

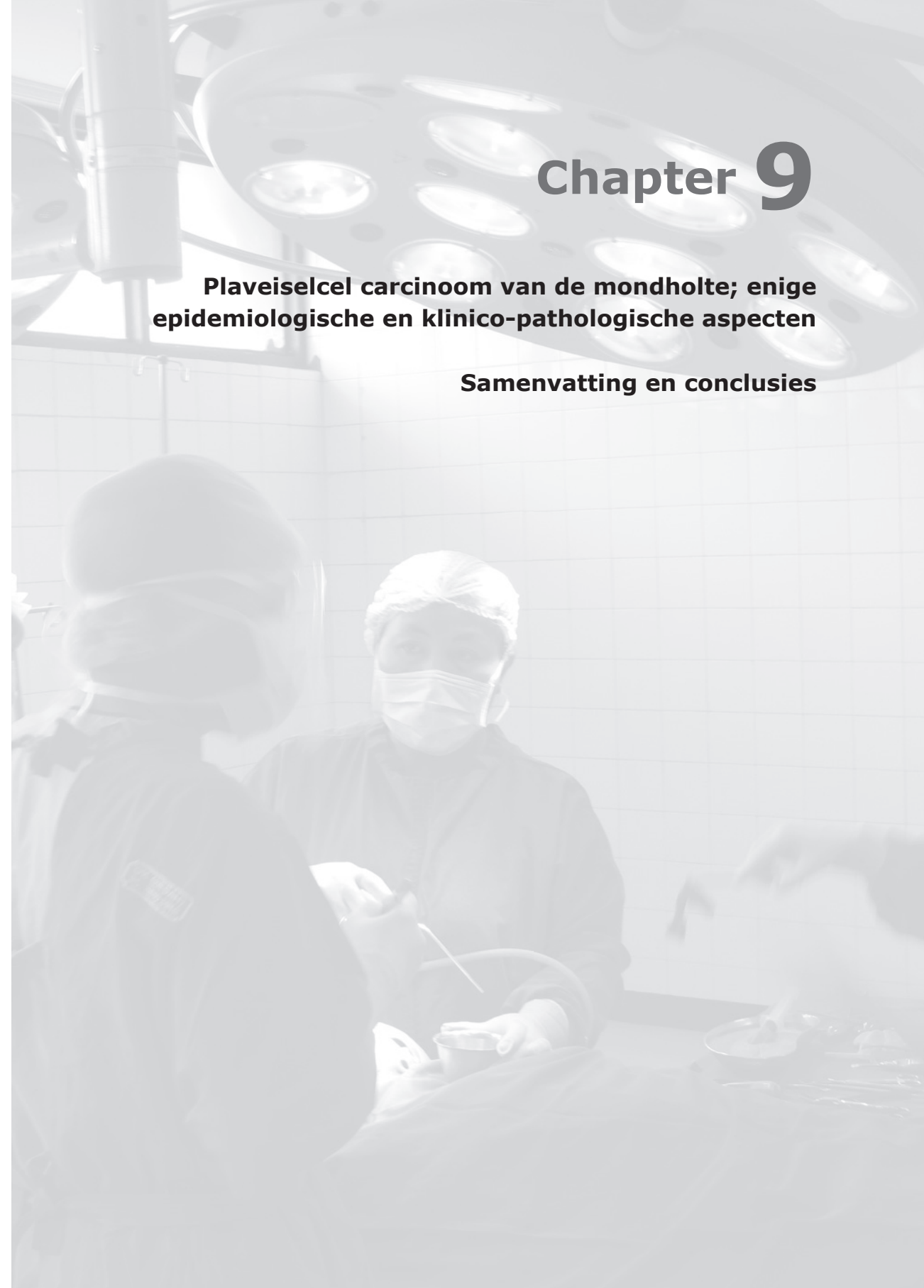
References

1. Nason RW, Binahmed A, Pathak KA, Abdoh AA, Sbdor GKB. What is the adequate margin of surgical resection in oral cancer? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2009; 107(5):625-629.
2. Binahmed A, Nason RW, Abdoh AA. The clinical significance of the positive surgical margin in oral cancer. *Oral Oncology* 2007; 43(8):780-784.
3. Binmadi NO, Basile JR. Perineural invasion in oral squamous cell carcinoma: A discussion of significance and review of the literature. *Oral Oncology* 2011; 47(11):1005-1010.
4. Lodi G, Sardella A, Bez C, Demarosi F, Carassi A. Interventions for treating oral leukoplakia (Review) 2008 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

Chapter 9

Plaveiselcel carcinoom van de mondholte; enige epidemiologische en klinico-pathologische aspecten

Samenvatting en conclusies



Samenvatting en conclusies

Deze studie is hoofdzakelijk gericht op de klinische relevantie van een aantal histopathologische aspecten van kleine (T1,T2) plaveiselcelcarcinomen van de tong en mondbodem. Tevens werden enkele epidemiologische aspecten bestudeerd. Na het introductie **hoofdstuk 1**, zijn enige aspecten van de etiologie, diagnose, histopathologie en staging van het plaveiselcelcarcinoom van de mondholte belicht in **hoofdstuk 2**. In **hoofdstuk 3** is de klinische relevantie van de aanwezigheid van epitheeldysplasie in de chirurgische slijmvliesresectieranden van tong- en mondbodem plaveiselcelcarcinomen in relatie tot het eventueel optreden van lokaal recidief besproken. In het totaal zijn 37 patiënten geïncludeerd die chirurgisch behandeld zijn voor een primair plaveiselcelcarcinoom van de tong of de mondbodem. De follow-up tijd was 5 jaar. Lokaal recidief trad op in 2 van de 30 patiënten bij wie geen dysplasie in de resectieranden gezien was, terwijl dit bij 5 van de 7 patiënten optrad met epitheeldysplasie in de resectieranden. Het verschil tussen deze twee groepen was statistisch significant (Fisher exact test: $p < 0.01$). Hiermee is aangetoond dat epitheeldysplasie in de chirurgische slijmvliesranden voorspellende waarde heeft voor het ontstaan van een lokaal recidief. Daarom adviseren wij om de aanwezigheid van dysplasie in de chirurgische slijmvliesranden te vermelden in het histopathologie verslag en tevens adviseren wij de chirurg om in het geval van dysplasie (zowel mild, matig als ernstig) direct een reëxcisie uit te voeren vanwege het grote risico op een lokaal recidief.

In **hoofdstuk 4** is retrospectief de klinische relevantie van tumorvrije diepe chirurgische resectieranden in mondholtcarcinomen bestudeerd. In totaal zijn 68 patiënten onderzocht. Alle patiënten hadden een chirurgische behandeling ondergaan voor een plaveiselcelcarcinoom van de tong of de mondbodem. De follow-up tijd was 5 jaar. Lokaal recidief trad op in 2 van de 30 patiënten met een tumorvrije resectierand (geen tumor binnen 0.5cm van de resectierand) en in 3 van de 38 patiënten met een krappe tumorvrije resectierand (tumor minder dan 0.5cm van de resectierand). Dit verschil was statistisch niet significant.

In geval van een krappe diepe chirurgische resectierand (< 0.5 cm) is aanvullende behandeling niet altijd noodzakelijk. Niettemin, de status van de resectieranden heeft bewezen prognostische waarde wat betreft de overleving van de patiënt. Een recente studie van Nason (1), liet een significant verlaagde 5-jaars overleving zien bij zowel patiënten met

een positieve resectierand, als bij patiënten met een krappe (< 3 mm) resectierand. Deze bevindingen komen overeen met de studie van Binhamed (2). Deze studie toonde aan dat positieve resectieranden het risico op overlijden binnen 5 jaar met 90% deed toenemen. Samenvattend adviseren wij aanvullende behandeling in het geval van positieve of krappe (< 3 mm) resectieranden om de overlevingskansen van de patiënt te verbeteren.

In **hoofdstuk 5** zijn de resultaten van een retrospectieve studie naar de mogelijke waarde van het maligniteits graderingssysteem gepresenteerd. De voorspellende waarden van het klassieke Broders graderingssysteem en het maligniteits graderingssysteem zijn beoordeeld op verschillende parameters, zoals regionale metastasen, lokaal recidief en 5 jaars-overleving. Hiervoor zijn 128 niet eerder behandelde patiënten met een T1- of T2 plaveiselcelcarcinoom van de tong of de mondholte onderzocht. De resultaten tonen aan dat geen van de histopathologische graderingssystemen een sterk voorspellende waarde heeft en dat het ene systeem niet superieur is aan het andere. Toch is ons advies aan pathologen om het maligniteits graderingssysteem (MGS) van Anneroth en Bryne te gebruiken en de verschillende items in het tumorfront te scoren (invasieve front grading). Dit vanwege de accuratesse van het systeem en het duidelijke scoren van de verschillende onderdelen. In hoofdstuk 5 werd er wel een tendens (niet statistisch significant) gevonden dat perineurale groei geassocieerd is met een slechte overleving en dat tumor groei in vaten geassocieerd is met een verhoogd risico op regionale metastasen. Perineurale groei is algemeen geaccepteerd als een prognostische factor voor tumor agressiviteit. De specifieke mechanismen zijn nog niet geheel duidelijk en nader onderzoek is nodig om therapeutische middelen te ontwikkelen (3). Perineurale groei en tumor groei in vaten zijn inderdaad belangrijke items om te vermelden in het verslag van de patholoog en indien aanwezig zal aanvullende behandeling overwogen moeten worden. In de afgelopen decennia zijn vele moleculaire immunohistochemische markers onderzocht op hun eventuele voorspellende waarde van de agressiviteit van het orale plaveiselcelcarcinoom. Er kunnen nog geen eindconclusies getrokken, worden maar het lijkt erop dat tumoren die HPV type-16 positief zijn een betere prognose hebben en ook een betere reactie geven op radiotherapie.

In **hoofdstuk 6** is het sterftcijfer van 19 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom ontstaan vanuit leukoplakie vergeleken met

dat van een eveneens uit 19 patiënten bestaande groep met een plaveiselcelcarcinoom niet ontstaan vanuit leukoplakie. De groepen zijn "gematched" voor geslacht, leeftijd, rookgewoonten, alcoholgebruik, locatie in de mond en histopathologische gradering. Alle patiënten zijn primair chirurgisch behandeld. De sterftcijfers tot 5 jaar na behandeling zijn berekend volgens de Kaplan-Meier methode. Er is geen significant verschil gevonden tussen de twee groepen patiënten wat betreft de sterftcijfers. Hieruit blijkt dat patiënten met een mondholtcarcinoom ontstaan vanuit leukoplakie geen betere overleving hebben dan patiënten met een mondholtcarcinoom dat niet ontstaan is vanuit leukoplakie.

Tot nu toe heeft geen enkele behandeling echt bewezen dat het maligne transformatie van een leukoplakie kan voorkomen (4). Ondanks dat is het algemene advies om een leukoplakie van de mondholte, indien mogelijk, te behandelen en de patiënt levenslang te controleren met een interval van niet meer dan 4-6 maanden.

In **hoofdstuk 7** zijn de mogelijke epidemiologische veranderingen van patiënten met een mondholtcarcinoom in Nederland in de jaren 1980-1984 en 2000-2004 onderzocht. Er werd gekeken naar de verschillen in man-vrouw verhouding, leeftijd, TNM-stadium, lokalisatie en alcohol- en tabakgebruik. Patiënten van het Vrije Universiteit Medisch Centrum met een plaveiselcelcarcinoom van de mondholte, geregistreerd in 1980-1984 (n=200; groep 1), zijn vergeleken met patiënten geregistreerd in 2000-2004 (n=184; groep 2). De man-vrouw verhouding in de tweede groep nam af van 1.8 tot 1.2. Er waren geen verschillen in leeftijd tussen de twee patiëntengroepen. De verdeling van de lokalisaties was gelijk in beide groepen. De meest voorkomende lokalisaties in beide groepen waren de tong en de mondbodem. In de tweede groep zijn meer patiënten gediagnosticeerd met een T1 tumor. Het is onbekend of deze 'eerdere' diagnose heeft geresulteerd in een betere overleving van de patiënten in deze groep. Er waren geen verschillen in tabakgebruik tussen de twee groepen. Wel werden er verschillen in alcoholgebruik waargenomen. Er waren meer lichte drinkers (0-2 consumpties per dag) in de tweede groep dan in de eerste, terwijl er meer zware drinkers (>4 per dag) in de eerste groep patiënten waren. Dit gold voor zowel mannen als vrouwen.

Deze studie laat zeker ruimte voor discussie. Er zijn namelijk enige methodologische gebreken. De bestudeerde patiënten groep bestond alleen uit patiënten die behandeld waren in het Vrije Universiteit Medisch Centrum in Amsterdam. Deze groep is wellicht niet representatief in

verscheidene opzichten- zoals etnische achtergrond, leeftijd en geslacht- voor de totale Amsterdamse populatie of zelfs de Nederlandse populatie. Zelfs in een klein land als Nederland varieert het demografische profiel per provincie. Tevens is het mogelijk dat er verschillen zijn opgetreden in het patroon van verwijzen in Amsterdam, waar nog een ander hoofd-hals kanker-centrum is gelokaliseerd, tussen de twee bestudeerde periodes. Aan de andere kant is het onwaarschijnlijk dat dit gegeven de gevonden verschillen tussen de verschillende parameters kan verklaren. Desalniettemin moeten de resultaten van deze studie met enige terughoudendheid worden bekeken.

Concluderend kan worden gesteld, dat ondanks voortschrijdende ontwikkelingen op verschillende gebieden zoals beeldvorming, chirurgische en radiotherapeutische technieken en chemotherapie, de gemiddelde overlevingskans van patiënten met mondholtcarcinomen de laatste decennia niet duidelijk is verbeterd. Zelfs in een vroeg stadium (T1,T2) is er een groot aantal patiënten die lokale metastasen ontwikkelen, een lokaal recidief krijgen of overlijden aan hun ziekte. Voor preventie van mondholtcarcinomen is het bewust maken van niet alleen patiënten maar ook van eerstelijns gezondheidswerkers, zoals huisartsen, tandartsen en mondzorgkundigen, van groot belang. Vooral bewustwording van de voornaamste risicofactoren, zoals alcoholgebruik en roken, is essentieel. Tevens kunnen eerstelijns gezondheidswerkers een grote rol spelen in het stoppen met roken of alcoholmisbruik.

Referentias

1. Nason RW, Binahmed A, Pathak KA, Abdoh AA, Sbdor GKB. What is the adequate margin of surgical resection in oral cancer? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2009; 107(5):625-629.
2. Binahmed A, Nason RW, Abdoh AA. The clinical significance of the positive surgical margin in oral cancer. *Oral Oncology* 2007; 43(8):780-784.
3. Binmadi NO, Basile JR. Perineural invasion in oral squamous cell carcinoma: A discussion of significance and review of the literature. *Oral Oncology* 2011; 47(11):1005-1010.
4. Lodi G, Sardella A, Bez C, Demarosi F, Carassi A. Interventions for treating oral leukoplakia (Review) 2008 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

