

Woord vooraf

Het jaar 1989 is in de lidstaten van de Europese Gemeenschap uitgeroepen tot het jaar van de kankerbestrijding. In de voorlichtingscampagnes van de overheid zal de nadruk sterk worden gelegd op de gevaren van roken en alcohol.

Begrijpelijk is het dat vooral gewezen wordt op veel voorkomende tumoren zoals longtumoren, borsttumoren en ook melanomen van de huid. Mondkanker staat in het geheel niet voorop. Tegenover duizenden nieuwe patiënten met een longcarcinoom werden in Nederland 'slechts' enkele honderden patiënten met mondkeker geregistreerd. Des te meer reden is er om binnen de tandheelkundige professie aandacht aan dit onderwerp te besteden.

PREMALIGNE AFWIJINGEN VAN HET MONDSLIMVLIES

Diagnostiek en behandeling

SAMENVATTING

Tot de premaligne afwijkingen van het mondslimvlies worden vooral gerekend de leukoplakie en de erytroplakie. Kennis van de nomenclatuur, classificatie en gedrag van deze afwijkingen is belangrijk voor de tandarts. Correcte diagnostiek, behandeling en controle zijn essentieel ter voorkoming van maligne degeneratie.

BRUASETI. Premaligne afwijkingen van het mondslimvlies. Diagnostiek en behandeling. Ned Tijdschr Tandheelkd 1989; 96: 137-40.

I. Bruaset, kaakchirurg

Uit de afdeling Mond- en kaakchirurgie van het Academisch Ziekenhuis St. Radboud te Nijmegen.

Trefwoorden: **Mondziekten en kaakchirurgie - Pathologie** - Leukoplakie

Datum van acceptatie: 1 februari 1989.

Adres: I. Bruaset, Geert Grootplein Zuid 14, postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

1. INLEIDING

Van het totale aantal maligne tumoren in het menselijk lichaam is circa 3% gelokaliseerd in de mondholte. Het plaveiselcelcarcinoom is daarbij de meest voorkomende maligne tumor. Een aantal carcinomen ontstaat uit preëxistente, zogenaamde premaligne afwijkingen. Het voornaamste doel van het identificeren van de premaligne laesies is derhalve het zo mogelijk voorkomen van maligne degeneratie door een adequate behandeling.

Als voorbeelden van premaligne afwijkingen kunnen worden genoemd de erytroplakie en de leukoplakie, waarvan de laatste het meeste voorkomt. Men neemt aan dat ongeveer 5% van alle orale leukoplakieën zich binnen een tijdsbestek van vijf jaar tot carcinoom ontwikkelt.

2. NOMENCLATUUR EN CLASSIFICATIE

De Wereld Gezondheids Organisatie definieert een premaligne laesie als 'a morphologically altered tissue in which cancer is more likely to occur than in its apparently normal counterpart'. Een premaligne conditie wordt gedefinieerd als 'a generalized state associated with a significantly increa-

sed risk of cancer'. Voorbeelden hiervan zijn het syndroom van Plummer-Vinson, candidiasis, syfilis, AIDS en mogelijk lichen planus.

Leukoplakie wordt omschreven als een witte plek of plaque, die klinisch noch pathologisch als enig andere aandoening kan worden omschreven. Leukoplakieën worden naar hun verschijningsvorm ingedeeld in homogene (afb. 1) en niet-homogene leukoplakieën. Tot de laatste groep beho-

ren o.a. de erytroleukoplakie, de nodulaire leukoplakie en de verruukeuze leukoplakie (afb. 2). De niet-homogene leukoplakieën zijn vaak geïnfecteerd met schimmels, vooral *Candida albicans*. Men spreekt dan van 'Candida-associated' leukoplakie. Deze situatie doet zich vooral voor bij de commissuren.

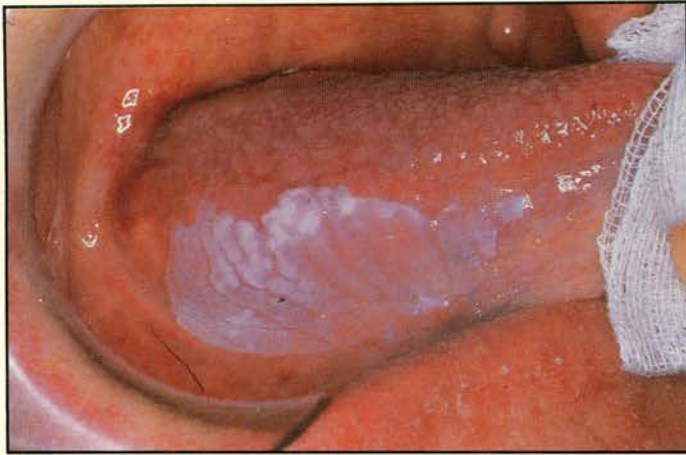
Erytroplakie is een laesie van het mondslimvlies, bestaande uit een helder rode fluwelige plaque, die klinisch noch pathologisch als enig andere aandoening kan worden gekarakteriseerd. Derhalve worden rode plekken op het mondslimvlies, veroorzaakt door dermatosen en ontstekingen zoals candidiasis, tuberculose etc., uitgesloten van de term erytroplakie.

3. EPIDEMIOLOGIE

De prevalentie van leukoplakie varieert in de literatuur van 0,4 tot 17%. Verschillende auteurs geven een percentage van ongeveer 3%. Er is een piek bij de leeftijdsgroep boven 50 jaar. De man-vrouw ratio varieert van 3:1 tot 6:1. Ontwikkeling van een leukoplakie tot carcinoom doet zich vooral voor in de leeftijdsgroep boven 60 jaar. Over erytroplakie zijn vrijwel geen epidemiologische gegevens bekend.

Tabel I. Kenmerken van dysplasie.

1. Druppelvormige 'rete lijsten'
2. Gestoorde kernpolariteit
3. Basaalcelhyperplasie (= meer dan een laag 'basale cellen')
4. Gestoorde uitrijping van de cellen
5. Pleomorfe cellen en kernen
6. Anisocytose
7. Hyperchromatische kernen
8. Verhoogde kerncytoplasma-verhouding
9. Cel-'crowding'
10. Toegenomen aantal mitosen, abnormale mitosen of mitosen in de oppervlakkige cellagen
11. Verminderde celadhesie
12. Keratinisatie in de dieper gelegen cellagen



Afb. 1. Homogene leukoplakie van de tong.



Afb. 2. Niet-homogene, nodulaire leukoplakie van de commissuur.

4. ETIOLOGISCHE FACTOREN

De volgende factoren worden als oorzaak voor het ontstaan van leukoplakie van het mondslijmvlies genoemd: roken, mechanische irritatie, alcoholgebruik, elektrische potentiaalverschillen tussen vulmaterialen van het gebit en infectie met *Candida albicans*. Verschillende auteurs geven aan dat er een verband bestaat tussen rookgewoonte, de hoeveelheid tabak en het ontstaan van leukoplakie. Roed-Petersen et al. constateerden dat veel leukoplakieën regressie toonden nadat de patiënten waren gestopt met roken.¹

Candida albicans komt vaak voor bij de niet-homogene leukoplakieën, die ook meer dysplasie tonen dan de homogene vorm. De rol die *Candida* speelt bij de maligne ontanding van leukoplakieën is nog niet geheel duidelijk.

Of syfilis een rol speelt bij het ontstaan van leukoplakieën wordt thans in twijfel getrokken.

Dat patiënten die lijden aan het syndroom van Plummer-Vinson een verhoogd risico lopen op het ontwikkelen van een carcinoom, is vooral in Scandinavische populaties aangetoond.

Het is bekend dat AIDS-patiënten een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van maligne tumoren, ook in de mondholte. Het is voor ons vakgebied van belang de vaak symmetrische 'hairy' leukoplakie aan de tongranden te kunnen herkennen. Deze term is op zichzelf enigszins verwarrend, aangezien het een klinisch-histopathologische entiteit betreft, die derhalve niet voldoet aan de eerder gegeven definitie van leukoplakie. Bovendien ontardt een 'hairy' leukoplakie niet in een placeiselcelcarcinoom.

5. LOKALISATIE

De meerderheid (60-90%) van de orale leukoplakieën is gelokaliseerd in de commissuren en het wangslimvlies. In afne-

mende volgorde van voorkomen treft men leukoplakieën aan op de lippen, de tong, het palatum durum en de mondbodem.

Leukoplakie van de lippen wordt vooral aangetroffen bij mannen, terwijl bij vrouwen leukoplakie van de tong het meest voorkomt.

6. FREQUENTIE VAN MALIGNE ONTAAFDING

De niet-homogene leukoplakieën hebben een grotere kans op maligne ontanding dan de homogene vorm. Door Roed-Petersen et al. worden percentages opgegeven van 9,1% voor de niet-homogene vorm tegen 1,3% voor de homogene vorm.¹

Wat betreft het risico van maligne ontanding van een leukoplakie bij mannen en bij vrouwen, geven Roed-Petersen et al. een percentage van 5,8 bij vrouwen en 2,1 bij mannen;¹ Bánóczy vermeldt respectievelijk 8,8% en 5,1%.²

Ook de lokalisatie van de leukoplakie in de mondholte speelt een rol bij het bepalen van de kans op maligne degeneratie. Het blijkt dat tong, lip en mondbodem lokalisaties zijn met een verhoogd risico. Wat betreft de tong wordt een percentage opgegeven van 27,2, vooral bij vrouwen. Bij de lip komt dit voor in 14% van de leukoplakieën, en dan vooral bij mannen.

De etiologische rol van tabakgebruik bij de maligne ontanding van leukoplakieën is nog niet vastgesteld.

Erythroplakieën tonen vaak dysplastische veranderingen in de gehele dikte van het epitheel (carcinoma in situ) en maligne ontanding vindt plaats in ruim 90% van de gevallen.

Ook witte laesies, veroorzaakt door bijvoorbeeld chronische irritatie, kunnen maligne ontanderen.^{2,3}

7. DIFFERENTIAAL DIAGNOSE

In de definitie van leukoplakie zijn alle

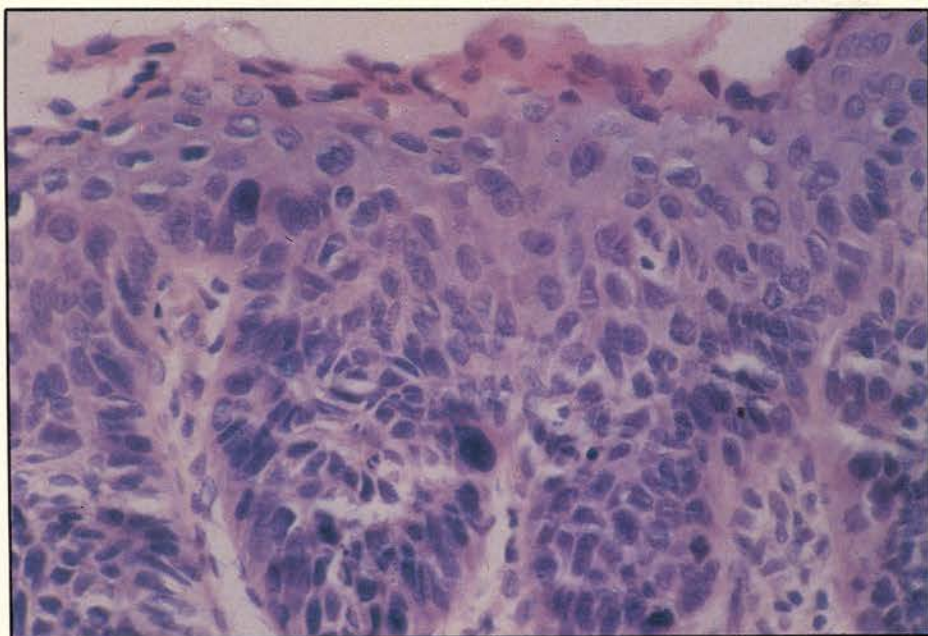
aandoeningen die klinisch en/of histopathologisch als een andere afwijking te diagnosticeren zijn, uitgesloten van de diagnose leukoplakie. Problemen kunnen evenwel ontstaan bij o.a. infecties met *Candida albicans*, lichen planus (afb. 3) en 'white sponge nevus'. Deze zijn zowel klinisch als histopathologisch niet altijd makkelijk te herkennen. Indien een met *Candida albicans* geïnfecteerde leukoplakie na behandeling met een fungicide verdwijnt, dient men te spreken van candidiasis. Verdwijnt de laesie niet, dan is sprake van een leukoplakie.

8. DIAGNOSTIEK

Naast klinische diagnostiek is histologisch onderzoek nodig om de ware aard van de afwijking in kaart te brengen. Zelfs de meest onschuldig lijkende leukoplakie kan



Afb. 3. Lichen planus met kenmerkende Wickham's striae.



Afb. 4. Dysplastisch veranderd epitheel.

histopathologisch veranderingen als dysplasie (afb. 4), carcinoma in situ, zelfs invasief groeiend carcinoom tonen. Dit geldt vooral voor leukoplakieën in de risicolokalisaties tong, lip en mondbodem.

Laesies kleiner dan 1 cm dienen als excisie-biopsie te worden verwijderd. Bij zeer uitgebreide laesies dienen meerdere incisie-biopsies te worden genomen. Cytologisch onderzoek in de vorm van een uitstrijkje is onvoldoende.

Bij een met *Candida albicans* geïnfecteerde leukoplakie dient men opnieuw een biopsie te verrichten na behandeling van de *Candida albicans*-infectie, indien een restafwijking wordt vastgesteld. Hetzelfde is van toepassing voor leukoplakieën die niet geheel verdwenen zijn na eliminatie van de vermoedelijke etiologische factoren.

Het biopt dient het meest suspecte deel van de leukoplakie te bevatten, alsmede de overgang naar het klinisch gezonde weefsel. De afmetingen van het biopt dienen zodanig te zijn, dat men zich in het prepa-

raat goed kan oriënteren, en het biopt moet diep genoeg genomen zijn om de overgang naar het subepitheliale weefsel te kunnen beoordelen.

9. BEHANDELING

In de eerste plaats dienen eventuele etiologische factoren geëlimineerd te worden. In de praktijk betekent dit, dat men moet zoeken naar irriterende factoren zoals scherpe randen van vullingen, prothese, ankers etc. en deze moet verwijderen.

Bij een verdenking op een *Candida*-infectie schrijft men een fungicide voor. Miconazol (Daktarin® orale gel), amfotericine B (Fungizone® zuigtabletten) en nystatine (Nystatine Labaz® suspensie) zijn geschikt voor oraal gebruik. Een chronische *Candida*-infectie kan zeer hardnekkig zijn, waardoor een behandelingsduur van zes tot acht weken vaak noodzakelijk is. Een goede mondhygiëne en reiniging van de gebits-

prothese is belangrijk. Deze maatregelen kunnen binnen enkele weken leiden tot veranderen of verdwijnen van de leukoplakie.

Indien er na zes tot acht weken nog een afwijking aanwezig is, is het verstandig de patiënt te verwijzen naar een kaakchirurg opdat deze de afwijking kan beoordelen en eventueel behandelen. Hiermee wordt voorkomen dat het klinische beeld wordt verstoord door een biopsie alvorens de kaakchirurg de patiënt gezien heeft.

Eliminatie van tabak- of alcoholgebruik als etiologische factoren is vaak op korte termijn niet mogelijk. Daarom moet de patiënt in veel gevallen worden doorverwezen voor verder onderzoek alvorens deze factoren zijn geëlimineerd.

Histologisch vastgestelde dysplasie vereist behandeling. Behandeling kan plaatsvinden door middel van cryochirurgie, laserbehandeling of chirurgische excisie (afb. 5 en afb. 6).

Vedtofte et al. benadrukken de waarde van chirurgische excisie, omdat in hun materiaal vier carcinomen werden gediagnosticeerd in het excisie-specimen.⁴ Deze waren gemist bij de pre-operatieve biopsie. Het recidiepercentage bedroeg in hun serie 20%, terwijl drie carcinomen zich ontwikkelden in de controleperiode. Nadelen zijn de verlittekening met eventueel functionele gevolgen. Ook kan verdere controle bemoeilijkt worden, indien bij voorbeeld huidtransplantatie noodzakelijk is.

Cryochirurgie heeft als nadeel dat post-operatief pathologisch-anatomisch onderzoek niet goed mogelijk is. Het recidiepercentage na cryochirurgie bedraagt eveneens 20%.

De methode van de CO₂-laserverdamping heeft als voordeel dat leukoplakieën over grote gebieden verwijderd kunnen worden met slechts zeer geringe littekenvorming. Het nadeel van deze behandeling is, dat geen weefsel beschikbaar is voor verder histologisch onderzoek. Het recidiepercentage varieert van 18% indien de



Afb. 5. Verrukeuze leukoplakie van de commissuur.



Afb. 6. Patiënt van afbeelding 5, zes maanden na excisie.

behandeling wordt uitgevoerd met een handstuk, tot 7% indien gebruik wordt gemaakt van de operatiemicroscop en micromanipulator.

10. CONCLUSIE

Samenvattend kan men concluderen dat zorgvuldig klinisch onderzoek is vereist. Zo mogelijk dient uitschakeling van eventueel veroorzakende factoren plaats te vinden. Wanneer de laesie daarop niet geheel verdwijnt, dient histologisch onderzoek plaats te vinden; bij idiopathische laesies in elk geval. Een representatieve biopsie moet worden verricht, bij voorkeur door degene die de aandoening verder zal behandelen. Bij een aangetoonde dysplasie dient de laesie te worden verwijderd. Regelmatige, langdurige nacontroles zijn geïndiceerd.

Laesies die om de een of andere reden

niet kunnen worden verwijderd, behoeven eveneens zorgvuldige controle. Bij veran-

dering van het klinische beeld wordt biopsie verricht.

SUMMARY

PREMALIGNANT LESIONS AND CONDITIONS OF THE ORAL MUCOSA

Key words: Oral premalignancies - Leukoplakia

An overview is presented of the premalignant lesions and conditions of the oral mucosa. The dentist can play an important role in the detection of these lesions, thereby reducing the chance of premalignant transformation.

LITERATUUR

- ¹ROED-PETERSEN B, GUPTA PC, PINDBORG JJ, SINGH B. Association between oral leukoplakia and sex, age and tobacco habits. *Bull WHO* 1972; 47: 13-9.
- ²BANOCZY J. Clinical and histopathological aspects of premalignant lesions. In: Van der Waal I. and Snow GB (eds). *Oral Oncology*. Boston: Martinus Nijhoff publishing, 1984: 3-27.
- ³PINDBORG JJ. *Oral cancer and precancer*. Bristol: John Wright & Sons Ltd, 1980.
- ⁴VEDTOFTE P, HOLMSTRUP P, HJORTING HANSEN E, PINDBORG JJ. Surgical treatment of premalignant lesions of the oral mucosa. *Int J Oral Maxillofacial Surg* 1987; 16: 656-64.
- ⁵ROODENBURG JLN. *CO₂-laserchirurgie van leukoplakie van het mondslimvlies*. Groningen: rijksuniversiteit 1985. Academisch proefschrift.