

In dit proefschrift wordt de epidemiologie van het plaveiselcelcarcinoom (PCC) van de slijmvliezen van de lip en de mondholte in een Nederlandse populatie beschreven. In **hoofdstuk 1** worden een algemene inleiding op het onderzoek en een uiteenzetting van de belangrijkste doelstellingen gegeven. Bovendien wordt aan de hand van de literatuur een overzicht gegeven van de epidemiologie en etiologie van het PCC van de lip en de mondholte.

De incidentie van kanker van de lip en de mondholte varieert wereldwijd en wordt deels bepaald door de geografische ligging, het ras en de gewoonten. De hoogste incidentie voor kanker van de lip komt voor in Zuid-Australië, terwijl kanker van de mondholte het meest voorkomt in delen van Frankrijk en India. In Nederland komt slechts 1 tot 2 % van alle kwaadaardige afwijkingen in de lip en de mondholte voor. Jaarlijks worden ongeveer 550 plaveiselcelcarcinomen van de lip en de mondholte geregistreerd. Tabak en alcohol worden beschouwd als onafhankelijke risicofactoren. Naast het roken van sigaretten worden er verschillende andere vormen van tabaksgebruik geassocieerd met het PCC van de lip en de mondholte, zoals het roken van sigaren of pijp, het roken met het brandende uiteinde van de sigaret/sigaar in de mond ("reverse smoking") en het gebruik van tabak voor oraal gebruik ("smokeless tobacco"). Beroep, voeding, gebitsstatus, endogene factoren en virale infecties worden eveneens als etiologische factoren van het PCC van de lip en de mondholte beschouwd.

In **hoofdstuk 2** wordt het verwijzingspatroon van 140 patiënten met een mondslijmvliesafwijking beschreven. De patiënten met een mondslijmvliesafwijking bleken hiervoor even vaak de tandarts als de huisarts als eerste te consulteren. In geval van klachten gebaseerd op een PCC werd de huisarts significant vaker geraadpleegd. Huisartsen verwezen patiënten met slijmvliesafwijkingen vaker naar een medisch specialist dan naar een tandarts of kaakchirurg. De tandarts verwees eigenlijk altijd naar de kaakchirurg.

In **hoofdstuk 3** wordt van 50 patiënten de periode tussen het optreden van de eerste symptomen en de uiteindelijke diagnose van het PCC van de mondholte -"delay"- beschreven. De meeste patiënten consulteerden de huisarts en niet de tandarts. In 7 gevallen ontdekte de tandarts het PCC tijdens een halfjaarlijkse controle. De diagnose van het PCC werd bij patiënten jonger dan 40 jaar later gesteld dan bij oudere patiënten. Patiënten wachtten gemiddeld drie maanden voordat ze professionele hulp zochten. Met betrekking tot de tijdsduur tussen het eerste consult van de patiënt en de definitieve diagnose, bleek er geen significant verschil te bestaan tussen verwijzing respectievelijk via de tandarts en de huisarts. Geslacht,

gebitsstatus, localisatie en grootte van de tumor hadden geen significante invloed op het "delay". Aanbevolen wordt dat de tandarts de slijmvliezen van de lip en de mondholte regelmatig controleert, zodat (pre)maligne afwijkingen in een vroeg stadium kunnen worden opgespoord.

In **hoofdstuk 4** worden de epidemiologische gegevens van 740 patiënten met een PCC van de lip en de mondholte beschreven. De resultaten komen overeen met die van de Westerse literatuur. De onderzoekspopulatie omvatte 473 mannen en 267 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 63 jaar. Vrouwen met een PCC waren ten tijde van de diagnose gemiddeld 7 jaar ouder dan de mannen. Van de 32 patiënten die jonger dan 40 jaar waren, waren er 30 van het mannelijke geslacht. De man-vrouw-verhouding was 1.8 en varieerde van 8.3 voor de onderlip tot 0.9 voor het slijmvlies van de processus alveolaris superior. De tong en mondbodem waren het meest frequent aangedaan. Er bleek geen significant verschil te bestaan tussen leeftijd of geslacht vergeleken met het T-stadium van de tumor. Daarentegen bleek de localisatie van de tumor wel geassocieerd te zijn met het T-stadium. Tumoren van de lip bleken ten tijde van de diagnose namelijk significant kleiner te zijn dan tumoren in andere localisaties.

In **hoofdstuk 5** wordt de relatie beschreven tussen het gebruik van tabak en alcohol enerzijds en de anatomische localisatie van het PCC van de lip en de mondholte anderzijds. Het bleek dat het optreden van een PCC in de mucosa van het trigonum retromolare en de mondbodem het sterkst geassocieerd werd met het rook- en drinkgedrag, terwijl het PCC van het wanglijmvlies het minst geassocieerd werd met het genoemde gedrag. PCC van het slijmvlies van het onderste gedeelte van de mondholte (mondbodem, trigonum retromolare en onderkaak) werd meer gerelateerd aan het gebruik van tabak en alcohol dan de overige localisaties in de mondholte. De mogelijke locale en systemische effecten die hiervoor verantwoordelijk kunnen zijn, worden beschreven.

In **hoofdstuk 6** wordt het tumor suppressor eiwit p53 gerelateerd aan de rook- en drinkgewoonten van 40 patiënten met een PCC van het tonglijmvlies. Dit eiwit controleert de celvermeerdering en bij afwezigheid en/of mutatie van dit eiwit zou een ongecontroleerde celtgroei kunnen ontstaan. In de literatuur wordt de afwezigheid en/of mutatie van het tumor suppressor eiwit p53 geassocieerd met rook- en drinkgewoonten. In het huidige onderzoek werd bij 30% van de tumoren p53 aangetoond. In tegenstelling tot eerdere bevindingen in de literatuur, bleek echter dat de p53 positieve tumoren zowel bij patiënten met als zonder rook- en drink

gewoonten voorkwamen. De mogelijke verklaringen voor deze discrepantie worden in het hoofdstuk beschreven.

In **hoofdstuk 7** worden de mogelijke genetische factoren in de etiologie van het hoofd-hals PCC beschreven. Hiervoor werd zowel aan de patiënt als aan de partner van de patiënt (referentiegroep) gevraagd naar het voorkomen van kanker bij hun broers, zusters en ouders. Onder de broers, zusters en ouders (N= 617) van de 105 patiënten met een hoofd-hals PCC waren er 31 gevallen van kanker van de luchtwegen en de bovenste voedselwegen, versus 10 gevallen in de referentiegroep (N= 409). Er bleek een relatief risico (RR) van 3,5 te bestaan ($p = 0.0002$). Als alleen naar het voorkomen van kanker bij broers en zusters werd gekeken, was het relatieve risico zelfs 14,6 ($p = 0.0001$). Een tweede bevinding was dat bij de tumor-positieve familieleden van patiënten met een larynx PCC de meerderheid longkanker had (77%). De tumor-positieve familieleden van de patiënten met een mondholte- en pharynx PCC bleken daarentegen voornamelijk tumoren van de bovenste voedselwegen (56%) te hebben ontwikkeld. Dit komt overeen met het patroon van de localisatie van een tweede primaire tumor bij patiënten met een hoofd-hals PCC en suggereert dat verschillende genetische factoren een rol spelen in de carcinogenese van het PCC van de long en larynx vergeleken met het PCC van de mondholte en pharynx.

In **hoofdstuk 8** wordt de incidentie van tweede primaire tumoren in de luchtwegen en bovenste voedselwegen beschreven na het ontwikkelen van een primair PCC van de lip en de mondholte. Bij nacontrole van 727 patiënten bleken 74 patiënten (10%) minstens één tweede primaire tumor te hebben ontwikkeld. Gedurende 1.000 follow-up jaren traden 28 tweede primaire tumoren op. Patiënten hadden een constant risico van 2,8% per jaar op het ontwikkelen van een tweede primaire tumor in een periode van ten minste 10 jaar.

De incidentie van tweede primaire tumoren bleek geassocieerd te zijn aan de localisatie van de index-tumor. Significanter meer tweede primaire tumoren ontwikkelden zich na een index tumor in het slijmvlies van de mondbodem, het trigonum retromolare en de processus alveolaris inferior ten opzichte van de overige localisaties in de mondholte. Tevens bleek het voorkomen van tweede primaire tumoren significant toe te nemen met de intensiteit van het rookgedrag.

Tenslotte wordt in **hoofdstuk 9** voor patiënten met een PCC van de lip en de mondholte het risico beschreven op het optreden van een tweede of volgende tumor, afgezet tegen het risico voor het optreden van een kwaadaardige tumor in de Nederlandse bevolking. Voor de risicoanalyse werd enerzijds de nacontrole van 727

patiënten met een PCC van de lip en de mondholte en anderzijds de kankerincidentie-cijfers van een deel van de Nederlandse populatie gebruikt. De resultaten geven aan dat patiënten met een PCC van de lip en de mondholte, vergeleken met de Nederlandse bevolking, een sterk verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van een tweede of volgende tumor van de mondholte of de pharynx, namelijk 74,7 voor de man en 190,4 voor de vrouw. Bovendien blijkt een verhoogd risico te bestaan voor het ontwikkelen van een maligniteit van de slokdarm (risico's van respectievelijk 24,6 en 45,3 voor de man en vrouw). De risico's op een maligniteit in de overige organen van de luchtwegen en de bovenste voedselwegen waren minder sterk verhoogd. Tenslotte werd er geen verhoogd risico gezien voor het ontwikkelen van een maligniteit buiten de luchtwegen en de bovenste voedselwegen.

CURRICULUM VITAE

De auteur van dit proefschrift werd op 2 april 1965 geboren te Isny in Duitsland. In 1984 behaalde hij het eindexamen aan het Gymnasium Erasmianum te Rotterdam. In datzelfde jaar werd begonnen met de studie tandheelkunde aan het Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA). Het tandartsexamen werd in 1989 behaald. Op 1 februari 1990 is hij gestart met het promotieonderzoek op de afdeling Mondziekten en Kaakchirurgie en Orale Pathologie, Vrije Universiteit/ ACTA te Amsterdam (hoofd: Prof. dr I. van der Waal).

In 1991 behaalde hij het doctoraalexamen van de studie geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam (UvA). Sinds 1 januari 1992 is hij in opleiding tot specialist in de Mondziekten en Kaakchirurgie (opleider: Prof. dr I. van der Waal).