



Premaligne slijmvliesafwijkingen in de mondholte

M.A.W. Merckx¹
J. ter Hoeven²
P.C.M. de Wilde³

Prognose, behandeling en vervolg

Om de waarde van prognostische factoren ten aanzien van het al of niet optreden van een plaveiselcelcarcinoom bij leukoplakische slijmvliesafwijkingen te beoordelen, werden in een retrospectief onderzoek de klinische en histologische gegevens van 104 patiënten met een klinische diagnose leukoplakie geanalyseerd. Leukoplakische afwijkingen met dysplasie in het initiële biopt (n = 38) waren behandeld door middel van excisie (n = 28), kooldioxide-laserverdamping (n = 6) of een combinatie van deze twee behandelmethoden (n = 4). Leukoplakische afwijkingen zonder dysplasie (n = 66) waren geëxideerd (n = 48), gelaserd (n = 17) of door een combinatie van beide methoden behandeld (n = 1). Gedurende de vervolgperiode tot maximaal 6 jaar, met een gemiddelde van 3,6 jaar, hadden 12 patiënten een infiltratief plaveiselcelcarcinoom ontwikkeld, waarvan 2 binnen 24 maanden. Er kon geen relatie worden gelegd tussen enerzijds de primaire behandelmethode ($p > 0,15$), de grootte ($p > 0,2$), het klinische aspect ($p > 0,2$) en de lokalisatie van de primaire afwijking ($p > 0,45$) en anderzijds de kans op maligne ontaarding. Wel kon een relatie worden gelegd tussen de mate van dysplasie bij het histologisch onderzoek en de kans op maligne ontaarding ($p < 0,001$). Geconcludeerd werd dat na de primaire behandeling van patiënten met een matig of ernstig dysplastische afwijking van het mondslijmvlies vervolgccontroles gedurende langere tijd dienen te worden uitgevoerd aangezien vooral in deze groep patiënten de kans op het ontwikkelen van een maligniteit in de mondholte groot is.

Samenvatting

Trefwoorden:

- Mondziekten en kaakchirurgie
- Leukoplakie
- Erytroplakie

Uit 'de afdeling Mond- en kaakchirurgie, 'de opleiding Geneeskunde en 'de afdeling Pathologie van het Universitair Medisch Centrum Sint Radboud in Nijmegen

Datum van acceptatie:

28 oktober 2004

MERKX MAW, HOEVEN J TER, WILDE PCM DE. Premaligne slijmvliesafwijkingen in de mondholte. Prognose, behandeling en vervolg. Ned Tijdschr Tandheelkd 2005; 112: 51-55.

Adres:

Dr. M.A.W. Merckx
UMC St Radboud
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
m.merkx@mkc.umcn.nl

Inleiding

Orale leuko- en erytroplakie zijn in de mondholte voorkomende premaligne slijmvliesafwijkingen. Een premaligne afwijking wordt gedefinieerd als morfologisch veranderd weefsel waarin een verhoogde kans op het ontstaan van een maligne afwijking bestaat (Axell *et al*, 1996; Van der Waal *et al*, 1997).

Leukoplakie wordt omschreven als een overwegend witte laesie van het mondslijmvlies die klinisch en histopathologisch niet als een andere te omschrijven laesie kan worden gedefinieerd (Van der Waal *et al*, 1997). Leukoplakie komt niet alleen in de mondholte voor. Daarom wordt het ook wel aangeduid als een klinische afwijking van het plaveiselcel epitheel in het bovenste deel van de luchtweg en de tractus digestivus (Roodenburg *et al*, 1991). Klinisch kan leukoplakie een homogeen of niet-homogeen aspect hebben. De niet-homogene laesies worden vaak omschreven als erytroleukoplakie of als papillaire, exofytische en verruकेuze leukoplakie. Deze hebben een verhoogd risico op maligne ontaarding (Axell *et al*, 1996). Onderscheid wordt gemaakt tussen een voorlopige en een definitieve diagnose. Van een voorlopige diagnose wordt gesproken als de afwijking bij klinisch onderzoek niet duidelijk als een andere witte slijmvliesafwijking kan worden gediagnosticeerd. De definitieve diagnose van leukoplakie wordt gesteld als de afwijking persisteert na het elimineren van de vermoedelijke etiologische factoren

(Roodenburg *et al*, 1991; Silverman en Gorsky, 1997; Schepman en Van der Waal, 1999). Alleen wanneer een biopt leidt tot een andere definieerbare afwijking wordt de diagnose leukoplakie gewijzigd. De eliminatie van etiologische factoren bestaat onder andere uit het gedurende twee tot vier weken gebruiken van een antimycoticum, het gedurende twee tot vier weken niet dragen van een gebitsprothese of het verwijderen van scherpe randen van gebitselementen of van een gebitsprothese (Silverman en Gorsky, 1997; Schepman en Van der Waal, 1999). Daarnaast is de relatie tussen roken en het optreden van (pre)maligne slijmvliesafwijkingen evident en moet dus het stoppen met roken ten stelligste worden geadviseerd (Allard, 2004).

Erytroplakie wordt minder frequent aangetroffen dan leukoplakie, maar wordt gezien als een meer risicovolle premaligne afwijking door de grotere associatie met maligniteiten (Dunsche en Harle, 2000; Sciubba, 2001). De afwijking wordt klinisch gedefinieerd als een rode laesie op het orale of orofaryngeale slijmvlies die niet past bij een andere definieerbare afwijking. Vaak wordt dysplasie of carcinoma *in situ* in het biopt aangetroffen (Sciubba, 2001). Naast een rood aspect kunnen er in het gebied focaal ook witte niet-afstrijkbare laesies voorkomen. De laesie is redelijk goed begrensd en komt het meeste voor op de mondbodem, de tongrand, het trigonum retromolare en het palatum molle. Bij palpatie is meestal sprake van een oppervlakkige afwijking zonder induratie. De leeftijd

waarop de afwijking het meest voorkomt, ligt tussen de 50 en 70 jaar en er is geen onderscheid tussen mannen en vrouwen.

Alle laesies met een klinisch aspect van leuko- of erytroplakie dienen histologisch te worden onderzocht. Het histologische beeld bepaalt of behandeling plaatsvindt. Indien sprake is van een geringe dysplasie is zowel het klinische aspect als de lokalisatie bepalend voor het al dan niet behandelen van de afwijking. Volgens het protocol van de Nederlandse Vereniging voor Mondziekten en Kaakchirurgie (www.kaakchirurg.nl/leden) 'dienen dysplastische leukoplakieën in principe altijd behandeld te worden, tenzij er omstandigheden zijn die het (nog) niet behandelen rechtvaardigen. Niet-dysplastische afwijkingen dienen bij voorkeur eveneens behandeld te worden, maar de noodzaak daartoe is minder groot.' Hetzelfde beleid wordt uitgedragen in de richtlijn Mondholte- en Orofarynxcarcinoom (Nederlandse Werkgroep Hoofd-Halstumoren, 2004). Chirurgische excisie en kooldioxide-laserverdamping zijn de veiligste en effectiefste methoden om persistente leuko- en erytroplakieën te behandelen (Roodenburg *et al.*, 1991; Tradati *et al.*, 1997; Schoelch *et al.*, 1999; Dunsche en Harle, 2000; Femiano *et al.*, 2001).

Het is algemeen bekend dat dysplastische en carcinoma *in situ*-afwijkingen invasief kunnen worden (Scubba, 2001). De tijd die hiervoor nodig is, kan variëren van maanden tot jaren (Schepman en Van der Waal, 1999). Naast de mate van dysplasie wordt bij de bepaling van de kans op maligne ontaarding ook de grootte van de primaire laesie als relevant beschouwd (Van der Waal *et al.*, 2000).

Een strikte, routinematige, langdurige vervolgperiode wordt van belang geacht om de potentiële regionale effecten, veroorzaakt door de etiologische factoren, in een vroeg stadium op te sporen (Roodenburg *et al.*, 1991; Dunsche en Harle, 2000; Schepman, 2000; Pandey *et al.*, 2001; Gielkens *et al.*, 2003). Het is echter onduidelijk welke waarde vervolgccontroles hebben en hoelang de vervolgperiode moet zijn. In het hier beschreven retrospectieve onderzoek werd gekeken naar de waarde van de eerder genoemde prognostische factoren ten aanzien van het al dan niet ontstaan van een plaveiselcelcarcinoom.

Materiaal en methode

In een retrospectief onderzoek, uitgevoerd van 1991 tot 2000, werd gebruikgemaakt van een universitair diagnose- en registratiesysteem waarin de patiënten met een leukoplakie of erytroplakie zijn vermeld en van een landelijk pathologisch-anatomisch archief. Hieruit werden patiënten geselecteerd met de klinische diagnose leukoplakie van het mondslijmvlies waarbij het histologische beeld geen andere definieerbare afwijking liet zien. Patiënten met een klinisch en/of histologisch aangetoonde primaire maligniteit werden niet opgenomen in deze evaluatie. Van de 104 geselecteerde patiënten werden door middel van een dossieranalyse de volgende kenmerken van de leukoplakie vastgelegd:

de lokalisatie, de grootte (< 2 cm, 2-4 cm, > 4 cm), het klinische aspect (homogeen, niet-homogeen), de etiologische factoren, de aanwezigheid en de mate van dysplasie bij het histopathologisch onderzoek van het resectiepreparaat indien er sprake was van een chirurgische behandeling en van het biopt indien geen chirurgische behandeling was uitgevoerd (geen, gering, matig, ernstig of combinatie) en de bevindingen tijdens de vervolgccontroles. De effecten van de lokalisatie, de grootte, de aanwezigheid en de mate van dysplasie en het optreden van maligne ontaarding werden geëvalueerd met behulp van het Cox' proportionele risicomodel (SPSS-11 voor Windows), waarbij werd gezocht naar correlaties tussen de verschillende kenmerken en de waarde van vervolgccontroles.

Resultaten

Van de 104 patiënten was bij 66 geen dysplasie in het biopt aangetroffen. Bij 9 was een geringe, bij 14 een matige en bij 15 een ernstige dysplasie of carcinoma *in situ* gevonden. Deze dysplastische afwijkingen waren bij 28 patiënten behandeld door middel van excisie, bij 6 met kooldioxide-laserverdamping en bij 4 met een combinatie van deze behandelmethoden.

Na de behandeling waren de patiënten minimaal 24 maanden routinematig vervolgd. Gedurende de vervolgperiode hadden 8 van de 38 patiënten met dysplasie een infiltratief plaveiselcelcarcinoom ontwikkeld op de oorspronkelijke plaats van de laesie. Gemiddeld was het plaveiselcelcarcinoom 11 maanden na de primaire behandeling geconstateerd met een spreiding van 2 tot 54 maanden. Twee patiënten hadden een plaveiselcelcarcinoom op een andere plaats in de mondholte ontwikkeld.

Van de 66 patiënten met de klinische diagnose leukoplakie zonder dysplasie hadden 3 bijkomende candidiasis, 40 hyperkeratose en 23 lichen ruber planus van het mondslijmvlies. Bij 2 patiënten met een aanvankelijk histologisch bevestigde hyperkeratose zonder dysplasie had zich een infiltratief plaveiselcelcarcinoom ontwikkeld.

Tussen de mate van dysplasie in het primaire (excisie)biopt en de bevindingen tijdens de vervolgccontroles kon een duidelijke relatie worden gevonden ($p < 0,001$). Eén van de 9 patiënten met een geringe dysplastische afwijking had uiteindelijk een plaveiselcelcarcinoom ontwikkeld, maar op een andere plaats in de mondholte. Van de 14 patiënten met een matige dysplasie in het biopt hadden 2 een plaveiselcelcarcinoom op dezelfde plaats ontwikkeld, terwijl bij de 15 patiënten met een ernstige dysplastische afwijking of carcinoma *in situ* in 6 gevallen een maligniteit was ontstaan op dezelfde plaats en 1 op een andere plaats in de mondholte (tab. 1). Opvallend is dat 2 patiënten een plaveiselcelcarcinoom hadden ontwikkeld binnen 24 maanden zonder dat er in het aanvankelijk genomen biopt sprake was geweest van enige mate van dysplasie. Bij de ene had zich dit op dezelfde plaats gemanifesteerd en bij de andere op een andere plaats in de mond-

holte. Uiteindelijk hadden tijdens de vervolperiode dus 12 patiënten een plaveiselcelcarcinoom ontwikkeld: 9 op de plaats van de primaire laesie en 3 op een andere plaats in de mondholte.

Tussen de grootte van de primaire afwijking en de kans op het ontwikkelen van een plaveiselcelcarcinoom werd een correlatiecoëfficiënt gevonden die groter was dan 0,2. Er kon geen relatie worden aangetoond tussen de behandelmethode ($p > 0,2$) en de lokalisatie ($p > 0,45$) enerzijds en het al dan niet maligne ontaarden anderzijds.

De minimale vervolperiode was 24 maanden geweest en bij een aantal patiënten was dit gecontinueerd tot 6 jaar na de primaire diagnose of behandeling. Bij de overige patiënten was het vervolg na de primaire periode van 24 maanden gecontinueerd door de huistandarts. Van de 12 patiënten die een plaveiselcelcarcinoom hadden ontwikkeld gedurende de vervolperiode, was dit bij 2 in de periode tot en met 24 maanden gebeurd en bij 10 in de periode na 24 maanden. De totale spreiding was van 1 maand tot 6 jaar.

Het verband tussen het klinische aspect van de afwijking, homogeen versus niet-homogeen, en de kans op het ontwikkelen van een maligniteit gaf niet aan dat het klinische aspect een volledig betrouwbaar prognosticum is ($p > 0,2$).

Discussie

Zoals geadviseerd in de literatuur was bij 104 patiënten als de initiële klinische diagnose leukoplakie, erytroplakie of leuko-erytroplakie was gesteld, een biopsie verricht. Bij 38 patiënten was enige mate van dysplasie of carcinoma *in situ* in het biopt aangetroffen. Aan de hand van de mate van dysplasie, het klinische aspect, de bereikbaarheid en de mogelijkheid tot controle van de laesie kan worden gekozen voor een expectatief beleid of voor een actieve behandeling door middel van excisie, kooldioxide-laserverdamping of een combinatie van deze behandelmethode. Het feit dat er geen verschillen konden worden aangetoond tussen de twee actieve behandelmethode komt overeen met de in de inleiding vermelde literatuur, waarin deze behandelmethode als gelijkwaardig zijn omschreven.

Predisponerende factoren voor het ontwikkelen van (pre)maligne afwijkingen zijn roken, alcoholconsumptie en vooral de combinatie van beide. Uit de gegevens van dit onderzoek bleek dat 50% van de patiënten met een plaveiselcelcarcinoom in de mondholte in de vervolperiode het roken in combinatie met alcoholconsumptie had gecontinueerd. Daarnaast was 25% van de patiënten blijven roken zonder overmatige alcoholconsumptie. De al of niet bereikte eliminatie van etiologische factoren was in de patiëntendossiers voornamelijk beschreven tijdens consulten en controles kort na de primaire behandeling, maar minder vaak bij de vervolcontroles. Derhalve was retrospectief niet meer na te gaan hoeveel patiënten gedurende de gehele vervolperiode uiteindelijk waren gestopt met roken en alcoholconsumptie. Het feit dat deze factoren nauwe-

Tabel 1. De relatie tussen de mate van dysplasie en maligne ontaarding van een orale leukoplakie tijdens de vervolperiode van de 104 patiënten

	Aantal patiënten	Maligniteit < 24 maanden	Maligniteit 24-60 maanden	Totaal
Geen dysplasie	66		2	2
Geringe dysplasie	9		1	1
Matige dysplasie	14	1	1	2
Ernstige dysplasie of Carcinoma <i>in situ</i>	15	1	6	7
Totaal	104	2	10	12

lijks nog aandacht hadden gekregen in de latere vervolcontroles vereist herevaluatie over hoe een vervolcontrole moet worden uitgevoerd.

In de hoofd-halspathologie wordt de classificatie van de Wereldgezondheidsorganisatie het meest frequent gehanteerd (Shanmugaratnam, 1991). Dit is een verdeling in hyperplasie, drie stadia van dysplasie en carcinoma *in situ*. In deze classificatie worden dezelfde criteria gebruikt als die voor epitheliale laesies van de cervix uteri. In Nederland is een classificatieschema ontwikkeld om eenduidigheid te krijgen tussen de verschillende kenmerken van leukoplakische slijmvliesafwijkingen (Schepman en Van der Waal, 1995; Schepman *et al*, 1996). Aan de hand van de lokalisatie (L), de grootte (S), het klinische aspect (C) en het histologische aspect (P) zou het premaligne risico van een orale leukoplakische slijmvliesafwijking kunnen worden bepaald en gestadieerd in een LSCP-schema. In 2000 kwam hierop een herziening waarin alleen nog de eventuele aanwezigheid en de mate van dysplasie alsmede de grootte van de afwijking werden verdisconteerd (Van der Waal *et al*, 2000). Recentelijk werd de 'Ljubljana classificatie' geïntroduceerd voor stadiëring van epitheliale hyperplastische laesies van de larynx (Hellquist *et al*, 1999; Gale *et al*, 2000). Dit systeem gebruikt 4 categorieën: eenvoudige benigne hyperplasie, abnormale benigne hyperplasie, atypische premaligne hyperplasie en maligne carcinoma *in situ* zonder detecteerbare invasie. Dit classificatiesysteem zou betrouwbaar kunnen worden toegepast voor de stadiëring van orale epitheliale hyperplastische laesies (Zerdoner, 2003).

Bij de histopathologische beoordeling van biopten van dysplastische afwijkingen kan ook op genetisch niveau het DNA-gehalte van een individuele dysplastische cel worden vastgesteld. Uit onderzoek bleek dat genomafwijkingen in dysplastische slijmvliesafwijkingen een grote voorspellende waarde hebben voor het ontstaan van een plaveiselcelcarcinoom (Sudbø *et al*, 2002; Sudbø *et al*, 2004). De kans op het ontwikkelen van een maligniteit bij het niet aanwezig zijn van een veelvoud van het normale genoom (aneuploidie) is vele malen groter dan bij viervoudige (tetraploidie) of normale aanwezigheid van het genoom (diploidie). Daarbij bleek de kans op overlijden als gevolg van een plaveiselcelcarcinoom in de mondholte bij laesies met aneuploidie ook vele malen groter te zijn dan bij tetra- of diploidie.

De aanwezigheid van dysplasie in het histologische biopt wordt als belangrijkste indicator voor maligne ontaarding gezien. Opvallend is dat 2 patiënten, bij wie aanvankelijk de klinische diagnose leukoplakie was gesteld en geen dysplasie in het biopt was aangetroffen, uiteindelijk toch een plaveiselcelcarcinoom hadden ontwikkeld. Bij één van deze patiënten was dit op dezelfde locatie waar het biopt was genomen en de andere patiënt had een plaveiselcelcarcinoom op een andere locatie in de mondholte ontwikkeld. Hieruit zou men kunnen afleiden dat toch ook het klinische beeld van belang is bij het bepalen of vervolgccontroles gewenst zijn. Huidige theorieën over regionale effecten van kanker suggereren dat premaligne veranderingen in elk ander slijmvliesgebied dat is blootgesteld aan carcinogenen, kunnen optreden, zoals ook bij 2 patiënten in dit onderzoek was geschied. Thomson (2002) toonde hierbij aan dat klinisch gezond ogend slijmvlies bij patiënten met een premaligne of maligne slijmvliesafwijking histologisch kenmerken kan vertonen van chronische slijmvliesirritatie, individuele celatypie of zelfs een micro-invasief carcinoom. De plaats waar en het moment waarop een biopt wordt genomen, berust daardoor op individuele, zowel behandelaar- als patiëntgerelateerde factoren.

Ondanks alle beperkingen van dit retrospectieve onderzoek is aangetoond dat het klinische aspect van de afwijking initieel niet indicatief is voor het al dan niet (pre)maligne karakter van de afwijking. Bij vervolgccontroles dient dus niet alleen te worden gelet op het klinische aspect, maar vooral op veranderingen van het klinische aspect van de afwijking. Het is tot op heden niet geïndiceerd om bij iedere vervolgccontrole een nieuw biopt te nemen. Bij een vervolgccontrole dient niet alleen de suspecte laesie, maar in het kader van de theorie over regionale effecten van kanker de gehele mondholte en de gehele orofarynx te worden onderzocht.

In dit retrospectieve onderzoek is gebruikgemaakt van histologisch materiaal waarbij de traditionele classificatie van de Wereldgezondheidsorganisatie uit 1991 is gehanteerd, waarvan de voorspellende waarde mogelijk geringer is dan bij andere histopathologische classificatiesystemen. Het gebruik van de Ljubljana-classificatie of het bepalen van DNA-ploidie dient te worden overwogen.

Conclusies

Aangezien 10 van de 38 patiënten (26,3%) met enige mate van dysplasie bij histologisch onderzoek tijdens de vervolgccontrole een maligniteit hadden ontwikkeld, zijn om maligniteiten in een vroeg stadium op te sporen gedurende langere tijd routinematige vervolgccontroles geïndiceerd.

De kans op het ontwikkelen van een infiltratief plaveiselcelcarcinoom is afhankelijk van de mate van dysplasie. Het feit dat bij 2 patiënten een plaveiselcelcarcinoom was ontstaan zonder dat er vooraf sprake was van dysplasie in het biopt, benadrukt de waarde van

consequente vervolgccontroles bij deze groep. Tijdens een vervolgccontrole dient niet alleen de primaire lokalisatie van de afwijking maar de gehele mondholte en de gehele orofarynx te worden onderzocht.

In dit retrospectieve onderzoek kon geen relatie worden gevonden tussen de lokalisatie, de grootte, de primaire behandelingsmethode, het klinische aspect en het al dan niet maligne ontaarden van de primaire laesie.

Literatuur

- ALLARD RHB. De rol van zorgverleners bij ontmoediging van tabaksgebruik. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2004; 111: 369-399.
- AXELL T, PINDBORG JJ, SMITH CJ, WAAL I VAN DER. Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21, 1994. *J Oral Pathol Med* 1996; 25: 49-54.
- DUNSCH A, HARLE F. Precancer stages of the oral mucosa. *Laryngorhinootologie* 2000; 79: 423-427.
- 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: 402-406.
- GALE EN, KAMBIC V, MICHAELS L, ET AL. The Ljubljana classification: a practical strategy for the diagnosis of laryngeal precancerous lesions. *Adv Anat Pathol* 2000; 7: 240-251.
- GIELKENS PF, VISSCHER JGAM DE, WAAL I VAN DER. Een orale witte slijmvliesafwijking: leukoplakie? *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147: 2197-2201.
- HELLQUIST HB, CARDESA A, GALE N, KAMBIC V, MICHAELS L. Criteria for grading in the Ljubljana classification of epithelial hyperplastic laryngeal lesions. A study by members of the Working Group on Epithelial Hyperplastic Laryngeal Lesions of the European Society of Pathology. *Histopathology* 1999; 34: 226-233.
- NEDERLANDSE WERKGROEP HOOFD-HALSTUMOREN. Richtlijn mondholte- en orofarynxcarcinoom. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications B.V., 2004.
- PANDEY M, THOMAS G, SOMANATHAN T, ET AL. Evaluation of surgical excision of non-homogeneous oral leukoplakia in a screening intervention trial, Kerala, India. *Oral Oncol* 2001; 37: 103-109.
- ROODENBURG JL, PANDERS AK, VERMEY A. Carbon dioxide laser surgery of oral leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71: 670-674.
- SCHEPMAN KP. Oral leukoplakia. Amsterdam: Vrije Universiteit, 2000. Academisch proefschrift.
- SCHEPMAN KP, WAAL I VAN DER. A proposal for a classification and staging system for oral leukoplakia: preliminary study. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995; 31B: 396-398.
- SCHEPMAN KP, MEIJ EH VAN DER, SMEELE LE, WAAL I VAN DER. Prevalence study of oral white lesions with special reference to a new definition of oral leukoplakia. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996; 32: 416-419.
- SCHEPMAN KP, WAAL I VAN DER. Leukoplakie van het mondslijmvlies. In: Käyser AF, Carels CEL, Gee AJ de, ET AL, (red.) *Het tandheelkundig jaar 1999*. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1999.
- SCHOELCH ML, SEKANDARI N, REGEZI JA, SILVERMAN S JR. Laser management of oral leukoplakias: a follow-up study of 70 patients. *The Laryngoscope* 1999; 109: 949-953.
- SCIUBBA JJ. Oral cancer. The importance of early diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 239-251.
- SHANMUGARATNAM K (ED). *Histological typing of tumors of the upper respiratory tract and ear*. WHO International Histological Classification of Tumors. Berlin: Springer-Verlag, 1991.
- SILVERMAN S, GORSKY M. Proliferative verrucous leukoplakia: a follow-up study of 54 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 84: 154-157.
- SUDBO J, KILDAL W, JOHANNESSEN AC, ET AL. Gross genomic aberrations in precancers: clinical implications of a long-term follow-up study in oral erythroplakias. *J Clin Oncol* 2002; 20: 456-462.
- SUDBO J, LIPPMAN SM, LEE JJ, ET AL. The influence of resection and aneuploidy on mortality in oral leukoplakia. *N Engl J Med* 2004; 315: 1405-1413.

- THOMSON PJ. Regionale change and oral cancer: new evidence for widespread carcinogenesis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002; 31: 262-266.
- TRADATI N, GRIGOLAT R, CALABRESE L, ET AL. Oral leukoplakias: to treat or not? *Oral Oncol* 1997; 33: 317-321.
- WAAL I VAN DER, SCHEPMAN KP, MEIJ EH VAN DER, SMEELE LE. Oral leukoplakia: a clinicopathological review. *Oral Oncol* 1997; 33: 291-301.
- WAAL I VAN DER, SCHEPMAN KP, MEIJ EH VAN DER. A modified classification and staging system for oral leukoplakia. *Oral Oncol* 2000; 36: 264-266.
- ZERDONER D. The Ljubljana classification – its application to grading oral epithelial hyperplasia. *J Cranio Maxillofac Surg* 2003; 31: 75-79.

Premalignant lesions of the oral mucosa. Prognosis, treatment and follow-up

To consider the value of prognostic factors in the development of a squamous cell carcinoma from a leukoplakia of the oral mucosa, a retrospective study was performed. Clinical and histological data of 104 patients with oral leukoplakia were analyzed. Leukoplastic lesions with dysplasia in the initial biopsy (n = 38) had been treated by excision (n = 28), by laser evaporation (n = 6) or a combination of these treatments (n = 4). Non-dysplastic lesions (n = 66) had been excised (n = 48), evaporised (n = 17) or treated by excision as well as laser evaporation (n = 1). During follow-up of maximal 6 years (mean 3.6 years), 12 patients had developed an infiltrative squamous cell carcinoma at the site of the primary lesion, 2 within a period of 24 months. No relation could be found between on the one hand size (p > 0.2), clinical aspect (p > 0.2), location (p > 0.45), and primary treatment (p > 0.15) of the lesion, and on the other hand the risk of developing a squamous cell carcinoma. Only a relation could be found between (the intensity of) dysplasia and the development of a squamous cell carcinoma (p < 0.001). It was concluded that because of the high risk of developing a squamous cell carcinoma, patients with a dysplastic mucosal oral lesion should be followed during a prolonged time.

Summary

Key words:

- Oral and maxillofacial surgery
- Leukoplakia
- Erythroplakia