

Behandlingen af mundhulecancer

- en standardiseret behandling i Danmark

Anders Bilde, Christian von Buchwald og Søren Hillerup

Hvert år diagnosticeres omkring 310 tilfælde af mundhulecancer i Danmark, i mange tilfælde primært opdaget af egen tandlæge.

Behandling af mundhulecancer (planocellulære karcinomer) har indtil vedtagelsen af de nationale retningslinjer i juni 2003 varieret på de enkelte hovedhals-onkologiske centre. Med vedtagelsen af de nationale retningslinjer er behandlingen for første gang blevet standardiseret. Den overordnede strategi er en anbefaling af primær kirurgisk behandling i alle de situationer hvor det er sandsynligt at der kan opnås radikalitet sv.t. både primærtumor og regionale lymfeknuder med acceptabelt æstetisk og funktionelt resultat. Denne enkeltmodalitetsbehandling anbefales til tidlige stadier af mundhulecancer, mens kombinationen af kirurgisk behandling og strålebehandling anbefales til sene stadier af mundhulecancer.

Den efterfølgende odontologiske behandling omfatter forebyggelse og behandling af stråleskader. Forudsætningen for de tilskudsmuligheder der eksisterer i forbindelse med denne behandling, bliver præsenteret.

Anvendelsen af *sentinel node*-biopsi og DNA-*microarray* menes at kunne forbedre behandlingen, men er fortsat under udvikling.

Mundhulecancer er lokaliseret i mundbunden, tunge (forreste 2/3), kindslimhinden, over- og underkæbens gingiva, den hårde gane og trigonum retromolare. Tilfældene udgør ca. 1/3 af alle tilfælde af hoved-hals-cancer med 310 nye tilfælde om året (1). De fleste tilfælde af mundhulecancer er planocellulære karcinomer, men omfatter tillige mesenkymalt derivede cancere, herunder spytkirtelcancer. Hoved-hals-cancer er en samlet betegnelse for cancer udgået fra de øvre luft- og spiseveje og tilhørende kirtler. Med omtrentlig 1.000 tilfælde om året af hoved-hals-cancer er denne den tiendehyppigste form for cancer i Danmark. De hyppigste former er mundhule-, svælg- og strubecancer.

Ætiologi og patogenese

Mundhulecancer er associeret til tobaks- og alkoholforbrug, med alkoholforbrug som den mest betydende faktor (2, 3) – en sammenhæng der angives at være multiplikativ snarere end additiv (4). Der er endvidere undersøgelser der tyder på en relation mellem humant papillomvirus (HPV) og mundhulecancer, med HPV 16 som den hyppigst påviste HPV-type i karcinomet (5).

Overlevelse

Klassifikationen af mundhulecancer sker efter UICC 2002 TNM-klassifikation (Tabel 1). Den omfatter en beskrivelse af omfanget af sygdommen ved brug af tre komponenter, 1) T:

Tabel 1. TNM-klassifikation af mundhulecancer.

T: Primærtumor	T1	<2 cm
	T2	>2 cm til ≤ 4 cm
	T3	> 4 cm
	T4a	Invaderer knogle, tungemuskulatur, bihuler eller hud
	T4b	Invaderer tyggemuskulatur, kraniebasis eller a.carotis interna
N: Regionale lymfeknuder	N0	Ingen metastaser
	N1	Enkelt ipsilateral ≤ 3 cm
	N2a	Enkelt ipsilateral > 3 til 6 cm
	N2b	Ipsilaterale multiple ≤ 6 cm
	N2c	Bilaterale, kontralaterale ≤ 6 cm
	N3	> 6 cm
M: Fjernmetastaser	MX	Fjernmetastaser kan ej vurderes
	M0	Ingen fjernmetastaser
	M1	Fjernmetastaser

størrelsen af primærtumor, 2) N: status af de regionale lymfeknuder (klinisk eller billeddiagnostisk påviselige lymfeknudemetastaser), foruden 3) M: tilstedeværelsen af fjernmetastaser (6). På baggrund af TNM-klassifikationen kan der yderligere grupperes i stadier med stadie I som det laveste og IV som det højeste.

Femårsoverlevelse for mundhulecancer i Danmark er generelt omkring 40% (7, 8), dog således at femårs-overlevelsen er bedre for stadie I og II (ca. 60%) sammenlignet med stadie III og IV (ca. 20%) (7-9).

Behandling

Behandlingen af oral cancer foregår på et af de fem hovedhals-onkologiske centre lokaliseret i: København (Rigshospitalet, Gentofte Amtssygehus), Århus, Odense og Aalborg, hvortil patienterne henvises i henhold til deres hjemmeadresse. Behandlingen koordineres på landsplan gennem *Danish Head and Neck Cancer Group* (DAHANCA), som er en permanent arbejdsgruppe under Dansk Selskab for Hoved- og Halsonkologi (DSHHO). Behandlingen foregår i et multidisciplinært samarbejde mellem øre-næse-hals-kirurger, specialtandlæger i hospitalsodontologi, plastikkirurger, onkologer, patologer, radiologer og kliniske fysiologer.

Forinden en patient med biopsiverificeret mundhulecancer henvises til et hovedhals-onkologisk center, skal patienten gennem et udredningsprogram. Udredningsprogrammet kan omfatte røntgenundersøgelse af kæberne, for at udelukke ossøs indvækst og for at vurdere tandstatus, røntgenundersøgelse af lungerne, for at udelukke lungemetastaser eller primær lungecancer, samt MR- eller CT-scanning af hovedhalsområdet, for at vurdere udbredning af primærtumor og evt. regionale lymfeknudemetastaser. Det tilstræbes at der foretages finnålsaspiration af lymfeknuder suspekter for regional lymfeknudemetastaser mhp. cytologisk verifikation. På et enkelt center udgør undersøgelse med ultralyd tillige en del af udredningen.

På en hovedhals-onkologisk konference tager hovedhals-kirurgen i samarbejde med onkologen og evt. specialtandlægen på baggrund af den initiale udredning stilling til den endelige behandling.

Indtil juni 2003 var behandlingen af orale planocellulære karcinomer i Danmark forskellig afhængig af hvilket center der var ansvarlig for behandlingen. I lighed med flere internationale centre varierede behandlingen af de tidlige stadier af oral cancer fra kirurgisk eksstirpation af primærtumor med eller uden fjernelse af halsens lymfeknuder, og med eller uden efterfølgende strålebehandling, til strålebehandling alene. For avancerede stadier af oral cancer varierede behandlingen fra enten kirurgisk behandling eller strålebe-

handling alene, til en kombination af disse. Kemoterapi gives i Danmark kun som eksperimentel behandling i de tilfælde hvor hverken kirurgisk behandling eller strålebehandling er mulig, og hvor sygdommen dermed betragtes som inkurabel.

På baggrund af disse forskelle i behandling besluttede DSHHO ved årsmødet i 2002 at nedsætte et udvalg med det formål at udarbejde nationale retningslinjer for behandling af orale planocellulære karcinomer. Dette arbejde afsluttedes i foråret 2003 og blev efter høring hos interessenter godkendt af bestyrelsen i DSHHO. De nationale retningslinjer er efterfølgende blevet implementeret på samtlige af landets hovedhals-onkologiske centre, således at behandlingen af orale planocellulære karcinomer i dag skulle følge de nationale retningslinjer på samtlige centre.

Generelt er mundhulecancer en lokoregional sygdom, hvilket vil sige at canceren primært optræder sv.t. lokaliseringen af primærtumor og regionale lymfeknuder, mens fjernmetastaser på diagnosetidspunktet, primært til lungerne, er sjældne (10).

Halsens lymfeknuder er af *The Committee for Head and Neck Surgery and Oncology of the American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery* (AAO-HNS) blevet inddelt i seks regioner (*levels*) (11). For mundhulecancer følger metastaseringen til halsens lymfeknuder normalt et forudsigeligt mønster, afhængig af lokalisering af primærtumor. Således er lymfeknuderne i region I-III primært involveret, med undtagelse af region IV ved anterior tungecancer, hvor »skip lesions« forekommer i op til 12% af tilfældene; dvs. at metastasen præsenterer sig alene i region IV (12).

I tilfælde af klinisk ikke-erkendelige metastaser, »den klinisk negative hals«, angives risikoen for subklinisk lymfeknudemetastaser at være mellem 21 og 53% (13). Betydningen af subklinisk metastaser kendes ikke, men tilstedeværelsen af lymfeknudemetastaser betyder generelt en reduktion af femårsoverlevelsen med 50% (14).

De herhjemme anvendte behandlingsmodaliteter er kirurgisk behandling og strålebehandling. Primær kirurgisk behandling er karakteriseret ved ekscision af primærtumor med mulighed for histologisk undersøgelse af præparatet, mhp. at bedømme resektionsrande og dermed opnået radikalitet – dét at en primær tumor er fjernet i sundt væv (Fig. 1). Primær strålebehandling er kendetegnet ved bevarelse af anatomen og mulig funktion af vævet. Sammenlignet med primær kirurgisk behandling er det en langvarig behandling, som er associeret med akutte bivirkninger, såsom mucositis og dysfagi, foruden kroniske bivirkninger såsom xerostomi og osteoradionekrose (15-17). Komplikationerne ved primær kirurgisk behandling er til gengæld blødning, fisteldannelse og nerveskade intraoperativt, foruden sårbe-

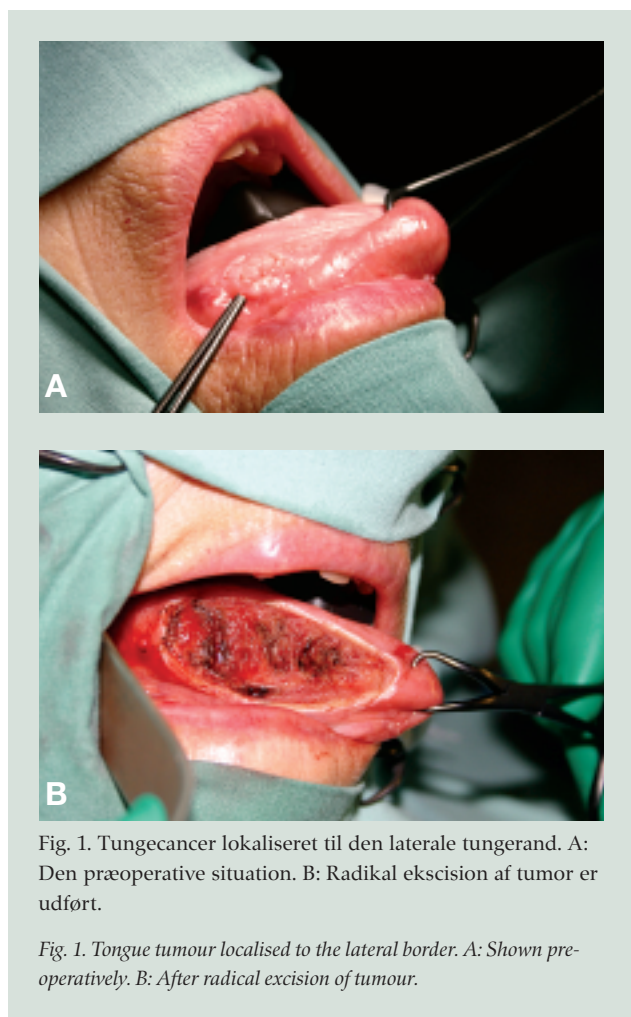


Fig. 1. Tongecancer lokaliseret til den laterale tungerand. A: Den præoperative situation. B: Radikal ekscision af tumor er udført.

Fig. 1. Tongue tumour localised to the lateral border. A: Shown pre-operatively. B: After radical excision of tumour.

tændelse og smerter postoperativt (18). For patienter der får foretaget postoperativ strålebehandling, er de væsentligste, men ofte alvorlige komplikationer, manglende sårddannelse, hudnekrose og manglende heling (19).

For de tidlige stadier (stadie I og II) af mundhulecancer er enkeltmodalitetsbehandling, dvs. enten kirurgisk behandling eller strålebehandling ligeværdige mht. helbredelse/prognose, men for de sene stadier (stadie III og IV) er enkeltmodalitetsbehandling inferior i forhold til kombinationsbehandling (20-25).

Elektiv/profylaktisk behandling af halsens lymfeknuder i form af kirurgisk behandling eller strålebehandling medfører en bedre lokoregional kontrol og overlevelse end afventen af klinisk recidiv før behandling (26-29). På denne baggrund anbefales det at foretage profylaktisk behandling af halsens lymfeknuder frem for at observere.

Nationale retningslinjer

Retningslinjerne for behandling af orale planocellulære carcinomer i Danmark er i overensstemmelse med rekommandationer på de bedste vestlige centre.

Den overordnede strategi er en anbefaling af primær kirurgisk behandling i alle de situationer hvor det ud fra de kliniske fund og supplerende undersøgelser er overvejende sandsynligt at der kan opnås radikalitet sv.t. både primærtumor og regionale lymfeknuder med acceptabelt æstetisk og funktionelt resultat (30).

Med reference til TNM-klassifikationen blev det besluttet at behandle stadie I (T1N0), stadie II (T2N0) og visse stadie III (T1N1 og T2N1) med enkeltmodalitetsbehandling, hvilket vil sige med primær kirurgisk behandling (Tabel 2).

For patienten med mundhulecancer indebærer dette at der foretages en primær resektion af primærtumor, foruden en dissektion af halsens lymfeknuder. Fjernelsen af primærtumor gøres radikalt, hvilket vil sige at der foretages en resektion omkring tumor på 1 cm, for at fjerne denne i sundt væv. Afhængig af defektens størrelse kan der anvendes direkte lukning eller decideret rekonstruktion med lokal lap, eller mikrovaskular lap inklusive knogletransplantat. Sidstnævnte sker i de tilfælde hvor primærtumor vokser ind i

Tabel 2. Behandling i henhold til stadie og TNM-klassifikation af hhv. primærtumor og regionale lymfeknuder.

Stadie	I	II	III				IV
TNM	T1N0	T2N0	T1N1	T2N1	T3N0	T3N1	≥T4≥N0
Primærtumor	Enkeltmodalitetsbehandling				Kombinationsbehandling		
Regionale lymfeknuder	Kirurgisk behandling eller strålebehandling				Kirurgisk behandling og strålebehandling		

knoglen. Halsdissektionen omfatter lymfeknuderne i region I-III med fjernelse af den ipsilaterale gl. submandibularis, såkaldt selektiv halsdissektion.

I tilfælde af at den efterfølgende histologiske undersøgelse viser at resektionen af primærtumor ikke er radikal, foretages der supplerende strålebehandling. Radikalitet defineres i den forbindelse som en histologisk resektionsafstand fra primærtumor på mere end 5 mm og uden indvækst i kar eller nervebaner. For regionale lymfeknuder defineres radikalt ud fra om der er ekstranodal vækst eller metastase i multiple ipsilaterale lymfeknuder, såkaldt pN2b i henhold til TNM-klassifikationen, hvilket bevirker at der gives supplerende strålebehandling.

Inden strålebehandlingen initieres, foretages specialtandlægeundersøgelse med en registrering af tandstatus og eliminering af dentale infektiøse tilstande for at forebygge osteoradionekrose, foruden en foreløbig planlægning af den senere dentale rehabilitering. Strålebehandlingen følger DAHANCA's strålevejledning (31).

For øvrige stadier, stadie III (T3N0 og T3N1) og stadie IV ($\geq T4 \geq N0$), er behandlingen en kombinationsbehandling bestående af både kirurgisk behandling og strålebehandling. Det kirurgiske indgreb omfatter primær resektion af tumor og halsdissektion omfattende nødvendige lymfeknuderregioner og evt. ikke lymfatiske strukturer i tilfælde af indvækst, såkaldt radikal halsdissektion, hvor det kan komme på tale at fjerne vena jugularis interna, musculus sternocleidomastoideus samt nervus accessorius.

Skønner kirurgen at det grundet den almene tilstand eller omfanget af sygdommen ikke er muligt at opnå radikalitet ved at udføre et kirurgisk indgreb, vil den foretrukne behandling være primær strålebehandling, og efterfølgende halsdissektion foretages kun i de tilfælde hvor halsens lymfeknuder klassificeres som N2-3 (metastase i en lymfeknude på mere end 3 cm i diameter).

Tandlægen og patienten med mundhulecancer

Den praktiserende tandlæges opgave ved mundhulecancer er primært klinisk diagnostik. Opgaver senere i forløbet omfatter forebyggelse og behandling af stråleskader, primært caries, palliativ behandling af mundtørhed, rehabiliterende protetisk behandling, og ikke mindst medvirken ved klinisk kontrol for resttumor eller recidiv. Tandlæger er vant til at vurdere forandringer i mundhulen, og kendskab til variationen af det normale er det bedste udgangspunkt for diagnostisk association til malignitet. Mange patienter diagnosticeres således hos tandlæger. Det er vist at regelmæssig undersøgelse af mundhulen kan reducere dødeligheden af mundhulecancer (32). Den praktiserende tandlæge skal afstå fra



Fig. 2. Leukoplaki lokaliseret til tungens underside og mundbunden.

Fig. 2. Leukoplakia localised to the inferior side of the tongue and the floor of the mouth.



Fig. 3. Erythroplaki lokaliseret til venstre rand af tungen.

Fig. 3. Erythroplakia localised to the left border of the tongue.

biopsitagning, herunder specielt ekscisionsbiopsi ved klinisk mistanke om malignitet.

Prækankroser, leuko- og erythroplakier

Erythroplakier og visse leukoplakier opfattes som forstadier til cancer i mundhulen, og der findes ofte leuko- eller erythroplaki i periferien af et karcinom. Histopatologisk undersøgelse af spættede, nodulære leukoplakier og erythroplakier viser næsten altid dysplasi eller *carcinoma in situ*, og ofte karcinom (Fig. 2). Homogene leukoplakier viser sjældnere maligne eller præmaligne histopatologiske træk.

Erythroplakier er sjældnere end leukoplakier (Fig. 3), men associationen til malignitet er stærkere. Således fandt Reichart & Philipsen (33) invasivt karcinom i 51%, *carcinoma in situ* i 40%, og mild eller moderat dysplasi i 9% (33).

Mundhulecancer kan opstå *de novo* uden erkendte/diagnosticerede forstadier. Men ofte giver den kliniske diagnostik af en leukoplaki eller erytroplaki anledning til fund af et karcinom i det tidlige stadie, hvorved chancen for helbredelse er større end ved mere fremskredne stadier. Det er derfor helt berettiget at sygesikringens ydelsesbeskrivelse af den regelmæssige diagnostiske odontologiske undersøgelse også omfatter undersøgelse af mundslimhinden.

Tandlægers virksomhedsområde

Bekendtgørelsen om begrænsninger i tandlægers virksomhedsområde (BEK nr 368 af 20/07/1978) fastslår at behandling af maligne lidelser med manifestation i mund og kæber er undtaget fra tandlægerens virksomhedsområde. En tandlæge må således ikke under eget ansvar behandle cancer, men han/hun må gerne indgå i et samarbejde omkring cancerbehandling. Mundhulecancer medfører en række problemer som tandlæger er uddannet til at varetage, og når patientens eksistentielle problem er under kontrol, og strålebehandlingen er overstået, kommer den odontologiske problemstilling stærkt i fokus.

Tilskudsmuligheder og behandlingsstrategi

Det offentlige yder i et vist omfang tilskud til cancerpatienter

odontologiske behandling. Målgruppen for tilskudsordningen er patienter der pga. strålebehandling af hoved-hals-cancer har *betydelige tandproblemer*. Forudsætningen for at en patient omfattes af den særlige tilskudsordning er at »det kan dokumenteres, at det odontologiske behandlingsbehov har karakter af at være betydelige tandproblemer, og at disse skal kunne relateres til strålebehandlingen« (Sundhedsstyrelsens retningslinjer for omfanget af og kravene til den kommunale og amtskommunale tandpleje). Det er derfor af stor betydning for patienterne at de kan dokumentere deres tandstatus før strålebehandlingen, og det bør tandlæger være opmærksomme på at hjælpe patienterne med. Som bekendt medfører strålebehandling og mundtørhed en massivt øget cariesdisposition. Ved kontakt med en således cariesaktiv patient er det tandlægens opgave at opnå kontrol over cariesprogressionen ved ekskavering af al klinisk behandlingskrævende caries og foretage langtidspvovisorisk behandling, *ikke* at vente måneder på stillingtagen til et evt. omfattende behandlingsoverslag, hvorved cariesituationen kan komme ud af kontrol.

Specialtandlæger

Specialtandlæger i hospitalsodontologi udfører diagnostik ved klinisk undersøgelse og biopsi samt den præirradiative fokussanering, som oftest udgøres af ekstraktion af tænder. Med finansloven for 2005 er der afsat 10 mio. kr. til »odontologisk rekonstruktion« af cancerpatienter der har mistet tænder ved fokussaneringen, og behandlingen er defineret som en hospitalsbetalt del af den samlede behandling. Hospitalerne kan vælge om de vil løfte denne behandlingsopgave i egen afdeling, eller om de vil betale for behandlingen udført hos praktiserende tandlæge efter forudgående godkendelse af behandlingsoverslag. På hoved-hals-onkologisk center i Århus medvirker specialtandlæger i hospitalsodontologi i et tværfagligt samarbejde mellem onkologer, øre-næse-hals-kirurger, plastikkirurger og patologer gennem hele forløbet af visitation, behandlingsplanlægning, behandling og efterkontrol. Det overordnede mål er at få patienterne hurtigt i funktion igen, herunder i social funktion, hvor tænder forståeligt spiller en stor rolle.

Fremtidig behandling - aktuel forskning

Den eneste måde hvorpå man med sikkerhed kan fastslå om der er lymfeknudemetastaser er ved at foretage en halsdissektion. Imidlertid er behandlingsmorbidityen ved denne operation betydelig, først og fremmest pga. risiko for nerve-læsioner af bl.a. ramus marginalis n. facialis, n. accessorius eller n. hypoglossus. Dette gælder tillige »den klinisk negative hals«, hvor risikoen for subklinisk lymfeknudemetastase-

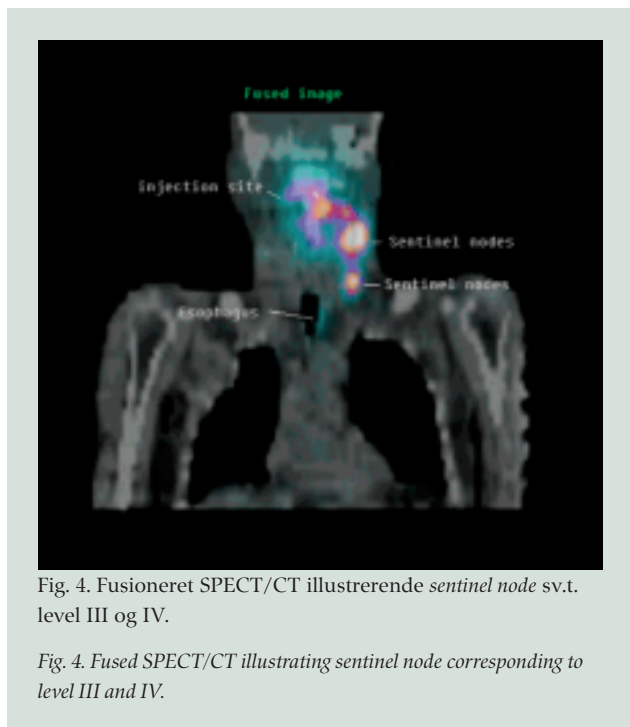


Fig. 4. Fusioneret SPECT/CT illustrerende *sentinel node* sv.t. level III og IV.

Fig. 4. Fused SPECT/CT illustrating *sentinel node* corresponding to level III and IV.

ring angives at være mellem 21 og 53%, og hvor der således foregår en overbehandling med den aktuelle behandling i op til 80% af tilfældene (13, 34).

Sentinel node-biopsi

Den første lymfeknude som modtager lymfedrænen fra primærtumor, benævnes *sentinel node* (SN), på dansk vogter- eller skildvagtknude. *Sentinel node*-biopsi er en ny kirurgisk behandlingsmetode. *Sentinel node* antages at være den lymfeknude der har størst sandsynlighed for at modtage metastaser fra primærtumor (35). Ved identifikation af SN ved lymfeskintografi og kirurgisk fjernelse af denne til histologisk undersøgelse er det muligt at afgøre om der er metastaser fra primærtumor til de regionale lymfeknuder, hvorved alene de patienter som har lymfeknudemetastaser kan få foretaget en selektiv halsdissektion. Aktuelt tilbydes alle patienter med mundhulecancer der er klassificeret som T1-T2, N0, M0 på Øre-Næse-Halskirurgisk Klinik på Rigshospitalet *sentinel node*-biopsi i forbindelse med halsdissektion (Fig. 4).

Genekspressionsundersøgelse

Undersøgelser af primærtumors genekspression ved brug af DNA-*microarrays* er ligeledes et nyt tiltag inden for diagnostik af mundhulecancer. Ved brug af DNA-*microarrays* er det muligt at bestemme om genekspressionsmønstre er forskellige hos forskellige patienter, fx patienter med eller uden lymfeknudemetastaser (36). Bestemte genekspressionsmønstre forventes endvidere at være knyttet til bestemte sygdomsforløb, og det vil derfor i fremtiden kunne være muligt at benytte denne viden til at forudsige hvad der vil ske med den enkelte patient. Teknikken er endnu under udvikling, og et forskningssamarbejde inden for mundhulecancer er etableret mellem Tandlægeskolen i København, Plastikkirurgisk Afdeling, Odense Universitet, og Øre-Næse-Halskirurgisk Klinik, Rigshospitalet.

Patientforening og pjecer

Under Kræftens Bekæmpelse er der oprettet en patientforening med navnet »Netværk for patienter med hals- og mundhulekræft«. Netværket holder regelmæssige møder, og et program ligger på www.cancer.dk. Kræftens Bekæmpelse udgiver desuden en pjecer »Kræft i munden – sygdommens og dens behandling«, som kan bestilles hos Kræftens Bekæmpelse eller hentes på hjemmesiden <http://www.cancer.dk/resources/pjecemundkraeftaug2004.pdf>

Konklusion

De nationale retningslinjer for behandling af orale planocellulære karcinomer blev vedtaget i 2003 og er siden blevet

implementeret på alle landets hoved-hals-onkologiske centre. Retningslinjerne har medført en standardiseret behandling af mundhulecancer med enkeltmodalitetsbehandling for stadie I, II og visse stadier III, og kombinationsbehandling for øvrige stadier. Kirurgisk behandling anbefales i alle de situationer hvor det er muligt at opnå radikalitet i forhold til primærtumor og regionale lymfeknuder, med et acceptabelt æstetisk og funktionelt resultat.

De nationale retningslinier kan hentes på Dansk Selskab for Hoved- og Halsonkologis hjemmeside http://www.ds-hho.suite.dk/OralRefProg_24juni2003.pdf.

English summary

Treatment of oral cancer in Denmark – a standardized treatment

The treatment strategy for oral squamous cell carcinoma in Denmark has been standardized since June, 2003, with the implementation of the national guidelines for treatment of oral squamous cell carcinoma. The approach is to use single modality treatment for early stage I, stage II and some stage III, and a combined modality treatment for stage III and IV. Surgery is recommended when it is considered possible to perform a radical excision of the tumour and possible lymph node metastases with acceptable aesthetic and functional outcome.

The article gives an introduction to the guidelines with the description of the treatment and dental follow-up of patients with oral squamous cell carcinoma. Future treatment and investigation are mentioned.

Forfattere

Anders Bilde, klinisk assistent, læge, og Christian von Buchwald, overlæge, dr.med.
Øre-Næse-Halskirurgisk Klinik, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø

Søren Hillerup, overtandlæge, ph.d., dr.odont.
Tand-Mund-Kæbe-Kirurgisk Klinik, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø