en kan voor de patiënt een wereld van verschil betekenen. Het is trouwens de tandarts zijn plicht om de patiënt zo goed en compleet mogelijk te behandelen. Ook ziet men vaak dat zelfs bij het aantreffen van vreemde laesies op het mondslijmvlies, vele clinici nalatig handelen en deze letsels negeren. In dergelijk gevallen kan men spreken van 'dental neglect'. Dit is grotendeels te wijten aan de gebrekkige kennis betreffende deze afwijkingen. Daarom is het belangrijk dat men in de tandheelkundige opleiding de

toekomstige tandartsen hieromtrent beter onderricht en eventueel om de zoveel jaar een nascholingscursus voor afgestudeerden organiseert.

Mede is er een gebrek aan duidelijke richtlijnen omtrent het correct handelen bij de ontdekking van een verdachte orale afwijking en het toepassingsgebied van de aanvullende diagnostische hulpmiddelen.

Bij het aantreffen van een verdacht wit of rood letsel in de mond van een patiënt die tot de laagrisicogroep behoort, is een borstelbiopsie hier eerder op zijn plaats dan een chirurgische biopsie waarmee men enkel de persoon in kwestie onnodig schrik inboezemt? Als we kijken naar de literatuur lezen we ten eerste dat borstelbiopsie bij een laagrisicopopulatie minder betrouwbare resultaten geeft. Is een incisiebiopsie dan toch een betere vervolgbehandeling? Is, bij hoogrisicopatiënten, een borstelbiopsie van klinisch normaal ogende mucosagebieden die gekend zijn als de voorkeurslocaties voor plaveiselcelcarcinoom of precancereuze ontwikkeling, nuttig? Verscheidene verslagen rapporteren dat deze aandoeningen ook kunnen ontstaan vanuit gezond mondslimvlies. Uiteraard is dit slechts een klein aandeel en kan dit ook een gevolg zijn van het insluiten van bias in het onderzoek.

We merken op dat er nog erg veel onduidelijkheid heerst omtrent het opsporen en het beleid van premaligne afwijkingen in de mondholte.

Verdere onderzoeken met duidelijke doelstellingen, welomschreven cohort-type populaties en goed onderbouwde studie-methodologieën zijn vereist om het belang van een goed mondkanker-screeningsprogramma te achterhalen.

VI. Conclusie:

Uit al het voorgaande kunnen we concluderen dat een veralgemeend screeningsprogramma voor premaligne afwijkingen zoals leukoplakie en erythroplakie niet kosteneffectief blijkt te zijn omwille van de lage prevalentie- en incidentiecijfers en de complexe diagnosestelling. Wat wel zijn nut kan bewijzen, is selectieve screening, waarbij men voornamelijk onderzoek uitvoert bij een specifieke groep hoogrisicopatiënten die wordt opgesteld op basis van de vooraf bepaalde risicofactoren. Om een optimale effectiviteit van een dergelijk programma te bereiken, dienen wel enkele maatregelen genomen te worden. Onder andere tandartsen moeten tijdens en na hun opleiding meer kennis en vaardigheden opdoen omtrent de detectie en de behandeling van het mondcarcinoma en zijn voorstadia. Ook dient de gemeenschap gesensibiliseerd te worden door middel van voorlichtingscampagnes. Op die manier zullen zowel practicus als patiënt alerter zijn en zouden premaligne afwijkingen van het mondslijmvlies vaker en vroegtijdig kunnen worden gedetecteerd wat tot een reductie in mondkankerincidentie kan leiden.

Er is uiteraard dringend nood aan gerandomiseerde, gecontroleerde en dubbel geblindeerde studies om dergelijke beweringen ‘evidence based’ aan te tonen.

VII. Referentielijst

1. Petersen PE, Bourgeois D, Ogawa H, Estuplanen-Day S, Nidayae C. The global burden of oral disease and risks to oral health. *Bul World Health Organ* 2005; 83:661–669
2. Villa A, Villa C, Abati S. Oral cancer and oral erythroplakia: an update and implication for clinicians. *Aust Dent J.* 2011; 56:253-6
3. Stegenga B, Vissink A, de Bont L.G.M. *Mondziekten en kaakchirurgie.* Uitgeverij Van Gorcum, 20 mei 2000, 573p.
4. de Visscher JGAM, van der Waal I. *Mondziekten en kaakchirurgie voor de medische praktijk,* Bohn Stafleu van Loghum, 2010, 355p
5. Reichart PA, Philipsen HP. Oral erythroplakia: a review. *Oral Oncol.* 2005; 41:551–61.
6. Silverman S Jr. *Oral cancer.* Hamilton-London: Decker BC, 1998:1-24.
7. <http://www.merckmanual.nl/mmhenl/print/sec08/ch113/ch113d.html>
8. Bremmer JF, Graveland AP, Brink A, Braakhuis BJ, Kuik DJ, Leemans CR, Bloemena E, van der Waal I, Brakenhoff RH. Screening for oral precancer with noninvasive genetic cytology. *Cancer Prev Res (Phila).* 2009 ;2:128-33.
9. De Moor G, Van Maele G. *Inleiding tot de biomedische statistiek,* Uitgeverij Acco, november 2009, 344p.
10. <http://www.encyclo.nl/>
11. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127:2893–917
12. Petti S, Scully C. Oral cancer knowledge and awareness: primary and secondary effects of an information leaflet. *Oral Oncol* 2007; 43:408–15
13. *Belgian Cancer Registry: Cancer Incidence 2008*
14. Braet V. *De vroege fase van het mondcarcinoma.* Niet gepubliceerde masterthesis, Ugent, 2011, 45p.
15. <http://mens-en-gezondheid.infonu.nl/aandoeningen/41138-mondkanker-tongkanker-tong-en-mondaandoeningen.html>
16. Osuna T, Hopkins S. Oral Cancer Diagnostic Technologies. *CDHA Journal* 2008; 24;12-18
17. Steele TO, Meyers A. Early detection of premalignant lesions and oral cancer. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011; 44:221-9
18. Lingen MW, Kalmar JR, Karrison T, Speight PM. Critical Evaluation of Diagnostic Aids for the Detection of Oral Cancer. *Oral Oncol.* 2008; 44:10–22.

19. Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, Hong WK. Head and neck cancer. *N Eng J Med* 1993; 328:184–94.
20. Siegel MA, Kahn MA, Palazzolo MJ. Oral cancer: a prosthodontic diagnosis. *J Prosthodont.* 2009; 18;3-10.
21. Carter LM, Ogden GR. Oral cancer awareness of general medical and general dental practitioners. *Br Dent J.* 2007; 203:E10; discussion 248-9.
22. Fedele S. Diagnostic aids in the screening of oral cancer. *Head Neck Oncol.* 2009; 1:5.
23. Maraki D, Becker J, Boecking A. Cytologic and DNA-cytometric very early diagnosis of oral cancer. *J Oral Pathol Med.* 2004; 33:398-404.
24. Epstein JB, Zhang L, Rosin M. Advances in the diagnosis of oral premalignant and malignant lesions. *J Can Dent Assoc.* 2002; 68:617-21.
25. Napier SS, Speight PM. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. *J Oral Pathol Med.* 2008; 37:1-10.
26. Hashibe M, Mathew B, Kuruvilla B, Thomas G, Sankaranarayanan R, Parkin DM, Zhang ZF. Chewing tobacco, alcohol, and the risk of erythroplakia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000; 9:639-45.
27. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, Bernstein L, Schoenberg JB, Stemhagen A, Fraumeni JF Jr. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Research* 1988; 48:3282-3287.
28. Reichart PA. Identification of risk groups for oral precancer and cancer and preventive measures. *Clin Oral Investig.* 2001; 5:207-13.
29. Bouda M, Gorgoulis VG, Kastrinakis NG, Giannoudis A, Tsoli E, Danassi-Afentaki D, Foukas P, Kyroudi A, Laskaris G, Herrington CS, Kittas C. "High risk" HPV types are frequently detected in potentially malignant and malignant oral lesions, but not in normal oral mucosa. *Mod Pathol.* 2000; 13:644-53.
30. Mork J, Lie AK, Glattre E, Hallmans G, Jellum E, Koskela P, Møller B, Pukkala E, Schiller JT, Youngman L, Lehtinen M, Dillner J. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2001; 344:1125-31.
31. Nielsen H, Norrild B, Vedtofte P, Praetorius F, Reibel J, Holmstrup P. Human papillomavirus in oral premalignant lesions. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1996; 32B:264-70.
32. Lockhart PB, Norris CM Jr, Pulliam C. Dental factors in the genesis of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncol.* 1998; 34:133-139

33. van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. *Oral Oncol.* 2010; 46:423-5.
34. Brocklehurst P, Kujan O, Glenny A-M, Oliver R, Sloan P, Ogden G, Shepherd S. Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (11):CD004150.
35. Gielkens PFM, de Visscher JGAM, van der Waal I. Klinische les: Een orale witte slijmvliesafwijking: leukoplakie? *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2003; 147:2197-201
36. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med.* 2007; 36:575-80.
37. Petti S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. *Oral Oncol.* 2003; 39:770–80.
38. Amagasa T, Yamashiro M, Uzawa N. Oral premalignant lesions: from a clinical perspective. *Int J Clin Oncol* 2011; 16:5–14
39. van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol.* 2009; 45:317-23.
40. Tradati N, Grigolat R, Calabrese L, Costa L, Giugliano G, Morelli F, Scully C, Boyle P, Chiesa F. Oral leukoplakias: to treat or not? *Oral Oncol.* 1997; 33:317-21.
41. Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, Dabelsteen E. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. *J Oral Pathol Med.* 2008; 37:127-33.
42. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncol.* 2006; 42:461-74.
43. Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE, van der Waal I. Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from The Netherlands. *Oral Oncol.* 1998; 34:270-5.
44. Scully C, Sudbø J, Speight PM. Progress in determining the malignant potential of oral lesions. *J Oral Pathol Med.* 2003; 32:251-6.
45. Hosni ES, Salum FG, Cherubini K, Yurgel LS, Figueiredo MA. Oral erythroplakia and speckled leukoplakia: retrospective analysis of 13 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008; 106:246-53.
46. <http://www.cancer.gov/common/popUps/popDefinition.aspx?id=CDR0000046171&version=Patient&language=English> (Dictionary of cancer terms- National Cancer Institute)

47. Perform a death-defying act. The 90-second oral cancer examination. *J Am Dent Assoc.* 2001; 132 Suppl:36S-40S.
48. Mashberg A, Samit A. Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal squamous cancers. *CA Cancer J Clin.* 1995; 45:328-51. Review.
49. Seoane J, Valera-Centelles PI, Diz Dios P, Sua´rez Q, Aguado. Experimental intervention study about recognition of erythroplakia by undergraduate dental students. *Int Dent J* 1999; 49:275–8.
50. Demko CA, Sawyer D, Slivka M, Smith D, Wotman S. Prevalence of oral lesions in the dental office. *Gen Dent.* 2009; 57:504-9.
51. Scheer M, Neugebauer J, Derman A, Fuss J, Drebber U, Zoeller JE. Autofluorescence imaging of potentially malignant mucosa lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011; 111:568-77.
52. Mishra R. Biomarkers of oral premalignant epithelial lesions for clinical application. *Oral Oncology* 2012; 48:578-84.
53. <http://www.zila.com/vizilite/how-it-works/>
54. Awan KH, Morgan PR, Warnakulasuriya S. Utility of chemiluminescence (ViziLite™) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratosis. *J Oral Pathol Med.* 2011; 40:541-4.
55. Ram S, Siar CH. Chemiluminescence as a diagnostic aid in the detection of oral cancer and potentially malignant epithelial lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005; 34:521-7.
56. 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; 44:538-44.
57. De Veld DCG. Autofluorescence spectroscopy for the classification of oral lesions. Proefschrift (2005) Rijksuniversiteit Groningen.
58. Awan KH, Morgan PR, Warnakulasuriya S. Evaluation of an autofluorescence based imaging system (VELscope™) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. *Oral Oncol.* 2011; 47:274-7.
59. Downer MC, Moles DR, Palmer S, Speight PM. A systematic review of test performance in screening for oral cancer and precancer. *Oral Oncol.* 2004; 40:264-73.
60. Awan KH, Yang Y, Morgan P, Warnakulasuriya S. Utility of toluidine blue as a diagnostic adjunct in the detection of potentially malignant disorders of the oral cavity – a clinical and histological assessment. *Oral Dis.* 2012; 18:728-33.

61. Güneri P, Epstein JB, Kaya A, Veral A, Kazandı A, Boyacıoğlu H. The utility of toluidine blue staining and brush cytology as adjuncts in clinical examination of suspicious oral mucosal lesions. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2011; 40:155–161.
62. Patton LL. The effectiveness of community-based visual screening and utility of adjunctive diagnostic aids in the early detection of oral cancer. *Oral Oncol.* 2003; 39:708-23.
63. Patton LL, Epstein JB, Kerr AR. Adjunctive techniques for oral cancer examination and lesion diagnosis: a systematic review of the literature. *J Am Dent Assoc.* 2008; 139:896-905; quiz 993-4.
64. Mehrotra R, Gupta DK. Exciting new advances in oral cancer diagnosis: avenues to early detection. *Head Neck Oncol.* 2011; 3:33.
65. <http://www.sopreventable.com/>
66. Hayama FH, Motta AC, Silva Ade P, Migliari DA. Liquid-based preparations versus conventional cytology: specimen adequacy and diagnostic agreement in oral lesions. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005; 10:115-22.
67. <http://www.cdxdiagnostics.com/>
68. Sciubba JJ. Improving detection of precancerous and cancerous oral lesions. Computer-assisted analysis of the oral brush biopsy. U.S. Collaborative OralCDx Study Group. *J Am Dent Assoc.* 1999; 130:1445-57.
69. Scheifele C, Schmidt-Westhausen AM, Dietrich T, Reichart PA. The sensitivity and specificity of the OralCDx technique: evaluation of 103 cases. *Oral Oncol.* 2004;40:824-8.
70. Bhoopathi V, Kabani S, Mascarenhas AK. Low positive predictive value of the oral brush biopsy in detecting dysplastic oral lesions. *Cancer.* 2009; 115:1036-40.
71. Navone R, Burlo P, Pich A, Pentenero M, Broccoletti R, Marsico A, Gandolfo S. The impact of liquid-based oral cytology on the diagnosis of oral squamous dysplasia and carcinoma. *Cytopathology.* 2007; 18:356-60.
72. Delavarian Z, Mohtasham N, Mosannen-Mozafari P, Pakfetrat A, Shakeri MT, Ghafoorian-Maddah R. Evaluation of the diagnostic value of a Modified Liquid-Based Cytology using OralCDx Brush in early detection of oral potentially malignant lesions and oral cancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010; 15:e671-6.
73. Mehrotra R, Singh MK, Pandya S, Singh M. The use of an oral brush biopsy without computer-assisted analysis in the evaluation of oral lesions: a study of 94 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008; 106:246-53.

74. Warnakulasuriya KA, Johnson NW. Sensitivity and specificity of OraScan (R) toluidine blue mouthrinse in the detection of oral cancer and precancer. *J Oral Pathol Med.* 1996; 25:97-103.
75. Trullenque-Eriksson A, Muñoz-Corcuera M, Campo-Trapero J, Cano-Sánchez J, Bascones-Martínez A. Analysis of new diagnostic methods in suspicious lesions of the oral mucosa. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009; 14:E210-6.
76. Acha A, Ruesga MT, Rodríguez MJ, Martínez de Pancorbo MA, Aguirre JM. Applications of the oral scraped (exfoliative) cytology in oral cancer and precancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005; 10:95-102.
77. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K. Oral premalignant lesions: is a biopsy reliable? *J Oral Pathol Med.* 2007; 36:262-6.
78. Sankaranarayanan R, Ramadas K, Thomas G, Muwonge R, Thara S, Mathew B, Rajan B: Trivandrum Oral Cancer Screening Study Group. Effect of screening on oral cancer mortality in Kerala, India: a clusterrandomised controlled trial. *Lancet* 2005, 365(9475):1927-33.
79. Razavi SM, Zolfaghari B, Foroohandeh M, Doost ME, Tahani B. Dentists' Knowledge, Attitude, and Practice Regarding Oral Cancer in Iran. *J Cancer Educ.* 2013 Mar 19.
80. Vijay Kumar KV, Suresan V. Knowledge, attitude and screening practices of general dentists concerning oral cancer in Bangalore city. *Indian J Cancer.* 2012; 49:33-8.
81. Sardella A, Demarosi F, Lodi G, Canegallo L, Rimondini L, Carrassi A. Accuracy of referrals to a specialist oral medicine unit by general medical and dental practitioners and the educational implications. *J Dent Educ.* 2007; 71:487-91.
82. Applebaum E, Ruhlen TN, Kronenberg FR, Hayes C, Peters ES. Oral cancer knowledge, attitudes and practices: a survey of dentists and primary care physicians in Massachusetts. *J Am Dent Assoc.* 2009; 140:461-7.
83. www.riziv.be
84. Soames JV, Southam JC. *Oral Pathology*, Fourth Edition, Oxford University Press, 2005, 278p.
85. Lodi G, Porter S. Management of potentially malignant disorders: evidence and critique. *J Oral Pathol Med.* 2008; 37:63-9.
86. Schwarz F, Maraki D, Yalcinkaya S, Bieling K, Böcking A, Becker J. Cytologic and DNA-cytometric follow-up of oral leukoplakia after CO₂- and Er:YAG-laser assisted ablation: a pilot study. *Lasers Surg Med.* 2005; 37:29-36.

87. De Haas E. Een nieuw licht op de dermatologie. Fotodynamische therapie in de praktijk. P-Graphic bv, Hilversum, 2003.
88. Shafirstein G, Friedman A, Siegel E, Moreno M, Bäuml W, Fan CY, Morehead K, Vural E, Stack BC Jr, Suen JY. Using 5-aminolevulinic acid and pulsed dye laser for photodynamic treatment of oral leukoplakia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011; 137:1117-23.
89. Yu CH, Lin HP, Chen HM, Yang H, Wang YP, Chiang CP. Comparison of clinical outcomes of oral erythroleukoplakia treated with photodynamic therapy using either light-emitting diode or laser light. *Lasers Surg Med.* 2009; 41:628-33.
90. Chiesa F, Tradati N, Grigolato R, Boracchi P, Biganzoli E, Crose N, Cavadini E, Formelli F, Costa L, Giardini R, Zurrida S, Costa A, De Palo G, Veronesi U. 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.* 2005; 115:625-9.
91. Garewal HS, Katz RV, Meyskens F, Pitcock J, Morse D, Friedman S, Peng Y, Pendry DG, Mayne S, Alberts D, Kiersch T, Graver E. Beta-carotene produces sustained remissions in patients with oral leukoplakia: results of a multicenter prospective trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 125:1305-10.
92. Singh M, Krishanappa R, Bagewadi A, Keluskar V. Efficacy of oral lycopene in the treatment of oral leukoplakia. *Oral Oncol.* 2004; 40:591-6.
93. Femiano F, Gombos F, Scully C, Battista C, Belnome G, Esposito V. Oral leukoplakia: open trial of topical therapy with calcipotriol compared with tretinoin. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2001; 30:402-6.
94. <http://www.nxtbook.com/nxtbooks/henryschein/merchandise2012/index.php?startid=372>)