

# Præmaligne lidelser og cancer i mundslimhinden

Jesper Reibel<sup>1</sup> & Palle Holmstrup<sup>2</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Københavns Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Odontologisk Institut, Afdeling for Oral Medicin mv., og  
2) Københavns Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Odontologisk Institut, Afdeling for Parodontologi

Præmaligne lidelser i mundslimhinden defineres som lidelser, hvor der er en øget risiko for malign transformation sammenlignet med normal mundslimhinde eller mundslimhindeforandringer uden malignt potentiale. Betegnelsen potentielt maligne lidelser anvendes også for disse tilstande. Betegnelsen omfatter i Danmark primært leukoplaki, erytroplaki, aktinisk elastose/keratose og lichen planus. Især i visse asiatiske områder omfatter den tillige ganeforandringer fremkaldt af omvendt rygning (*reverse smoking*) og forandringer fremkaldt af beteltygning, herunder submukøs fibrose. Oral cancer omfatter primært plancellulært karcinom, som må betegnes som sjældent forekommende sammenlignet med cancer i mange andre væv og organer. Imidlertid er der gennem tiden blevet fokuseret en del på denne cancerform, bl.a. fordi den kan diagnosticeres uden anvendelse af højteknologiske metoder, og fordi den i vid udstrækning kan forebygges. Adenokarcinomer i de små spytkirtler, sarkomer i bløddelene og i kæbeknoglerne samt maligne lymfomer og maligne melanomer forekommer væsentligt sjældnere.

## PRÆMALIGNE LIDELSER

I 1978 publiceredes det første WHO-baserede forsøg på indførelse af en ensartet terminologi mv. inden for området med *J.J. Pindborg* som ankermand [1]. Siden er emnet blevet behandlet i flere konsensusartikler [2, 3], og det seneste WHO-initiativ på området hidrører fra et møde i London i 2005, der resulterede

i fire artikler, der er frit tilgængelige på hjemmesiden for *Journal of Oral Pathology and Medicine* [4]. Endvidere behandles aspekter af emnet i WHO's klassifikation af hoved- og halstumorer [5].

Leukoplaki defineres som en overvejende hvid mundslimhindeforandring, der ikke kan diagnosticeres som nogen anden lidelse. Diagnosen er rent klinisk og således ikke betinget af bestemte histologiske forandringer herunder tilstedeværelsen af epiteldysplasi. Erytroplaki defineres rent klinisk analogt med leukoplaki blot som en overvejende rød forandring. Lidelsen er meget sjælden og stort set altid associeret med epiteldysplasi. Det maligne potentiale i oral lichen planus er diskuteret intensivt i litteraturen. Den fremherskende opfattelse er, at der er en lille, men signifikant forøget risiko for malign transformation i størrelsesordenen 1-3% [6]. Persisterende skorpedannelse på prolabet, selv små forandringer, bør vække mistanke om præmalign lidelse (aktinisk keratose) eller cancer. Leukoplaki er langt den hyppigste af de nævnte præmaligne lidelser med en prævalens på 2-3% i den skandinaviske befolkning, hvorfor der i det følgende fokuseres på denne lidelse.

## LEUKOPLAKI

Traditionelt inddeles leukoplakier i homogene (hvide) og nonhomogene (blandet røde og hvide evt. med nodulære og/eller verrukøse forandringer) (Figur 1), hvilket har betydning for vurdering af det maligne potentiale (se senere). Sædvanligvis er leukoplakier ikke forbundet med symptomer ud over en evt. følelse af ruhed i slimhinden eller en let svie og brænden i forbindelse med en sekundær gærsvampeinfektion, som ofte ses ved de nonhomogene typer. Leukoplakier kan være lokaliseret i alle områder af mundslimhinden, hyppigst i kind- og læbeslimhinden samt i mundbunden og på tungens siderande.

Det væsentligste problem i forbindelse med diagnosen er at udelukke lidelser, der ikke er præmaligne, med henblik på en hensigtsmæssig anvendelse af resurser i forbindelse med rationel opfølgning og behandling. Således er der ingen evidens for, at friktionsbetingede forandringer f.eks. i forbindelse med brug af proteser og kontaktlæsioner, der er opstået i relation til dentale restaureringer på grund af toksisk eller allergisk reaktion, har et malignt potentiale. Ryrgergane (hvidligt forandret ganeslimhinde med



## FAKTABOKS

Præmaligne lidelser (PML) i mundslimhinden omfatter leukoplaki, erytroplaki og lichen planus samt på prolabet aktinisk elastose/keratose.

Leukoplaki er langt den hyppigste PML med en prævalens på 2-3%.

Den væsentligste udfordring er at forudsige malign transformation, som i Danmark formentlig er i størrelsesordenen 5-10% over en årrække.

Nonhomogent klinisk udseende er den vigtigste markør for malign transformation.

Der findes ingen evidensbaseret behandling af PML.

Oral cancer er ikke almindelig, men kan diagnosticeres ved direkte inspektion og palpation og kan i vid udstrækning forebygges.

Tobak og alkohol er langt de vigtigste ætiologiske faktorer og har synergetisk effekt.

Incidensen for oral cancer viser stigende tendens gennem de senere år.

spredte små røde prikker, der repræsenterer spytkirteludførselsgange) er ikke præmalign, hvilket også gælder for de hvidlige forandringer ved kind-, læbe- og tungebidning (morsicatio) og ved sygdomme som *white sponge nevus* og intraoral lupus erythematosus. Første tiltag i forbindelse med udredningen er derfor at udelukke en kendt årsag eller sygdom som årsag til en hvidlig forandring i mundslimhinden.

Rygning anføres ofte som den hyppigste årsag til leukoplaki, hvilket ikke er helt i overensstemmelse med definitionen, hvor en kendt årsag bør udelukke diagnosen leukoplaki. Nogle hvide forandringer forsvinder hurtigt efter rygeophør og er formentlig harmløse i sig selv, men i erkendelse af, at det ofte er vanskeligt at få patienterne til at opgive rygevanen, og at rygning i øvrigt er den hyppigste årsag til cancer i mundslimhinden, er den mest rationelle tilgang til problemet, at patientens eventuelle tobaksforbrug ikke bør få indflydelse på leukoplakidiagnosen. Det er selvsagt oplagt, at første led i behandlingen af en sådan forandring er at motivere patienten for rygestop.

Biopsi er sædvanligvis indiceret med henblik på: 1) at udelukke andre årsager/sygdomme og 2) at konstatere tilstedeværelse eller fravær af epiteldysplasi.

Malign udvikling i leukoplakier er i forskellige undersøgelser rapporteret til 0,1-18% af tilfældene [7]. Variationen i den procentvise maligne transformation kan formentlig forklares ved forskelle i de undersøgte populationer, varierende tobaksvaner, forskellig observationstid og anvendelse af mere eller mindre strikte definitioner. I nyere undersøgelser fra Danmark er der påvist en malign transformationsrate på 5-10% i selekterede materialer [8]. Prognosen vurderes traditionelt på baggrund af: 1) klinisk type; de nonhomogene leukoplakier har størst malignt potentiale, 2) lokalisation; mundbund og tungens siderande/underside betragtes som risikolokalisationer og 3) histologisk undersøgelse; tilstedeværelsen af epiteldysplasi indikerer øget risiko for malign transformation. Man har også i nyere undersøgelser fundet, at læsionens størrelse har relation til malignitetsrisikoen, og der er endvidere sået tvivl om lokalisationens betydning, ligesom betydningen af epiteldysplasi diskuteres [8, 9]. Det er således overraskende, at kirurgisk behandlede leukoplakier, der ikke viste epiteldysplasi, udvikledes til cancer i lige så høj grad som dem, der viste epiteldysplasi [8]. Som det fremgår, er det forbundet med stor usikkerhed at forudsige en given leukoplakis maligne potentiale, og der er et stort behov for at finde molekylærbiologiske markører, der kan anvendes i den praktiske håndtering af disse patienter [7]. På trods af interessante resultater af sådanne undersøgelser [7, 10] er der

FIGUR 1

Homogen leukoplaki på tungens siderand. Fem år senere udvikledes der planocellulært karcinom i forandringen.



ikke identificeret markører, der har fundet vej til anvendelse i den daglige rutine.

Behandlingen har til formål at hindre malign udvikling, og den har bestået i ændring af livsstilsfaktorer (tobaks- og alkoholforbrug), medicinsk behandling (f.eks. antimykotisk behandling og retinoider), excision med kniv eller laser samt kryokirurgi og laserevaporation, men man har ikke i nogen randomiserede kliniske undersøgelser dokumenteret effekten af disse behandlingstiltag [11]. I en nyere dansk undersøgelse indikeres det, at excision af orale leukoplakier ikke hindrer malign udvikling, muligvis snarere øger risikoen, hvilket understreger behovet for fremtidige randomiserede kliniske undersøgelser [8]. Laserevaporation må frarådes, idet det på trods af tumorfri biopsi før excision har vist sig, at der i excisionspræparater i 5-10% af tilfældene er blevet afsløret karcinom [8].

Det må anbefales, at leukoplakier i mundhulen vurderes på specialafdelinger, hvor der typisk vil blive taget stilling til, om der skal foretages excision og/eller opfølgning med 3-6 måneders interval.

## ORAL CANCER

I tiårsperioden 1997-2006 diagnosticeredes gennemsnitligt 312 mundhulecancere og 72 cancere på prolabbet årligt i Danmark [12]. Sidstnævnte viser en tydeligt faldende tendens hos mænd, men uændret lav incidens hos kvinder, mens de intraorale cancere viser en tydeligt stigende tendens, især hos mænd. Noget tilsvarende er observeret i flere andre lande, og der er rapporteret om en øget incidens hos yngre voksne [13]. For læbecancers vedkommende er årsagen til den faldende incidens formentlig nedsat solpåvirkning af prolabbet som følge af et væsentligt fald i udendørsarbejde gennem de seneste 40-50 år. Den stigende tendens for de intraorale cancere tilskrives det gennem sidste halvdel af forrige århundrede stigende tobaks- og især alkoholforbrug [14]. Den stigende tendens hos yngre voksne kan ikke umiddelbart



Plano-cellulært karcinom på tungens siderand karakteriseret ved blandet rød-hvide forandringer og ulceration.



forklares [15]. Tobak og alkohol er langt de væsentligste ætiologiske faktorer for intraoral cancer med en synergetisk effekt [16]. Dårlig tandstatus [16], immunsuppression (for læbecancers vedkommende) og lavt indtag af frisk frugt og grøntsager [17] synes også at være etablerede faktorer om end af væsentligt mindre betydning end tobaks- og alkoholforbrug. I de senere år er humant papillomvirus tilskrevet en rolle i cancerudvikling i hoved-hals-området, især hvad angår cancer i tonsiller og oropharynx [18].

Tunge, mundbund, kindslimhinde og processus alveolaris i underkæben er de hyppigst afficerede regioner [16]. Symptomerne er meget varierende for mundhuletumorerne; fra ingen over let svien/ømhed til egentlig smerte. En følelse af hævelse i munden, problemer med en protese eller hævede lymfeknuder på halsen er ikke sjældne. Større orale cancere manifesterer sig oftest som sår med hævede, voldformede rande eller som uregelmæssigt knoldede blandet rød/hvide forandringer med tydelig induration og vil normalt ikke udgøre en diagnostisk udfordring. Det kliniske problem udgøres af de mindre cancere, der kan ligne traumatisk inducerede forandringer, som ikke er sjældne i mundhulen. Sår, der ikke heler efter elimination af mulige traumatiske årsager (skarpe fyldningskanter, proteser mv.), bør altid vække mistanke, ligesom nok så små blandet rød/hvide forandringer og nodulære dannelser i slimhinden er suspekter (Figur 2). Der er ikke substantiel evidens for at hjælpemidler til klinisk diagnostik af oral cancer, f.eks. indfarvning med toluidinblå og børstebiopsi, forbedrer diagnostikken i forhold til inspektion og palpation, og biopsi er under alle omstændigheder nødvendig [19]. Effekten af screeningsprogrammer er forsøgt belyst i mange studier, men i et nyligt publiceret Cochrane-review [20] konkluderes det, at der ikke er tilstrækkelig evidens for at initiere screeningsprogrammer for oral cancer på samfundsniveau. Givet kendskabet til væsentlige årsagsfaktorer må en styrket forebyggelsesindsats formodes at have større

effekt, herunder i form af øget fokus på problemet ved tandlæge- og lægebesøg samt en øget indsats i kendte risikopopulationer.

I forbindelse med behandlingen foretages odontologisk udredning og eliminering af nuværende og potentielle infektiøse tilstande i kæberne, bl.a. med henblik på at forebygge osteoradionekrose, ligesom der planlægges og opfølges med henblik på at retablere oral funktion efter behandlingen. Behandlingen ligger i øvrigt uden for odontologisk regi, og der henvises til de nationale retningslinjer [21]. Den relative femårsoverlevelse for patienter med cancer i mundhulen er 45% [21], mens læbecancer har en meget god prognose.

**KORRESPONDANCE:** Jesper Reibel, Afdeling for Oral Medicin mv., Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, 2200 København N. E-mail: jrei@sund.ku.dk

**ANTAGET:** 5. oktober 2010

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

#### LITTERATUR

1. WHO Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978;46:518-39.
2. Axéll T, Holmstrup P, Kramer IRH et al. International seminar on oral leukoplakia and associated lesions related to tobacco habits. *Community Dent Oral Epidemiol* 1984;12:145-54.
3. Axéll T, Pindborg J, Smith CJ et al. Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions. *J Oral Pathol Med* 1996;25:49-54.
4. Current concepts of the diagnosis and management of potentially malignant disorders of the oral mucosa October 2008. <http://www.wiley.com/bw/vi.asp?ref=0904-2512> (27. juni 2010).
5. Barnes L, Eveson JW, Reichart P et al, red. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & genetics. Head and neck tumours. Lyon: IARC Press, 2005:177-81.
6. Holmstrup P. The controversy of a premalignant potential of oral lichen planus is over. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;73:704-6.
7. Reibel J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14:47-62.
8. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J et al. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncol* 2006;42:461-74.
9. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J et al. Oral premalignant lesions: is a biopsy reliable? *J Oral Pathol Med* 2007;36:262-6.
10. Dabelsteen E, Gao S. ABO blood-group antigens in oral cancer. *J Dent Res* 2005;84:21-8.
11. Lodi G, Sardella A, Bez C et al. Interventions for treating oral leukoplakia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;19:1-21.
12. Engholm G, Ferlay J, Christensen N et al. PC-NORDCAN: Cancer Incidence and Mortality in the Nordic Countries, Version 2.4. København: Danish Cancer Society 2009.
13. Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KAAS. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people. *Oral Oncol* 2001;37:401-18.
14. Møller H. Changing incidence of cancer of the tongue, oral cavity, and pharynx in Denmark. *J Oral Pathol Med* 1989;18:224-9.
15. Llewellyn CD, Linklater K, Bell J et al. An analysis of risk factors for oral cancer in young people. *Oral Oncol* 2004;40:304-13.
16. Bundgaard T, Wildt J, Frydenberg M et al. Case-control study of squamous cell cancer of the oral cavity in Denmark. *Cancer Causes Control* 1995;6:57-67.
17. Warnakulasuriya S. Causes of oral cancer – an appraisal of controversies. *Br Dent J* 2009;207:471-5.
18. Orientering om human papillomavirus (HPV) og hoved-hals-kræft (HH-kræft). Danish Head and Neck Cancer Group [http://www.dahanca.dk/get\\_media\\_file.php?mediaid=243](http://www.dahanca.dk/get_media_file.php?mediaid=243) (27. juni 2010).
19. Lingem MW, Kalmar JR, Karrison T et al. Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer. *Oral Oncol* 2008;44:10-22.
20. Kujan O, Glenn AM, Oliver R et al. Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Issue 3. Art. No.: CD004150.
21. Behandling af orale plano-cellulære karcinomer. Nationale retningslinjer. Dansk Selskab for Hoved- og Halskologi, 2003. [http://www.dsho.dk/files/OralRefProg\\_24juni2003.pdf](http://www.dsho.dk/files/OralRefProg_24juni2003.pdf) (27. juni 2010).