

Ağız kanserlerinin erken tanısında ışık esaslı sistemlerin kullanımı

Dr. Betül İLHAN*,
Prof. Dr. Hülya ÇANKAYA*,
Prof. Dr. Pelin GÜNERİ*

*Ege Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi,
Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı

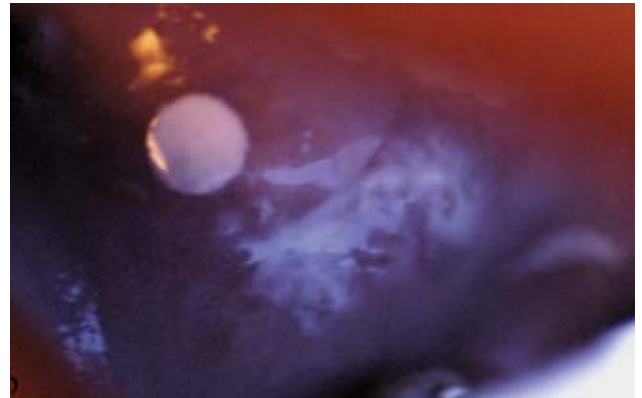
Ağız boşluğu ve farenkste en sık karşılaşılan malignansi, her yıl yaklaşık 350,000 kişide belirlenen ve dünyada 68,000 kişinin ölümüne neden olan (1) skuamöz hücreli karsinomadır (2,3). Oral skuamöz hücreli karsinoma lezyonları klinik olarak kırmızı, beyaz veya kırmızı-beyaz karışımı lezyonlar ya da ülserasyonu olan/olmayan şişlikler olarak izlenirler (2,3,4). Bununla birlikte, bu kanser lezyonlarının bazıları ve malignansi riski taşıyan premalign epitelyal lezyonlar klinik olarak çok masum görünümde de olabilirler (5-7). Ağız boşluğu inspeksiyonla ve palpasyonla kolayca muayene edilebilmesine rağmen, asemptomatik kanser lezyonları ve premalign epitelyal lezyonlar hastalık ilerleyip, çevre dokulara veya lenf düğümlerine yayılıncaya dek tanılanamayabilir. Bu durum, hastalığın prognozunu olumsuz olarak etkilemekle

kalmayıp, tedavi komplikasyonlarının ve masrafının da artmasına neden olmaktadır (8-11). Bu yüzden ağız kanserlerinin ve premalign epitelyal lezyonların erken evrede tanılanması yaşamsal önem taşımaktadır (4,12).

Oral neoplazi gelişimi sırasında dokunun optik özelliklerini doğrudan etkileyen değişkenlerden olan florofor konsantrasyonunda, stroma içerisinde floresan kollagen çapraz-bağlarda, doku yayılımı, hemoglobin absorpsiyonunda ve doku kalınlığında bir dizi anormal metabolik veya yapısal değişiklikler meydana gelmektedir (13,14). Bu nedenle, dokulardaki patolojik değişikliklerin saptanmasında dokunun floresans özelliklerini değerlendiren tanısız yöntemler geliştirilmiştir (15). Işık esaslı tanı sistemleri şüpheli mukozal dokunun değişik formlarda ışık veya enerjiye ma-



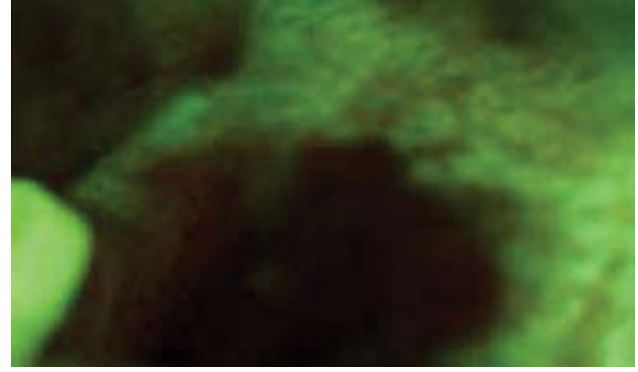
Resim 1a: Dil lateralinde gözlenen skuamöz hücreli karsinoma.



Resim 1b: Vizilite ile değerlendirildiğinde aynı lezyonun görüntüsü.



Resim 2: Mukozal anomalilerin tespitinde VELscope'un kullanımı



Resim 3: Bir lezyonun mikrometrik-ölçekli rezolüsyonda milimetrik penetrasyon gerçekleştiren optik koherans tomografik görüntüsü.

ruz kaldığında farklı absorban (soğurum) ve reflektans (yansıma) profili sergileyebileceği kuramına dayanmaktadır (16,17,18). Kimi araştırmacılar displazik ve kanserli dokularda ışığın mavi-yeşil yoğunluğunda giderek artan düzeyde bir azalma meydana geldiğini bildirmişler (13,18-21) ve dokudaki floresans kaybının oral mukozanın heterozigot* özelliğinin kaybı ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (20,21). Sağlıklı oral mukoza ile karşılaştırıldığında displazik lezyonların ışığa duyarlı bileşenlerinin içeriğinde çok düşük düzeyde değişikliklerin meydana geldiği (15) ve bu nedenle displazik lezyonların malign lezyonlardan (13) ya da enflamatuvar alanlardan (14) ayırt edilmesinin çok zor olduğu bildirilmektedir.

Dış hekimliği teknolojisinde oral kanserin klinik tanısında ışık kullanan çok sayıda sistem bulunmaktadır. Bunlardan birisi olan ViziLite® sistemi (Zila Pharmaceuticals, Phoenix, AZ, ABD) dokuların ışığı yansıtma (refraktif) özelliğinden yararlanarak baş-boyun bölgesinde kanser lezyonlarının erken tanısında kullanılan ve Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration) tarafından kullanımı onaylanmış ilk sistemdir. Kit içerisinde %1'lik asetik asit solüsyonu, ışık yayan bir kapsül ve toluidin mavisi asetik asit pamukları bulunmaktadır (3,22). Asetik asit solüsyonu, ağız içindeki debrisin uzaklaştırılmasını ve hücrelerin dehidrate olarak ışığı daha iyi yansıtmasını sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Dış kısmı bükülebilir plastikten, iç kısmı ise kırılabilir kü-

çük cam bir şişeden oluşan ViziLite kapsülü cihazın aktive edilmesi amacıyla bükülür ve içerideki cam şişe kırılarak her iki solüsyonun birbirine karışması sağlanır. Bu şekilde oluşan kimyasal reaksiyon (kemilüminesans) sonucunda dalga boyu 430-580 nm olan mavimsi-beyaz bir ışık meydana gelmektedir (22). Lezyon boş bir ortamda, yaklaşık 10 dakika boyunca etkisini sürdüren bu kuvvetli mavimsi-beyaz kemolüminesans ışıkla değerlendirilir. Normal ve sağlıklı hücreler bu ışığı emerler ve mavimsi renkte gözlenirler; ancak hücre içindeki çekirdek/sitoplazma oranı yüksek olan anormal hücreler ile aşırı keratinizasyon veya parakeratinizasyon gösteren ya da yoğun enflamatuvar içeriğe sahip epitel dokusu lezyon sınırlarını belirginleştiren, asetobeyaz görünümlü ve parlak bir ışık yansıtırlar (11,12,22-25).

Oral mukozal anomalilerin belirlenmesinde ViziLite sisteminin etkinliğini değerlendiren çalışmalar, farklı sonuçlar sergilemektedir (11,12,22-25). Bazı araştırmacılar, lezyonun sınırlarının parlak ve belirgin hale gelmesi nedeniyle (8,16,26). ViziLite kullanımının klinisyenlerin beyaz ve beyaz-kırmızı lezyonların tanısındaki etkinliğini arttırdığını bildirmişlerdir (3,10,12,24,27) (Resim 1 a,b). Diğer çalışmalarda ise malign, benign ve enflamatuvar oral lezyonların ayırımında sistemin etkinliğinin yetersiz olduğu gösterilmiştir (2,11,16,17,25) Cihazın özgünlük (spesifite) değerinin düşük ve hatalı pozitif oranının yüksek olması, biyopsi gerektirme-

yen olgularda bile biyopsi yapılmasına yol açabilmektedir (3,17,22).

Hatalı negatif oranını artırmadan hatalı pozitif olgu sayısının azaltılması amacıyla ViziLite'in toluidin mavisi ile birlikte kullanılması önerilmiştir (ViziLite Plus) (8). Yüksek risk taşıyan bir hasta popülasyonu üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada Epstein ve ark. (8) ViziLite Plus kullanımıyla oral beyaz lezyonların parlaklaştığını ve kenarlarının daha belirginleştirdiğini belirtmişlerdir. Araştırmacılar, bu özellikler nedeniyle displazi ve karsinom olgularının tümünün tespit edildiğini ve hatalı negatif oranının azaldığını göstermişlerdir (8).

ViziLite gibi Microlux Diagnostic Light (Microlux/DL, AdDent, Danbury, Conn., ABD) da prekanseröz oral mukozal anomalilerin tanısında refraktif ışık teknolojisini kullanan ve fiberoptik ışık kaynağına sahip olan bir cihazdır. Konvansiyonel oral mukoza muayenesine yardımcı olduğu öne sürülen bu sistemin, asetik asit solüsyonuyla çalkalama işlemini takiben kullanıldığı bir çalışmada Microlux DL'nin oral beyaz lezyonların saptanabilirliğini arttırdığı, ancak enflamatuvar, benign ve malign lezyonlar arasında ayırım yapamadığı bildirilmektedir (28). OraSceptic DK (Orasceptic, Kerr Co., Middleton, Wis., ABD) Microlux'e benzer, pille çalışan ve LED ışık kaynağı olan bir üründür ve ViziLite ile benzer dalga boyunda ışık üretmektedir. Bu cihazların kullanım etkinliklerini değerlendiren çalışmaların az sayı-

da olması nedeniyle, eldeki veriler henüz yetersiz kalmaktadır (17).

VELscope (The Visually Enhanced Lesion Scope) (LED Dental, White Rock, British Columbia, Kanada) daha önce söz edilen sistemlerden farklı olarak, oral mukozanın floresans özelliklerini kullanan, taşınabilir bir cihazdır. Tanısal bir ürün olmamasına rağmen, konvansiyonel oral ve baş-boyun muayenesiyle birlikte kullanıldığında mukozal anomalilerin normal ışıkta gözle görülebilir hale gelmeden önce erken belirlenmesine yardımcı olduğu öne sürülmektedir (20,21,29,30). VELscope el aleti epitel yüzeyi, bazal membran ve stroma içerisindeki doğal floroforları uyaran mavi bir ışık yayarak floresansa neden olmaktadır (Resim 2) (20,21,29,30). Bu şekilde, klinik bulgular meydana gelmeden önceki erken patolojik safhalarda oluşan biyokimyasal değişiklikler saptanabilmektedir (29). VELscope'un klinik öneminin değerlendirildiği çalışma sayısı sınırlı olmakla birlikte, bu yöndeki araştırmalar devam etmektedir. Huff ve ark. parlak ışık ile yapılan muayeneye yardımcı olarak VELscope kullanılmasının oral mukozal anomalilerin tespit edilme oranını arttırdığını bildirmişlerdir (31). Bu bulguyu doğrulayan başka bir çalışmada VELscope'un malign ve displazik alanların belirlemedeki duyarlılığı (sensitivitesi) %100, özgünlüğü (spesifitesi) ise %80,8 olarak hesaplanmıştır. Bununla birlikte, pozitif tahmin değerinin (tanı testiyle pozitif sonuç veren kişilerin, gerçekten hasta olanlara oranı) düşük olması (%54,5) nedeniyle malign lezyonların ve diğer patolojilerin ayırımına yönelik etkinliği belirsizdir. Displazik lezyon tespitinde otofloresansın duyarlılığını %84,1, özgünlüğünü ise %15,3 olarak belirleyen Awan ve ark., VELscope'un oral lökoplaki ve eritroplaki tanısında faydalı olduğunu, ancak malignansi riski yüksek olan lezyonları düşük-riskli lezyonlardan ayırt etmede yetersiz kaldığını bildirmişlerdir (32). Bu bulguların aksine, klinik muayeneye yardımcı olarak kullanıldıklarında hem ViziLite'in, hem de VELscope'un yüksek risk grubu has-

talarda displazi veya oral kanser tespitinde yetersiz olduğu gösterilmiştir (33). VELscope'un hatalı pozitif oranları (tanı testiyle pozitif sonuç veren kişilerin, gerçekten hasta olmayanlara oranı) yüksektir; bu nedenle cihazın rutin oral kanser taramasında kullanılmasının uygun olmadığı, ancak kanser referans merkezlerinde veya risk gruplarında VELscope'tan yararlanılabileceği bildirilmektedir (34).

Bahsedilen bu ürünlerin yanı sıra, dokuların hem ışık reflektans, hem de floresans özelliklerinden faydalanan bir başka cihaz daha tanıtılmıştır (Identafi 3000™, Trimira, Houston, TX, ABD). Identafi 3000™ lezyonun morfolojisini ve vasküleritesini değerlendirmek amacıyla üç farklı renkte (beyaz, mor, amber) ve dalga boyunda ışık kullanan, multi-spektral bir cihazdır, ancak klinik kullanımının etkinliğini değerlendiren herhangi bir araştırma henüz yayımlanmamıştır.

Özetle, ışık esaslı bu cihazların klinik uygulamalardaki gerçek değeri, ilgilenilen alanın histolojik ve genetik haritalarının çıkarıldığı, lezyonun optik özelliklerini etkileyen faktörlerin belirlendiği ve klinik bulgularla ilişkisinin değerlendirildiği, daha fazla sayıda hasta üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar sonrasında anlaşılabilir (34,35).

Optik koherens tomografi (OKT), ultrasonun ışık analogu olan, daha yüksek rezolüsyona sahip, displazi ve kanser lezyonlarının klinik tanısında başarılı sonuçlar veren bir yöntemdir. Bu yöntem, mikrometrik-ölçekli rezolüsyonda milimetrik penetrasyon gerçekleştiren ve invaziv olmayan tomografik bir tekniği esas almaktadır (36). Sistemde ışık, aynadan oluşan referans kolu ve doku örneğini taramak için kullanılan örnek kolu olmak üzere iki dala ayrılmaktadır. Her iki koldan gelen ışıkla bir etkileşim modeli meydana getirilir ve ardından, ışığın yüzey altı yansımaları kullanılarak dokuya ait yapının bir kesiti oluşturulur. Meydana gelen bu model bir dedektör tarafından toplanır ve piksel görüntüsüne çevrilir. Doku örneğinin fazla miktarda ışığı geri yansıttığı bölgeler daha yüksek düzeyde sin-

yal oluşturur ve buna bağlı olarak, yüksek çözünürlükte bir görüntü meydana getirir (36) (Resim 3). Cihazın oral ve laringeal lezyonların tanısındaki kullanımının incelendiği çalışmalarda etkili olduğuna ilişkin veriler elde edilmiştir (37-40). Bununla birlikte, OKT'nin en büyük eksikliği ise görüntülerin örnek morfolojisinin "yansıma haritaları" olmasıdır (41).

Raman spektroskopisi ise fotonların materyallerin moleküler bağları ile etkileşime girerek inelastik saçılmalarına dayanan bir diğer ışık esaslı yöntemdir; OKT dokunun morfolojisine ait bilgiler sunarken, Raman spektroskopisi lezyonun moleküler yapısına ilişkin veriler sağlamaktadır (42). Bir materyalin düzensiz dalgaboylu monokromatik bir ışıkla aydınlatılması sonucunda, ışıktaki fotonların bir kısmı o materyali oluşturan moleküler bağların vibrasyonel veya rotasyonel safhada oluşlarına bağlı olarak frekans kaymasına uğrar ve saçılır. Bu prensip, Raman spektroskopinin temelini oluşturur. In vitro/in vivo olarak incelenen örneğe ait moleküler düzeyde bilgi sağlayan Raman spektroskopisi özellikle biyomedikal uygulamalarda kullanılabilecek bir yöntem olarak görülmektedir (42).

Tüm bu yardımcı cihaz ve yöntemler, oral mukozal lezyonların görülebilirliğini artırmak ya da şüpheli bölgelerin invaziv olmayan bir biçimde incelenmesini sağlamak amacıyla üretilmişlerdir; ancak bu yöntemlerin klinik ortamdaki etkinlikleri halen tartışmalıdır (43). Lezyonlara yönelik kesin tanının sadece histolojik inceleme ile konmasına rağmen, hastadan ayrıntılı bir medikal-dental anamnez alınması, detaylı klinik ekstraoral baş-boyun bölgesi muayenesinin ve intraoral muayenenin yapılması doğru klinik tanıya giden yolda ilk aşamadır. Bu nedenle, klinisyenlerin mesleki eğitiminde oral lezyonların belirlenmesine yönelik uygun bir müfredatın hazırlanması ve mezuniyet sonrası sürekli eğitim programlarının uygulanması oral premalign epitelial lezyonların ve skuamöz hücreli karsinomun erken tanısında ve etkin tedavisinde büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2010. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/acspc-024113.pdf> (Accessed on 12.08.2011).
- Gray MGL, Burls A, Elley K (2000) The clinical effectiveness of toluidine blue dye as an adjunct to oral cancer screening in general dental practice. A West Midlands Development and Evaluation Service Report. <http://www.pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/wmhtac/pdf/toluidine_blue.pdf>. (Accessed on 20 Jan 2007)
- Epstein JB, Zhang L, Rosin M (2002) Advances in the diagnosis of oral premalignant and malignant lesions. *J Can Dent Assoc* 68:17-21.
- American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2007. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/caff2007pwsecuredpdf.pdf> (Accessed on 12.08.2011)
- Cowan CG, Gregg TA, Napier SS, McKenna SM, Kee F (2001) Potentially malignant oral lesions in northern Ireland: a 20-year population-based perspective of malignant transformation. *Oral Dis* 7:18-24.
- Guo Z, Yamaguchi K, Sanchez-Cespedes M, Westra WH, Koch WM, Sidransky D (2001) Allelic losses in OraTest-directed biopsies of patients with prior upper aerodigestive tract malignancies. *Clin Cancer Res* 7:1963-1968.
- Zhang L, Williams M, Poh CF, Laronde D, Epstein JB, Durham S, Nakamura H, Berean K, Hovan A, Le ND, Hislop G, Priddy R, Hay J, Lam WL, Rosin MP (2005) Toluidine blue staining identifies high-risk primary oral premalignant lesions with poor outcome. *Cancer Res* 65:8017-8021.
- Epstein JB, Sciubba JJ, Banasek TE, Hay LJ (2009) Failure to diagnose and delayed diagnosis of cancer: medicolegal issues. *J Am Dent Assoc* 140:1494-503.
- Epstein JB, Oakley C, Millner A, Emerton S, van der Meij E, Le N (1997) The utility of toluidine blue application as a diagnostic aid in patients previously treated for upper oropharyngeal carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 83: 537-547.
- Epstein JB, Zhang L, Poh C, Nakamura H, Berean K, Rosin M (2003) Increased allelic loss in toluidine blue positive oral malignant lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 95:45-50.
- National Cancer Institute 2003. SEER Cancer Statistics Review 1975-2003. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/results_merged/topic_survival.pdf (Accessed on 12.08.2011)
- LeHew CW, Epstein JB, Kaste LM, Choi YK (2010) Assessing oral cancer early detection: clarifying dentists' practices. *J Public Health Dent* 70:93-100.
- Schwarz RA, Gao W, Weber CR, et al. Noninvasive Evaluation of oral lesions using depth-sensitive optical spectroscopy. *Cancer* 2009;115:1669-1679.
- Pavlova I, Williams M, El-Naggar A, Richards-Kortum R, Gillenwater A. Understanding the biological basis of autofluorescence imaging for oral cancer detection: high-resolution fluorescence microscopy in viable tissue. *Clin Cancer Res*. 2008;14:2396-2404.
- Sieroń A, Kościarz-Grzesiok A, Waśkowska J, et al. The role of autofluorescence diagnostics in the oral mucosa diseases. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2008;5:182-186.
- Leston JS, Dios PD. Diagnostic clinical aids in oral cancer. *Oral Oncol* 2010; 46:418-422.
- 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;139:896-905.
- Swinson B, Jerjes W, El-Maaytah M, Norris P, Hopper C. Optical techniques in diagnosis of head and neck malignancy. *Oral Oncol* 2006;42:221-228.
- de Veld DC, Skurichina M, Witjes MJ, Duin RP, Sterenberg HJ, Roodenburg JL. Clinical study for classification of benign, dysplastic, and malignant oral lesions using autofluorescence spectroscopy. *J Biomed Opt* 2004;9:940-950.
- Poh CF, Williams PM, Zhang L. Fluorescence visualization detection of field alterations in tumor margins of oral cancer patients. *Clin Cancer Res* 2006;12:6716-6722.
- Poh CF, Ng SP, Williams PM. Direct fluorescence visualization of clinically occult high-risk oral premalignant disease using a simple hand-held device. *Head Neck* 2007; 29:71-76.
- Ram S, Siar CH. Chemiluminescence as a diagnostic aid in the detection of oral cancer and potentially malignant epithelial lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005;34:521-527.
- Kerr AR, Sirois DA, Epstein JB. Clinical evaluation of chemiluminescent lighting: adjunct for oral mucosal examinations *J Clin Dent* 2006;17:59-63.
- Epstein JB, Gorsky M, Lonky S, Silverman S Jr, Epstein JD, Bride M. The efficacy of oral lumenoscopy (ViziLite) in visualizing oral mucosal lesions. *Spec Care Dent* 2006;26:171-174.
- Oh Es, Laskin DM: Efficacy of the ViziLite system in the identification of oral lesions. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:424-426.
- Epstein JB, Güneri P. The adjunctive role of toluidine blue in detection of oral premalignant and malignant lesions. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;17:79-87.
- Tseng OL, MacAulay C, Rosin MP. Fluorescence visualization detection of field alterations in tumor margins of oral cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2006;12:6716-6722.
- McIntosh L, McCullough MJ, Farah CS. The assessment of diffused light illumination and acetic acid rinse (MicroLux/DL) in the visualization of oral mucosal lesions. *Oral Oncol* 2009;45:e227-231.
- Trullenque-Eriksson A, Muñoz-Corcuera M, Campo-Trapero J, Cano-Sánchez J, Bascones-Martínez A. Analysis of new diagnostic methods in suspicious lesions of the oral mucosa. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009 May 1;14(5):E210-6.
- Poh CF, MacAulay CE, Laronde DM, Williams PM, Zhang L, Rosin MP. Squamous cell carcinoma and precursor lesions: diagnosis and screening in a technical era. *Periodontol* 2000. 2011 Oct;57(1):73-88.
- Huff K, Stark PC, Solomon LW. Sensitivity of direct tissue fluorescence visualization in screening for oral premalignant lesions in general practice. *Gen Dent*. 2009; 57:34-38.
- Awan KH, Morgan 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 Apr;47(4):274-7.
- Mehrotra R, Singh M, Thomas S, 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;141:151-156.
- Balevi B. Assessing the usefulness of three adjunctive diagnostic devices for oral cancer screening: a probabilistic approach. *Community Dent Oral Epidemiol* 2011;39:171-176.
- Westra WH, Sidransky D. Fluorescence visualization in oral neoplasia: shedding light on an old problem. *Clin Cancer Res* 2006;12:6594-6597.
- Jerjes W, Upile T, Conn B. In vitro examination of suspicious oral lesions using optical coherence tomography. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2010;48:18-25.
- Armstrong WB, Ridgway JM, Vokes DE, et al. Optical coherence tomography of laryngeal cancer. *Laryngoscope* 2006;116:1107-1113.
- Ridgway JM, Armstrong WB, Guo S, et al. In vivo optical coherence tomography of the human oral cavity and oropharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132: 1074-1081.
- Wilder-Smith P, Lee K, Guo S, et al. In vivo diagnosis of oral dysplasia and malignancy using optical coherence tomography: preliminary studies in 50 patients. *Lasers Surg Med*. 2009;41:353-357.
- Wong BJ, Jackson RP, Guo S, et al. In vivo optical coherence tomography of the human larynx: normative and benign pathology in 82 patients. *Laryngoscope* 2005;115:1904-11. Erratum: *Laryngoscope* 2006;116:507
- Patil CA, Bosschaart N, Keller MD, van Leeuwen TG, Mahadevan-Jansen A. Combined Raman spectroscopy and optical coherence tomography device for tissue characterization. *Opt Lett*. 2008 May 15;33(10):1135-7.
- Evans JW, Zawadzki RJ, Liu R, Chan JW, Lane SM, Werner JS. Optical coherence tomography and Raman spectroscopy of the ex vivo retina. *J Biophotonics*. 2009 Jul;2(6-7):398-406.
- Muldoon TJ, Roblyer D, Williams MD, Stepanek VM, Richards-Kortum R, Gillenwater AM. Noninvasive imaging of oral neoplasia with a high-resolution fiber-optic microendoscope. *Head Neck*. 2012 Mar;34(3):305-12.