

ABSTRACT

Diagnose og behandling af mundhulekræft

I Danmark diagnosticeres årligt omkring 360 tilfælde af mundhulekræft, hvoraf 95 % udgøres af planocellulære karcinomer. Diagnostik og behandlingen følger de nationale retningslinjer, som har været gældende siden 2003, og foregår på landets øre-, næse- og halskirurgiske afdelinger ved hoved-hals-onkologiske centre i et multidisciplinært team med deltagelse af specialtandlæger fra de tand-, mund- og kæbekirurgiske afdelinger med hensyn til kæberekonstruktion og planlægning af den dentale rehabilitering. Den primære behandling består af kirurgisk resektion af primær tumor med samtidig fjernelse af halsens lymfeknuder foruden eventuel postoperativ strålebehandling. Vogter – eller skildvagt-knude prøve (sentinel node-biopsi), som er en ny kirurgisk behandlingsmetode der tilbydes patienter, hvor der ikke kan påvises metastasering til halsens lymfeknuder.

Diagnose og behandling af orale planocellulære karcinomer

Anders Bilde, klinisk lektor, afdelinglæge, ph.d., Øre-næse-halskirurgisk Klinik, Rigshospitalet

Søren Hillerup, professor, overtandlæge, dr.odont., ph.d., Tand-mund-kæbe-kirurgisk klinik, Rigshospitalet

Mundhulens regioner udgøres ved tumorklassifikation definatorisk af den bukkale slimhinde, trigonum retromolare, de øvre- og nedre alveolarkamme, den hårde gane, mundgulvet og de forreste 2/3 af tungen (1). Den bløde gane og den bagerste 1/3 af tungen hører i tumorsammenhæng definatorisk til svælget, og behandlingen af tumorer svarende hertil er anderledes end for mundhulens, jf. artiklen i dette Tandlægebladstema omhandlende generelle udrednings- og behandlingsstrategier for hoved- og halscancer i Danmark.

Globalt udgør mundhulekræft et stort helbredsproblem med mere end 400.000 nye tilfælde om året med høj forekomst i Asien (2). I Danmark diagnosticeres der omkring 360 nye tilfælde af mundhulekræft om året svarende til ca. 28 % af samtlige hoved- og halscancer på landsbasis (3). De udgøres hovedsageligt af planocellulært karcinom, som udgør 95 % af mundhulens maligne tumorer. Andre maligne tilstande, fx melanomer, lymfomer og sarkomer, udgør de sidste 5 % og er således relativt sjældne (4).

Incidens

I 2009 blev der i Danmark registreret 218 tilfælde af mundhulekræft hos mænd og 144 tilfælde hos kvinder. En forskel, som er langsomt aftagende. Den typiske patient er omkring 40-60 år (3).

Ætiologi

Tobak og alkohol er den væsentligste ætiologi til udvikling af orale planocellulære karcinomer, men de kan også udvikle sig fra præmaligne læsioner såsom leukose- og erytroplakier eller præmaligne tilstande såsom lichen planus (5). Desuden ses orale planocellulære karcinomer tillige hos et mindre antal yngre mennesker, som ikke har været eksponeret for velkendte ætiologiske faktorer. En med-

EMNEORD

Mouth neoplasms;
squamous cell carcinoma;
sentinel lymph node biopsy

virkende årsag til dette kan være humant papillomvirus (HPV), som tillige forekommer i mundhulens præmaligne læsioner (6). HPV forekommer med en betydelig større hyppighed i svælgkræft (7).

Symptomatologi

Orale planocellulære karcinomer præsenterer sig ofte som et sår, der ikke heler, eller en tumor, som vokser enten endo- eller eksofytisk (Fig. 1), og som giver anledning til smerter og recidiverende blødning. De kan opstå uden erkendte forstadier som leuko- og erytroplakier og vil i fremskredet stadie invadere underliggende strukturer, bindevæv, muskelvæv eller knogle. Ved indvækst i tungens muskulatur reduceres oftest bevægeligheden af denne. Der er typisk tale om en loko-regional sygdom, dvs. med lokal udvækst i nærliggende organer og en tendens til metastasering til de regionale lymfeknuder, hvorimod fjernmetastaser, primært til lungerne, er sjældne. En patient med mundhulecancer har en årlig risiko for at få ny cancer i øvre luftveje på ca. 3-5 %.

Tungekræft



FIG. 1. Planocellulært karcinom på ventrale del af tungen.

FIG. 1. Squamous cell carcinoma on the ventral surface of the tongue.

Udredning og behandling

Siden 2003 er behandlingen af mundhulekræft blevet ensrettet i henhold til de nationale retningslinjer, som blev udarbejdet af Dansk Selskab for Hoved- og Hals Onkologi (DSHHO), og som er implementeret på samtlige af landets hoved-hals-onkologiske centre, hvor behandlingen foregår som led i et multidisciplinært team (8). Der er derudover ved Sundhedsstyrelsen udarbejdet pakkeforløb med detaljerede beskrivelser og tidskrav for de tilknyttede diagnostiske procedurer, som beskrevet i artiklen "Generelle udrednings- og behandlingsstrategier for hoved- og halscancer i Danmark" i dette Tandlægebladstema (9). Når patienter med begrundet mistanke om mundhulekræft (Tabel 1) henvises til den øre-, næse- og halskirurgiske klinik ved et af landets fire hoved-hals-onkologiske centre, sker udredning og behandling i henhold til retningslinjerne.

Symptomer

Sår uden heling

Synlig eller palpabel tumor i mundhule

Tabel 1. Symptomer ved begrundet mistanke om mundhulekræft.

Table 1. Symptoms suggestive of oral cavity cancer.

Ud over almindelig klinisk øre-, næse- og halsundersøgelse foretages der biopsitagning af primærtumor til histologisk undersøgelse. Der foretages CT- og/eller MR-scanning foruden UL (ultralydsundersøgelse) med henblik på at fastslå udbredelse samt mulig metastasering til halsens lymfeknuder. Ved mistanke om metastasering til halsens lymfeknuder suppleres der med finnålsaspiration til cytologisk undersøgelse. Røntgen af thorax tages med henblik på udelukkelse af fjernmetastaser til lungerne. På baggrund af resultaterne af disse undersøgelser foretages der ved multidisciplinær konference stadiinddeling i henhold til TNM-klassifikationen, som beskrevet i artiklen "Generelle udrednings- og behandlingsstrategier for hoved- og halscancer i Danmark" i dette Tandlægebladstema, og endelig stillingtagen til den videre behandling.

Behandlingsmodalitet

Stadium	I	II	III	IV			
TNM	T1N0	T2N0	T1N1	T2N1	T3N0	T3N1	>T4>N0
T position	Monoterapi				Kombinationsbehandling		
N position	Kirurgi eller strålebehandling				Kirurgi og strålebehandling		

Tabel 2. Behandlingsmodalitet baseret på stadiinddeling.

Table 2. Treatment modality based on stage.

Resektion af tungekræft



FIG. 2. Radikal resection af tungetumor (Fig. 1).

FIG. 2. Radical resection of the tongue tumour (Fig. 1).

Derudover foretages som led i det samlede forløb henvisning til klinisk og radiologisk odontologisk undersøgelse og behandling, hvis formål det er dels at identificere og eliminere dentale og periodentale infektiøse tilstande (foci) (10), dels at foretage en foreløbig planlægning af den senere kæbekirurgiske rekonstruktion og dentale rehabilitering.

Behandlingen følger stadietildelingen. Således behandles de tidlige stadier (stadie I og II foruden visse stadie III) med enkeltmodalitet (primært kirurgisk behandling), mens de sene stadier (øvrige stadie III og IV) behandles med to modaliteter (kirurgisk behandling i kombination med strålebehandling) (Tabel 2). Kirurgisk behandling foretrækkes som primær behandling, hvor det ud fra de kliniske fund og supplerende undersøgelser er sandsynligt at opnå radikalitet både svarende til primær tumor og regionale lymfeknuder. I den forbindelse defineres radikalitet som en fjernelse af alt malignt væv med en 1 cm margen i sundt væv svarende til primær tumor (Fig. 2), foruden fjernelse af regionale lymfeknuder på halsen foretaget ved selektiv halsdissektion med, om muligt, bevarelse af ikke-lymfatiske strukturer (Fig. 3). Ved indvækst i mandiblen eller maksillen foretages resection af pågældende segment af underkæben. Defekter opstået efter kirurgisk fjernelse af primær tumor søges lukket ved kirurgisk rekonstruktion under anvendelse af lokale lapper eller frie mikrovaskulære lapper i tæt multidisciplinært samarbejde. Direkte lukning anvendes til mindre defekter.

Sentinel node-biopsi

Risikoen for subklinisk lymfeknudemetastasering i tilfælde af klinisk ikke erkendelige metastaser angives at være 30 % (11). Derfor medfører en dissektion af de regionale lymfeknuder på halsen en overbehandling på ca. 70 %.

Halsdissektion



FIG. 3. Resultat efter fjernelse af halsens regionale lymfeknuder hos patient (Fig. 1).

FIG. 3. Outcome following neck dissection of regional lymph nodes in patient (Fig. 1).

Den første lymfeknude, som modtager lymfedrænen fra primær tumor, benævnes sentinel node (SN); på dansk betyder det vogter- eller skildvagtknude og er en ny kirurgisk behandlingsmetode. Sentinel node antages at være den lymfeknude, der har størst sandsynlighed for at modtage metastaser fra primær tumor (12). SN identificeres ved, at der enten dagen før operationen eller samme dag injiceres radioaktivt mærkede partikler peritumoralt, hvorefter SN identificeres ved brug af

SPECT-CT

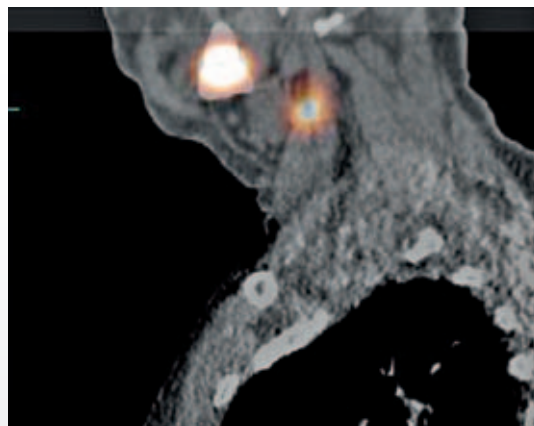


FIG. 4. SPECT-CT af en patient med mundhulekræft med sentinel node lokaliseret svarende til kæbevinklen.

FIG. 4. SPECT-CT of a patient with oral cavity cancer with a sentinel node localised at level IIa.

lymfeskintigrafi, evt. med SPECT (single photon emission computed tomography) – CT, hvorved den præcise lokalisation fastsættes (Fig. 4). De ved lymfeskintigrafien identificerede SN identificeres under operationen ved brug af en håndholdt gammaprobe, hvorefter disse eksstirperes og sendes til histologisk undersøgelse. SN undersøges efterfølgende minutøst histologisk ved brug af tynde seriesnit og supplerende immunohistokemi til identifikation af mikrometastaser foruden isolerede tumorceller.

Behandlingen er veldokumenteret inden for behandlingen af patienter med orale planocellulære karcinomer, hvor der ikke kan påvises metastasering til de regionale lymfeknuder ved de initiale undersøgelser, og tilbydes på flere af landets hoved-hals-onkologiske centre, herunder Rigshospitalet. Sentinel node-biopsi muliggør en målrettet behandling af halsens lymfeknuder og er med til at individualisere behandlingen, således at alene de patienter, som har lymfeknudemetastaser, får foretaget en efterfølgende dissektion af halsens lymfeknuder (13,14). De danske resultater indgår i en større international protokol under European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Aktuelt synes sentinel node-biopsi også at kunne tilbydes patienter, som tidligere har fået

foretaget behandling af halsens lymfeknuder (15).

Tandlægers

virksomhedsområde

Tandlæger må ikke behandle maligne sygdomme, men tandlæger deltager aktivt i diagnostik af mundhulekræft. Således kommer op mod halvdelen af henvisninger af patienter med mundhulekræft fra praktiserende tandlæger eller specialtandlæger på hospitalernes TMK-afdelinger. Efter kirurgisk eller onkologisk behandling deltager tandlæger igen aktivt i behandling af kræftpatienter på alle planer. Der er et påtrængende behov for både profylaktisk og behandlingsmæssig indsats af strålebehandlede patienter på grund af den markant øgede cariesdisposition, candidose og mucositis.

KLINISK RELEVANS



Tandlægen bør akut henvise patienten til en øre-, næse- og halskirurgisk klinik ved et af landets fire hoved-hals-onkologiske centre, hvis patienten har sår, der ikke heler, og/eller synlig tumordannelse, da der kan være tale om malignitet. Mundhulekræft forekommer dog relativt sjældent.

Tilskudsordninger

Region	Fokussanerede patienter, DUT-midler	Strålebehandlede patienter, § 166	Kæberecesserede patienter, hospitalsbetalt behandling
Region Nordjylland	Regionstandplejen, Kæbekirurgisk Afdeling, Aalborg Sygehus Tlf.: 99 32 35 56, fax: 99 32 28 04 Mail: kaebekir@rn.dk		
Region Midtjylland	Afd. F. Regional Specialtandpleje, Sønderøsparken 14, 8800 Viborg Tlf.: 78 44 67 00 Mail: tilskudtand@rm.dk		Kæbekirurgisk Afdeling, Århus Sygehus Tlf.: 78 46 29 28, fax: 89 49 27 21
Region Syddanmark	Fyn: Regionstandplejen, Heden 7, 3. sal, 5000 Odense C Tlf.: 76 12 72 50 Mail: olrunn.nielsen@regionsyddanmark.dk Jylland: Regionstandplejen, Nørregade 63A, 6700 Esbjerg, Tlf.: 76 12 72 00 Mail: dorthe.lund@regionsyddanmark.dk		Kæbekirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital Tlf.: 65 41 34 75, fax: 66 14 82 26 Mail: ode.k@ouh.regionsyddanmark.dk
Region Hovedstaden	Tand-Mund-Kæbekirurgisk Klinik, Tilskudsordningerne afsnit 5811, Rigshospitalet Tlf.: 35 45 44 09 Mail: rie.mik@rh.regionh.dk eller elisabeth.jacobsen@rh.regionh.dk		
Region Sjælland	Regionstandplejen, Æblehaven 2, 4200 Slagelse Tlf.: 85 24 98 88 Mail: rstand@regionsjaelland.dk		Kæbekirurgisk Afdeling Næstved Sygehus Tlf.: 56 51 47 50

Table 3. Oversigt over regionernes administration af tilskudsordninger til tandpleje for kræftpatienter, som har modtaget strålebehandling på hoved og hals, eller som har fået fjernet dele af kæberne.

Table 3. Survey of the allocation of subsidies in the regions for dental care of oral cancer patients who have received radiation therapy in the head and neck region or who have had partial maxillectomy.

Dental rehabilitering og tilskudsmuligheder

Fokussanerede patienter

Der er siden 2005 afsat 10 mio. kr. på finansloven til dentalprotektisk rehabilitering af patienter, der forud for strålebehandling har fået fjernet tænder som led i fokussanering (de såkaldte DUT-midler). Den praktiserende tandlæge skal fremsende behandlingsplan med prisoverslag til den instans i patientens hjemregion, som administrerer tilskudsordningerne (Tabel 3). Almindeligvis kompenseres patienten med aftagelige proteser.

Strålebehandlede patienter med betydelige dokumenterede tandproblemer på grund af strålebehandling i hoved- eller halsregionen

Disse patienter har med hjemmel i sundhedslovens kapitel 49, § 166, ret til offentligt tilskud. Det er desværre et problem for mange patienter at dokumentere, at opståede problemer kan tilskrives strålebehandlingen. Derfor kan den praktiserende tandlæge hjælpe patienterne med en omhyggelig og journalført registrering af tandstatus før strålebehandling, gerne med kliniske fotos. Behandlingsforslag med prisoverslag sendes til den regionale administration af tilskudsordningerne (Tabel 3).

Patienter, der har fået fjernet dele af kæberne

Disse patienter er berettiget til hospitalsbetalt rekonstruktion og rehabilitering. Typisk vil den kirurgiske rekonstruktion og mulig implantatindsættelse blive foretaget i de kæbekirurgiske afdelinger, evt. i samarbejde med plastikkirurgisk afdeling (ved mikrovaskulær rekonstruktion), mens den efterfølgende protetisk vil blive fremstillet på tandlægeskolernes kæbeprotetiske klinikker eller hos den praktiserende tandlæge. Ansøgning med behandlingsplan og prisoverslag skal sendes til kæbekirurgisk afdeling på det hospital, hvor kæberesektionen er foretaget.

Prognose

Tilstedeværelsen af regionale lymfeknudemetastaser er den mest betydende prognostiske faktor med en reduktion på 50 % for femårs-overlevelsen hos patienter med orale planocellulære karcinomer (16). De tidlige stadier har således en overlevelse på ca. 80 %, mens de sene stadier har en overlevelse på ca. 40 % (17). Prognosen bedres ved rygeophør. Dette gælder i alle stadier af cancerudviklingen fra præmalign tilstand eller læsion til den kræftopererede eller strålebehandlede patient (18). Derfor bør vurdering, udredning og behandling samt opfølgning af dysplastiske læsioner i mundhulen også centraliseres til klinikker, der deltager i et formaliseret samarbejde omkring diagnostik og behandling af mundhulekræft.

ABSTRACT (ENGLISH)

Diagnosis and treatment of oral squamous cell carcinoma

In Denmark, malignant tumours of the oral cavity comprise approximately 360 new cases per year with 95 % of the tumours being squamous cell carcinoma. Diagnosis and treatment follow the national guidelines established in 2003 and are based on the department of ORL and Head & Neck in a multidisciplinary collaboration at the head and neck oncology centres with the participation of specialised dentists, who are responsible for jaw reconstruction and planning of dental rehabilitation. The primary treatment consists of surgical resection of the primary tumour including selective neck dissection, with or without postoperative radiotherapy. Sentinel node biopsy is a new surgical method of treatment for patients without detectable metastasis of the neck lymph nodes and are offered at some head and neck oncology centres.

Litteratur

- Sobin LH, Wittekind C, eds. TNM classification of malignant tumours. 6th ed. New York: Wiley-Liss, 2002;22-7.
- Stewart BW, Kleihues P; IINTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER et al. World Cancer Report. Lyon: IARC Press, 2003.
- Engholm G, Ferlay J, Christensen N et al. NORDCAN – a Nordic tool for cancer information, planning, quality control and research. Acta Oncol 2010;49:725-36.
- Batsakis JG. Clinical pathology of oral cancer. In: Shah JP, Johnson NW, eds. Oral cancer. London: Martin Dunitz, 2003;3-32.
- Johnson N. Tobacco use and oral cancer: a global perspective. J Dent Educ 2001;65:328-39.
- Nielsen H, Norrild B, Vedtofte P et al. Human papillomavirus in oral premalignant lesions. Eur J Cancer B Oral Oncol 1996;32B:264-70.
- Lajer CB, von Buchwald C. The role of human papillomavirus in head and neck cancer. APMIS 2010;118:510-9.
- Bilde A, von Buchwald C, Johansen J et al. The Danish national guidelines for treatment of oral squamous cell carcinoma. Acta Oncol 2006;45:294-9.
- Sundhedsstyrelsen. Pakkeforløb for hoved- og halskræft. (Set 2011 marts). Tilgængelig fra: URL: http://www.sst.dk/publ/Publ2009/SUPL/Pakke_kraeft/Kraeft_hovedhals_okt09.pdf.
- Schiødt M, Hermund NU. Management of oral disease prior to radiation therapy. Support Care Cancer 2002;10:40-3.
- Ferlito A, Devaney KO, Devaney SL et al. What is the incidence of occult metastasis in patients with stage N(0) cancers of the head and neck? ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 2001;63:1-5.
- Morton DL, Wen DR, Wong JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg 1992;127:392-9.
- Christensen A, Bilde A, Therkildsen MH et al. The prevalence of occult metastases in nonsentinel lymph nodes after step-serial sectioning and immunohistochemistry in cN0 oral squamous cell carcinoma. Laryngoscope 2011;121:294-8.
- Stoeckli SJ, Broglie MA. Sentinel node biopsy for early oral carcinoma. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2012.
- Flach GB, Broglie MA, van Schie A et al. Sentinel node biopsy for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in the previously treated neck. Oral Oncol 2012;48:85-9.
- Alvi A, Johnson JT. Extracapsular spread in the clinically negative neck (N0): implications and outcome. Otolaryngol Head Neck Surg 1996;114:65-70.
- Charabi B, Tørring H, Kirkegaard J et al. Oral cancer – results of treatment in the Copenhagen University Hospital. Acta Otolaryngol Suppl 2000;543:246-7.
- Vladimirov BS, Schiødt M. The effect of quitting smoking on the risk of unfavorable events after surgical treatment of oral potentially malignant lesions. Int J Oral Maxillofac Surg 2009;38:1188-93.