

## ABSTRACT

## Tidlig diagnostik af mundslimhindeforandringer er vigtig

Som en naturlig del af tandlægers forebyggende indsats indgår også identifikation af præmaligne forandringer i mundslimhinden, dvs. forandringer, der indebærer et potentiale for malign omdannelse. Leukoplakien er den vigtigste af disse forandringer. Ifølge det traditionelle paradigme er potentialet for malignitet i leukoplakier relateret til bl.a. lokalisation og forekomst af epitel dysplasi. Nyere undersøgelser har dog ikke kunnet bekræfte dette, men alene den kliniske type, homogen/non-homogen leukoplaki, og størrelse af forandringen synes at spille en rolle. Der er ikke overbevisende positiv effekt af kirurgisk fjernelse af leukoplakier. Der er imidlertid fundet karcinomer ved undersøgelse af kirurgisk fjernede læsioner, uden at disse var opdaget ved biopsitagningen. Der kan dermed af hensyn til diagnostikken være grundlag for en sådan kirurgisk fjernelse.

# Præmalignitet i mundslimhinden

Palle Holmstrup, professor, dr.odont., Fagområderne Parodontologi og Oral kirurgi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Mats Jontell, professor, odont.dr., Oral Medicin, Sahlgrenska Akademin, Odontologiska Institutionen, Göteborgs Universitet, Sverige

Der er tradition blandt tandlæger for at arbejde med profylakse. Som en naturlig del af tandlægearbejdet indgår dermed også erkendelsen af præmaligne forandringer i mundslimhinden, dvs. forandringer, der kan være forstadier til malignitet. Vi har i en tidligere artikel redegjort for håndteringen af orale præmaligne forandringer, specielt orale leukoplakier (1). Nærværende artikel omfatter en kort version af vor tidligere redegørelse med opdateringer, og desuden indgår alle forandringer i mundslimhinden, der kan indebære et præmalignt potentiale. De væsentligste af disse forandringer er oral leukoplaki, erythroplaki og lichen planus.

### Oral leukoplaki

Der er gennem årene, bl.a. ved internationale workshops, præsenteret forskellige forslag til definition af oral leukoplaki, og samtlige forsøg indeholder definitioner, der er baseret på udelukkelsesprincipper. Dvs. leukoplaki defineres som en hvid plet i slimhinden, der ikke kan diagnosticeres som noget andet. Sådanne læsioner har i forskellige undersøgelser vist malign udvikling i 0,13-17,5 % af tilfældene (2). De forskellige undersøgelsesresultater skyldes formentlig bl.a. variationer i genetik og livsstil i de populationer, der er indgået i undersøgelserne.

Traditionelt har leukoplakier været knyttet til tobaksrygning, men en hvid plet, som forsvinder, efter at patienten er ophørt med at ryge, bør ifølge definitionen betegnes tobaksinduceret læsion. Ikke desto mindre diskuteres rygning som ætiologisk faktor for orale leukoplakier, da det ikke altid er nemt at afgøre tobakkens rolle. En hvid plet, der ikke forsvinder efter tobaksophør, kan således være forårsaget af tobaksbrug, men er det ikke nødvendigvis.

Det er ikke altid muligt at forudsige, hvilke af læsionerne der forsvinder efter ophør med tobaksbrug. Et pimpstenslignende udseende (Fig. 1. A. og Fig. 1. B.) er sædvanligvis udtryk for reversibilitet, men andre læsionstyper har ikke forudsigelige reaktioner på tobaksophør (Fig. 2. A og Fig. 2. B). Som bekendt er det dog ikke altid muligt at få patienten til

#### EMNEORD

Premalignant lesion;  
oral; leukoplakia;  
lichen planus;  
mucosa

### Pimpstenslæsion i venstre kindslimhinde



**Fig. 1. A.** Reversibel "pimpstenslæsion" før rygestop.

*Fig. 1. A. Reversible pumice-type lesion before smoking cessation.*

### Homogen læsion



**Fig. 2. A.** Reversibel læsion før rygestop.

*Fig. 2. A. Reversible lesion before smoking cessation.*

### Normal kindslimhinde efter rygestop



**Fig. 1. B.** Pimpstenslæsion forsvundet efter rygestop.

*Fig. 1. B. Pumice-type lesion disappeared after smoking cessation.*

### Normal slimhinde efter rygestop



**Fig. 2. B.** Reversibel læsion forsvundet efter rygestop.

*Fig. 2. B. Reversible lesion disappeared after smoking cessation.*

at ophøre med at ryge, omend ophør med tobaksbrug indebærer, at læsionerne kan forsvinde i op til 60 % af tilfældene (3,4). Anbefaling af tobaksophør indgår således som et vigtigt led i håndteringen af leukoplakier. På et tidspunkt kan forandringen hos en ryger imidlertid blive irreversibel pga. cellulære genetiske forstyrrelser, og den kliniske konsekvens er da, at diagnosen ændres

fra tobaksrelateret forandring til oral leukoplaki. Lignende forhold kan gælde for andre faktorer som fx Candida-infektion, som formentlig også kan forårsage leukoplakier.

Klinisk kan leukoplakier inddeles i homogene og non-homogene. De sidstnævnte rummer rødlige komponenter, og ofte optræder noduli, der oftest er hvidlige, men undertiden rødlige →

## Non-homogen leukoplaki



**Fig. 3.** Non-homogen leukoplaki på venstre tungerand.

**Fig. 3.** Non-homogenous leukoplakia of left margin of tongue.

(Fig. 3). Sjældent kan de non-homogene leukoplakier præsentere verrukøse områder. Den kliniske inddeling af leukoplakierne er væsentlig, da tilbøjeligheden til malign omdannelse synes nært relateret hertil. Således viste et norsk studie, at 13,4 % af non-homogene leukoplakier udviklede malignitet mod 2,9 % af de homogene (5). En dansk undersøgelse har vist, at 20 % af non-homogene leukoplakier udviklede malignitet på trods af kirurgisk fjernelse, mens dette skete for 15 % af ubehandlede non-homogene leukoplakier. Tilsvarende udviklede kun 3 % af de homogene leukoplakier malignitet, uanset om de blev fjernet kirurgisk eller fulgt med regelmæssig indkaldelse og kontrol (6). Sidstnævnte undersøgelse og tilsvarende resultater i en helt ny hollandsk undersøgelse (7) rejser således betydelig tvivl om effekt og berettigelse af kirurgisk behandling af leukoplakier. Incisionsbiopsier er ikke altid tilstrækkelige til at afsløre karcinomer, der kan forekomme uden for det undersøgte område i 5-10 % af tilfældene (8). Dette taler for at fjerne hele leukoplakien for at opnå en korrekt diagnose.

Der eksisterer det paradigme, at leukoplakier i visse lokalisationer hyppigere udvikler malignitet end i andre. De særlige risikoområder for malign udvikling er margo og facies inferior linguae samt mundbund. Visse ældre undersøgelser har således observeret en sådan sammenhæng (8-10), men dette har ikke kunnet bekræftes i nyere undersøgelser (6,7,11).

Et andet paradigme er, at tilbøjeligheden til malign omdannelse er nært relateret til de histologiske forandringer i en biopsi fra læsionerne. Jo sværere dysplasi, jo større tilbøjelighed til malign udvikling. Berettigelsen af dette paradigme er imidlertid også betvivlet i flere nyere studier (6,7,12), herunder en

dansk langtidsundersøgelse (6). I denne så vi, at læsioner med ingen, let, moderat og svær dysplasi alle udviklede karcinomer med samme hyppighed (9-11 %) efter kirurgisk behandling og efterundersøgelse i gennemsnitligt 5,5 år uanset dysplasi-grad. De læsioner, der ikke blev kirurgisk behandlet, udviklede kun malignitet, hvor biopsien havde vist ingen (2 %) eller let dysplasi (14 %). Læsioner med moderat og svær dysplasi udviklede således ikke cancer i opfølgingsperioden på gennemsnitlig 6,6 år. Der er dermed rejst betydelig tvivl om epiteldysplasi som prognostisk faktor.

Der er ingen evidensbaseret strategi for, hvor ofte leukoplakier bør kontrolleres. En homogen leukoplaki, som omfatter over 200 mm<sup>2</sup>, har en større risiko end en mindre leukoplaki og bør kontrolleres mindst hver 6. måned. Det samme gælder non-homogene leukoplakier. Desuden bør patienten informeres om risikoen for malign udvikling og opfordres til at tage kontakt omgående, hvis leukoplakien ændrer karakter.

Leukoplakier kan forveksles med en række andre hvidlige mundslimhindelæsioner. Ved lichen planus er det almindeligt, at mangeårige læsioner udvikler sig til plak-type-læsion, som er en leukoplaki-lignende, hvidlig ikke-afskræbelig forandring. Differentialdiagnosen hviler på forekomsten af de andre kliniske tegn på lichen planus, dvs. papler eller stregtegninger enten i direkte relation til plaklæsionerne eller andre steder i mundhulen. Lichenoid læsioner, dvs. forandringer i mundslimhinden, der minder om lichen planus, men hvor der kan etableres en kendt årsag til læsionerne, som fx ved kontaktallergi pga. fyldningsmaterialer i kontakt med læsionerne, kan også minde om leukoplaki. Det samme er tilfældet ved de sjældne lupus erythematosus læsioner i mundslimhinden, men i disse situationer afgøres diagnosen ved biopsi.

Kindbidning, morsicatio buccarum, der i øvrigt også kan ses på læber og tungens siderand, er en anden differentialdiagnose, karakteriseret ved, at overfladen er flosset, og ved, at området kan bringes i kontakt med tændernes bidplan.

*Candida*-infektion er også en væsentlig differentialdiagnose, der forudsætter fund af *Candida* ved dyrkning eller ved skrab fra mundslimhinden. Endelig kan en biopsi også ofte afsløre *Candida*-invasion i epitelets overflade. Imidlertid er ca. halvdelen af alle leukoplakier inficeret med *Candida*, så fund af denne mikroorganisme er ikke nødvendigvis udtryk for, at læsionen alene skyldes *Candida*-infektion. Efter antimykotisk behandling forsvinder læsioner, der alene skyldes denne infektion, men ofte persisterer der en læsion efter denne behandling, som altid er væsentlig at have in mente i forbindelse med håndtering af leukoplakier. Antimykotisk behandling af non-homogene leukoplakier kan ofte ændre sådanne læsioner til homogene.

Friktionskeratose er en anden væsentlig differentialdiagnose, karakteriseret ved, at der er en fysisk traumatiserende påvirkning af slimhinden. Det kan være en protese, men hyppigt ses også friktionskeratoser i forbindelse med uhensigtsmæssig tandbørstning. Det tyder ikke på, at denne forandring har en øget risiko for malign udvikling.



## KLINISK RELEVANS

Det er naturligvis afgørende, at tandlæger undersøger mundslimhinden mhp. at identificere forandringer, hvad enten der er tale om maligne

eller benigne tilstande. Derved kan tandlæger bidrage til tidlig diagnostik og dermed den bedst mulige prognose for den nødvendige behandling.

### Oral erythroplaki

Erythroplaki er det rødlige modstykke til leukoplakien. Denne læsion har en høj risiko for udvikling af karcinom, og ca. halvdelen viser malignitet allerede på diagnosetidspunktet (14). Det er en sjælden læsion, karakteriseret ved rødme, hvis overflade ofte er beliggende lidt dybere end omgivende slimhinde og med en skarp afgrænsning. I en biopsi ses sædvanligvis epitel dysplasi. Den væsentligste differentialdiagnose er atrofisk lichen planus og erytematøs Candida-infektion.

### Oral lichen planus

Oral lichen planus optræder med en prævalens på ca. 2 % i befolkningen. Undersøgelser i bl.a. Danmark og Sverige har vist en øget udvikling af oral cancer, dvs. i størrelsesordenen 1,5, respektive 0,5 %, hos patienter med denne sygdom (15,16). Sygdommen viser sig typisk ved forekomst af hvide papler i den tidlige fase, og senere i forløbet optræder hvide stregtegninger, atrofiske områder, plaklignende læsioner og undertiden sår (Fig. 4. A. og Fig. 4. B.). Det er almindeligt, at læsionerne persisterer i ofte mange år, og at de ændrer sig. Efter mange år optræder hyppigt plaklæsioner, der undertiden kan være vanskelige at skelne fra leukoplaki, især fordi de typiske lichenforandringer ofte forsvinder med årene. Ligesom leukoplakier bør sådanne forandringer undersøges ved biopsi, specielt hvis de persisterer, efter at en potentiel årsagsfaktor er elimineret. En lichen planus-læsion med plaktype-læsion bør kontrolleres

hver 6. måned. Plaklignende oral lichen planus, der indebærer symptomer, bør ikke behandles med steroid, da dette eventuelt kan bidrage til malign transformation.

Ved symptomer, der er knyttet til atrofiske og ulcererende læsioner, er det vigtigt at gennemføre skånsom, men effektiv mundhygiejne, hvilket sædvanligvis kræver særlig indlæring af patienterne. I den forbindelse er det vigtigt, at der ikke foretages tandbørstning direkte på blødtvævet, idet traumatisk påvirkning kan forværre læsionerne. Om nødvendigt kan der suppleres med antimykotisk behandling og lokal steroidbehandling. Patienterne bør følges af sædvanlige tandlæge og kun henvises til specialtandlæge, hvis der er særlige problemer, herunder selvfølgelig ved mistanke om malignitet.

### Retikulær lichen planus



**Fig. 4. A.** Retikulær lichen planus på tungeryggen.

*Fig. 4. A. Reticular lichen planus at dorsum of the tongue.*

### Planocellulært karcinom



**Fig. 4. B.** Læsionen i Fig. 4. A. udviklede malignitet efter 7 år. Bemærk, at den omgivende forandring nu er af plaktype, og at de retikulære forandringer er forsvundet.

*Fig. 4. B. The lesion in Fig. 4. A. developed malignancy after 7 yrs. Note that the surrounding changes are plaque-like while the reticular changes have disappeared.*

## ABSTRACT (ENGLISH)

**Premalignant oral mucosa lesions**

Identification of premalignant oral mucosal lesions is an essential part of dentists' preventive efforts. Oral leukoplakia is the most important of these lesions and according to the traditional paradigm the potential for malignant development is related to localization and presence of epithelial dysplasia. While recent studies have not supported this paradigm, future ma-

lignant development does vary with clinical type (i.e. homogenous/non-homogenous leukoplakia), and the size of the lesion. There seems to be no positive effect of surgical removal of the lesions on future malignant development. Since a number of carcinomas not identified by the preoperative biopsy were present in the removed lesions, however, it may be desirable to remove the lesions to assist with diagnosis.

**Litteratur**

- Holmstrup P, Jontell M. Hvordan håndteres præmaligne forandringer i mundslimhinden? In: Holmstrup P, ed. *Aktuel nordisk odontologi*. København: Munksgaard, 2007;205-18.
- Reibel J. Prognosis of oral premalignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14:47-62.
- Bánóczy J, Rigó O. Prevalence study of oral precancerous lesions within a complex screening system in Hungary. *Community Dent Oral Epidemiol* 1991;19:265-7.
- Roed-Petersen B. Cell-mediated immunity to human oral carcinoma, and cross reactivity to patients with oral leukoplakia demonstrated by the leukocyte migration test. *Allergy* 1982;37:429-35.
- Lind PO. Malignant transformation in oral leukoplakia. *Scand J Dent Res* 1987; 95:449-55.
- Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J et al. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncol* 2006;42:461-74.
- Brouns E, Baart J, Karagozoglu KH et al. Malignant transformation of oral leukoplakia in a well-defined cohort of 144 patients. *Oral Dis* 2014;20:e19-24.
- Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J et al. Oral premalignant lesions: is a biopsy reliable? *J Oral Pathol Med* 2007;36:262-6.
- Kramer IR, El-Labban N, Lee KW. The clinical features and risk of malignant transformation in sublingual keratosis. *Br Dent J* 1978;144:171-80.
- Lesch CA, Squier CA, Cruchley A et al. The permeability of human oral mucosa and skin to water. *J Dent Res* 1989;68:1345-9.
- Pogrel MA. Sublingual keratosis and malignant transformation. *J Oral Pathol* 1979; 8:176-8.
- Schepman KP, van der Meij EH, Smeets LE et al. Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from The Netherlands. *Oral Oncol* 1998;34:270-5.
- Saito T, Sugiura C, Hirai A et al. Development of squamous cell carcinoma from pre-existent oral leukoplakia: with respect to treatment modality. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001;30:49-53.
- Shafer WG, Waldron CA. Erythroplakia of the oral cavity. *Cancer* 1975;36:1021-8.
- Holmstrup P, Thorn JJ, Rindum J et al. Malignant development of lichen planus-affected oral mucosa. *J Oral Pathol* 1988;17:219-25.
- Rödström PO, Jontell M, Mattsson U et al. Cancer and oral lichen planus in a Swedish population. *Oral Oncol* 2004;40:131-8.

## FRISKE NYHEDER TIL TØR MUND



NYHEDER!

Nu findes der en ny serie af produkter, som hjælper, når du føler dig tør i munden – Xero-produkterne.

Xero findes som sugetablet, mundskyl, gel og spray. Produkterne stimulerer spyttproduktionen, fugter og giver en behagelig følelse i munden. Alle produkterne indeholder også fluor.

Uanset hvilket tidspunkt af dagen og hvor du er, findes der et Xero-produkt, som kan dække dit behov. Eksempelvis kan du benytte Xerodent i løbet af dagen og Xerogel om natten.

Xero-produkterne er udviklet i samarbejde med nordiske tandlæger. Xero-serien findes på apoteket. Anbefal gerne Xero næste gang til dine patienter.

GODE SMAGE  
Appelsin  
Lakrids  
Jordbær/mint



- ØGER SPYTPRODUKTIONEN
- BLØDGØR, FUGTER OG BEROLIGER
- GIVER STÆRKE TÆNDER

Læs mere om Xero-serien på [www.actavis.dk](http://www.actavis.dk)dry mouth relief by **Actavis**