

Samenvatting en aanbevelingen:

Dit proefschrift betreft een klinisch-pathologische studie over orale leukoplakie gebaseerd op de recentelijk herziene internationale definitie. Orale leukoplakie is een premaligne, of potentieel maligne c.q. precancereuze laesie, gedefinieerd als 'een overwegend witte laesie van het mondslijmvlies die niet anders gekarakteriseerd kan worden als een andere definieerbare afwijking; sommige leukoplakieën ontaarden in kanker'.

In **hoofdstuk 1** wordt in een algemene introductie het doel en de opzet van de studie uiteengezet.

In **hoofdstuk 2** wordt een overzicht van de literatuur gegeven. Hierbij is speciale aandacht besteed aan de definitie en terminologie, alsmede het management van orale leukoplakie (Appendix I).

Bij patiënten met orale leukoplakie die roken kan de term "tabak-geassocieerde" leukoplakie gebruikt worden in het stadium van een voorlopige klinische diagnose. Als de laesie verdwijnt na het staken van de rookgewoonte, dan moet deze laesie met terugwerkende kracht een 'rokers-laesie' genoemd worden. Als de laesie na het stoppen van het roken niet in regressie gaat, of wanneer de patiënt niet stopt met roken, dan is er geen reden de term "tabak-geassocieerde laesie" te handhaven. In plaats daarvan gaat de voorkeur uit naar de term 'leukoplakie'.

In Appendix I wordt een enigszins gemodificeerd stroomdiagram getoond met betrekking tot het stellen van de diagnose en het management van orale leukoplakie. Hieraan is een 'certainty' (C) factor toegevoegd, min of meer analoog aan het TNM systeem voor de klassificatie van maligne tumoren, resulterend in de volgende onderverdeling:

- LC1** - Leukoplakie als voorlopige klinische diagnose (gebaseerd op de klinische beoordeling van één bezoek)
- LC2** - Leukoplakie als een definitieve klinische diagnose (gebaseerd op de resultaten van eliminatie van mogelijke oorzakelijke factoren of bij afwezigheid van mogelijk oorzakelijke factoren)
- LC3** - Leukoplakie waarvan een biopsie genomen is (geklasseerd als dysplastische of niet-dysplastische leukoplakie)

In **hoofdstuk 3** worden de eerste ervaringen beschreven met een nieuw klassificatie en stadiëringssysteem gebaseerd op de herziene definitie van orale leukoplakie. De patiëntengegevens van een groep van 100 patiënten met orale leukoplakie werd onderworpen aan dit klassificatie en stadiëringssysteem. De klassificatie en stadiëring blijkt vooral geschikt voor eensluidende verslaglegging. De betekenis van dit systeem voor het management en prognose

voor patiënten met orale leukoplakie vereist verder onderzoek. Bovendien wordt een voorstel gedaan voor een revisie van dit systeem (Appendix II).

In **hoofdstuk 4** worden in een epidemiologische studie, gebaseerd op een prevalentie studie naar witte lesies van het mondslijmvlies, de ervaringen en implicaties besproken van de herziene definitie van orale leukoplakie met inbegrip van een onderscheid tussen een voorlopige en een definitieve diagnose. De prevalentie van een voorlopige en een definitieve diagnose leukoplakie zijn respectievelijk 0,6 en 0,2 procent. Geconcludeerd wordt dat zowel de herziene definitie, als het gebruikte klassificatie- en stadiëringssysteem voor orale leukoplakie zeer geschikt zijn bij epidemiologische studies.

In **hoofdstuk 5** wordt maligne transformatie onderzocht aan de hand van een follow-up studie met 166 patiënten met diagnose leukoplakie van het mondslijmvlies. Maligne transformatie trad op bij 20 (12 %) van de 166 patiënten in een mediane follow-up periode van 29 maanden. De geschatte maligne transformatie ratio was 2,9 % per jaar. Kenmerken geassocieerd met een verhoogd risico op maligne transformatie waren, in willekeurige volgorde, (1) vrouwen die niet roken, (2) een niet-homogeen klinisch aspect, en (3) dysplastische veranderingen bij histopathologisch onderzoek. Maligne transformatie vond echter ook plaats bij homogene leukoplakieën zonder evidente aanwijzingen voor epitheel dysplasie. Er waren geen specifieke localisaties met een verhoogd risico op maligne transformatie. Geconcludeerd werd dat het belang van zogenaamde risico factoren, zoals de localisatie en het klinische aspect, geassocieerd met een verhoogde kans op maligne transformatie niet overschat moet worden, daar ogenschijnlijk 'onschuldige' leukoplakieën eveneens kunnen overgaan in kanker.

De laatstgenoemde opmerking is mogelijk toe te schrijven aan een niet representatief gekozen plaats voor de incisiebiopsie. Bovendien zou bij de histologische beoordeling de afwezigheid van epitheel dysplasie onjuist kunnen zijn vastgesteld. Een betere kwantificering van deze bepaling is vereist en vraagt derhalve om het gebruik van eventuele andere onderzoekstechnieken, inclusief het gebruik van (immunohistochemische) markers, zoals bijvoorbeeld het aantonen van de aanwezigheid van het mutant p53 gen suprabasillair¹, verlies van heterozygositeit op 3p en/of 9q²⁻⁵, het gebruik van proliferatiemarkers (met name Ki-67 (Mib-1)⁶, of epidermale groeifactor receptor genen (erbB-1 en erbB-2).⁷

Interessant was het gegeven dat bij patiënten met enige vorm van interventie de kans op maligne transformatie *niet* statistisch significant lager was, dan bij patiënten die regelmatig gecontroleerd werden zonder enige vorm van interventie, tenminste zoals aangetoond in onze retrospectieve studie. Deze bevinding is moeilijk te interpreteren, voornamelijk vanwege het reeds genoemde retrospectieve karakter van onze studie en het gebrek aan

betrouwbare informatie over de gebruikte criteria voor interventie tegenover een expectatief beleid. Het is eigenlijk niet bekend of actieve behandeling daadwerkelijk het ontstaan van kanker voorkomt. Prospectieve gerandomiseerde studies zouden in de toekomst antwoord op deze vraag moeten geven. Totdat effectieve therapieën zijn ontwikkeld ter voorkoming van maligne transformatie van orale leukoplakie, lijkt verwijdering van de leukoplakie nog steeds de meest logische manier om een mogelijk toekomstige maligne transformatie te voorkomen.⁸

De opzet van onze studie stond niet toe harde aanbevelingen te doen met betrekking tot het interval en de lengte van de follow-up bij behandelde en onbehandelde patiënten met orale leukoplakie.

Er zijn in de literatuur geen kosten-baten studies beschikbaar over dit onderwerp.

Hoofdstuk 6 beschrijft een studie van 100 patiënten met een histologisch bewezen plaveiselcarcinoom (PCC) van de mondholte naar het gelijktijdig voorkomen van leukoplakie. Zessendertig procent van de patiënten hadden leukoplakie aangrenzend aan het PCC, waarvan acht patiënten tevens een leukoplakie op een andere localisatie in de mondholte hadden. Elf procent van de patiënten hadden geen leukoplakie grenzend aan het PCC, maar hadden wel een leukoplakie op een andere localisatie in de mondholte. Drieënvijftig procent van de patiënten met een PCC hadden geen gelijktijdig voorkomende leukoplakie. Er waren geen statistisch significantie verschillen tussen PCC-en met of zonder gelijktijdige leukoplakie met betrekking tot geslacht, localisatie in de mondholte, mate van differentiatie bij histologisch onderzoek, noch bij stadiëring van het PCC. Geconcludeerd werd dat ongeveer 50 % van de PCC-en voorafgegaan kunnen worden of geassocieerd zijn met leukoplakie. Deze bevinding suggereert tevens dat vroege ontdekking en actieve behandeling van patiënten met orale leukoplakie het ontstaan van een aanzienlijk aantal plaveiselcelcarcinomen zou kunnen voorkomen, hoewel de effectiviteit van interventie nog bewezen moet worden (hoofdstuk 5).

Hoofdstuk 7 beschrijft een onderzoek naar de mogelijke relatie van rookgewoonten en de verdeling naar localisatie van de leukoplakie bij een groep van 146 patiënten. Leukoplakieën van het wangslimvlies en commissuren werden vaker bij mannen die rookten gevonden, dan bij mannen die niet rookten. Zowel bij mannen als bij vrouwen bleken leukoplakieën van het mondbodemslimvlies statistisch significant vaker aanwezig bij rokers, dan bij niet-rokers, vergeleken met de overige localisaties in de mondholte ($p < 0,001$). Leukoplakieën op de tongranden waren statistisch significant vaker aanwezig bij niet-rokers dan bij rokers in vergelijking met alle overige localisaties (zowel bij mannen als bij vrouwen; $p < 0,001$). Deze studie toonde aan dat het mondbodemslimvlies de voorkeurslocalisatie is voor het ontstaan van orale

leukoplakie bij rokers, in tegenstelling tot leukoplakieën van de tongranden, die statistisch significant vaker voorkwamen bij niet-rokers. De resultaten van deze studie suggereren dat de invloed van roken op het ontstaan van orale leukoplakie varieert per anatomische localisatie.

References/Referenties

1. Cruz IB, Snijders PJF, Meijer CJLM, et al. P53 expression above the basal cell layer in oral mucosa is an early event of malignant transformation and has predictive value for developing oral squamous cell carcinoma. *J Pathol* 1998;184:360-368.
2. Rosin MP, Cheng X, Poh C, et al. Use of allelic loss to predict malignant risk for low-grade oral epithelial dysplasia. *Clin Cancer Res* 2000;6:357-362.
3. Califano J, Westra WH, Meininger G, Corio R, Koch WM, Sidransky D. Genetic progression and clonal relationship of recurrent premalignant head and neck lesions. *Clin Cancer Res* 2000;6:347-352.
4. Mao L. Editorial. Can molecular assessment improve classification of head and neck premalignancy? *Clin Cancer Res* 2000;6:321-322.
5. Mao L, Lee JS, Fan YH, et al. Frequent microsatellite alterations at chromosomes 9p21 and 3p14 in oral premalignant lesions and their value in cancer risk assessment. *Net Med* 1996;2:682-685.
6. Hsu SC, Klein-Szanto AJP. Markers of proliferation in normal and leukoplakic oral epithelia. *Oral Oncol* 2000;36:145-151.
7. Werkmeister R, Brandt B, Joos U. Aberrations of erbB-1 and erbB-2 oncogenes in nondysplastic leukoplakias of the oral cavity. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1999;37:477-480.
8. Schoelch ML, et al. Laser management of oral leukoplakia: A follow-up study of 70 patients. *Laryngoscope* 1999;109:949-953.

De voornaamste conclusies en aanbevelingen van de huidige studie zijn:

- Er zijn duidelijker suggesties gemaakt voor het gebruik van de definitie en terminologie van orale leukoplakie en aanverwante lesies met een witte verschijningsvorm. Deze vereisen echter nog validering.
- De introductie van een klassificatie en stadierings systeem voor orale leukoplakie met als hoofdzaak eenduidige verslaglegging.
- Er is behoefte aan een prospectieve studie naar het effect van interventie bij patienten met orale leukoplakie met betrekking tot maligne transformatie. Dit geldt ook voor het effect van de verschillende behandelingsmodaliteiten, bijvoorbeeld excisie met het mes, CO₂-laser verdamping, locale applicatie of systemische toediening van retinoiden.
- Bevestiging van het verhoogde risico op maligne transformatie van orale leukoplakie bij vrouwen die niet roken.
- Bevestiging van de prognostische waarde van de aanwezigheid van epitheeldysplasie vastgesteld door lichtmicroscopie; er is echter behoefte aan additionele markers voor mogelijke maligne transformatie vanwege de vastgestelde maligne transformatie bij patienten met een ogenschijnlijk niet-dysplastische leukoplakie.
- De veronderstelde 'high-risk' localisaties voor maligne transformatie van orale leukoplakie, te weten de tong en mondbodem, zijn in de huidige studie niet bevestigd.
- In tegenstelling tot wat vaak gesuggereerd wordt, is mondkanker vaak geassocieerd met orale leukoplakie of wordt hierdoor mogelijk voorafgegaan.
- Bevestiging van de aetiologische rol van tabaksgebruik en het voorkomen van orale leukoplakie; de bevinding dat leukoplakie van de mondbodem praktisch uitsluitend gezien wordt bij rokers, terwijl het omgekeerde het geval was bij leukoplakie van de tong, vereist nadere aandacht.