



NEOPLASIE

Utilizzo del test VELscope nella valutazione delle lesioni oncologicamente sospette della mucosa orale

Role of VELscope test in the assessment of oral mucosal lesions suspected to be oncologically relevant

M. Ardore, G. Tempia Valenta, M. Pentenero*, S. Gandolfo

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Sezione di Medicina e Oncologia Orale, Università degli Studi di Torino, Azienda Ospedaliera Universitaria San Luigi Gonzaga di Orbassano, SCU Odontostomatologia, Servizio di Medicina e Oncologia Orale

Ricevuto il
2 febbraio 2012
Accettato il
9 maggio 2012
Disponibile online
23 giugno 2012

*Autore di riferimento:
Monica Pentenero
monica.pentenero@unito.it

Riassunto

Obiettivi. Analizzare i parametri di attendibilità diagnostica del test VELscope in lesioni oncologicamente sospette della mucosa orale.

Materiali e metodi. In base all'esame obiettivo sono state selezionate lesioni con caratteristiche cliniche sospette per alterazioni oncologiche. Dopo un'analisi della perdita di fluorescenza mediante test VELscope, le lesioni sono state sottoposte a biopsia per valutare la presenza di displasia o carcinoma.

Risultati. Nelle 66 lesioni studiate, il test VELscope ha mostrato nei confronti della presenza di displasia/carcinoma: sensibilità 87,1%; specificità 20%; valore predittivo positivo 49,1%; valore predittivo negativo 63,6%; accuratezza 51,5%.

Conclusioni. I bassi valori di specificità e accuratezza sono tali per cui in ambito specialistico l'utilizzo del test VELscope non pare essere un valido ausilio diagnostico in lesioni oncologicamente sospette.

Parole chiave: • Autofluorescenza • Carcinoma orale • Diagnosi precoce • Disordine orale potenzialmente maligno • Test VELscope

Abstract

Objectives. To assess the reliability of the VELscope test in oral mucosal lesions suspected to be oncologically relevant.

Materials and methods. Oral lesions suggestive for oncologically relevant alterations were selected on the basis of a conventional oral examination. After the VELscope test to assess the loss of fluorescence, the lesions underwent incisional biopsy to assess the presence of dysplasia or carcinoma.

Results. Data from 66 lesions revealed that the VELscope test had sensitivity 87.1%, specificity 20%, positive predictive value 49.1%, negative predictive value 63.6%, and accuracy 51.5% in the detection of dysplasia/carcinoma.

Conclusions. The low specificity and accuracy values do not support the use of the VELscope test in an oral medicine center for the diagnosis of lesions suspected to be oncologically relevant.

Key words: • Autofluorescence • Oral carcinoma • Early diagnosis • Oral potentially malignant disorders • VELscope test

1. Introduzione

La diagnosi precoce è un obiettivo primario che coinvolge tutti gli operatori sanitari del settore, odontoiatri e igienisti. Finora l'intercettazione delle lesioni della

mucosa orale si è basata essenzialmente sull'esame obiettivo, ovvero sulla semplice osservazione dei classici aspetti clinici delle lesioni elementari della mucosa (macchia, placca, erosione, ulcera, lesione verrucosa). Una metanalisi del

2004 ha mostrato che l'esame obiettivo ha, nei confronti delle lesioni pretumorali e tumorali della mucosa orale, una sensibilità dell'85% e una specificità del 97% [1]. Tuttavia la letteratura sottolinea alcuni limiti dell'esame obiettivo [2].

Innanzitutto, la prevalenza di generiche lesioni della mucosa nella popolazione è relativamente alta (5-25%) [2,3] e il solo esame obiettivo non è in grado di distinguere con certezza le lesioni d'interesse oncologico da quelle benigne. In secondo luogo, solo alcune delle lesioni precancerose andranno incontro a trasformazione maligna e l'esame obiettivo non è in grado di differenziarle. Infine, è stato riportato come possano essere presenti alterazioni istologiche oncologicamente rilevanti anche a fronte di un aspetto clinico del tutto normale.

Al fine di ridurre tali limiti è stato proposto l'utilizzo di vari ausili diagnostici da affiancare all'esame obiettivo. In particolare in ambito non specialistico, quando si deve intercettare un'alterazione, sarebbe utile poter efficacemente escludere i falsi negativi (avere, cioè, un'elevata sensibilità); per contro in ambito specialistico, al momento di confermare la diagnosi, è più importante poter efficacemente escludere i falsi positivi (avere, cioè, un'elevata specificità). In tale contesto si colloca l'ideazione di un'apparecchiatura (VELscope, Visually Enhanced Lesion Scope; LED Dental Inc, White Rock, British Columbia, Canada) basata sulla valutazione dell'autofluorescenza tessutale [4,5].

Il VELscope permette di illuminare la mucosa con una lunghezza d'onda (400-460 nm) in grado di eccitare i fluorofori dei tessuti, in particolare la flavina-adenina-dinucleotide (FAD). I fluorofori sono importanti indicatori dell'attività metabolica del tessuto; quando il metabolismo è attivato, vi è uno spostamento verso le forme ossidate a cui è correlata la mancanza di fluorescenza dei tessuti.

Il tessuto sano risponde all'illuminazione del VELscope emettendo una fluorescenza di colore verde, mentre i tessuti

tumorali perdono tale capacità e risultano pertanto scuri; infatti, la presenza di malattia modifica la concentrazione dei fluorofori, la diffusione della luce all'interno del tessuto e le proprietà di assorbimento della luce.

Il test VELscope può dare esito positivo (perdita di fluorescenza) anche in alcune condizioni fisiologiche quali la presenza di melanosomi o un aumento della vascolarizzazione, sia essa di natura malformativa o flogistica [6].

L'apparecchiatura è stata ideata per essere un ausilio diagnostico rivolto principalmente agli operatori che non abbiano una competenza specifica in Medicina Orale, tuttavia mancano ancora solide evidenze che ne supportino l'utilizzo di routine durante la visita dei pazienti. I maggiori problemi derivano da una bassa specificità [4,7-10] ed è stato riportato come possa fallire nell'intercettare il carcinoma orale fin nel 99% dei casi [11]. Parallelamente, è possibile valutarne l'utilità in pazienti afferenti un centro di riferimento di Medicina Orale, dov'è presente una maggiore prevalenza di malattia.

Il presente studio analizza la validità diagnostica del test VELscope nell'ambito di un centro di riferimento di Medicina e Oncologia Orale.

Gli autori dichiarano che lo studio presentato è stato realizzato in accordo con gli standard etici stabiliti nella Dichiarazione di Helsinki, e che il consenso informato è stato ottenuto da tutti i partecipanti prima del loro arruolamento allo studio.

2. Materiali e metodi

È stato effettuato uno studio prospettico presso il Servizio di Medicina e Oncologia

Orale della SCU di Odontostomatologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria San Luigi Gonzaga di Orbassano (Torino). Sono state arruolate nello studio in maniera consecutiva tutte le lesioni che all'esame obiettivo tradizionale effettuato con luce incandescente (COE) risultavano essere sospette e, pertanto, meritevoli di un ulteriore accertamento biptico (Classe I secondo Sciubba) [12]. Sono state quindi selezionate lesioni la cui diagnosi clinica effettuata in ambito specialistico era compatibile con lesioni precancerose (leucoplachia omogenea e non omogenea, eritroplachia) o tumorali. Pazienti portatori di lichen planus orale sono stati selezionati solo se l'aspetto clinico delle lesioni suggeriva la trasformazione maligna.

Di ciascun paziente sono stati registrati i dati relativi a età, sesso, sede, aspetto clinico e colore della lesione.

Le lesioni sono state inizialmente valutate tramite il COE con l'ausilio di due specchietti odontoiatrici e di garza. Successivamente la stanza è stata oscurata e le lesioni sono state riesaminate utilizzando l'apparecchiatura VELscope secondo quanto riportato nelle istruzioni per l'uso. Il test è considerato negativo quando la mucosa appare di colore verde brillante e positivo quando si osserva una perdita di fluorescenza, mostrando una mucosa di colore scuro (figg. 1-3a,b).

Tutte le lesioni sono state analizzate dallo stesso operatore assegnando un punteggio per il test VELscope (++, +, -). Ai fini delle valutazioni successive, il test VELscope è stato considerato fortemente positivo per valutazioni ++ e genericamente positivo per le valutazioni ++ o +. È stato inoltre registrato se la visualizzazione della lesione mediante VELscope

Fig. 1a



Fig. 1b

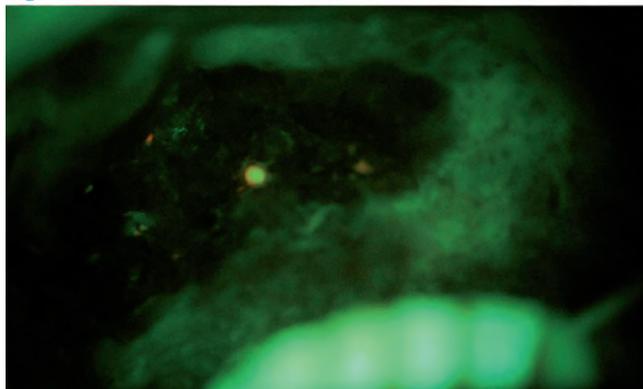


Fig. 1 Lesione di colore rosso del palato: (a) positiva al test VELscope; (b) con diagnosi istologica di carcinoma (vero positivo)

Fig. 2a



Fig. 2b



Fig. 2 Lesione di colore bianco della pelvi linguale: (a) negativa al test VELscope; (b) con diagnosi istologica di assenza di displasia (vero negativo)

Fig. 3a



Fig. 3b

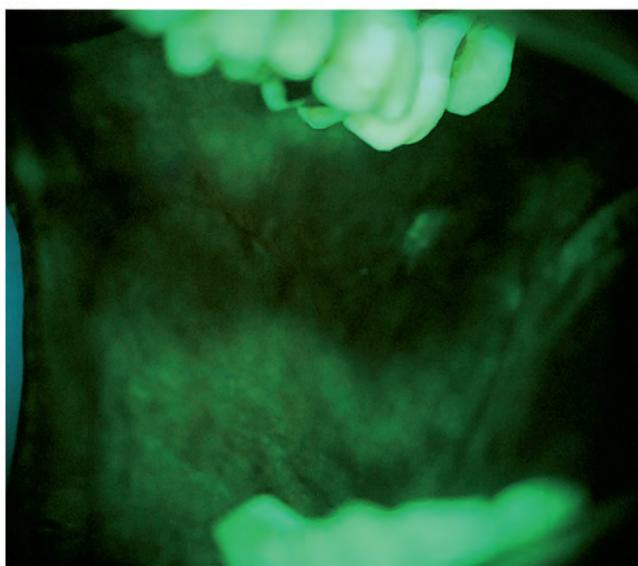


Fig. 3 Lesione disomogenea della mucosa geniena: (a) positiva al test VELscope; (b) con diagnosi istologica di assenza di displasia (falso positivo)

migliorasse la nitidezza dei margini [5], se facesse variare le dimensioni dell'area, aumentandola o riducendola, e se portasse all'identificazione di aree positive a fronte di un esame COE che non mostrava la presenza di alterazioni visibili. Ogni lesione è stata quindi sottoposta a biopsia; in caso di lesioni multiple, ciascuna di esse è stata sottoposta a prelievo. I prelievi sono stati fissati in formalina e successivamente inclusi in paraffina e colorati con ematossilina-eosina per le routinarie valutazioni morfologiche. Tutti i preparati istologici sono stati valutati dallo stesso operatore secondo i criteri riconosciuti dalla World Health Organization [13] e in cieco rispetto al risultato del test VELscope. Ai fini delle successive analisi statistiche, la diagnosi istologica è stata considerata positiva in caso di presenza di carcinoma o displasia, a prescindere dal grado.

2.1. Analisi statistica

Utilizzando i dati del COE come standard di riferimento, sono state valutate le variazioni legate all'utilizzo del VELscope relativamente alla nitidezza dei margini delle lesioni e alla loro dimensione utilizzando una scala Likert a tre livelli (peggiorato/diminuito, invariato, migliorato/aumentato). L'impiego di tabelle di contingenza 2 x 2 ha permesso di confrontare la positività della diagnosi istologica con la positività al test VELscope (test del χ^2) e di calcolarne i parametri di attendibilità diagnostica: sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo, accuratezza. Inoltre la positività al test VELscope è stata confrontata con le caratteristiche cliniche delle lesioni (lesione elementare, colore e sede).

Le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il software SPSS 18.0 Statistical Package (SPSS Inc, Chicago, Illinois).

3. Risultati

I criteri di inclusione hanno portato a selezionare 66 lesioni, rappresentative di tutte le possibili variabili cliniche in quanto a lesione elementare, colore e sede. In base all'aspetto clinico il sospetto diagnostico è stato di displasia/carcinoma in 31/66 lesioni (47%), mentre le restanti 35/66 (53%) hanno portato a una diagnosi clinica di precancerosi verosimilmente senza displasia.

Le valutazioni del test VELscope hanno fornito esito fortemente positivo in 21 lesioni (32%), positivo in 34 (51%) e negativo in 11 (17%). La presenza di un test VELscope genericamente positivo (++/+) non è risultata essere correlata all'aspetto clinico della lesione, mentre le lesioni bianche sono risultate più spesso negative al test ($p = 0,005$); si è dedotto, pertanto, che più le lesioni presentano una componente rossa, più è probabile che ottengano una positività all'esame. Gli altri parametri clinici, quali il tipo di lesione elementare e la sede, non sono stati invece correlabili alla positività al test VELscope (tab. I).

L'utilizzo di VELscope ha portato a un miglioramento nella definizione dei margini in 19/66 lesioni (29%), mentre le dimensioni sono risultate essere aumentate in 13/66 casi (20%) e diminuite in 28/66 casi (42%).

Il miglioramento della visualizzazione dei margini non è risultato essere maggiore nelle lesioni con diagnosi istologica positiva ($p = 0,391$).

Per quanto riguarda la diversa percezione delle dimensioni delle lesioni, il VELscope non mostra un comportamento significativamente diverso in caso di diagnosi istologica positiva, anche se le dimensioni delle lesioni negative per displasia o carcinoma tendono a essere più spesso ridotte nella visualizzazione VELscope rispetto al COE ($p = 0,068$).

In nessun caso l'utilizzo di VELscope ha segnalato aree di positività a fronte dell'assenza di lesioni osservabili al COE. Per valutare l'attendibilità diagnostica del VELscope sono state considerate sia la forte (++) sia la generica (++/+) positività al test, ottenendo i risultati riportati nelle tabelle II e III.

4. Discussione

Il test VELscope dovrebbe affiancare il COE ed essere di ausilio al clinico nel discriminare lesioni a maggior rischio di diagnosi positiva per displasia o carcinoma. Può pertanto essere ragionevole affermare che, se utilizzato da un odontoiatra generico, potrebbe permettere l'identificazione dei casi che necessitano di un'ulteriore valutazione diagnostica in ambito specialistico, mentre se utilizzato all'interno di un centro di riferimento potrebbe portare a identificare le lesioni che richiedono un accertamento di natura bioptica. Il test si configura quindi, a livello sia specialistico sia non specialistico, come un test di primo livello con cui esaminare la mucosa orale del paziente. Per questo motivo dovrebbe innanzitutto essere un esame fortemente sensibile, in modo da rendere trascurabile il problema dei falsi negativi che comportano una sottostima della patologia. In secondo luogo, dovrebbe essere sufficientemente

Tabella I Caratteristiche cliniche, diagnosi istologica e risultati del test VELscope delle lesioni studiate				
Caratteristiche	Test VELscope			
	N (%)	++/+	-	
Lesione elementare				
Placca/macchia	39 (59%)	30 (77%)	9 (23%)	p=0,208
Erosione/ulcera	20 (30%)	19 (9,5%)	1 (0,5%)	
Lesione verrucosa	7 (11%)	6 (86%)	1 (14%)	
Colore				
Bianco	31 (47%)	21 (68%)	10 (32%)	p=0,005
Disomogeneo	18 (27%)	17 (94%)	1 (6%)	
Rosso	17 (26%)	17 (100%)	0 (0%)	
Sede				
Lingua	29 (44%)	21 (72%)	8 (28%)	p=0,237
Mucose vestibolari	17 (26%)	15 (88%)	2 (12%)	
Palato molle	8 (12%)	8 (100%)	0 (0%)	
Pavimento orale	6 (9%)	6 (100%)	0 (0%)	
Palato duro	3 (5%)	3 (100%)	0 (0%)	
Gengiva	3 (5%)	2 (67%)	1 (33%)	
Diagnosi istologica				
Assenza di displasia	35 (53%)	28 (80%)	7 (20%)	p=0,159
Displasia lieve	7 (11%)	4 (57%)	3 (43%)	
Displasia moderata	2 (3%)	2 (100%)	0 (0%)	
Displasia severa	6 (9%)	6 (100%)	0 (0%)	
Carcinoma	16 (24%)	15 (94%)	1 (6%)	
Diagnosi clinica				
Assenza di displasia	35 (53%)	28 (80%)	7 (20%)	p=0,659
Displasia/carcinoma	31 (47%)	27 (83%)	4 (13%)	

Tabella II Risultati del test VELscope e diagnosi istologica				
Istologia	VELscope ++		VELscope ++/+	
	Positivo (N)	Negativo (N)	Positivo (N)	Negativo (N)
Positiva	15	16	27	4
Negativa	6	29	28	7

specifico, in modo da selezionare solo i casi veramente a rischio in cui sia indicato procedere con un più approfondito livello di diagnosi.

Attualmente le conoscenze di letteratura sull'utilizzo del test VELscope mostrano generalmente una sensibilità molto elevata, mentre i valori di specificità hanno

una maggiore variabilità. Tre studi osservazionali (cross-sectional) hanno riportato una sensibilità tra il 97 e il 100% e una specificità tra l'80 e il 100% [4,14,15]. Per contro Awan et al. [9] hanno osservato una sensibilità elevata, attorno all'85% per displasie ed eritroplachie e leucoplachie a fronte di una specificità decisamente bassa, circa del 20%. Più recentemente due studi hanno riportato bassi valori sia di sensibilità sia di specificità [10,16] in gruppi di studio sia a basso sia a più elevato rischio. Mehrotra et al. [16] hanno riportato una sensibilità del 50% e una specificità del 38,9% in pazienti odontoiatrici a basso di rischio per la presenza di lesioni oncologicamente rilevanti e, analogamente, Farah et al. [10] hanno riscontrato una sensibilità del 30%, una specificità del 63% e un'accuratezza del 55% in pazienti afferenti a un centro di Medicina Orale.

Dal momento che i dati sull'utilizzo del test VELscope, e in particolare sulla sua interpretazione, sono relativamente scarsi in letteratura [17], si è deciso di studiare sia una forte positività (++) , così come indicato dal produttore dell'apparecchiatura, sia una generica positività (+). Com'è intuibile, considerando positivo solo un test VELscope ++ si ottiene una maggiore specificità a scapito della sensibilità, ma in entrambi i casi, fortemente o genericamente positivi, l'accuratezza non raggiunge valori adeguati. I risultati ottenuti nel presente studio hanno mostrato una sensibilità dell'87,1% per un test VELscope genericamente positivo e solo del 48,4% per un test fortemente positivo; entrambi questi valori non possono essere considerati accettabili per un test di primo livello. Inoltre, considerando un test genericamente positivo, la sensibilità

Tabella III Parametri di attendibilità diagnostica del test VELscope

	Test VELscope	
	++	++/+
Sensibilità	48,4%	87,1%
Specificità	82,9%	20,0%
Valore predittivo positivo	71,4%	49,1%
Valore predittivo negativo	64,4%	63,6%
Accuratezza	66,7%	51,5%

scende fino al 20% e ciò equivale a sottoporre inutilmente a biopsia 8 pazienti su 10.

Inoltre, il basso valore predittivo negativo (che poco si modifica in relazione alla definizione di positività del test), fa sì che l'operatore rischi di sottovalutare oltre il 35% delle lesioni sottoposte all'esame.

I dati di questo studio dimostrano che il test VELscope è significativamente influenzato dal colore delle lesioni analizzate. Questo aspetto non è di secondaria importanza: si consideri, infatti, che una componente di colore rosso è spesso presente in lesioni di natura benigna infiammatoria e può comportare falsi positivi. Per contro, lesioni di natura oncologica con una forte componente cheratosica, che si esplica in un colore bianco, possono risultare negative al test. Infine, non è possibile sostenere la validità di un test diagnostico che, avendo un'accuratezza vicina al 50%, ponga il clinico nella situazione di prendere una decisione in base alle stesse probabilità associate al lancio di una moneta. Pertanto, il presente studio pare essere in accordo con i più recenti dati di letteratura secondo i quali esistono forti riserve nel supportare l'utilizzo del test VELscope nella valutazione di lesioni oncologicamente sospette.

È stato inoltre riportato come il VELscope possa aiutare a definire con maggiore

accuratezza i margini di una lesione o a identificare aree generalmente più ampie non visibili al COE [10,14]. Tuttavia, il miglioramento nella definizione dei margini è stato osservato in meno di 1/3 dei casi, né tale ausilio è stato significativamente maggiore nelle lesioni con diagnosi positiva. Analogamente, meno di 1/5 delle lesioni ha mostrato un aumento delle dimensioni rispetto al COE e anche in questo caso l'aiuto del VELscope non è stato maggiore in presenza di alterazioni istologiche. Non di meno, è doveroso osservare come non sia stato possibile valutare in maniera approfondita il ruolo del VELscope nella definizione dell'area delle lesioni, dal momento che non tutte sono state successivamente asportate. Infine, alcuni autori sottolineano la capacità del test VELscope di intercettare aree di mucosa che, pur essendo clinicamente normali al COE, hanno poi mostrato alterazioni istologiche significative [5,10,18]. Nel presente studio, peraltro condotto in pazienti portatori di lesioni oncologicamente rilevanti e pertanto a maggior rischio, il test VELscope non ha identificato alcuna area positiva al di fuori delle lesioni già precedentemente riconosciute al COE, né ha indotto l'operatore a modificare la scelta della sede del prelievo biotico.

Indagare i parametri di attendibilità diagnostica del test VELscope in un gruppo

di studio proveniente da un centro di riferimento, in cui la prevalenza di malattia è molto più alta che nella popolazione generale, implica alcune valutazioni inerenti i valori predittivi. Bisogna infatti aspettarsi un valore predittivo positivo del test più elevato di quello che potrebbe avere se utilizzato in una popolazione con prevalenza di malattia più bassa e, analogamente, un valore predittivo negativo maggiore rispetto alla popolazione normale.

Sarebbe altresì di interesse valutare i parametri di attendibilità diagnostica del test VELscope integrando la presente casistica con soggetti sani e portatori di lesioni benigne.

5. Conclusioni

Le conoscenze attuali non consentono di sostenere l'utilizzo del test VELscope come ausilio al COE. Inoltre, dal momento che non è sufficientemente in grado di distinguere le lesioni infiammatorie o traumatiche dalle lesioni oncologicamente rilevanti, questo test richiede una specifica competenza nell'interpretazione dei risultati [10,15,16]; pertanto il suo impiego da parte di operatori privi di una specifica formazione risulta a maggior ragione discutibile.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non aver nessun conflitto di interessi.

Finanziamento allo studio

Il presente studio è stato finanziato dalla Regione Piemonte nell'ambito dei progetti "Ricerca Sanitaria Finalizzata" anno 2008. Lo sponsor non è coinvolto in alcun

modo nella stesura del report e nella decisione di inviare il manoscritto per la pubblicazione.

Bibliografia

1. Downer MC, Moles DR, Palmer S, Speight PM. A systematic review of test performance in screening for oral cancer and precancer. *Oral Oncol* 2004;40(3):264–73.
2. Lingen MW, Kalmar JR, Karrison T, Speight PM. Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer. *Oral Oncol* 2008;44(1):10–22.
3. Pentenero M, Broccoletti R, Carbone M, Conrotto D, Gandolfo S. The prevalence of oral mucosal lesions in adults from the Turin area. *Oral Dis* 2008;14(4):356–66.
4. Lane PM, Gilhuly T, Whitehead P, Zeng H, Poh CF, Ng S, et al. Simple device for the direct visualization of oral-cavity tissue fluorescence. *J Biomed Opt* 2006;11(2):024006.
5. Poh CF, Ng SP, Williams PM, Zhang L, Laronde DM, Lane P, et al. Direct fluorescence visualization of clinically occult high-risk oral premalignant disease using a simple hand-held device. *Head Neck* 2007;29(1):71–6.
6. Huber MA. Assessment of the VELscope as an adjunctive examination tool. *Tex Dent J* 2009;126(6):528–35.
7. Moro A, Di Nardo F, Boniello R, Marianetti TM, Cervelli D, Gasparini G, et al. Autofluorescence and early detection of mucosal lesions in patients at risk for oral cancer. *J Craniofac Surg* 2010;21(6):1899–903.
8. 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(6):975–82.
9. Awan KH, Morgan PR, Warnakulasuriya S. Evaluation of an autofluorescence based imaging system (VELscope™) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. *Oral Oncol* 2011;47(4):274–7.
10. Farah CS, McIntosh L, Georgiou A, McCullough MJ. Efficacy of tissue autofluorescence imaging (VELscope) in the visualization of oral mucosal lesions. *Head Neck* 2011;4. doi: 10.1002/hed.21834.
11. Balevi B. Assessing the usefulness of three adjunctive diagnostic devices for oral cancer screening: a probabilistic approach. *Community Dent Oral Epidemiol* 2011;39(2):171–6.
12. Sciubba JJ. Improving detection of precancerous and cancerous oral lesions. Computer-assisted analysis of the oral brush biopsy. *US Collaborative OralCDx Study Group. J Am Dent Assoc* 1999;130(10):1445–57.
13. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (editors.). *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press, 2005.
14. Poh CF, Zhang L, Anderson DW, Durham JS, Williams PM, Priddy RW, et al. Fluorescence visualization detection of field alterations in tumor margins of oral cancer patients. *Clin Cancer Res* 2006;12(22):6716–22.
15. 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(5):568–77.
16. Mehrotra R, Singh M, Thomas S, Nair P, Pandya S, Nigam NS, et al. 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(2):151–6.
17. 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(7):603–6.
18. Kois JC, Truelove E. Detecting oral cancer: a new technique and case reports. *Dent Today* 2006;25(10):94. 96–7.