

# Innhold

<b>1. Forord</b> .....	1
<b>2. Artikkelen</b> .....	2
▪ Sammendrag .....	2
▪ Innledning .....	3
▪ Autofluorescens .....	5
▪ Materialer og metoder .....	10
▪ Resultater .....	10
▪ Diskusjon .....	13
▪ Konklusjon .....	17
▪ Referanser .....	18
<b>3. Vedlegg 1</b> .....	23
<b>4. Vedlegg 2</b> .....	34

# Forord

I vår masteroppgave har vi valgt å gjøre både en litteraturstudie og en praktisk gjennomgang av fluorescenssteknikk ved hjelp av et verktøy (VELscope®) som hovedsakelig er laget for å fasilitere tidlig diagnostikk av kreftforandringer i munnhulen. Teknikken kan også benyttes som et hjelpemiddel ved kirurgisk behandling av medikamentrelatert kjevebensnekrose.

Vi var nysgjerrige på om dette forholdsvis nye apparatet kunne være egnet til bruk i tannlegepraksis som ved hjelp til tidlig å oppdage maligne og potensielt maligne forandringer.

Videre vurderer vi i oppgaven fluorescenssteknikk som et hjelpemiddel innen kirurgisk behandling av medikamentrelatert kjevebensnekrose i spesialistklinikk. Vi har vært med på flere operasjoner der fluorescenssteknikk er benyttet, samt undersøkt frisk munnslimhinne og munnslimhinne med forandringer sammen med veileder.

Oppgaven har blitt skrevet som en artikkel som vi på sikt ønsker å få publisert.

En takk rettes til vår veileder, 1. amanuensis Bente Brokstad Herlofson, avd. for oral kirurgi og oral medisin ved Det odontologiske fakultetet, UiO, for konstruktiv veiledning og gode råd. Vi vil også takke Håkon Størmer for fotografering, og oppsett av bilder.

Oslo, november 2013

# Vevsfluorescenssteknikk- et egnet verktøy i tannlegepraksis?

## Sammendrag

Kreft i munnhulen oppdages ofte sent og femårsoverlevelsen har vært nærmest uendret de siste tiårene. Flere verktøy er utviklet for å fasilitere tidlig diagnostikk av munnhulekreft eller orale potensielt maligne forandringer og tilstander. Et slikt verktøy som baserer seg på slimhinnens autofluorescens, er VELscope® (Visually Enhanced Lesion Scope) og det er nå tilgjengelig på det norske markedet. Verktøyet benyttes også som et hjelpemiddel i behandling av medikamentrelatert kjevebensnekrose. Kjevebensnekrose er en alvorlig bivirkning av benresorpsjonshemmende medikamenter som brukes i behandling av skjelettrelaterte tilstander der ben svekkes. VELscope® er godkjent av US Food and Drug Administration (FDA), og avgir blått lys i en bølgelengde mellom 400 og 460 nm. Flere komponenter i vev kan når de belyses med dette lyset sende ut grønn fluorescens. Vevsforandringer vil kunne gi en avvikende fluorescens omtalt som tap av fluorescens.

Hensikten med denne studien er å undersøke om vevsfluorescenssteknologi ved bruk av VELscope®, kan være egnet for rutinemessig bruk i odontologisk praksis.

Litteratursøk i PubMed og Cochrane library resulterte i 25 artikler bestående av oversiktartikler og kliniske studier, samt 6 artikler som omhandler bruk av benvevsfluorescens i behandling av osteonekrose i kjevene.

Konklusjonen er at det forløpig ikke finnes nok evidens for rutinemessig bruk av VELscopeteknikk i allmennpraksis. Verktøyet kan være nyttig ved påvisning av orale slimhinneforandringer og tilstander, og som et hjelpemiddel for å bestemme biopsisted og reseksjongrenser. I undervisning innen oralmedisin kan verktøyet også nyttiggjøres. Bruk av vevsfluorescenssteknologi sammen med eksogen fluorescerende markør synes å være egnet i kirurgisk behandling av medikamentrelatert kjevebensnekrose ved å skille vitalt fra nekrotisk ben. Bruk av VELscopeteknikk synes å bidra til høyere suksessrate ved kirurgisk behandling av alvorlige tilfeller av kjevebensnekrose.

## Innledning

I 2010 døde 8 millioner mennesker av kreft på verdensbasis (1). I 2011 ble 29 907 nye krefttilfeller oppdaget i Norge (2). Kreft i munnhule og orofarynx er den 8. mest hyppige krefttypen i verden (3). På tross av fremgang i diagnostisering og behandling, har femårsoverlevelsesraten for denne typen kreft vært nærmest uforandret de siste tiårene (4). Hovedgrunnen er sen diagnostisering. Tidlig oppdagelse av munnhulerelatert kreft vil trolig redusere denne sykdommens mortalitet. Kreft i munnhulen kan utvikles fra potensielt maligne orale forandringer og tilstander som for eksempel leukoplaki, erytroplaki og oral lichen planus. Tidlig diagnostikk av slike forandringer muliggjør intervensjon for om mulig å hindre malign utvikling noe som kan redusere forekomsten av munnhulekreft (5).

Flere teknikker supplerende til konvensjonell oral undersøkelse under hvitt lys, er utviklet for å fasilitere tidlig diagnostikk. Cytopatologi, vital farging og visualiseringsverktøy er noen adjunktive og ikke-invasive hjelpemidler som er utprøvd i tannlegepraksis (6). Denne studien vil fokusere på et nytt instrument, VELscope® (Visually Enhanced Lesion Scope, LED Dental, White Rock, British Columbia, Canada; 888.541.4614) som sender ut lys med bølglengde mellom 400 nm og 460nm og baserer seg på slimhinners autofluorescens. Instrumentet ble nylig tilgjengelig på det norske markedet og markedsføres som et screeningsverktøy for rutinemessig bruk i tannlegepraksis (7).

Medikamentrelatert osteonekrose i kjevene (ONJ) er en svært terapieresistent osteomyelittlignende tilstand som kan ramme pasienter som behandles eller tidligere er behandlet med bisfosfonater (særlig nitrogenholdige) eller denosumab (RANK-L hemmer) (8). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) definerte i 2009 ONJ relatert til bisfosfonatbehandling (BONJ) som tilstedeværelse av eksponert ben i den maxillofaciale region over en periode på minst 8 ukers sykehistorie, med nåværende eller tidligere behandling med bisfosfonater og ingen tidligere strålebehandling (9,10). BONJ er oftere lokalisert i mandibula enn i maxilla (2:1 ratio), og kan trigges av oralkirurgiske prosedyrer (eks.tannekstraksjoner), protesegnag eller annen form for traume. BONJ kan også oppstå spontant (8). Kliniske symptomer kan være infeksjon, pussdannelse, fistler, smerte, parestesi, slimhinesår, og eksponert kjeveben(11).

Bisfosfonater påvirker benremodellering ved å interferere med osteoklastaktivitet og angiogenese (12). Vanligste behandlingsindikasjon er osteoporose men brukes også kurativt

eller palliativt ved Pagets sykdom, benmetastaser, multiple myelomer, primær hyperparathyroidisme, osteogenesis imperfecta eller tilsvarende tilstander der benet svekkes. BONJ er alvorlig og kan påvirke både pasientens livskvalitet og vanskeliggjøre annen behandling (13). En ny indikasjon i Norge er adjunktiv behandling av brystkreftpasienter med høypotente bisfosfonater (intravenøst) for å redusere risiko for skjelettmetastaser og gjennomføres nå ved flere norske sykehus.

BONJ har vist seg å være vanskelig å behandle noe som hittil har resultert i en anbefaling om konservativ håndtering av tilstanden med debridering av skarpe benkanter, og intermitterende antibiotikabehandling kombinert med klorhexidinskylling. Kirurgisk behandling har vært reservert for avanserte symptomgivende stadier av BONJ. Problemet ved kirurgisk reseksjon er å kunne skille vitalt ben fra nekrotisk. Nekrotisk ben må fjernes for at behandlingen skal lykkes, hvis ikke vil bløtvevet igjen åpne seg over dette benet.



*Figur 1 - Benvevsfluorescens etter tidligere akneterapi med tetracyklin. Foto: B.B. Herlofson*

Spesielle medikamenter har evnen til å intensivere vevs fluorescenseffekt ved å inkorporeres i selve vevet. Et slikt medikament er doxycyklin, et antibiotikum i tetracyklingruppen (figur 1). En «bivirkning» av tetracyklin er dens akkumulering i benvev noe som har ført til at den også benyttes som en markør for benvekst i humane biopsier. Da den inkorporeres i ben med aktiv remineralisering, altså vitalt ben, kan medikamentet bli detektert ved dens fluorescerende evne (14). En gruppe forskere har presentert resultater der den fluorescerende effekt av tetracyklin blir benyttet som en benmarkør hos pasienter med BONJ (15). De har vist at fluorescensstøttet benreseksjon med bruk av VELscope® kan anbefales som en effektiv behandling ved Stadium I og II BONJ og ONJ relatert til det nye antiresorptive medikamentet denosumab, et monoklonalt antistoff og en RANKL-hemmer (26). Tetracyclin inkorporeres i vitalt ben og avgir en grønnlig fluorescens, mens nekrotisk

ben gir ingen eller signifikant lavere fluorescens når lyskilden her VELscope® belyser det aktuelle området med en bølgelengde mellom 400 og 460 nm (16).

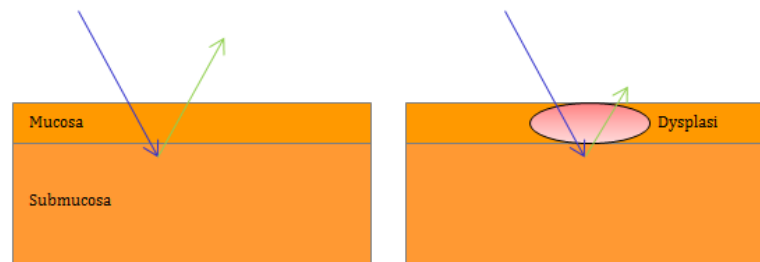
Hensikten med denne artikkelen er ut i fra eksisterende litteratur å se nærmere på om slimhinne- og benvevsfluorescens er et fenomen som kan utnyttes i tannlegepraksis. Det skilles mellom bruk på bløtvev og benvev i resultat og diskusjon.

## Autofluorescens

Autofluorescens er en form for luminescens, det vil si utsendelse av lysenergi (fotoner). Når et molekyl eksponeres for lys i en viss bølgelengde, absorberer molekylet energi og blir eksitert. Et eksitert molekyl vil kunne avgi lysenergi, dette fenomenet kalles

emisjon. Noe energi går tapt i prosessen og fotonet som sendes ut vil ha noe lavere bølgelengde enn det eksiterte lyset. Molekyler i vevet som kan avgi fluorescens kalles fluorophorer (tabell 1). Autofluorescens kalles primær- eller intrinsic fluorescens og skiller seg fra fluorescens ved at den oppstår fra endogene fluorophorer ved eksitasjon i motsetning til fluorescens som oppstår ved å tilføre eksogene markører (f.eks tetracyclin som markør for vitalt ben).

De fleste av cellenes fluorophorer kommer fra mitokondrier og lysosomer, og de viktigste endogene cellulære fluorophorer er NADH (nicotinamide adenine dinucleotide dehydrogenase) og FAD (flavin adenine dinucleotide). I den orale slimhinne er stroma i større grad enn de cellulære fluorophorene assosiert med emisjon da kollagen og elastin er sterkt fluorescerende (17). Keratin på overflaten bidrar også til epitelial autofluorescens. (18)



Figur 2 - Skjematisk fremstilling av autofluorescens. Figur til venstre representerer normal mucosa og figuren til høyre representerer mucosa med dysplasi og dermed mindre autofluorescens.

### Tabell 1 – Viktigste fluorophorer i vev

Metabolske (cellulære):

NADH

FAD

Strukturelle (i stroma):

Kollagen

Elastin

Aktuell eksogen fluorophor:

Tetracyclin i benvev

Vev med strukturelle endringer (for eksempel hyperkeratose, hyperkromatose og pleomorfisme) eller endringer i metabolisme (FAD- og NADH-konsentrasjon), vil ha forskjellig absorpsjons- og emisjonsprofil når de utsettes for lys i en bestemt bølgelengde (19,20) (figur 2). Til tross for økt mengde metabolske fluorophorer ved dysplasi/neoplasi vil tap av stromal autofluorescens dominere og området synes mørkere enn omliggende vev. Ved en inflammasjon vil det være tap av både cellulær og stromal autofluorescens (18).

Visually Enhanced Lesion Scope, VELscope® (LED Dental, White Rock, British Columbia, Canada; 888.541.4614) er et håndholdt apparat som avgir blått/fiolett lys med bølgelengde 400-460 nm (Fig. 3 og 4). Ved å se gjennom et smalbandet filter på apparatet som blokkerer reflektert blått lys, vil man kunne skille områder med tap av autofluorescens fra omliggende normale områder. VELscope® er godkjent av US Food and Drug Administration (FDA) som et hjelpemiddel til bruk sammen med konvensjonell klinisk oral undersøkelse for å fasilitere visualisering av forandringer i slimhinner, men det er ikke ansett å ha diagnostisk funksjon alene (21).



Figur 3- VELscope®. Foto: Håkon Størmer

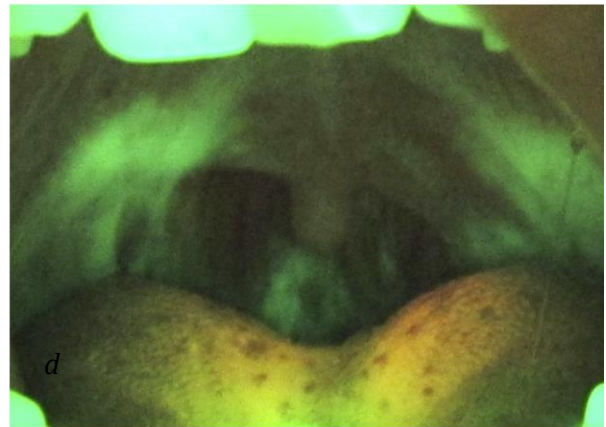
For å kunne skille mellom normalt og unormalt vev forutsettes tilstrekkelig kunnskap om hvordan slimhinner normalt autofluorescerer. Frisk oral mucosa vil ved slik belysning gi eplegrønn autofluorescens (figur 5, 8-10). Festet gingiva, tonsiller, pigmentert vev og inflammatoriske områder ser noe mørkere ut sett gjennom VELscopet, i motsetning til hyperkeratose som ser lysere ut pga sterk keratinfluorescens (figur 6). Blod og blodfylte områder vil vises som mørkere områder (22)(figur 8 og 11).



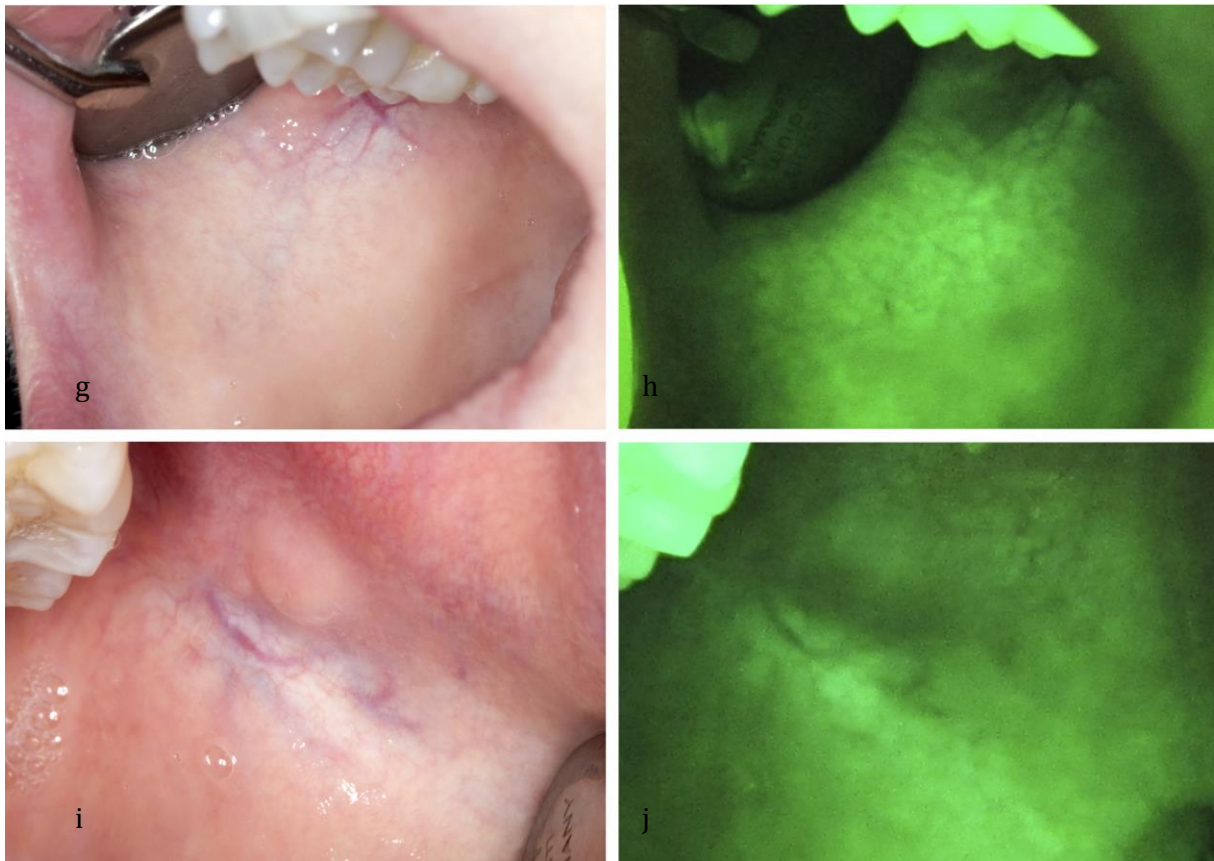
Figur 4 - VELscopet i bruk av forfatterne. Foto: Eivind Igland

Flere orale bakterier har evnen til å emittere rød og grønn autofluorescens ved belysning med VELscope®. Forskjellige arter har forskjellig dominant autofluorescerende farge, og noen vises dermed som røde (figur 7), andre som grønne(23).

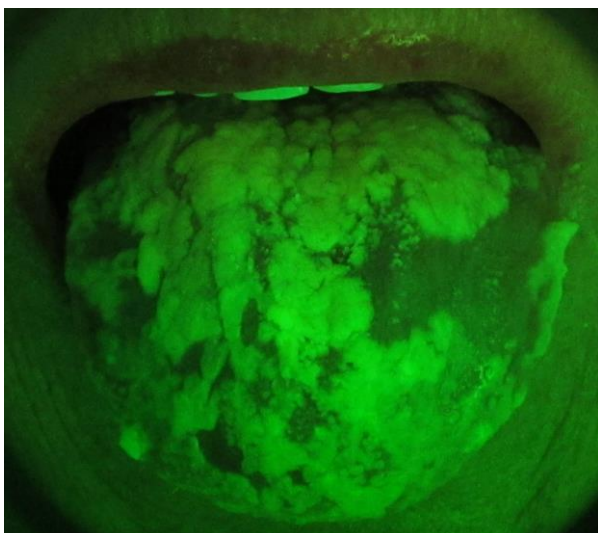
Tydelige mørke områder med tap av autofluorescens, kan gi mistanke om patologi som dysplasi eller kreft, men kan også indikere inflammatoriske tilstander. Hvis det mistenkelige området får tilbake sin normale autofluorescens ved trykk som eliminerer blod fra området ("blanching"), har forandringen trolig en inflammatorisk opprinnelse. Høyrisiko områder (lateralt/ventralt på tunge), unilateral forandring, asymetri/irregulær form eller utbredelse over flere orale strukturer er faktorer som krever ekstra oppmerksomhet (22).



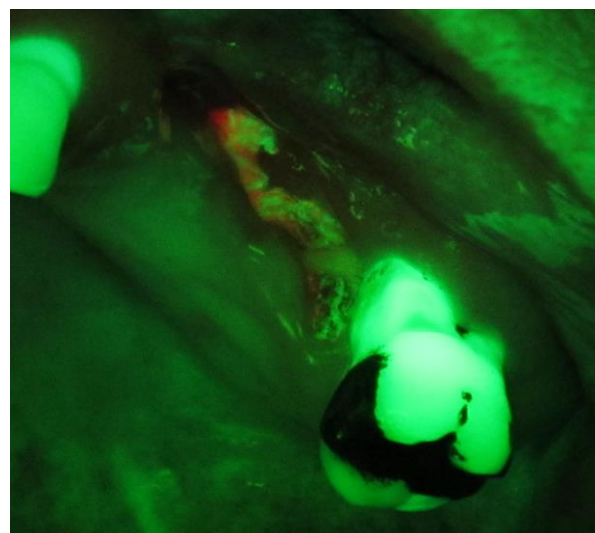




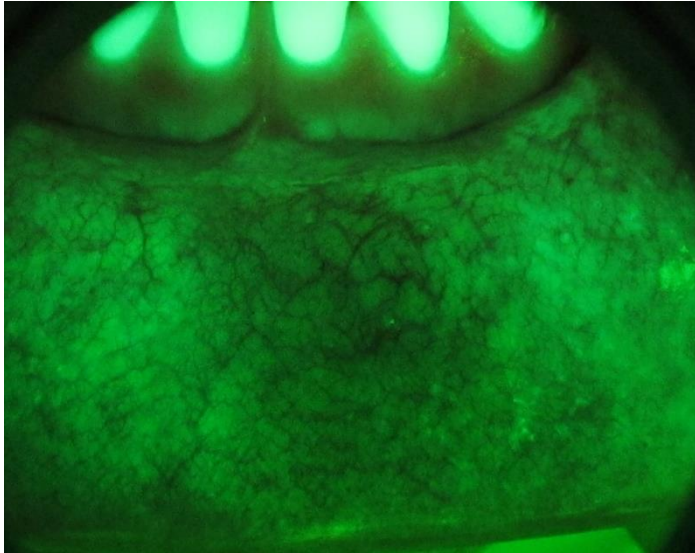
*Figur 5 - Munnhulen til en av forfatterne på et tilfeldig tidspunkt sett under vanlig hvitt lys og gjennom VELscope®. På bilde a, b, c og d sees noe økt keratinisering på tunge, samt tydelige fungiforme papiller. Det sees også erytem i svelg pga halsinfeksjon på bilde c, og dette samsvarer med områder med tap av autofluorescens i bilde d. Bildene e-j viser normal slimhinne. Legg merke til hvordan blodfylte områder fremstår mørkere. Foto: Håkon Størmer*



*Figur 6- Hyperkeratose på tunge hos pasient med graft vs host disease. Foto: B.B. Herlofson*



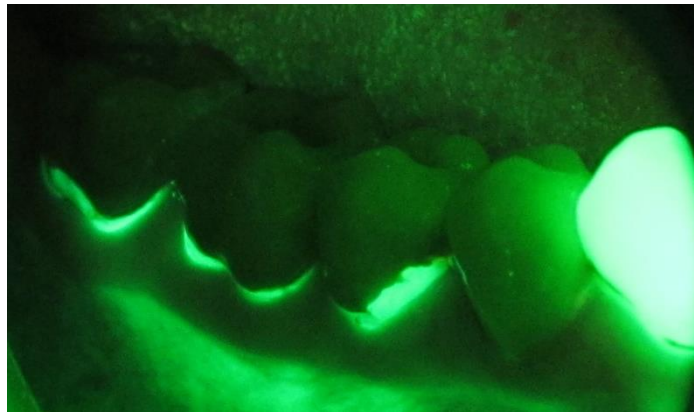
*Figur 7 - Bakterier kan emittere rød autofluorescens her vist hos pasient med BONJ. Foto: B.B. Herlofson*



*Figur 8 - Blodkar fremstår mørke gjennom VELscope®.  
Foto: B.B. Herlofson*



*Figur 9 - Egne tennervil i motsetning til porselenstener fluorescere. Foto: B.B. Herlofson*



*Figur 10 - Rotflater som autofluorescerer nedenfor kronekanter. Dentin har høyere fluorscensintensitet enn emalje, men det er noe uklart hvilke flourophorerer som gir denne autofluorescensen. Foto: B.B. Herlofson*



*Figur 11 - Hemangiom; blodfylt område som vises mørkerer sammenliknet med omkringliggende vev som har eplegrønn autofluorescens. Foto: B.B. Herlofson*

## Materialer og metode

Det er gjort litteratursøk i PubMed med søkeord (tabell 2) "VELscope®", autofluorescence, oral cancer, fluorescence og osteonecrosis, alle artikler frem til august 2013 for bløtvev og til november 2013 for benvev. Artikler som ikke er engelskspråklige eller er ren markedsføring fra produsent er ekskludert. I søk med søkeordet "VELscope®" ble også tre pasientkasuistikker ekskludert da det foreligger kliniske studier og oversiktsartikler på temaet.

---

### Tabell 2- Søkeord

#### Søkeord PubMed

Bløtvev:

VELscope® (frem til august 2013)

Autofluorescence oral cancer (Februar 2008- august 2013)

Benvev:

Fluorescence osteonecrosis (frem til Nov.2013)

#### Søkeord The Cochrane library

Oral cancer screening

---

## Resultater

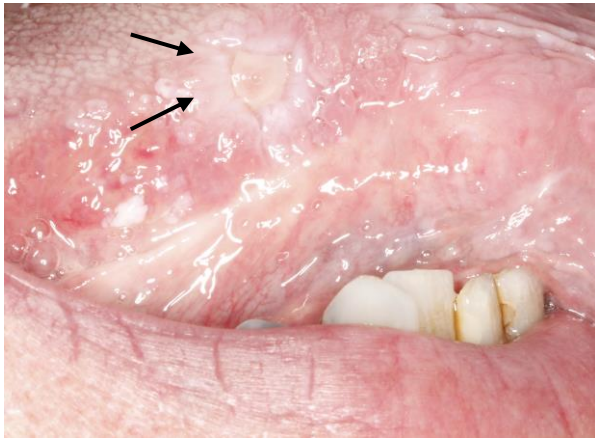
### Bløtvevsautofluorescens

Søket "VELscope®" gav 24 treff i PubMed, samtlige abstracts ble lest. Av disse ble syv ekskludert etter kriteriene over. Av resterende 17 artikler (3,6,7,19,20,28-31,33-35,42, 47-49,51) var syv oversiktsartikler og ti kliniske studier (se vedlegg 1). Søket "autofluorescence oral cancer" i perioden februar 2008-august 2013 gav 54 treff i PubMed. Samtlige abstracts ble lest og etter eksklusjon etter kriteriene over gjenstod åtte artikler (39-41,43-46,50) som ikke allerede var funnet med første søkeord. Av disse var seks oversiktsartikler og to kliniske studier. En oversiktsartikkel fra Cochrane library som omhandler oral cancer screening ble funnet relevant. Samtlige artikler er lest av begge studenter, og resultatene ble sammenfattet i en tabell (Se vedlegg 1).

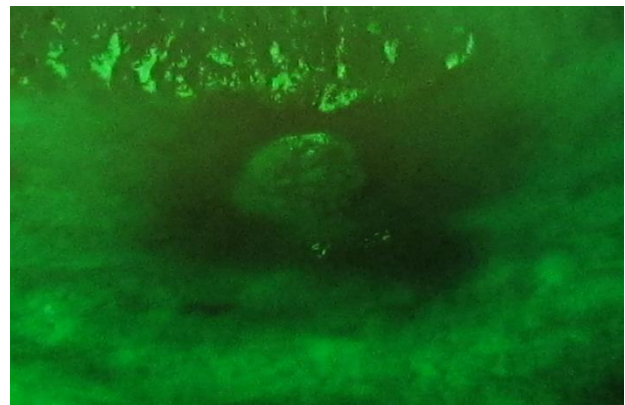
Sensitivitets- og spesifisitetsverdiene (tabell 3) som rapporteres i studiene er svært inkonsistente og varierer fra henholdsvis 18,4 % til 100 % og fra 15 % til 100 % når det gjelder deteksjon av maligne eller potensielt maligne slimhinneforandringer sammenlignet med biopsi (figur 12 og 13). Få oppgir PPV og NPV, men de oppgitte varierer fra henholdsvis 1,27% (29) til 80% og fra 75% til 100%,

*Tabell 3- Definisjoner*

Sensitivitet	Sannsynligheten for positiv test når pasienten har sykdom
Spesifisitet	Sannsynligheten for negativ test når pasienten ikke har sykdom
Positiv prediktiv verdi (PPV)	Sannsynligheten for at pasienten har sykdom ved positiv test
Negativ prediktiv verdi (NPV)	Sannsynligheten for at pasienten ikke har sykdom ved negativ test



*Figur 12 - Dysplasi i tunge sett under hvitt lys og gjennom VELscope® Foto: B.B. Herlofson*



*a*

*b*



*c*

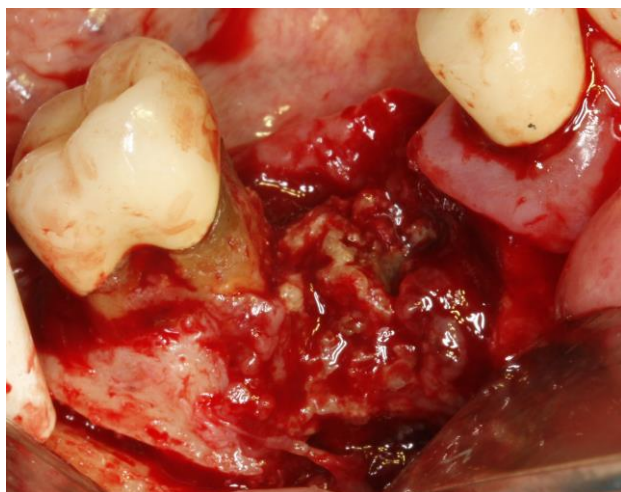
*Figur 13 - Plateepitelkarsinom i tunge. Bilde a under hvitt lys og bilde b samme området sett gjennom VELscope®. Legg merke til utstrekningen som ikke er synelig under hvitt lys. Bilde c viser den friske siden av pasientens tunge. Foto: B.B. Herlofson*

Flertallet av forfatterne konkluderer med at det er behov for ytterligere studier da det er uklart om VELscope® er nyttig i rutineundersøkelser for å avdekke maligne eller potensielt maligne forandringer eller tilstander.

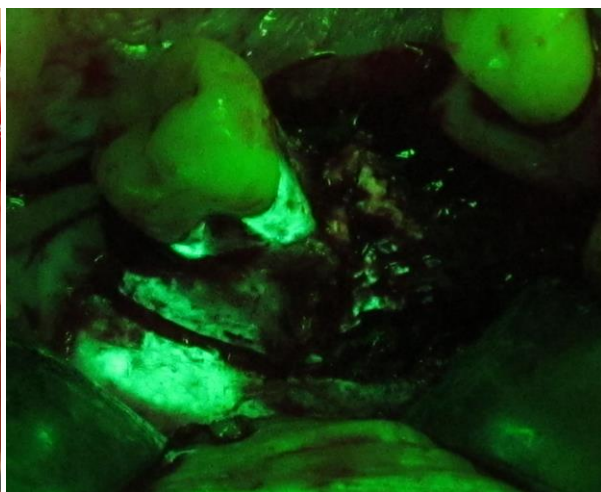
### **Benvevsautofluorescens**

Søket “fluorescence osteonecrosis” gav 36 treff, samtlige abstract ble lest og 6 av disse treffene (16,25-27,37,52) omhandlet bruk av VELscope® ved kirurgisk behandling av pasienter med osteonekrose i kjevene relatert til behandling med benresorpsjonshemmende medikamenter. Resultatene fra disse 6 artiklene er sammenfattet i en tabell (se vedlegg 2).

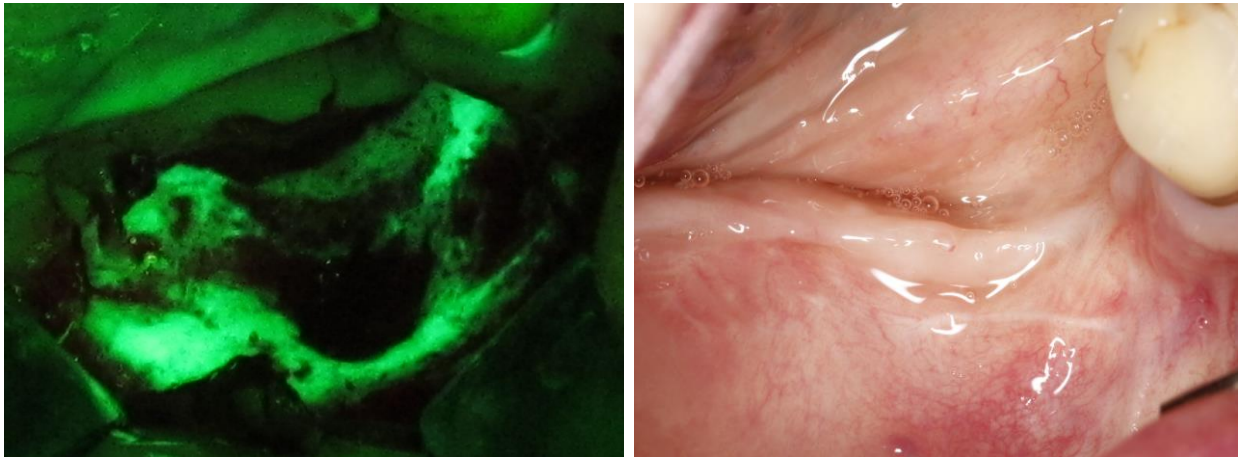
Det konkluderes med at bruk av VELscope sammen med tetracyclinmarkøren doxycylin er egnet for å skille mellom vitalt og nekrotisk ben, og at dette kan nyttiggjøres ved fluorescensguidet benreseksjon (25, 26, 27) (figur 14). Det foreligger likevel behov for studier som sammenligner fluorescensguidet benreseksjon med reseksjon uten bruk av fluorescens (28). Følgende regime for markør ved kirurgisk fluorescensguidet benreseksjon er benyttet; 100 mg doxycylin x 2 daglig peroralt i en periode på 10 dager preoperativt (26, 27). Intraoperativt vil nekrotiske områder fremstå som mørke ved bruk av VELscope® mens vitalt ben som har tatt opp tetracyclin vil fremstå med kraftig fluorescens (figur 14).



*a*



*b*



*c* *d*  
 Figur 14 – Fluorescensstøttet benreseksjon hos kvinnelig pasient med kjeveosteonekrose etter osteoporosebehandling med alendronat over mange år. Bilde a og b viser nekrotisk ben under hvitt lys og VELscope®. Bilde c viser det samme området etter fjerning av nekrotisk ben og molar. Gjenstående mørke områder er blod. Bilde d er fra postoperativ kontroll 5 mnd etter inngrep og viser et vellykket resultat med fravær av eksponert ben og med bløtvevstilheling. Pasienten tok 100 mg doxycyklin 2 ganger daglig 10 dager preoperativt.. Foto: a-c: Karen Risnes og Marit E. Selju, d: B.B. Herlofson

## Diskusjon

Vevsfluorescensinstrumentet VELscope® er et verktøy som er anbefalt brukt som et hjelpemiddel i diagnostisering av forandringer i munnslimhinnen som for eksempel ved potensielt maligne tilstander, carcinoma in situ og ved munnhulekreft (figur 12 og 13). Fluorescenssteknikken baseres på lysemittering fra fluorophorer i vevet. Apparatet er håndholdt, metoden er ikke-invasiv eller spesielt tidkrevende i bruk.

### **Bløtvevsautofluorescens**

Det foreligger forholdsvis mye litteratur når det gjelder bruk av hjelpemidler sammen med konvensjonell oral undersøkelse, men betingelsene og pasientgruppene i de forskjellige studiene er svært ulike, noe som gjør resultatene lite sammenlignbare. Flertallet av studiene er utført på høyrisikogrupper, være seg pasienter som er henvist med suspekter forandringer, pasienter som tidligere har hatt kreft i munnhule eller pasienter med høyt forbruk av alkohol og/eller tobakk. En diagnostisk test kan ha høy sensitivitet og spesifisitet, men en overraskende lav positiv prediktiv verdi (PPV) ved bruk på pasientgrupper med lav prevalens. PPV fra en studie utført på en høyrisikogruppe er ikke overførbart til den generelle befolkning da prevalensen av munnhulekreft hos denne gruppen er høyere og

sannsynligheten for at en pasient med positiv test har sykdommen vil derfor være større. Dette betyr at man vil få en økt andel falsk positive i en gruppe med lavere prevalens. Balevi konkluderer i 2011 (29) med at VELscopescreeningundersøkelse kan være av verdi i en gruppe der sannsynligheten for oral cancer er over 10 %. Denne forfatteren rapporterer også den laveste PPV for verktøyet, benyttet på den generelle befolkning, Flertallet av rapporterte verdier er fra bruk på høyrisikogrupper og er i grunn ikke sammenliknbare.

Kun to av de kliniske studiene (28, 30) evaluerer bruk på pasienter representative for en generell vestlig befolkning. McNamara og medarbeidere (28) viser lav evidens for at rutinemessig screening reduserer mortalitet av oral cancer, men de mener at et non-invasivt verktøy som VELscope® kan føre til tidligere deteksjon og diagnose. Likevel konkluderes det med at bruk av VELscope® ikke gir noen diagnostisk verdi utover konvensjonell undersøkelse under hvitt lys når det gjelder rutineundersøkelse for å oppdage potensielt maligne forandringer eller tilstander. En retrospektiv pilotstudie representativ for den generelle befolkning (30), konkluderer i motsetning til McNamara og medarbeidere med at rutinemessig bruk av VELscope® i allmennpraksis kan være nyttig, men at det kreves ytterligere studier for å fastslå sensitivitet og spesifisitet. De rapporterer at prevalensen av forandringer funnet under hvitt lys var 0,83 % og at ingen av disse var premaligne eller maligne. Ved å kombinere undersøkelse under hvitt lys med autofluorescensundersøkelse økte prevalensen til 1,3 % og biopsi viste at 83 % av disse var dysplasi (30).

Selv om et utvalg forfattere konkluderer med at VELscope® kan være et nyttig hjelpemiddel sammen med konvensjonell undersøkelse, spesifiserer de at teknikken ikke kan differensiere mellom benigne og maligne forandringer (3,7). Tap av stromal autofluorescens er assosiert med neoplasi, men er også funnet ved inflammasjon og andre benigne prosesser som for eksempel traumatisk ulcerasjon, glossitt, papillær hyperplasi eller mucositt (28). Dette kan begrense den diagnostiske spesifisitet og også føre til lav PPV, særlig i lavrisiko grupper (3). Verktøyet viser dermed kun tilstedeværelse av en slimhinneforandring, og kan ikke diskriminere mellom høy- og lavrisiko tilstander (31).

Brocklehurst og medarbeidere (2010) konkluderer i Cochrane oversikten "Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer (2010)" (24) med at det ikke finnes robust evidens for bruk av tilleggshjelpemidler som toluidinblått, børstebiopsi eller vevsfluorescens teknologi i odontologisk allmennpraksis.

En screeningundersøkelse benyttes på tilsynelatende symptomfrie personer for å oppdage sykdom eller risikofaktorer for sykdom. Målet er ikke å stille endelig diagnose, men å påvise hvilke personer som bør undersøkes ytterligere, i dette tilfellet hvilke forandringer hvor biopsi er indisert (32). For at en screeningundersøkelse skal iverksettes, er det viktig at fordelene ved testen veier opp for ulempene. Nivået for hva som er et positivt testresultat må dermed settes i forhold til konsekvensene av et falskt positivt resultat. Verktøyet krever god bakgrunnskunnskap og erfaring. At de fleste studiene er utført av spesialister kombinert med et stort antall falske positive resultater, medfører en risiko for overdiagnostisering hvis verktøyet brukes av allmenntannleger. En overdiagnostisering gir økt morbiditet og kostnad som en følge av økt antall biopsier. Falske positive resultater kan også medføre unødig engstelse hos pasienten. Det rapporteres også om falske negative resultater (33), som fører til at VELscopeundersøkelsen kan gi falsk trygghet både for pasient og behandler selv om Hanken medarbeidere (2013) (34) konkluderer med at verktøyet kan brukes til å utelukke suspekke forandringer.

Noen forfattere (35, 7) rapporterer om forandringer som kun ble oppdaget ved bruk av VELscope®, og ikke under konvensjonell undersøkelse med hvitt lys, noe som er hovedhensikten til instrumentet.

Awan og medarbeidere (2011) (31) kritiserer også flere praktiske faktorer vedrørende bruk av VELscope®; behovet for et mørkt undersøkelsesrom, ingen permanent opptak med mindre det fotograferes og høy initialkostnad. Uten permanent opptak er det vanskelig å vurdere en forandring over tid, og funnene kan heller ikke dokumenteres. Verktøyet bør derfor brukes med kameratilleggsutstyr (som er mulig å kjøpe fra produsent)(figur 15).



*Figur 15 - VELscope med kamerafeste og kamera. Foto: Håkon Størmer*

Det ble også av noen forfattere (34, 36) rapportert at VELscope® kan brukes for å se forandringenes utstrekning bedre enn under hvitt lys, og kan dermed være godt egnet for å bestemme biopsisted eller reseksjonssteder eller i undervisning ved å bedre visualisering av orale forandringer.



## **Benvevsautofluorescens**

Det foreligger få studier som omhandler bruk av fluorescens og markør for å visualisere overgang mellom vitalt og nekrotisk ben, men tetracyklin har lenge blitt brukt som markør i benremodeleringsanalyser (37). Tetracyklin har høy affinitet for kalsium og inkorporeres der det er aktiv mineralisering av hydroxyapatitt (14). Tetracyklinfluorescens markerer dermed vitalt ben, og kan visualiseres ved bruk av en fluorescenslampe peroperativt (38).

Når det gjelder bruk av VELscope® i kirurgisk behandling av kjeveosteonekrose har flere forfattere (25,26,27) publisert gode resultater med doxycylin som markør for å skille mellom vitalt og nekrotisk ben ved benreseksjon av medikamentindusert kjevebensnekrose. Parametre som farge og blødning har vist seg å være dårlige indikatorer for å avgjøre reseksjonsgrenser under hvitt lys. Fluorescens teknikken kan være svært nyttig peroperativt for å kontrollere om alt nekrotisk ben er fjernet (27).

Assaf et Al (25) publiserte i 2013 en prospektiv kohortstudie som inkluderte 20 pasienter med påvist bisfosfonatrelatert osteonekrose i kjevene. Disse pasientene ble behandlet med fluorescensstøttet benreseksjon med tetracyklin som eksogen markør. 19 av 20 pasienter hadde ingen tegn til residiv ved oppfølging (gjennomsnittlig 12 mnd etter behandling). Pasientene fikk et regime bestående av ampicillin 2x 750 mg og 1x 100 mg doxycyclin preoperativt, og postoperativt fortsatte pasienten på ampicillin til suturene var fjernet.

I Pautke og medarbeideres pilotstudie publisert i 2011 (27) ble fluorescensstøttet benreseksjon med tetracyklin som eksogen markør benyttet på 15 pasienter med 20 BONJ tilstander, i tillegg fikk pasientene antibiotikabehandling i 2 uker, samt oppfølging 2 og 4 uker postoperativt. Det ble ved 17 av 20 BONJ forandringer godt resultat, det vil si at mucosa var tilhelet og det var ingen tegn til åpning eller symptomer etter 4 uker. Dette er en respektabel suksessrate og metoden kan anses som en effektiv hjelp i kirurgisk behandling av BONJ (27). Samme forfattere har tidligere også publisert flere pasientkasus med vellykket bruk av denne metoden (38,16,37). Vellykket resultat var vi også vitne til ved behandling av pasienten beskrevet på figur 14.

Samme forskergruppe publiserte nylig to vellykkede pasientkasus der samme metode ble benyttet hos pasienter med ONJ relatert til behandling med RANK-ligand hemmeren

denosumab. Denosumab brukes også i behandling av osteoporose og metastaserende bensykdom (26).

## Konklusjon

Det finnes foreløpig ikke tilstrekkelig dokumentasjon i litteraturen som støtter rutinemessig bruk av autofluorescens-teknikk med VELscope® som et screeningsverktøy sammen med konvensjonell oralmedisinsk undersøkelse i allmenn tannlegepraksis. Verktøyet kan være nyttig i undervisningsøyemed innen oralmedisinsk diagnostikk samt for spesialister, hovedsakelig for å visualisere lokalisasjon og utstrekning av patologiske forandringer i forbindelse med biopsi eller kirurgi samt i oppfølging av pasienter med slimhinneforandringer.

Fluorescensguidet teknikk med bruk av VELscope® og eksogen markør tilført kan anbefales ved benreseksjon for å skille vitalt fra nekrotisk ben hos pasienter med medikamentrelatert osteonekrose i kjevene. Flere studier er likevel nødvendig både når det gjelder bruk av fluorescens-teknikk på bløt- og benvev og der man sammenlikner resultater med og uten bruk av fluorescens.

### *Tabell 4- Hovedpunkter*

1. Tidlig diagnostikk av munnhulekreft er viktigste faktor når det gjelder å redusere sykdommens høye mortalitet.
2. Flere ikke-invasive teknikker og hjelpemidler er utviklet for å bedre deteksjon av unormalt vev i munnslimhinnen og kunne påvise endringer i slimhinnen før de er synlige under normalt hvitt lys.
3. Et av disse hjelpemidlene, VELscope®, som benytter seg av vevsautofluorescens er beregnet for rutinemessig screening av munnslimhinner.
4. Vevsfluorescens med eksogen tilført markør benyttes også som hjelpemiddel ved kirurgisk behandling av medikamentrelatert osteonekrose i kjeven.
5. Det foreligger foreløpig ikke nok evidens for at denne vevsfluorescens-teknikken kan anbefales til rutinemessig bruk i allmenn tannlegepraksis, men det kan være et nyttig hjelpemiddel ved spesialistbehandling som for eksempel ved kjevebensnekrose.

## Referanser

- 1) Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V et Al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2010; 380:2095-128.
- 2) <http://www.kreftregisteret.no/no/Generelt/Nyheter/Nokkeltall---kreft-2011/>, (Lest 14.11.2013)
- 3) Rana M, Zapf A, Kuehle M, Gellrich NC, Eckardt AM. Clinical evaluation of an autofluorescence diagnostic device for oral cancer detection: a prospective randomized diagnostic study. *Eur J Cancer Prev.* 2012; 21: 460-6.
- 4) Kolk A, Jubitz N, Mengele K, Mantwill K, Bissinger O, Schmitt M. Expression of Y-box-binding protein YB-1 allows stratification into long- and short-term survivors of head and neck cancer patients. *Br J Cancer* 2011; 105: 1864-1873.
- 5) Sambandham K, Masthan MK, Sathish Kumar M, Abhinav JHA. The application of Vizilite in Oral Cancer. *Journal of Clinical and diagnostic Research* 2013; 7: 185-186.
- 6) Huber MA. Adjunctive diagnostic aids in oral cancer screening: an update. *Tex Dent J* 2012; 5: 471-480.
- 7) Farah CS, McIntosh L, Georgiou A, McCullough MJ. Efficacy of tissue autofluorescence imaging (VELScope) in the visualization of oral mucosal lesions. *Head Neck* 2012; 34: 856-62.
- 8) Beninati F, Pruneti R, Ficarra G. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (Bronj). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013; 18:752-8
- 9) Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum S, Pautke C. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – Characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *Journal of Cranio-Facial Surgery* 2012; 40: 303-309.
- 10) American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw -2009 Update. *Aust Endod J* 2009; 35: 119-130.
- 11) Mathias Duarte LF, Dos Reis HB, Tucci R, Dib LL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: analysis of a case series at a dental school. *Spec Care Dentist*, 2013, doi: 10.1111/scd.12023

- 12) Landesberg R, Cozin M, Cremers S, Woo V, Kousteni S, Sinha S et Al. Inhibition of Oral Mucosal Cell Wound Healing by Bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66:839-847
- 13) Krüger TB, Sharikabad MN, Herlofson BB. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in four Nordic countries and an indication of under-reporting. *Acta Odontol Scand.* 2013; 71:1386-90.
- 14) Frost HM. Tetracycline-based histological analysis of bone remodeling. *Calcif Tissue Res.* 1969; 3:211-37
- 15) Fleisher KE, Doty S, Kottal S, Phelan J, Norman RG, Glickman RS. Tetracycline-guided debridement and cone beam computed tomography for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a technical note. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66:2646-2653.
- 16) Pautke C, Bauer F, Tischer T, Kreutzer K, Weitz J, Kesting M. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67:471-476.
- 17) Monici M. Cell and tissue autofluorescence research and diagnostic applications. *Biotechnol Annu Rev.* 2005; 11:227-56.
- 18) Shin D, Vigneswaran N, Gillenwater A, Richards-Kortum R. Advances in fluorescence imaging techniques to detect oral cancer and its precursors. *Future Oncol.* 2010; 6:1143-54.
- 19) Patton LL, Epstein JB, Kerr AR. Adjunctive techniques for oral cancer examination and lesion diagnosis: A systematic review of the literature. *J Am Dent Assoc.* 2008; 39:896-905
- 20) Lopez-Jounert P, De la Mano-Espinosa T. The efficacy of direct tissue fluorescence visualization in screening for oral premalignant lesions in general practice: an update. *Int J Dent Hyg.* 2011; 9: 97-100.
- 21) [http://velscope.com/upload/VELscopeVX\\_Oral\\_Surgeons.pdf](http://velscope.com/upload/VELscopeVX_Oral_Surgeons.pdf) (Lest 14.11.2013)
- 22) [http://www.velscope.com/upload/VELscopeVX\\_Step-by-Step2.pdf](http://www.velscope.com/upload/VELscopeVX_Step-by-Step2.pdf) (Lest 14.11.2013)
- 23) Lennon AM, Buchalla W, Brune L, Zimmermann O, Gross U, Attin T. The ability of selected oral microorganisms to emit red fluorescence. *Caries Res.* 2006; 40:2-5.
- 24) Brocklehurst P, Kujan O, Glenny AM, Oliver R, Sloan P, Ogden G et Al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 10: CD004150. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; doi: 10.1002/14651858.CD004150.pub3.

- 25) Assaf AT, Zrnc TA, Riecke B, Wikner J, Zustin J, Friedrich RE. J Craniomaxillofac Surg. 2013; doi: 10.1016/j.jcms.2013.07.014
- 26) Otto S, Baumann S, Ehrenfeld M, Pautke C. Successful surgical management of osteonecrosis of the jaw due to RANK-ligand inhibitor treatment using fluorescence guided bone resection, Journal of Craniomaxillofac Surg. 2013; 41:694-8.
- 27) Pautke C, Bauer F, Otto S, Tischer T, Steiner T, Weitz J et Al. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: first clinical results of a prospective pilot study. J Oral Maxillofac Surg. 2011; 69:84-91
- 28) McNamara KK, Martin BD, Evans EW, Kalmar JR. The role of direct visual fluorescent examination (VELscope) in routine screening for potentially malignant oral mucosal lesions. Oral Surg Oral med Oral Pathol oral Radiol. 2012; 114:636-43.
- 29) Balevi B. Assessing the usefulness of three adjunctive diagnostic devices for oral cancer screening: a probabilistic approach. Community Dent Oral Epidemiol. 2011; 39:171-6.
- 30) Huff K, Stark PC, Solomon LW. Sensitivity of direct tissue fluorescence visualization in screening for oral premalignant lesions in general practice. Gen Dent 2009; 57:34-8
- 31) Awan KH, Morgna PR, Warnakulasuriya S. Evaluation of an autofluorescence based imaging system (VELscope) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratosis. Oral Oncol. 2011; 47:274-7.
- 32) <http://sml.sn�.no/screening> (Lest 14.11.13)
- 33) Mehrotra R, Singh M, Thomas S, Nair P, Pandya S, Nigam NS, Shukla P. A cross-sectional study evaluating chemiluminescence and autofluorescence in the detection of clinically innocuous precancerous and cancerous oral lesions. J Am Dent Assoc. 2010; 141:151-6.
- 34) Hanken H, Kraatz J, Smeets R, Heiland M, Blessman M, Eichorn W et Al. The detection of oral pre-malignant lesions with an autofluorescence based imaging system (VELscope™) – a single blinded clinical evaluation. Head Face Med. 2013; doi: 10.1186/1746-160X-9-23
- 35) Marzouki HZ, Toung Vi Vu T, Ywakim R, Chauvin P, Hanley J, Kost KM. Use of fluorescent light in detecting malignant and premalignant lesions in the oral cavity: a prospective, single-blind study. J Otolaryngol Head Neck Surg 2012; 41:164-8.
- 36) Poh CF, MacAulay CE, Zhang L, Rosin MP. Tracing the "at-risk" oral mucosa field with autofluorescence: steps toward clinical impact. Cancer Prev Res. 2009; 2:401-4.

- 37) Pautke C, Vogt S, Kreutzer K, Haczek C, Wexel G, Kolk A, et Al. Characterization of eight different tetracyclines: advances in fluorescence bone labeling. *J Anat.* 2010; 217:76-8
- 38) Pautke C, Tischer T, Neff A, Horch HH, Kolk A. "In vivo tetracyclin labeling of bone: an intraoperative aid in the surgical therapy of osteoradionecrosis of the mandible" *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:10-13
- 39) Kerr AR, Shah SS. Standard examination and adjunctive technique for detection of oral premalignant and malignant lesions. *J Calif Dent Assoc.* 2013; 41:329-31,334-42.
- 40) Nair DR, Pruthy R, Pawar U, Chaturvedi P. Oral cancer: Premalignant conditions and screening—an update. *J Cancer Res Ther.* 2012; doi: 10.4103/0973-1482.92217
- 41) Mercandate V, Paderni C, Camisi G. Novel non-invasive adjunctive techniques for early oral cancer diagnosis and oral lesions examination. *Curr Pharm Des.* 2012; 18:5442-51.
- 42) Scheer M, Neugebauer J, Derman A, Fuss J, Drebber U, Zoeller JE. Autofluorescence imaging of potentially malignant mucosa lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011; 111:568-77.
- 43) Mehrotra R, Gupta DK. Exciting new advances in oral cancer diagnosis: avenues to early detection. *Head Neck Oncol.* 2011; doi: 10.1186/1758-3284-3-33.
- 44) Paderni C, Compilato D, Carnici F, Nardi G, Rodolico V, Lo muzio L, Spinelli G, Mazzotta M, Campisi G. Direct visualization of oral-cavity tissue fluorescence as novel aid for early oral cancer diagnosis and potentially malignant disorders monitoring. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011; 24:121-8
- 45) Koch FP, Kaemmerer PW, Biesterfeld S, Kunkel M, Wagner W. Effectiveness of autofluorescence to identify suspicious oral lesions—a prospective, blinded clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2011; 15:975-82.
- 46) Shin D, Vigneswaran N, Gillenwater A, Richards-Kortum R. Advances in fluorescence imaging techniques to detect oral cancer and its precursors. *Future Oncol.* 2010; 6:1143-54.
- 47) Trullenque-Eriksson A, Munoz-Corcuera M, Campo-Trapero J, Cano-Sanchez J, Bascones-Martinez A. Analysis of new diagnostic methods in suspicious lesions of the oral mucosa. *Med Oral Patol Oral Cir Buccal.* 2009; 14:210-6.
- 48) Rhodus NL. Oral cancer and precancer: improving outcomes. *Compend Contin Educ Dent.* 2009; 30:486-8,496-8.

- 49) Huber MA. Assessment of the VELscope as an adjunctive examination tool. *Tex Dent J.* 2009; 126:528-35.
- 50) Fedele S. Diagnostic aids in the screening of oral cancer. *Head Neck Oncol.* 2009; doi: 10.1186/1758-3284-1-5.
- 51) Balevi B. Evidence-based decision making: should the general dentist adopt the use of the VELscope for routine screening for oral cancer? *J Can Dent Assoc.* 2007; 73:603-6.
- 52) Otto S, Sotlar K, Ehrenfeld M, Pautke. Osteonecrosis of the jaw as a possible rare side effect of annual bisphosphonate administration for osteoporosis: A case report. *J Med Case Rep.* 2011; doi: 10.1186/1752-1947-5-477.

