

Reeds enkele decennia is er een wetenschappelijke discussie gaande over het mogelijke premaligne karakter van lichen planus van het mondslijmvlies (OLP). Enkele tientallen klinisch-pathologische follow-up studies, het merendeel van retrospectieve aard, beschrijven een maligne transformatie percentage dat varieert van 0.04 – 1.74 % op jaarbasis. Uitgaande van deze gegevens beschouwt een aantal wetenschappers OLP als een premaligne conditie; dat betekent dat OLP geassocieerd zou zijn met een significant verhoogd risico op het ontwikkelen van een maligniteit van de mondholte. Het hanteren van wisselende inclusiecriteria in de hierboven genoemde follow-up studies is de belangrijkste oorzaak van kritiek op deze stellingname. Er bestaan namelijk geen algemeen geaccepteerde diagnostische criteria voor OLP. Daarnaast geven klinisch en histopathologisch diagnostische criteria van OLP, zoals geformuleerd door de Wereldgezondheidsorganisatie (1978), ruimte voor subjectieve interpretatie. In dit proefschrift wordt het mogelijke premaligne karakter van OLP en lichenoïde afwijkingen van het mondslijmvlies (OLL) bestudeerd vanuit een klinisch-pathologisch perspectief.

In **hoofdstuk 1** wordt een overzicht gegeven van de klinisch-pathologische literatuur aangaande het mogelijk premaligne karakter van OLP van de periode 1977-1999. Gebaseerd op een literatuuroverzicht van de periode 1950-1976 zetten Krutchkoff e.a. hun vraagtekens bij het mogelijk premaligne karakter van OLP. Hun kritiek bestond met name uit de onvolledige beschrijving van de oorspronkelijke diagnostische gegevens van de patiënten met OLP die op de lange termijn een maligniteit ontwikkelden. In het huidige literatuuroverzicht, waarbij dezelfde criteria werden toegepast als die van Krutchkoff e.a., werden 33 van de 98 (34%) beschreven gevallen geaccepteerd als voldoende bewijs voor maligne ontaarding van een patiënt met OLP. Hoewel dit percentage hoger bleek dan destijds beschreven door Krutchkoff e.a. wordt geconcludeerd dat er ontegenzeggelijk behoefte bestaat aan algemeen geaccepteerde en gevalideerde diagnostische criteria voor OLP.

In **hoofdstuk 2 en 3** wordt de betrouwbaarheid van de klinische en histopathologische definitie van OLP, zoals destijds in 1978 geformuleerd door de Wereldgezondheidsorganisatie, onderzocht. Hiertoe werden de interobserver en intraobserver variabiliteit bepaald middels het berekenen van kappa-waarden. De interobserver overeenstemming bij het vaststellen van de klinische diagnose bleek

hierbij matig tot voldoende, terwijl de interobserver overeenstemming bij de histopathologische diagnostiek slecht tot matig bleek. De intraobserver overeenstemming was bij zowel de klinische, als bij de histopathologische diagnostiek significant beter. De resultaten van deze studie suggereren dat het stellen van de diagnose OLP, uitgaande van de definitie van de Wereldgezondheidsorganisatie, veelal subjectief en onvoldoende reproduceerbaar is.

Bevestiging van een klinische diagnose OLP middels het verrichten van een proefexcisie wordt over het algemeen geadviseerd. Er zijn echter nauwelijks gegevens voorhanden over de correlatie tussen de klinische en histopathologische diagnose OLP. De mate van correlatie werd daarom bestudeerd en beschreven in **hoofdstuk 4**. In 42% van de gevallen waarin klinici het eens waren over de klinische diagnose OLP bestond geen consensus over de histopathologische diagnose. Daarentegen was in 50% van de gevallen waarin oraal pathologen het eens waren over de histopathologische diagnose OLP geen overeenstemming over de klinische diagnose. De correlatie tussen het klinische en het histopathologische beeld van OLP is derhalve matig. Een voorstel voor gereviseerde diagnostische criteria voor OLP en OLL, uitgaande van de huidige definitie van de Wereldgezondheidsorganisatie, werd daarom geformuleerd. Deze criteria omvatten zowel klinische als histopathologische aspecten.

Hoofdstuk 5 beschrijft het mogelijk premaligne karakter van OLP en OLL aan de hand van een prospectief gevolgd cohort patiënten met OLP en OLL. Bij de inclusie van patiënten werd gebruik gemaakt van de voorgestelde gereviseerde diagnostische criteria voor OLP en OLL zoals beschreven in hoofdstuk 4. De onderzoeksgroep van 173 patiënten, bestaande uit 62 patiënten met OLP en 111 patiënten met OLL, werd gedurende een gemiddelde periode van 31.9 maanden gevolgd. Drie patiënten (1.7%) ontwikkelden tijdens de follow-up een plaveiselcelcarcinoom van het mondslijmvlies. Alle maligne transformaties manifesteerden zich in de subgroep van de OLL patiënten. Uitgaande van een gemiddelde follow-up van 31.9 maanden werd een maligne transformatie percentage van 0.65% op jaarbasis berekend. Deze gegevens werden vervolgens vergeleken met de verwachte kans op de ontwikkeling van een mondholtecarcinoom in een vergelijkbare, voor leeftijd en geslacht gecorrigeerde, groep. Alhoewel de kans op de ontwikkeling van een mondholtecarcinoom bij OLP patiënten hierbij niet

verhoogd was, bleek deze kans bij OLL patiënten 219 maal verhoogd. Deze resultaten geven enige ondersteuning aan het mogelijk premaligne karakter van OLL. 'Klassieke' OLP, waarbij zowel klinisch als histopathologisch voldaan wordt aan de gereviseerde criteria voor OLP, is vermoedelijk een onschuldige aandoening. Om te komen tot een definitieve uitspraak over het mogelijk premaligne karakter van OLP en OLL dient de huidige onderzoeksgroep te worden uitgebreid en langer te worden gevolgd. Voorlopig wordt geadviseerd patiënten met OLP en OLL twee maal per jaar te controleren.

In **hoofdstuk 6** worden kosten en effectiviteit van de screening van patiënten met OLP op de aanwezigheid van een mondholtecarcinoom berekend aan de hand van een model. Tevens wordt de kosten-effectiviteit van verschillende screeningsscenario's vergeleken en wordt een sensitiviteitsanalyse verricht van de verschillende variabelen welke voorkomen in het model. De opbrengst van screening bleek 592 quality adjusted live years (QALY's), equivalent aan 23,68 gewonnen levens (ELS). De met screening gepaard gaande kosten bedroegen 1.265.229 dollar, overeenkomend met 53.430 dollar per ELS. Bij stijgende behandelingskosten van kanker daalden de kosten per ELS significant. Daling van het maligne transformatie percentage beneden 0,4% op jaarbasis deed de extra kosten per ELS exponentieel toenemen. Wijziging van de sensitiviteit en/of specificiteit van een mondonderzoek bij de opsporing van een mondholtecarcinoom had een substantieel effect op de kosten-effectiviteit. Indien door screening het aantal stadium I tumoren werd verhoogd van 40% (zonder screening) naar 60% (met screening) bleken de kosten per ELS exponentieel te dalen. Gebaseerd op het huidige model lijkt screening voor de vroege opsporing van het mondholtecarcinoom bij OLP patiënten aantrekkelijk. Wijziging van de diverse variabelen welke voorkomen in het model heeft een significante invloed op de uiteindelijke kosten-effectiviteit. Slechts indien aanvullende informatie aangaande deze variabelen vrijkomt, is een meer exacte en dus ook de realiteit meer benaderende berekening mogelijk.