



Welke klinische testen om kankerletsels en precancereuze letsels in de mond op te sporen?

Referentie

Walsh T, Warnakulasuriya S, Lingen MW, et al. Clinical assessment for the detection of oral cavity cancer and potentially malignant disorders in apparently healthy adults. *Cochrane Database Systematic Rev* 2021, Issue 12. DOI: 10.1002/14651858.CD010173.pub3

Duiding

Patrick Bogaerts, dentiste généraliste.
Geen belangenconflict met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is de diagnostische nauwkeurigheid van verschillende testen om kankerletsels of potentieel maligne letsels in de mond op te sporen bij een populatie van schijnbaar gezonde volwassenen in vergelijking met de diagnosestelling door een arts-specialist of na histopathologisch onderzoek?

Achtergrond

Volgens de meest recente cijfers van het Kankerregister (1) werd de diagnose van kanker van de mondholte in 2019 bij ongeveer 775 mensen gesteld; de meesten van hen waren 60-plussers. Deze vorm van kanker wordt vaak in verband gebracht met roken en alcohol. De kans op genezing is niet groot: slechts ongeveer 50% van de patiënten is 5 jaar na de diagnose nog in leven. De vroegtijdige opsporing van potentieel maligne letsels (PML)* en plaveiselcelcarcinomen zou enerzijds het risico van maligne verandering kunnen verminderen en anderzijds de overleving van de patiënt kunnen verbeteren. De hier geanalyseerde systematische review is een update van een in 2013 gepubliceerde systematische review van de Cochrane Collaboration (2).

Samenvatting

Systematische review.

Geraadpleegde bronnen

- het Cochrane Oral Health's Trials Register, MEDLINE Ovid en Embase Ovid. Het "US National Institutes of Health Trials Registry" (ClinicalTrials.gov) en het "World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform" voor lopende studies; zonder beperkingen qua taal of publicatiedatum; aangevuld met handmatig zoeken in de referentielijsten van de geïncludeerde artikels.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: transversale studies of gerandomiseerde klinische studies die de nauwkeurigheid rapporteren van testen voor de opsporing van squameuze cellletsels of potentieel maligne letsels in de mond; de volgende testen werden onderzocht: mondonderzoek, alleen of in combinatie met toluïdineblauw mondwater (blauwe verkleuring die aanhoudt na spoelen met water wijst op de aanwezigheid van kankercellen), zelfonderzoek (door de proefpersoon zelf), mondcytologie, teleconsultatie (op basis van foto's die de proefpersoon naar een specialist stuurt) en biemerkeronderzoek door belichting met speciale lichttoestellen of door analyse van bloed of speeksel

- de referentietest (gouden standaard) was klinisch onderzoek en evaluatie door een clinicus met specialistische kennis of opleiding, die werkt volgens de geldende plaatselijke diagnostische richtlijnen, eventueel gebruikmakend van biopsie met histologie, waar klinisch aangewezen
- finale selectie van 18 publicaties, gepubliceerd tussen 1986 en 2019, waaronder één gerandomiseerde klinische studie die de nauwkeurigheid van conventionele mondonderzoeken alleen of met toluidine-blauwkleuring vergeleken; de overige cross-sectionele klinische studies beoordeelden de betrouwbaarheid van conventionele mondonderzoeken (10 studies), zelfonderzoek (4 studies) en teleconsultatie (3 studies); er werden geen studies geselecteerd die de nauwkeurigheid van biomerkertests onderzochten.

Bestudeerde populatie

- men kon de resultaten van 72 202 deelnemers gebruiken; de populatie in de 18 studies bestond uitsluitend uit ogenschijnlijk gezonde volwassenen (zonder symptomen van mondkanker); de populatie was zeer heterogeen, onder andere wat betreft woongebied (en de daar heersende prevalentie van mondletsels), de wijze van rekrutering en de levensgewoonten (roken en gebruik van alcohol).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: diagnostische nauwkeurigheid van de verschillende testen vergeleken met de beoordeling door een arts-specialist, histopathologisch onderzoek na biopsie of follow-up op lange termijn; berekening van sensitiviteit en specificiteit van elk van de testen in alle geïncludeerde publicaties; verschillen in diagnostische nauwkeurigheid werden visueel weergegeven in forest plots en ROC-curve
- de invloed van mogelijke bronnen van heterogeniteit, zoals het type referentietest, de tijd tussen de onderzochte test en de referentietest of het type mondletsel werd onderzocht
- het QUADAS-2-instrument werd gebruikt om de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies te beoordelen en de GRADE-benadering werd gebruikt om het niveau van bewijskracht te bepalen.

Resultaten

- in de 10 studies (met 25 568 deelnemers) die het **conventionele mondonderzoek** onderzochten, varieerde de prevalentie van de letsels van 1% tot 51%; van deze studies waren er 7 studies waarin de prevalentie het meest vergelijkbaar was met die van de algemene bevolking, d.w.z. 10% of minder, en waren de gegevens m.b.t. de sensitiviteit zeer variabel, van 50% (met 95% BI van 7 tot 93%) tot 99% (met 95% BI van 97 tot 100%); de gegevens m.b.t. de specificiteit daarentegen waren consistent: van 94% (met 95% BI van 88% tot 97%) tot 99% (met 95%-BI van 98 tot 100%)
- deze gegevens zijn consistent met de enige geïncludeerde RCT waarin mondonderzoek alleen een sensitiviteit had van 50% (95% BI van 12% tot 88%) en een specificiteit van 92% (95% BI van 91% tot 93%), terwijl mondonderzoek in combinatie met toluidine-blauwkleuring een sensitiviteit had van 40% (95% BI van 5% tot 85%) en een specificiteit van 91% (95% BI van 90% tot 91%)
- van de 4 studies die het **zelfonderzoek** onderzochten, meldden er 2 een sensitiviteit die aanzienlijk lager was dan de specificiteit; in de 2 andere studies waren de sensitiviteit en de specificiteit vergelijkbaar
- de resultaten van de 3 studies die **teleconsultatie** onder de loep namen, zijn zeer vergelijkbaar
- volledige details worden weergegeven in onderstaande tabel.

Tabel. Sensitiviteit en specificiteit van de verschillende testen om potentieel kwaadaardige en maligne letsels in de mond op te sporen.

Test	Sensitiviteit	95% BI	Specificiteit	95% BI
conventioneel mondonderzoek (N=10)	van 0,50 (studie met zwakste score)	van 0,07 tot 0,93	van 0,94 (studie met zwakste score)	van 0,88 tot 0,97
	tot 0,99 (studie met hoogste score)	van 0,97 tot 1,00	tot 0,99 (studie met hoogste score)	van 0,98 tot 1,00
zelfonderzoek (studie 1)	0,18	van 0,13 tot 0,24	1,00	van 1,00 tot 1,00
zelfonderzoek (studie 2)	0,09	van 0,04 tot 0,15	0,95	van 0,88 tot 0,99
zelfonderzoek (studie 3)	0,43	van 0,24 tot 0,63	0,44	van 0,20 tot 0,70
Zelfonderzoek (studie 4)	0,33	van 0,10 tot 0,65	0,54	van 0,37 tot 0,69
teleconsultatie (studie 1)	0,85	van 0,81 tot 0,88	0,99	van 0,99 tot 1,00
teleconsultatie (studie 2)	0,82	van 0,57 tot 0,96	1,00	van 0,91 tot 1,00
teleconsultatie (studie 3)	0,94	van 0,70 tot 1,00	0,72	van 0,63 tot 0,80

- over het algemeen was het bewijsniveau laag tot zeer laag
- er kon geen meta-analyse worden uitgevoerd wegens de heterogeniteit van de studies.

Besluit van de auteurs

Er ontbreekt bewijs van hoge zekerheid over het nut van campagnes in de algemene bevolking om kankerletsels of potentieel maligne letsels in de mond op te sporen. Zorgprofessionals in de eerste lijn (tandartsen, mondhygiënist en huisartsen) moeten tijdens hun zorgcontacten nochtans waakzaam blijven en elk maligne of potentieel maligne letsel opsporen.

Financiering van de studie

Division of Dentistry of the University of Manchester (GB), Manchester Academic Health Sciences Centre, NIHR Manchester Biomedical Research Center, Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, National Institute for Health Research (GB), Cochrane Oral Health Global Alliance, Centers for Disease Control and Prevention (USA).

Belangenconflict van de auteurs

Er zijn geen belangenconflicten gemeld ; een van de auteurs is « Statistical editor » en de andere « Coordinating Editor » bij « Cochrane Oral Health ».

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze systematische review werd methodologisch correct uitgevoerd, met een gedetailleerde beschrijving van de geselecteerde studies en een zorgvuldig onderzoek van het risico van bias. De kwaliteit van de studies was zeer wisselend en slechts één studie had een laag risico van bias. De geïncludeerde studies waren klinisch zeer heterogeen. Daarom werd geoordeeld dat een meta-analyse niet mogelijk was. Dit staat in contrast met enkele eerder gepubliceerde systematische reviews. De auteurs van de huidige systematische review besloten geen casecontrolestudies op te nemen, wat de facto betekent dat studies met betrekking tot biomerkergebaseerde technologieën geëxcludeerd worden. Lopende studies waarvan de resultaten bij afsluiting van de literatuurzoektocht nog niet beschikbaar waren en toekomstige studies over dit potentieel veelbelovende onderwerp kunnen daarom de huidige conclusies mogelijk wijzigen.

Beoordeling van de studieresultaten

In deze review zijn de testen over het algemeen eerder specifiek dan sensitief. Ze zijn beter in staat plaveiselcelcarcinomen en potentieel maligne letsels aan te tonen ("Rule In") dan uit te sluiten ("Rule Out"). Enkele aanvullende gegevens laten ons toe de extrapoleerbaarheid van de resultaten naar de Belgische context te bespreken:

- De voorwaarden voor erkenning van het beroep van mondhygiënist werden op 14 december 2018 gepubliceerd in het Belgisch Staatsblad en traden in werking op 30 juni 2019. De Vlaamse cohorten zijn inmiddels afgestudeerd, de cohorten in de Federatie Wallonië-Brussel volgden in juni 2022.
- Het RIZIV publiceerde in augustus 2020, in volle covid-19-pandemie, de modaliteiten voor terugbetaling van teleconsultaties. De pseudocodes konden niet voor onbepaalde tijd worden verlengd. De huidige lagere terugbetaling in vergelijking met fysieke consultaties kan een rem zijn voor professionals.
- Het is niet zeker dat de kwaliteit van de foto's die bijvoorbeeld via smartphone worden verstuurd, een nauwkeurige diagnose mogelijk maakt.
- Toluïdine-blauwkleuring is in België niet verkrijgbaar in de apotheek. De test is eerder voorbehouden aan de referentiecentra.
- Deze systematische review van de literatuur biedt geen wetenschappelijke basis om het effect van de interventies te beoordelen op vlak van mortaliteit en morbiditeit van mondkankers, laat staan van doeltreffendheid.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In 2014 wijdde het KCE zijn rapport 227As aan kankers van de mondholte (3). De klinische diagnose wordt hierin niet behandeld. De 'FDI World Dental Federation' stelt in haar beleidsverklaring van 2015 voor om "*specifieke opleidingen te organiseren om professionals te helpen bij de vroegtijdige opsporing, het stellen van een juiste diagnose, het snel doorverwijzen van patiënten voor een definitieve diagnose en doeltreffende behandeling van mondkanker en bij de opvolging van patiënten na de behandeling*" (4). Professionals zouden zich met behulp van foto's of door regelmatige bijscholing vertrouwd kunnen maken met het herkennen van verdachte letsels. Zo kunnen ze de patiënt met kennis van zaken naar de specialist doorverwijzen. In de Belgische context kan het nuttig zijn het topic verplicht te maken in de vijfjarige accreditatiecyclus van tandartsen.

Besluit van Minerva

Deze methodologisch uitstekende systematische review van de literatuur komt tot de conclusie dat er geen bewijs van goede kwaliteit is voor de diagnostische nauwkeurigheid van testen om mondkanker vroegtijdig op te sporen. In het kader van opportunistische screening wordt de rol van professionals (tandartsen, hygiënist en huisartsen) bij mondgezondheid in de eerste lijn benadrukt.

* Men verkiest de term 'potentieel kwaadaardige letsels' boven 'precancereuze letsels' in overeenstemming met de terminologie die gebruikt wordt door de auteurs van de systematische review (1) en door de FDI World Dental Federation (4). Elk verdacht letsel (erythroplasie, leucoplakia (verrucosa), lichen planus of lichenoïde of keratosis actinica) ontaardt immers niet altijd (1).

Referenties

1. Belgian Cancer Registry. URL : <https://kankerregister.org> (key-word : cancer buccal).
2. Walsh T, Warnakulasuriya S, Lingen MW, et al. Clinical assessment for the detection of oral cavity cancer and potentially malignant disorders in apparently healthy adults. Cochrane Database Systematic Rev 2021, Issue 12. DOI: 10.1002/14651858.CD010173.pub3
3. Grégoire V, Leroy R, Heus P, et al. Kanker van de mondholte: diagnose, behandeling en follow-up – Synthese. Good Clinical Practice (GCP). Brussel : Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2014. KCE Reports 227A. D/2014/10.273/55.
4. World Dental Federation. Oral cancer, September 2015. URL : <https://www.fdiworlddental.org/oral-cancer>