

Badanie przesiewowe wszelkich zmian błony śluzowej jamy ustnej

P. Michele Williams, BSN, DMD, FRCD(C); Catherine F. Poh, DDS, PhD, FRCD(C); Allan J. Hovan, DMD, MSD, FRCD(C); Samson Ng, DDS, MSc, FRCD(C); Miriam P. Rosin, BSc, PhD

Kontakt z autorem

Dr. Williams

Email:

mwill@bccancer.bc.ca



STRESZCZENIE PRACY

Dentyści, którzy spotykają się ze zmianą błony śluzowej jamy ustnej pacjenta, muszą zdecydować, czy nieprawidłowość wymaga dalszego badania. W niniejszym artykule opisujemy systematyczne podejście do oceny stanów śluzówki jamy ustnej, które prawdopodobnie są przedrakowe lub nowotworami wczesnego stadium. Te kroki, obejmujące kompleksową historię, szczegółowe badanie kliniczne (w tym stosowanie wspomagających narzędzi wizualnych), testy diagnostyczne i formułowanie diagnozy, są rutynowo stosowane w klinikach powiązanych z Programem profilaktyki raka jamy ustnej w Kolumbii Brytyjskiej (BC OCPP) i są zalecane do rozważenia przez dentystów do codziennego użytku.

W celach cytowania wersja elektroniczna jest ostateczną wersją tego artykułu: www.cda-adc.ca/jcda/vol-74/issue-3/275.htm

W typowym dniu pracy stomatolog będzie badał jamę ustną wielu pacjentom. Czasami zostanie wykryta zmiana w błonie śluzowej. Wyzwaniem jest podjęcie decyzji, czy nieprawidłowość wymaga dalszego badania. Proces metodyczny jest istotny, ponieważ wiele stanów śluzówki ma podobny wygląd. Jeśli odpowiedź brzmi tak, to zespół z Programu Zapobiegania Raka Jamy Ustnej w British Columbia (BC OCPP) zaleci systematyczne podejście do oceny zmiany, polegające na metodycznym zbieraniu podstawowych informacji i klinicznego badania krok po kroku (Ramka 1). „Szybki wgląd” nie zapewnia wystarczających informacji i może prowadzić do błędnej diagnozy i niewłaściwej opieki. Chociaż zalecana metoda jest odpowiednia do stosowania w ocenie stanu błony śluzowej, niniejszy artykuł zostanie ograniczony do tego, co można wykorzystać do oceny zmian, które są bardziej prawdopodobne przed nowotworami lub wczesnym rakiem.

Podejście

Proces diagnostyczny rozpoczyna się od historii, która obejmuje przegląd głównej skargi pacjenta, a następnie wykonanie dokładnej historii medycznej. Po uzyskaniu tego, należy przeprowadzić kompleksowe badanie kliniczne, w tym oceny uszkodzeń zewnętrznych, wewnętrznych i błony śluzowej. Dopiero wtedy można postawić diagnozę lub decyzję o potrzebie dalszego badania i podjąć odpowiednie kroki dotyczące opieki nad pacjentem.

Historia obecnej choroby

Pytając się o stan obawy, dentysta musi posiadać odpowiednio udokumentowany profil objawów. W niektórych sytuacjach pacjent nie będzie miał żadnych skarg. Jeśli występują objawy, należy uzyskać informacje o początku, lokalizacji, intensywności, częstotliwości i czasie trwania. Jeśli schorzenie występowało przez jakiś czas, zapytaj o zmiany, które mogły nastąpić - czy symptomy uległy poprawie, czy pozostały niezmienione lub z czasem się pogorszyły? Jeśli uszkodzenie z czasem utrzymywało się lub stało się większe, albo bardziej symptomatyczne, stanowi problem i gwarantuje szybkie i dokładne badanie.

Rycina 1: Systematyczne podejście do oceny podejrzanego uszkodzenia błony śluzowej jamy ustnej

1.	Historia obecnej choroby • początek, lokalizacja, intensywność, częstotliwość, czas trwania • czynniki obciążające i / lub zwalniające • lepsze, niezmienione lub gorsze w miarę upływu czasu
2.	Historia medyczna, palenia tytoniu, spożycia alkoholu • stany medyczne • lekarstwa i uczulenia • tytoń i alkohol (rodzaj, częstotliwość, czas trwania)
3.	Badanie kliniczne • badanie zewnętrzne • badanie wewnętrzne • badanie kontrolne zmiany (pomocnicze narzędzia wizualizacyjne, takie jak toluidyna niebieska i bezpośrednia fluorescencja)
4.	Diagnostyka różnicowa
5.	Diagnostic tests • biopsja
6.	Określona diagnostyka
7.	Sugerowane prowadzenie badania

Historia medyczna, palenia tytoniu, spożycia alkoholu

Kompleksowa historia medyczna, obejmująca kwestie związane ze stosowaniem tytoniu i alkoholu, powinna zostać uzyskana w momencie wszystkich nowych badań pacjentów i zaktualizowana podczas ogólnego ponownego spotkania dentystów. Pamiętaj, że 75% pacjentów z rakiem jamy ustnej to stali użytkownicy tytoniu lub alkoholu, które są konwencjonalnymi czynnikami ryzyka. Informacje, które należy zgromadzić, powinny obejmować typ nawyku, częstotliwość i czas trwania. Bardziej szczegółowe informacje na temat tych czynników ryzyka znajdują się w innym miejscu tego specjalnego wydania.¹

Przegląd historii medycznej powinien zawierać listę aktualnych leków, ponieważ niektóre z nich mogą spowodować zmiany w tkance jamy ustnej o cechach podobnych do przednowotworowych lub wczesnych zmian nowotworowych. (Szczegółowa lista zmian w błonie śluzowej związanych z lekiem, patrz Neville i inni.²) Godne uwagi przykłady takich leków obejmują leki immunosupresyjne, przeciwzapalne i przeciwnadciśnieniowe. Ponadto, sterydy dostarczane w postaci inhalatora, do podawania miejscowego lub doustnego oraz inne leki, które wysuszają jamę ustną, zwiększają ryzyko rozwoju kandydozy jamy ustnej, pojawiającej się często jako białawe, nieprzylepne płytki.

Na koniec należy zebrać informacje dotyczące wcześniejszej historii choroby nowotworowej (rodzaj i związane z nią leczenie) oraz wszelkich znanych chorób dermatologicznych. Niektóre stany dermatologiczne, takie jak liszaj płaski, mogą objawiać się skórnymi i jako białe zmiany wewnątrzustne.

Badanie kliniczne

Badanie kliniczne powinno zawsze obejmować składniki zewnątrzustne i wewnątrzustne³. W przypadku stwierdzenia uszkodzenia błony śluzowej zaleca się systematyczne podejście do oceny uszkodzenia.

Badanie zewnątrzustne

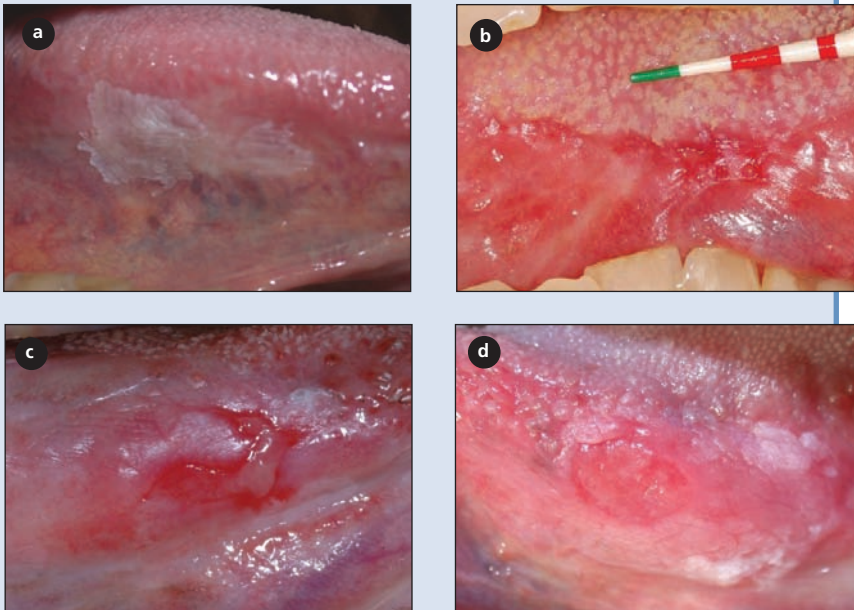
Najpierw wykonaj badanie zewnątrzustne. Obejmuje ono kontrolę okolicy głowy i szyi pod względem asymetrii lub obrzęku. Uciskaj okolice podskórne, poddziąsłowe, szyjne i nadobojczykowe, zwracając szczególną uwagę na wielkość, liczbę, tkliwość i ruchomość węzłów chłonnych. Zalecane jest podejście bimanualne, ponieważ zwiększa to zdolność egzaminatora do oceny właściwości dowolnej masy i dokonywania porównań ze stroną przeciwną. Jest to szczególnie ważne w szyi, gdzie niektóre węzły chłonne znajdują się pod mięśniami. U pacjentów, którzy przeszli wcześniej inspekcję stomatologiczną lub zabieg chirurgiczny w okolicy głowy i szyi, często można znaleźć małe, bezbolesne, swobodnie ruchome szczątkowe węzły chłonne. Jednakże, jeżeli węzeł chłonny jest powiększony (tj. > 1 cm średnicy) i jest jędrny lub przytwierdzony do sąsiednich struktur, wskazane jest skierowanie lub dalsze badanie. Aby ukończyć badanie zewnątrzustne, sprawdź i dotknij warg i tkanek okołoustnych pod kątem nieprawidłowości.

Badanie wewnątrzustne

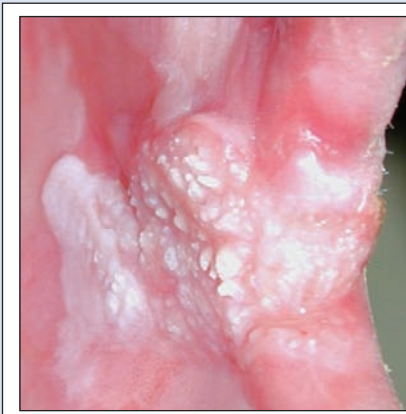
Systematycznie kontroluj i zbadaj palpacyjnie wszystkie miękkie tkanki jamy ustnej, ponieważ rak jamy ustnej może rozwinąć się w dowolnym miejscu anatomicznym. Szczególną uwagę należy zwrócić na miejsca wysokiego ryzyka, które obejmują boczne i dolne części języka, podłoże jamy ustnej i podniebienie miękkie.

Badanie kontrolne zmiany

Jeśli zdiagnozowano zmianę błony śluzowej, zaleca się dodatkową uwagę na jego charakterystykę. Ustne zmiany przednowotworowe i wczesne nowotwory jamy ustnej mają dość różny wygląd (ryc. 1); charakterystyka kliniczna może pomóc w podniesieniu poziomu podejrzeń, że zmiana może być przednowotworowa lub wczesnym nowotworem. Należy jednak pamiętać, że biopsja zmiany jest konieczna do ustalenia ostatecznej diagnozy, ponieważ pozornie łagodne zmiany mogą nadal stanowić ryzyko. Zmiany błony śluzowej mogą być przeważnie białe lub czerwone oraz mają różną grubość i teksturę. Plamisty czerwono-biały wygląd, nie zagrzewające owrzodzenie lub stwardnienie powinny sygnalizować priorytetową potrzebę biopsji lub skierowania.



Rycina 1: Zróżnicowany wygląd przednowotworowych zmian jamy ustnej i wczesny rak jamy ustnej na bocznym aspekcie języka. Zdjęcia a do d przedstawiają uszkodzenia zwiększające ryzyko w oparciu o cechy kliniczne: (a) gładkie, białe, dyskretne, jednorodne uszkodzenie; (b) przeważnie czerwone, rozproszone, ziarniste uszkodzenie; (c) rozproszone, czerwone owrzodzenie; (d) rozproszone, uniesione, plamiste, nagłe uszkodzenie. Podczas biopsji stwierdzono, że zmiany te miały odpowiednio: łagodną dysplazję, umiarkowaną do ciężkiej dysplazję, miejscowego raka i raka płaskokomórkowego.



Lokalizacja: anatomiczne miejsca
Rozmiar: długość i szerokość
Kolor: biały, plamisty, czerwony;
jednorodny a niejednorodny
Kontur: wyraźny a rozproszony
Tekstura: gładka, płaska, wybrzuszona,
w kształcie kopuły; ziarnista, brodawkowata,
owrzodzona, zagęszczona

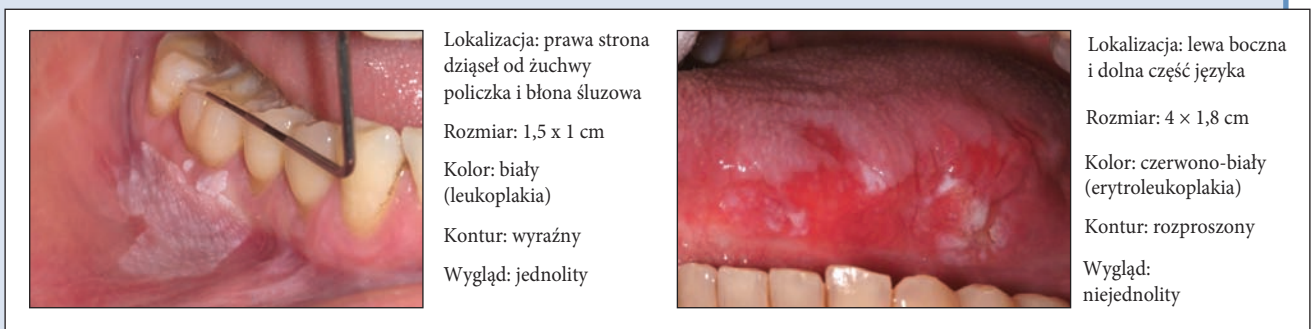
Przykład pojedynczego uszkodzenia przy
lewym spojeniu wargowym: dyskretna,
niejednorodna, podniesiona, biała zmiana
(2,5 cm x 1,0 cm) z szorstką teksturą

Rycina 2: Charakterystyka uszkodzeń, które należy zarejestrować podczas tworzenia wykresu zmiany lub zlecenia biopsji.

Na **Rycinie 2** podsumowano terminologię i charakterystykę powszechnie stosowaną do opisu podejrzanych zmian przednowotworowych lub wczesnonowotworowych: lokalizacja, rozmiar, kolor, kontur i tekstura. Leukoplakia to biała łata, której nie można usunąć chirurgicznie i której nie można scharakteryzować klinicznie ani histologicznie, jak w przypadku innych zmian⁴. Leukoplakie można sklasyfikować jako homogeniczne lub niejednorodne zmiany. Jednorodne leukoplakie są białymi zmianami, które są jednorodne zarówno pod względem koloru, jak i tekstury. Są przeważnie białe i mają gładką, cienką lub lekko pomarszczoną teksturę. Niehomogenne leukoplakie mają zwykle szorstką (skórzastą lub ziarnistą) lub nakrapianą powierzchnię. Jeśli niejednorodna leukoplakia zawiera składnik czerwony, nazywa się ją erytroleukoplakią. Generalnie uważa się, że jednolite leukoplakie niosą mniejsze ryzyko przekształcenia się w raka niż te niejednorodne. Erytroplakie, w przeważającej mierze czerwone zmiany błony śluzowej jamy ustnej, są najbardziej zagrożone. Należy również

uwzględnić zarys lub granice uszkodzenia. Zmiany rozproszone, o nieregularnych lub źle zdefiniowanych krawędziach, są bardziej niepokojące niż niewidoczne uszkodzenia. Obecność wielu zmian chorobowych jest uważana za bardziej niepokojącą niż sama zmiana. Jak wspomniano, obecność zmian w błonie śluzowej w wybranych miejscach anatomicznych (boczne i dolne części języka, podłoże jamy ustnej i podniebienie miękkie) budzi większe obawy. Wreszcie, rozmiar leukoplakii jest również powiązany z ryzykiem zachorowania na raka, chociaż wielkość odcięcia dla poziomu ryzyka pozostaje spekulatywna. Większość zmian w jamie ustnej ma <2 cm i jest niska. **Rycina 3** podsumowuje kluczowe cechy kliniczne zmian chorobowych o wysokim i niskim ryzyku.

Szczegóły klinicznego uszkodzenia można najlepiej uchwycić na zdjęciu klinicznym o wysokiej rozdzielczości. W klinikach powiązanych z OCPP obrazy te są uzyskiwane podczas każdej wizyty pacjenta. Taka dokumentacja pozwala dentystom odnotować zmiany w czasie klinicznym wyglądzie, co jest ważnym wyznacznikiem ryzyka. **Rycina 4** przedstawia zmiany przednowotworowe, które uległy progresji do raka w czasie. Ukończenie arkusza śledzenia zmian chorobowych⁵ jest prostym sposobem wprowadzenia tych informacji do wykresu pacjenta, gdzie jest on łatwo dostępny dla wszystkich świadczeniodawców.



Rycina 3: Kluczowe cechy kliniczne, które odróżniają przedrakowe zmiany o niskim ryzyku (po lewej) i przedrakowe zmiany o wysokim ryzyku (po prawej). Zmiana po prawej jest szczególnie niepokojąca; jednak obie zmiany wymagają biopsji, ponieważ ocena kliniczna nie jest ostateczna.

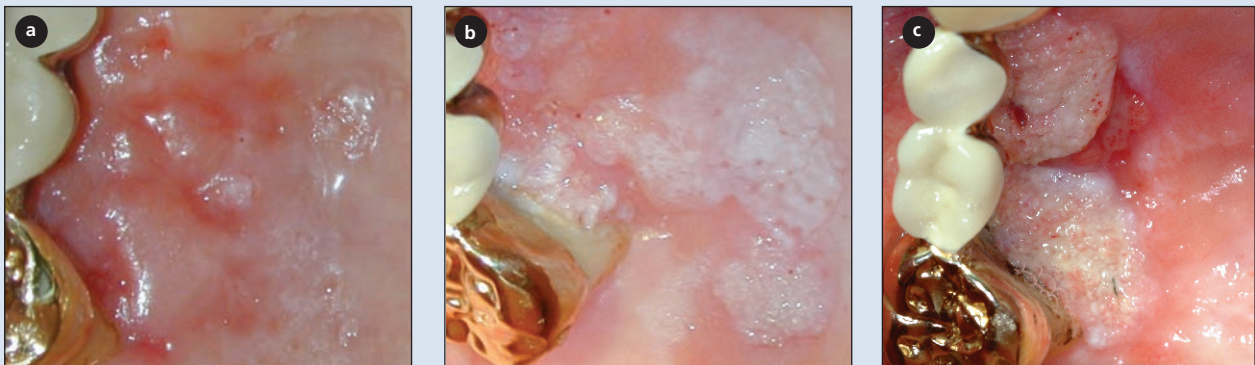
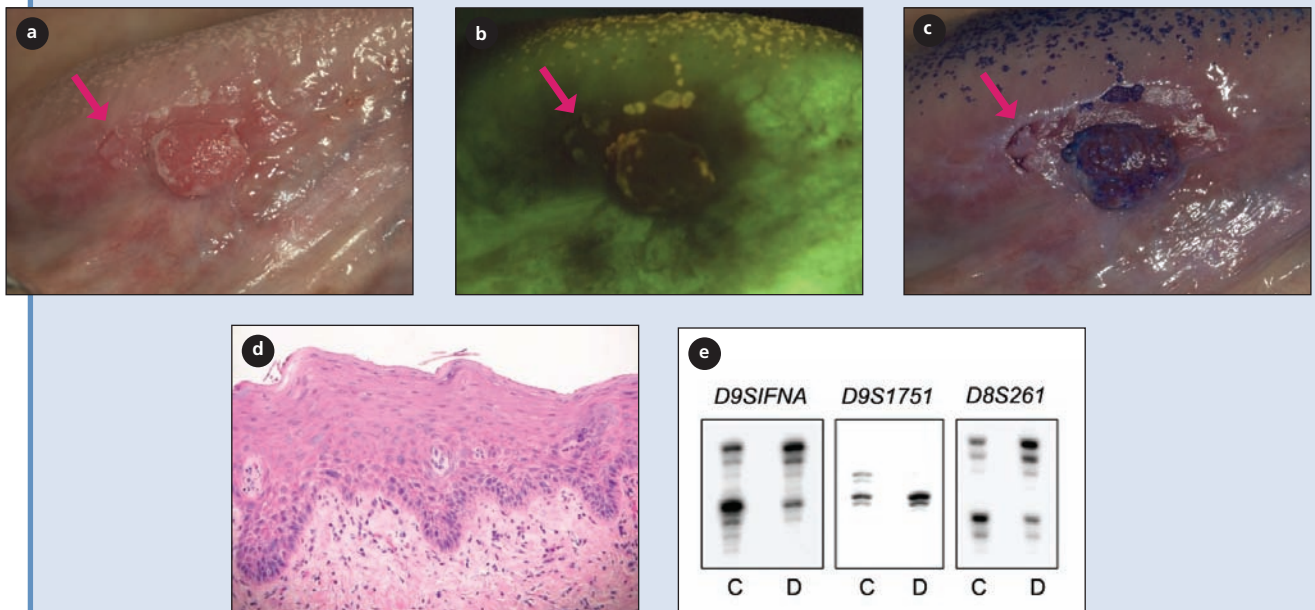


Figura 4: Zmiany w klinicznym uszkodzeniu na prawym podniebieniu w ciągu 4 lat. W czasie biopsji (listopad 1999 r.) diagnozą była łagodna dysplazja (a); w lipcu 2001 r. umiarkowana dysplazja (b); a w marcu 2003 r. - nowotwór złośliwy (c).

Pomocnicze urządzenia wizualizacyjne

Pomocnicze urządzenia wizualizacyjne mogą poprawić kontrast między zmianą a sąsiadującą zdrową tkanką jamy ustnej. Zespół OCPP BC stosuje obecnie 2 podejścia do wizualizacji uszkodzeń: ocenę retencji toluidyną niebieską, a ostatnio także bezpośrednią wizualizację fluorescencji. Ta ostatnia technika polega na optyce tkankowej do oceny zmian w błonie śluzowej za pomocą prostego podręcznego urządzenia. W przeciwieństwie do toluidyny niebieskiej (która barwi składniki nukleofilowe tkanki, przede wszystkim DNA), wizualizacja fluorescencji tkanek wykrywa złożoną interakcję zmiany struktury tkanki i biochemii, która została powiązana z przednowotworową chorobą i rakiem w kilku miejscach. Zespół kliniczny BC OCPP rutynowo stosuje te podejścia w tandemie w swoich powiązanych ośrodkach referencyjnych. Należy również brać pod uwagę opinię publiczną.

Chociaż barwnik toluidyny niebieskiej ma ustaloną zasadność w wykrywaniu raka jamy ustnej, jego wartość w identyfikowaniu przednowotworowych zmian jest gorzej zdefiniowana. W klinikach BC OCPP, praktycznie wszystkie przednowotworowe zmiany w jamie ustnej z dysplazją wysokiego stopnia (ciężka dysplazja, miejscowy rak) wykazują pozytywne zatrzymanie plam. Równie ważne dane z trwającego badania podłużnego wykazują silną korelację między zatrzymaniem plamy przez leukoplakię a obecnością klonów molekularnych związanych z wysokim ryzykiem zachorowania na raka. Przebarwienie ustnej zmiany przednowotworowej wiąże się z 6-krotnym wzrostem ryzyka zmiany patologicznej na raka.⁶



Rycina 5: Wizualizacja rozproszonej, sferoidalnej erytroleukoplakii w prawej bocznej części języka u 52-letniego byłego palacza. (a) Strzałka wskazuje klinicznie nieodróżniony obszar po tylnej stronie brodawki. (b) Bezpośrednia wizualizacja fluorescencji (ciemnobrązowy obszar w normalnym zielonym tle autofluorescencji) pokazuje szerszy obszar zmian. (c) Toluidyna niebieska określa niedookreślony obszar oprócz tylnej powierzchni guzowatej. (d) Histologiczne przygotowanie próbki biopsyjnej z obszaru zaznaczonego strzałką ujawnia dysplazję umiarkowaną do ciężkiej. (e) Analiza mikrosatelitarna wskazuje na wysoce niebezpieczny wzór zmian w obrębie obszaru biopsji.

Optyka tkankowa wykorzystująca bezpośrednią wizualizację fluorescencyjną ujawnia cenne dodatkowe informacje. Wizualizacja fluorescencyjna wykrywa praktycznie wszystkie przednowotworowe zmiany i nowotwory o wysokim stopniu złośliwości jamy ustnej i może odgrywać kluczową rolę w wyznaczaniu marginesów chirurgicznych i obserwacji po leczeniu.⁷⁻⁹

Rycina 5: ilustruje potencjalną wartość łączenia tych podejść w celu wizualizacji zmian w jamie ustnej. Same techniki nie są diagnostyczne; jednak w klinikach powiązanych z OCPP BC wykazano, że poprawiają one charakterystykę uszkodzenia, identyfikują satelitarne lub klinicznie nielepiące miejsca uszkodzeń i pomagają w wyborze miejsca i czasu biopsji. Te techniki są komplementarne i nie zastępują obszernej historii i tradycyjnego wizualnego i manualnego badania głowy, szyi i jamy ustnej. Dobra ocena kliniczna pozostaje kluczowa we wszystkich okolicznościach.^{10, 11}

Diagnostyczna biopsja do ostatecznej diagnozy

Kiedy stomatolog skończy zbierać dane o szczegółowej historii i kompleksowym badaniu klinicznym, osoba ta będzie musiała zdecydować, które zmiany błony śluzowej mogą być odpowiednio monitorowane i które wymagają biopsji. Zrobimy naszym pacjentom ogromną krzywdę i niepotrzebnie obciążamy system opieki zdrowotnej, jeśli zlecamy biopsję każdej zaobserwowanej nieprawidłowości śluzówki.

Jeśli podczas badania przesiewowego podejrzane uszkodzenie błony śluzowej utrzymuje się dłużej niż 3 tygodnie po usunięciu miejscowych czynników, takich jak uraz, zakażenie lub stan zapalny, biopsja diagnostyczna lub skierowanie do opieki zdrowotnej. Zaleca się ocenienie oraz wyleczenie przednowotworowych lub potencjalnie złośliwych zmian. Biopsja tkankowa pozostaje złotym środkiem w diagnozowaniu przedzłośliwych zmian lub raka jamy ustnej. Starannie wyselekcjonowana, wykonana i zinterpretowana biopsja ma kluczowe znaczenie w postawieniu dokładnej diagnozy. Dodatkowe informacje na temat procedury biopsji i interpretacji wyników są dostępne w tym specjalnym wydaniu.¹²

Odpowiednie decyzje dotyczące zarządzania są podejmowane za pomocą opisanego podejścia do oceny jakiegokolwiek zmiany błony śluzowej. Ostateczna diagnoza to opinia oparta na krytycznej analizie wszystkich istotnych uzyskanych informacji. Gdy lekarz dojdzie do tego wniosku, można podjąć decyzję o optymalnej opiece nad pacjentem.

Podejście

W niniejszym artykule opisujemy metodyczne podejście do oceny warunków śluzówki jamy ustnej, które prawdopodobnie są przednowotworowe lub wczesnymi nowotworami. To podejście zostało ujednolicone we wszystkich klinikach powiązanych z OCPP. Członkowie spotykają się regularnie, aby wymieniać pomysły, aktualizować protokoły, rozwiązywać problemy i dyskutować o nowych programach. Praca zespołowa, w tym integracja różnych dyscyplin i instytutów, ma kluczowe znaczenie w ewolucji programu badań przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej. Zapewnia bezproblemowe zarządzanie pacjentem od najłagodniejszej zmiany przednowotworowej do złośliwości. Mamy nadzieję, że rozważysz nasze zasoby i podejście, a następnie dostosujesz je do swojej praktyki. Razem możemy coś zmienić!

AUTORZY

Podziękowania: Autorzy pragną podziękować następującym osobom za ich długoterminowe wsparcie dla zespołu OCPP BC: Pani Alisa Kami, Dr. Pam Gardner, Dr. Chris Zed, Pani Denise Laronde, dyplomowani asystenci stomatologiczni BC Cancer Agency i, co najważniejsze, cenionych pacjentów, którzy uczestniczą w programie klinicznym.

Dr Williams jest specjalistą medycyny jamy ustnej i profesorem klinicznym, stomatologiem, University of British Columbia i liderem w dziedzinie ustnej medycyny na potrzeby programu profilaktyki raka jamy ustnej BC i działem onkologii ustnej, BC Cancer Agency / Cancer Research Center, Vancouver, Kolumbia Brytyjska.

Dr Poh jest patologiem i asystentem stomatologii, stomatologiem, University of British Columbia, patologiem jamy ustnej w BC Oral Biopsy Service oraz liderem w zakresie profilaktyki raka jamy ustnej BC, BC Cancer Agency / Cancer Research Center, Vancouver, Kolumbia Brytyjska.

Dr Hovan jest specjalistą medycyny jamy ustnej, asystentem klinicznym, stomatologiem, University of British Columbia i przewodniczącym lokalnej kliniki, dziekanem Wydziału Usnjej Onkologii BC Cancer Agency, Vancouver, Kolumbia Brytyjska.

Dr Ng jest specjalistą w dziedzinie medycyny jamy ustnej / patologii i asystentem klinicznym, stomatologiem, University of British Columbia i dyrektorem opieki stomatologicznej w Vancouver General Hospital, Vancouver, Kolumbia Brytyjska.

Korespondencja do: Dr P. Michele Williams, Wydział Onkologii Jamy Ustnej, BC Cancer Agency, 600 West 10th Ave., Vancouver BC V5Z 4E6

Autorzy nie mają zadeklarowanych interesów finansowych.

Niniejszy artykuł został sprawdzony przez recenzentów.

Odniesienia

1. Laronde DM, Hislop TG, Elwood JM, Rosin MP. Oral cancer: just the facts. *J Can Dent Assoc* 2008; 74(3):269–72.
2. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Allergic mucosal reactions to systemic drug administration. In: Oral and maxillofacial pathology. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 300–2.
3. Poh CF, Williams PM, Zhang L, Rosin MP. Heads up! A call for dentists to screen for oral cancer. *J Can Dent Assoc* 2006; 72(5):413–6.
4. Axell T, Pindborg JJ, Smith CJ, Waal van der I. Oral white lesion with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18–21 1994. International Collaborative Group on Oral White Lesions. *J Oral Pathol Med* 1986; 25(2):49–54.
5. Lesion-tracking sheet. Vancouver: BC Cancer Agency; 2008. Available: www.orcanet.ca/clinical (click Clinical Services, then Downloadable Forms).
6. Zhang L, Williams M, Poh CF, Laronde D, Epstein JB, Durham S, and others. Toluidine blue staining identifies high-risk primary oral premalignant lesions with poor outcome. *Cancer Res* 2005; 65(17):8017–21.
7. Lane PM, Gilhuly T, Whitehead PD, Zeng H, Poh CF, Ng S, and others. Simple device for the direct visualization of oral-cavity tissue fluorescence. *J Biomed Optics* 2006; 11(2):024006.
8. Poh CF, Zhang L, Anderson DW, Durham JS, Williams PM, Priddy RW, and others. Fluorescence visualization detection of field alterations in tumor margins of oral cancer patients. *Clin Cancer Res* 2006; 15(22):6716–22.
9. Poh CF, Ng SP, Williams PM, Zhang L, Laronde DM, Lane P, and others. Direct fluorescence visualization of clinically occult high-risk oral premalignant disease using a simple hand-held device. *Head Neck* 2007; 29(1):71–6.
10. Rosin MP, Poh CF, Elwood JM, Williams PM, Gallagher R, MacAulay C, and others. New hope for an oral cancer solution: together we can make a difference. *J Can Dent Assoc* 2008; 74(3):261–6.
11. The Early Detection of Oral Cancer Working Group. Guideline for the early detection of oral cancer in British Columbia 2008. BC Oral Cancer Prevention Program of the BC Cancer Agency. March 2008. Available: www.cdsbc.org/pdf/OC_Guideline_Final_2008.pdf.
12. Poh CF, Ng S, Berean KW, Williams PM, Rosin MP, Zhang L. Biopsy and histopathologic diagnosis of oral premalignant and malignant lesions. *J Can Dent Assoc* 2008; 74(3):283–8.