

## ABSTRACT

## Er der sammenhæng mellem humant papillomavirus og orale lidelser med malignt potentiale?

*Introduktion* – Humant papillomavirus (HPV) er i dag anerkendt som den vigtigste enkelte ætiologiske faktor til cervixcancer, og det er nu blevet klart, at der også findes en sammenhæng mellem HPV og undergrupper af hoved-halscancer. Sammenhængen mellem HPV og en andel af orale cancere er også undersøgt, særligt grundet den stigende incidens af oral cancer på trods af et fald og en stagnering i forbruget af risikofaktorer som tobak og alkohol. Tandlægen ser ofte orale lidelser med malignt potentiale (OLMP) i mundslimhinden, og mellem 20-50 % af orale cancere menes at forudgås af OLMP.

*Formål* – At belyse prævalensen af HPV i OLMP og diskutere betydningen af HPV for malign udvikling af disse forandringer.

*Materiale og metode* – På baggrund af litteratursøgning beskrives, hvordan HPV associeres til OLMP, herunder specifikt leukoplaki, erytroplaki og oral lichen planus samt forekomsten af HPV i sund mundslimhinde. På denne baggrund diskuteres mulige konsekvenser af en eventuel sammenhæng mellem HPV og malign udvikling af OLMP, herunder fremtidig udvikling af diagnostik og behandling.

*Resultater og konklusion* – Der findes stærke indikationer for, at der oftere forekommer HPV-infektion, herunder HPV-16 i OLMP end i klinisk sund mundslimhinde. Der mangler dog stadig epidemiologisk evidens i litteraturen, som kan underbygge en association mellem malign udvikling og HPV i OLMP. Der er behov for prospektive studier for at belyse dette.

# Humant papillomavirus i orale lidelser med malignt potentiale

Xenia Bjørlig, cand.odont., privat praksis, København N og Frederiksberg

Arendse Waage Brinch, cand.odont., privat praksis, København N

Jonas Kongsmark Madsen, cand.odont., privat praksis, København K

Camilla Kragelund, lektor, tandlæge, ph.d., Sektion for Oral Medicin & Patologi, Odontologisk Institut, Københavns Universitet

De tre første forfattere har bidraget ligeligt til artiklen.

Det er i dag sikkert, at cervixcancer er associeret med humant papillomavirus (HPV). I 1983 foreslog finske forskere en sammenhæng mellem oral cancer og HPV (1). Dette er særligt interessant set i lyset af de senere års stigning i incidensen af oral cancer (2). En stigning som er sket på trods af et fald i danskernes forbrug af de kendte risikofaktorer som tobak og alkohol (3). Undersøgelser har vist, at mellem 20 og 50 % af orale planocellulære karcinomer er associeret med leukoplaki ved diagnosetidspunktet (4-7). Et af studierne fandt ydermere, at der i 7 % af tilfældene fandtes relation til erytroplaki og i 1 % af tilfældene til lichen planus (7). Det kan således tænkes, at HPV er en ætiologisk faktor i malign udvikling af orale lidelser med malignt potentiale (OLMP), og dermed vil målrettet diagnostik og behandling muligvis i sidste ende medvirke til at nedsætte forekomsten og forbedre prognosen af oral cancer.

### Humant papillomavirus

HPV er en stor heterogen gruppe af små DNA-virus (8). Der findes i dag over 150 fuldt sekventerede HPV-typer, der ud fra deres association med cervixcancer klassificeres i henholdsvis 15 højrisiko HPV-typer (HR-HPV), 12 lavrisiko HPV-typer (LR-HPV) og tre potentielt HR-HPV-typer (Tabel 1) (9).

LR-HPV-typerne forårsager ofte benigne hyperplastiske forandringer, der i mundhulen ses som eksempelvis kondylomer (HPV 6 og 11), fokal epitelial hyperplasi (HPV 13 og 32) og orale papillomer (HPV 6, 11 og 16) (1), mens

### EMNEORD

Human papillomavirus;  
oral lichen planus;  
leukoplaki;  
erythroplakia

HR-HPV-typerne er associeret med maligne tilstande i det ano-genitale område samt hoved-hals-regionen (10,11). HPV replikerer sig i epitelceller og har en evne til at undvige



Henvendelse til forfattere:  
Camilla Kragelund, ckra@sund.ku.dk

**Klassifikation af HPV-typer**

| Risikoklassifikation | HPV-type   |
|----------------------|--|
| HR-HPV               | 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 |
| LR-HPV               | 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89              |
| Potentielt HR-HPV    | 26, 53 og 66   |

**Tabel 1.** Klassifikation af HPV-typer i højrisiko (HR) og lavrisiko (LR) afhængigt af onkogenet potentiale (9).

**Table 1.** Classification of HPV according to High-risk (HR) and Low-risk (LR) malignant association (9).

værtens immunforsvar. Dette, i kombination med evnen til at initiere ukontrolleret celleproliferation, gør nogle HPV-virus i stand til kronisk at inficere epitelet og forårsage cancer. Initieringen af den ukontrollerede celleproliferation sker bl.a. ved inaktivering af retinoblastom tumorsuppressorprotein, hvilket medfører en indirekte opregulering af kinase-inhibitoren p16 via feedback-loop, hvorfor HPV-positive tumorceller udviser høj p16-ekspression (8).

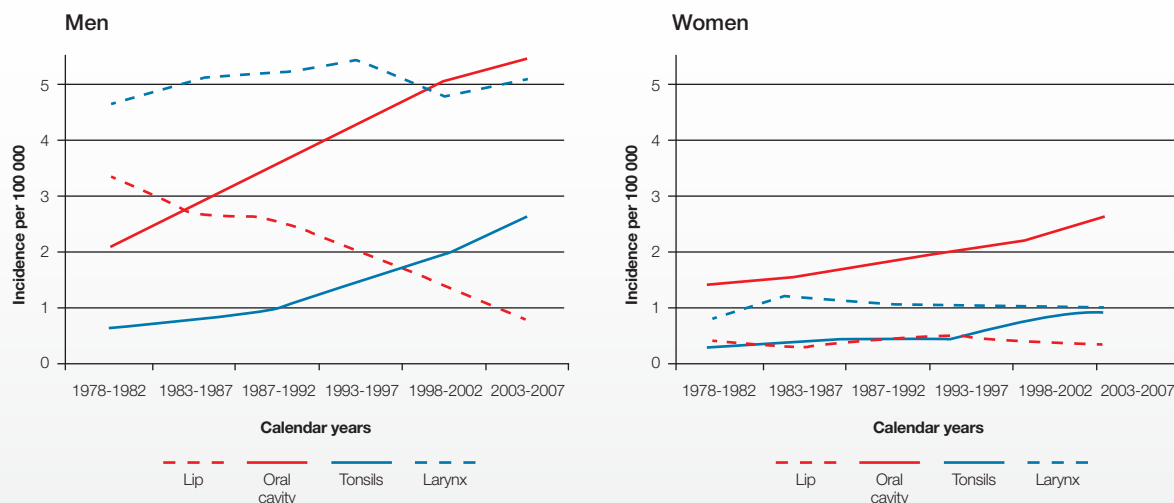
Omkring 70 % af cervixcancer er associeret med HR-HPV-typerne HPV-16 og -18, og det er også disse to HR-HPV-typer,

der har fået størst fokus inden for det orale og oro-faryngeale cancerforskningsområde (11,12). Gennem de seneste 30 år er der sket en stigning i antallet af oro-faryngeal cancer i bl.a. Danmark (Fig. 1), og det menes, at denne stigning kan være relateret til HPV, da der i samme periode er sket et fald i risikoadfærd i form af tobaks- og alkoholforbrug (2). Således er HR-HPV nu anerkendt som en væsentlig risikofaktor i udviklingen af oro-faryngeal cancer, særligt tonsilcancer (10).

**Smitteveje og risikofaktorer for erhvervelsen af HPV**

HPV-infektionen foregår via mikrolæsioner i epitelet og vurderes primært at være en seksuelt overført infektion. Påvisning af mukosale HPV-virus i mundslimhinden hos spædbørn, børn og dokumenterede endnu ikke seksuelt aktive har ledt til diskussion om, hvorvidt HPV også kan overføres ved ikke-seksuel transmission, herunder smitte fra person til person (horisontal transmission), fra forældre til børn (vertikal transmission) og smitte sig selv, fra et sted på kroppen til et andet (autoinokulation) (13,14).

Et case-kontrolstudie i forbindelse med hoved-hals-kræft viste, at risikofaktorerne for HPV-negative og HPV-positive kræftpatienter er markant forskellige. HPV-positive patienter var særligt associeret med seksuel adfærd, herunder antal af sek-

**Udviklingen af nye tilfælde pr. 100.000 i læbe-, mundhule-, tonsil- og larynxcancer**

**Fig. 1.** Tendenser i aldersstandardiseret\* incidensrate i læbe-, mundhule-, tonsil- og larynxcancer i den danske befolkning i perioden 1978-2007 (2).

\*Alderskorrektion, der muliggør sammenligning af befolkningen over tid uanset alderssammensætningsforskelle.

**Fig. 1.** Trends in the rate of incidents in relation to a standard age\* population in lip cancer, oral cancer, tonsil cancer and larynx cancer in the Danish population from 1978-2007.

\* Age correction that enables comparison of the population over time regardless differences in age composition.

sualpartnere samt oral sex, mens de HPV-negative patienter var associeret med tobak, alkohol samt dårlig mundhygiejne (15).

#### Prøvetagning og detektion af HPV

Der skelnes overordnet mellem to prøvetagningsprocedurer: cellemateriale udtaget som biopsi (vævsprøver) eller afstødte celler. De afstødte celler kan være indsamlet ved skrab/børstning af mundslimhinden eller mundskylning (16).

Tilstedeværelsen af HPV kan påvises af HPV-DNA, HPV-RNA og HPV-proteiner, for eksempel p16. DNA kan påvises ved hjælp af *in situ*-hybridisering (ISH) og DNA-amplifikationsteknikker i form af polymerase chain reaction (PCR), mens aktiv HR-HPV-infektion kan påvises ved hjælp af RNA-baserede amplifikationssteknikker, mRNA ISH samt påvisning af HPV-protein ved hjælp af immunhistokemi (IHC). Påvisningen af HPV kan yderligere foretages ved hjælp af hybridiseringsanalyser, inklusive Southern blot, northern blot og western blot, hvor der påvises henholdsvis virus DNA, mRNA og proteiner (17-19).

Variation i prøvetagningsproceduren og påvisningsmetoden har stor betydning for HPV-detektionen i prøver fra mundslimhinden og OLMP. I modsætning til screening for cervixcancer, hvor prøveudtagningsmetoden er standardiseret (18), er der endnu ikke udviklet en *guld standard* indenfor det orale område (16).

#### Orale lidelser med malignt potentiale

Orale lidelser med malignt potentiale (OLMP), også kendt som præmaligne orale lidelser og orale præcancerer, er forandringer, hvor der er en forøget forekomst af udvikling af planocellulære karcinomer. Disse omfatter udover leukoplaki, erytroplaki og oral lichen planus også forandringer som følge af ydre påvirkninger som "omvendt rygning", oral submukøs fibrose, aktinisk elastose på læberne og arvelige sygdomme som dyskeratose congenita og epidermolysis bullosa. Denne artikel omhandler leukoplaki, erytroplaki og oral lichen planus (20).

#### Leukoplaki

I 1997 definerede World Health Organisation (WHO) en leukoplaki som en "overvejende hvid læsion i den orale slimhinde, der ikke kan karakteriseres som nogen anden definerbar læsion" (21). Der er tale om en klinisk eksklusionsdiagnose, som baserer sig på udelukkelsen af andre lidelser, der kan komme til udtryk som hvide intraorale forandringer fx lichen planus og friktionskeratose (20,22).

Tobak er en hyppig årsag til hvide slimhindelæsioner i mundhulen, og leukoplaki ses langt hyppigere hos rygere end hos ikke-rygere (22,23). En del heraf vil imidlertid forsvinde ved rygestop, og disse benævnes derfor tobaksleukoplakier (22). Det er vigtigt at kunne skelne mellem idiopatiske leukoplakier og tobaksleukoplakier. På trods af tobaks velkendte karcinogene effekt på mundhulen har tobaksleukoplaki mindre risiko for udvikling til oral cancer i forhold til idiopatiske leukoplakier (22,24).

Prævalensen af leukoplaki i en skandinavisk befolkning er 3,6 % og findes langt hyppigere hos mænd (6,1 %) end hos kvinder (1,2 %) (25).

Leukoplakier inddeles klinisk med henblik på farve og morfologi, i homogene (hvide) (Fig. 2) og non-homogene (hvide og røde) typer (Fig. 3). De non-homogene typer kan yderligere inddeles i en plettet, nodulær og verrukøs variant (20).

I de vestlige lande regner man generelt med en årlig malign transformationsrate på 1 % for alle kliniske varianter af leukoplaki (23). Non-homogene leukoplakier er vigtige at erkende,

#### Homogen leukoplaki



**Fig. 2.** Homogen leukoplaki posterior på tungens underside hos 36-årig dansk kvinde.

*Fig. 2. Homogenous leukoplakia of the posterior and ventral part of the tongue in 36 years old Danish woman.*

#### Non-homogen leukoplaki



**Fig. 3.** Non-homogen leukoplaki i kindslimhinden hos 54-årig dansk mand.

*Fig. 3. Non-homogenous leukoplakia in 54 years old Danish male.*



## KLINISK PERSPEKTIV

da der er observeret fire til fem gange højere malign udvikling i forhold til homogen leukoplaki (20,22).

For at kunne målrette fokus mod patienter med højrisikoleukoplaki har man identificeret følgende parametre, som har vist sig at have indflydelse på hyppigheden af malign udvikling (23):

1. Klinisk type (homogen/non-homogen)
2. Tilstedeværelse/fravær af epiteldysplasi
3. Relation til tobaksforbrug (større risiko ved idiopatiske)
4. Lokalisation (særlig høj risiko i mundbund og ventrale del af tungen)
5. Størrelse (> 200 mm<sup>2</sup> øget risiko)

### Erytroplaki

WHO definerede i 1978 en erytroplaki som en "intens rød læsion, som hverken klinisk eller patologisk kan karakteriseres som nogen anden definerbar læsion" (26), og også denne definition benyttes stadig. Erytroplakier kan forekomme alle steder på den orale slimhinde, men ses oftest på den bløde gane, den ventrale del af tungen og i mundbunden. Til tider ses erytroplaki i kombination med leukoplaki, hvorved diagnosen er erytroleukoplaki (21). Klinisk fremstår erytroplakier som intenst røde læsioner med glat eller granulær overflade. Derudover ses ofte en skarp afgrænsning og let forsænkning, i forhold til omgivende slimhinde (21). Erytroplaki forekommer langt sjældnere end leukoplaki med prævalenser på 0,2 % til 0,83 % (27).

### Histopatologiske karakteristika (leukoplaki og erytroplaki)

Leukoplaki kendetegnes histopatologisk ved hyperorto- eller hyperparakeratose, som giver leukoplakien sit karakteristiske hvide udseende (22). Der er ved langt hovedparten af leukoplakier tale om non-dysplastiske læsioner, omend en sammenholdende rapport viste, at forekomsten af epiteldysplasi i leukoplakier i forskellige undersøgelser varierede fra < 1 % til > 30 % (22).

Erytroplaki kendetegnes histopatologisk ved at have let hyperkeratose. Derudover ses epitelatrofi og kroniske inflammationsceller i det underliggende bindevæv (26). I et ældre studie på 58 biopsier af erytroplakier havde 91 % enten svær epiteldysplasi, *carcinoma in situ* eller cancer (28). Derfor regnes erytroplaki for at have en højere malign transformationsrate end leukoplaki.

Epiteldysplasi inddeles for nuværende i let, moderat og svær epiteldysplasi samt *carcinoma in situ*, som henholdsvis er dysplastiske forandringer, der strækker sig ind i den basale tredjedel, i den midterste tredjedel, i de yderste to tredjedele af epitelet samt hele epitelets tykkelse (29).

Forekomsten af epiteldysplasi har længe været anset for en vigtig prognostisk faktor for malign udvikling og er derfor af stor betydning for valg af behandling (30). Dette paradigme er der dog blevet sat spørgsmålstegn ved i en nyere dansk undersøgelse, der fandt større prognostisk værdi i, om læsionen var

Orale forandringer med malignt potentiale ses relativt hyppigt (2-4 %) af tandlæger afhængigt af diagnose. Tillige ses stigning i incidens af oral cancer i Danmark på trods af et fald i kendte risikofaktorer som rygning og alkoholforbrug. HPV associeres til hoved-hals-kræft og menes at være årsag til cancer hos ofte yngre patienter uden kendt risikoadfærd. Således bør tandlægen også

have særlig opmærksomhed på mundslimhinden hos denne patientgruppe. Tandlægen er ekspert i mundslimhinden og understøtter diagnostik, opfølgning og behandling af orale lidelser med malignt potentiale, hvor HPV-infektion forekommer hyppigere end i klinisk sund mundslimhinde. Den prospektive betydning ved tilstedeværelsen af HPV er endnu uafklaret.

non-homogen eller større end 200 mm<sup>2</sup> (31). Et andet hyppigt nævnt problem er den store "inter- og intraobserver"-variation i vurderingen af epiteldysplasigrad, som kan udgøre en usikkerhed i forbindelse med diagnostik og dermed for prognosevurderingen (23).

### Oral lichen planus

Lichen planus er en kronisk inflammatorisk hud- og slimhindelidelse uden kendt ætiologi. Mundslimhinden er ofte involveret, og prævalensen af oral lichen planus (OLP) i Skandinavien estimeres at være ca. 2 % (35). OLP forekommer hyppigst hos patienter over 40 år og hos kvinder (33) og har et karakteristisk klinisk udseende (Fig. 4). WHO klassificerer OLP som en læsion med malignt potentiale (21), og i Danmark har man fundet, at den maligne transformationsrate over en længere årrække var 1,5 % (34). Det skal her pointeres, at dette er baseret på en selekteret patientgruppe og ikke på befolkningsundersøgelser. Alligevel bør patienter med OLP få mundslimhinden kontrolleret jævnligt hos tandlægen, så en eventuel cancerudvikling detekteres og behandling iværksættes hurtigst muligt (35).

OLP har flere histologiske karakteristika, men der må pr. definition ikke være epiteldysplasi i OLP (36).

### Litteratursøgning

Denne blev foretaget ved brug af søgemaskinen NIH PubMed med følgende centrale MeSH-ord i kombination:

# "Alphapapillomavirus" [Mesh] AND (((("mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields]) AND "Precancerous Conditions" [Mesh]) OR "Lichen Planus, Oral" [Mesh]) OR "Leukoplakia, Oral" [Mesh]) OR "Erythroplasia" [Mesh]). 40 artikler blev fundet og vurderet ud fra abstracts. På samme søgemaskine blev der foretaget fritekstsøgning, og der blev ydermere

## Klassisk bilateral retikulær oral lichen planus



**Fig. 4.** Oral lichen planus posterior på kindslimhinden hos 76-årig dansk mand.

*Fig. 4. Oral lichen planus on the buccal mucosa of a 76 years old Danish male.*

inkluderet artikler fundet ud fra referencerne til studierne i den systematiske søgning.

**Inklusionskriterier:** Studier der specifikt omhandlede forholdet mellem HPV og sund mundslimhinden eller OLMP.

**Eksklusionskriterier:** Case-studier, reviews, studier uden kontrolgruppe, studier uden DNA-baserede HPV-detektionsmetoder af prøver samt studier uden histopatologisk diagnose af mundslimhindeforandringerne.

Der indgik kun studier, som var skrevet på engelsk, og studier som er publiceret inden for de seneste 10 år på grund af udviklingen indenfor HPV-detektionsmetoderne. Hvis studierne indgik i nyere meta-analyser, blev de ikke evalueret særskilt.

### Resultater

#### HPV i klinisk sund mundslimhinde

Adskillige studier har påvist tilstedeværelsen af HPV i klinisk sund mundslimhinde (13,37-41). Det er overvejende HPV-16, der blev undersøgt for og detekteret i 0 % til 70 % af biopsierne (13,37-40). De varierende resultater kan skyldes forskelle i prøvetagningsmetode og detektionsmetode (13).

Påvisningen af HR-HPV i klinisk sund mundslimhinde kan tyde på, at ikke alle HR-HPV-infektioner fører til udviklingen af cancer. Det er også væsentligt, at ikke alle cancers forudgås af OLMP. Det er derfor muligt, at HPV-positiv oral cancer i nogle tilfælde kan opstå fra klinisk sund mundslimhinde.

#### HPV i orale lidelser med malignt potentiale

Der er flest undersøgelser om HPV i leukoplaki (13,42). Sammenhængen mellem erytroplaki og HPV-infektion er sparsomt beskrevet i litteraturen. Et dansk studie fra 1996 fandt HPV-16 i fire ud af otte erytroplakier ved hjælp af ISH og PCR analysemetode ved Southern blotting med specifik probe for HPV-16 (43).

I et systematisk review fra 2011 undersøgte man forekomsten af HPV i oral cancer og OLMP ved at beregne odds ratio (OR), hvor  $OR > 1$  angiver en øget forekomst (13). 39 forskellige studier blev inkluderet i undersøgelsen, hvoraf 19 af studierne, med i alt 956 cases og 675 kontroller, undersøgte OLMP. Inklusionskriterierne dikterede, at der både fandtes en case- og en kontrolgruppe, at der forelå en klinisk og en histologisk diagnose af læsionen, samt at tilstedeværelsen af HPV blev undersøgt på DNA-niveau (13). I langt hovedparten af studierne blev analysen foretaget ved brug af PCR, mens der i to studier tillige blev anvendt ISH, og størstedelen testede hertil specifikt for HPV-16, mens enkelte studier ydermere testede for HPV-18 og andre HR-HPV. Der er dog ikke anvendt kriterier for valget af primer til PCR-analysen, ligesom meget få af de inkluderede undersøgelser har medtaget positive eller negative kontroller med henblik på at klarlægge sensitiviteten af den anvendte PCR-metode (13). Ydermere blev der i mange af de inkluderede undersøgelser ikke taget højde for eventuelle confoundere som eksempelvis tobak og alkohol. Som tidligere beskrevet er særligt tobak en yderst vigtig faktor at tage højde for i diagnostikken af leukoplaki.

Resultatet viste en statistisk signifikant forøget risiko for at finde HPV i OLMP i forhold til klinisk sund mundslimhinde, med en samlet OR på 3,87 (95 % CI: 2,87-5,21) (13). I samme undersøgelse undersøgte man også tilstedeværelse af HPV i de enkelte kliniske læsioner samt ved epiteldysplasi. Her var prævalensen af HPV statistisk signifikant højere for leukoplaki (38,1 %), oral lichen planus (28,3 %), epiteldysplasi (52,2 %) og uspecificerede OLMP (leukoplaki, lichen planus, erytroplaki) (39,0 %), i forhold til klinisk sund mundslimhinde (13,2 %) (13). HPV-16 fandt man statistisk signifikant hyppigere i oral lichen planus (19,0 %) og leukoplaki (28,4 %) (13,44) (Tabel 2).

Som det fremgår af Tabel 2, har flere studier udelukkende vurderet HPV-infektion i relation til varierende grader af epiteldysplasi. En amerikansk meta-analyse fra 2011, der inkluderede 12 af sådanne undersøgelser, fandt en prævalens på 25,3 % for HPV-16 og -18 i orale læsioner med epiteldysplasi (45). Et canadisk studie fra 2013 undersøgte, om der oftere forekom HR-HPV-infektion med stigende grad af oral epiteldysplasi. Studiet viste, at der ved immunfarvning for HPV-proteinet p16 var én positiv prøve (2,7 %) i gruppen af let eller moderat epiteldysplasi (n: 37), mens man fandt positive prøver i 11 ud af 40 (27,5 %) i gruppen med svær epiteldysplasi eller carcinoma *in situ*, hvoraf syv indeholdt HR-HPV (17,5 %) (46).

### Diskussion

I dag er der bred enighed om, at HR-HPV spiller en central rolle i udviklingen af cervixcancer, og nyere undersøgelser har også påvist en sammenhæng mellem HR-HPV og tonsilcancer (10,12). I modsætning hertil har der været større uenighed om HPV i forbindelse med udvikling af oral cancer. Siden Syrjänen et al. i 1980'erne foreslog en mulig sammenhæng mellem HR-



## HPV i klinisk sund mundslimhinde samt orale lidelser med malignt potentiale

| Diagnose (Antallet af artikler hvor diagnosen belyses) | Prævalens for HPV (HPV-positive / samlet antal) | Odds ratio for HPV         | Prævalens for HPV-16 (HPV-16-positive / samlet antal) | Odds ratio for HPV-16     |
|--|---|----------------------------|---|---------------------------|
| Klinisk sund mundslimhinde (19)                        | 89/675 = 13,2 %                                 | –                          | 58/525 = 11,1 %                                       | –                         |
| Leukoplaki (7)   | 101/265 = 38,1 %                                | 4,03 (95 % CI: 2,34-6,92)  | 80/245 = 32,7 %                                       | 4,19 (95 % CI: 2,27-6,60) |
| Oral lichen planus (6)                                 | 75/269 = 28,3 %                                 | 5,12 (95 % CI: 2,40-10,93) | 48/254 = 19,0 %                                       | 5,61 (95 % CI 2,42-12,99) |
| Epiteldysplasi (6)                                     | 84/161 = 52,2 %                                 | 5,10 (95 % CI: 2,03-12,80) | –   | N.S.                      |
| Uspecificerede OLMP (5)                                | 104/267 = 39,0 %                                | 4,44 (95 % CI: 2,64-7,49)  | –   | N.S.                      |

**Table 2.** Prævalenser og odds ratio for HPV i klinisk sund mundslimhinde samt orale lidelser med malignt potentiale (OLMP). Tal og beregninger fra Syrjänen et al. (13) og Szarka et al. (44).

N.S.: Ikke statistisk signifikans; -: Ikke undersøgt

**Table 2.** HPV prevalence and odds ratio in clinical healthy oral mucosa and in oral potentially malignant disorders (OLMP). The data is from Syrjänen et al. (9) and Szarka et al. (44).

N.S.: Not statistical significant; -: Not investigated

HPV og hoved-hals-cancer, har flere undersøgelser forsøgt at klarlægge HPV som risikofaktor for udviklingen af oral cancer. I 2011 beregnede Syrjänen et al. en OR på 3,98 for tilstedeværelsen af HPV og 3,86 for HPV-16 specifikt i oral cancer i forhold til klinisk sund mundslimhinde (1,13,42). I 2009 blev HPV-16 anerkendt som en risikofaktor for udviklingen af oral cancer af International Agency for Cancer Research (47).

Interessen for HPV's rolle i udviklingen af oral cancer er yderligere tiltaget i forbindelse med stigningen i incidensen af oral cancer, der inden for de seneste 30 år er observeret i Danmark samt resten af den vestlige verden, på trods af at forbruget af de konventionelle risikofaktorer tobak og alkohol er henholdsvis faldet og stagneret (48,49). I samme periode er antallet af yngre, der udvikler oral cancer, steget, og såfremt der forekommer en sammenhæng mellem HPV og oral cancer, menes denne forøgede incidens af oral cancer delvist at kunne relateres til ændrede seksualvaner, herunder hyppigere oral sex og øget antal seksualpartnere blandt unge (50).

Idet der formentlig kan observeres leukoplaki eller andre OLMP forud for mellem 20-50 % af de orale cancertilfælde, og da HPV's karcinogene rolle kendes fra andre humane slimhinder, har det været nærliggende at undersøge det mulige samspil, der eksisterer mellem HPV og OLMP i forhold til malign udvikling af disse læsioner. Studier, der har undersøgt disse forhold, har vist sig at opnå meget varierende resultater. Sådanne variationer kan skyldes regionale forskelle på HPV-forekomsten og manglende metodologisk konsensus for dels metoden, hvormed prøverne tages, hovedsageligt enten cytologiske metoder eller biopsi, dels de molekylærbiologiske teknikker, som anvendes til at analysere prøverne (51). Derfor bør man i fremtiden tilstræbe en standardisering af prøvetagningsmetode og molekylærbiologisk analyse for at muliggøre sammenligning af

resultaterne fra forskellige undersøgelser. Alt andet lige findes der efterhånden kraftig indikation for øget forekomst af HPV, særligt HPV-16 i OLMP i forhold til sund mundslimhinde, hvilket bl.a. er blevet bekræftet i to systematiske reviews på området (13,42).

Hvad angår årsagssammenhængen af HPV i OLMP, er der imidlertid større tvivl. Kun få studier har undersøgt, om der forekommer en øget risiko for malign udvikling i HPV-positive i forhold til HPV-negative OLMP. I 1996 publicerede Nielsen et al. et studie med 49 patienter med OLMP, hvor tre patienter, en med verrukøs leukoplaki og to med erytroleukoplaki udviklede cancer indenfor en opfølgingsperiode på mellem 4-12 år (43). Disse tre patienter var alle testet positive for HPV, hvoraf en var testet positiv for HPV-16. Et andet studie kunne dog ikke genfinde denne sammenhæng (52).

Sammenfattende kan man slutte, at der i litteraturen til dato ikke findes evidens for en årsagssammenhæng mellem HPV-infektion og OLMP eller øget risiko for udvikling af OLMP til cancer. For at belyse dette område bør der i fremtiden foretages prospektive randomiserede followupundersøgelser, hvor man, fortsat med øje for livsstilsfaktorer, ser på forskelle i den maligne udviklingsrate mellem HPV-positive og HPV-negative OLMP med en standardisering af prøvetagningsmetode og molekylærbiologisk analyse for at muliggøre sammenligning af resultaterne fra forskellige undersøgelser.

Angående behandlingen af OLMP er der ingen evidens og konsensus for den behandling, der i dag udbydes (23,53). Det er derfor muligt, at detektion af en HPV-infektion i OLMP, kan være med til at målrette behandlingen, såfremt det bliver muligt at klarlægge en årsagssammenhæng mellem HPV og malign udvikling af OLMP og en eventuel sammenhæng mellem HPV og recidiv af OLMP efter excision.



I forbindelse med oro-faryngeal cancer har man valgt at farve for p16, da man ved p16-positive carcinomer kan forvente langt bedre respons på behandling og forbedret overlevelsesrate (54). Det bør undersøges, om denne metode er relevant at implementere i forbindelse med den histopatologiske diagnostik af OLPM og oral cancer.

HPV-infektion vurderes fortsat primært som værende en seksuelt overført infektion. I 2009 blev HPV-vaccinen Gardasil®, der er rettet mod HPV 6,11,16 og 18, inkluderet i det danske vaccinationsprogram for piger/kvinder. På nuværende tidspunkt tilbydes vaccinen ikke til drenge, da det forventes, at drenge vil blive beskyttet ved flokimmunitet, når pigerne er vaccinerede. Mænd, der har sex med mænd (MSM), beskyttes dog ikke af denne flokimmunitet, hvorfor bl.a. Dansk Dermatologisk Selskabs Venereaudvalg i en statusrapport fra 2012 anbefaler, at HPV-vaccinen også tilbydes til drenge (51). En nyere australsk undersøgelse, hvor kvinder under 26 år siden 2007 har fået tilbudt HPV-vaccine, har påvist et fald i kondylomer hos kvinder og heteroseksuelle mænd, men ikke hos MSM (55).

HPV-infektion i mundslimhinden med de HPV-typer, vaccinerne er rettet mod, forventes at falde i takt med antal vaccinerede (56). På nuværende tidspunkt er en ny nonavalent HPV-vaccine Gardasil 9 mod HPV-type 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58 ved at blive godkendt af de Europæiske Sundhedsmyndigheder, hvor alle de fem nye HPV-typer er HR-HPV (57).

### Konklusion

Der er indikation for, at der hyppigere ses HPV-infektion, herunder HPV-16-infektion i OLMP i forhold til klinisk sund mundslimhinde. Prognosen for HPV-positive OLMP er stadig ukendt, idet der endnu ikke er foretaget prospektive randomiserede followupstudier, der kan klarlægge, om tilstedeværelsen af HPV-infektion i OLMP kan bruges som prognostisk markør i forbindelse med risikovurderingen for malign transformation af disse læsioner. Det er derfor nødvendigt, at der i fremtiden foretages sådanne studier, da de kan have betydning for den fremtidige behandlingsplanlægning og prognosevurdering af OLMP og oral cancer.

### ABSTRACT (ENGLISH)

#### *The role of human papillomavirus in oral potentially malignant lesions*

**Introduction** – Human papillomavirus (HPV) has been recognized as the principal etiological factor in the development of cervical cancer, and furthermore linked to a subset of head and neck cancer. This may explain the recent increase in cases of oral cancer, despite the decline and stagnation of the two known carcinogenic risk factors tobacco and alcohol. Oral potentially malignant disorders (OPMD) are frequently observed by the dentist, and are believed to precede 20-50% of oral cancers.

**The aim** – To elucidate the prevalence of HPV in OPMD and the influence of HPV on the malignant progression of these lesions.

**Material and methods** – Based on literature search the association of HPV and OPMD in particular: leukoplakia, erythroplakia, and oral lichen planus is described. Also the prevalence of HPV in OPMD and apparently healthy oral mucosa is investigated. On this basis, we discuss the possible link between HPV and malignant development of OPMD, including future development in diagnosis and treatment.

**Results and conclusion** – We conclude that indications of HPV infection, in particular HPV-16, more often occurs in OPMD than in apparently healthy oral mucosa. Still, in the literature there is no epidemiological evidence to substantiate an association between in the malignant development and HPV in OPMD. Prospective studies are needed to elucidate this.

### Litteratur

- Syrjänen K, Syrjänen S, Lamberg M et al. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *Int J Oral Surg* 1983;12:418-24.
- Blomberg M, Nielsen A, Munk C et al. Trends in head and neck cancer incidence in Denmark, 1978-2007: focus on human papillomavirus associated sites. *Int J Cancer* 2011;129:733-41.
- SUNDHEDSSTYRELSEN. Danskernes sundhed – Den Nationale Sundhedsprofil 2013. Sundhedsstyrelsen 2014. (Set 2016 marts). Tilgængelig fra: URL: <http://sundhedsstyrelsen.dk/~media/1529A4BCF9C64905BAC650B6C45B72A5.ashx>
- Haya-Fernández MC, Bagán JV, Murillo-Cortés J et al. The prevalence of oral leukoplakia in 138 patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis* 2004;10:346-8.
- Schepman K, der Meij E, Smelee L et al. Concomitant leukoplakia in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis* 1999;5:206-9.
- Hogewind WF, van der Waal I, van der Kwast WA et al. The association of white lesions with oral squamous cell carcinoma. A retrospective study of 212 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1989;18:163-4.
- Pinholt EM, Rindum J, Pindborg JJ. Oral cancer: a retrospective study of 100 Danish cases. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1997;35:77-80.
- Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)* 2006;110:525-41.
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
- Näsman A, Attner P, Hammarstedt L et al. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J Cancer* 2009;125:362-6.
- Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006;24 (Supp 3):S3/11-25.
- SUNDHEDSSTYRELSEN. Reduktion af risikoen for livmoderhalskræft ved vaccination mod human papillomavirus (HPV) – en medicinsk teknologivurdering. Sundhedsstyrelsen, Enhed for Medicinsk Teknologivurdering 2007. (Set 2016 marts). Tilgængelig fra: URL: [http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/Publ2007/MTV/HPV/HPV\\_vaccination.pdf](http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/Publ2007/MTV/HPV/HPV_vaccination.pdf).
- Syrjänen S, Lodi G, von Bültzingslöwen I et al. Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *Oral Dis* 2011;17:58-72.

14. Kjaer SK, Chackerian B, van den Brule AJ et al. High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: Evidence from a Follow-Up Study of Virgins Starting Sexual Activity (Intercourse). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:101-6.
15. Gillison ML, D'Souza G, Westra W et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:407-20.
16. Termine N, Giovannelli L, Rodolico V et al. Biopsy vs. brushing: Comparison of two sampling methods for the detection of HPV-DNA in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncol* 2012;48:870-5.
17. Rautava J, Syrjänen S. Human papillomavirus infections in the oral mucosa. *J Am Dent Assoc* 2011;142:905-14.
18. SUNDHEDSSTYRELSEN. Screening for livmoderhalskræft – anbefalinger. [Internet]. Sundhedsstyrelsen 2012. (Set 2016 marts). Tilgængelig fra: URL: <http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/Publ2012/SYB/Kraeft/ScreeningLivmoderhalskrftAnbef.pdf>.
19. Allen CT, Lewis JS Jr., El-Mofty SK et al. Human papillomavirus and oropharynx cancer: biology, detection and clinical implications. *Laryngoscope* 2010;120:1756-72.
20. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 2007;36:575-80.
21. Pindborg JJ, Reichart PA, Smith CJ et al. World Health Organization: Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa. 2nd ed. Springer: Berlin, 1997;2:1-95.
22. Reibel J. Prognosis of oral premalignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14:47-62.
23. van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol* 2009;45:317-23.
24. Reibel J. Tobacco and oral diseases. Update on the evidence, with recommendations. *Med Princ Pract* 2003;12(Suppl 1):22-32.
25. Axéll T. Occurrence of leukoplakia and some other oral white lesions among 20333 adult Swedish people. *Community Dent Oral Epidemiol* 1987;15:46-51.
26. Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ et al. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978;46:518-39.
27. Reichart PA, Philipson HP. Oral erythroplakia – a review. *Oral Oncol* 2005;41:551-61.
28. Shafter W, Waldron C. Erythroplakia of the oral cavity. *Cancer* 1975;36:1021-8.
29. Barnes L, Eveson JW, Reichart P et al. World Health Organization Classification of Tumors. World Health Organization: Lyon, 2005;177-9.
30. Lodi G, Sardella A, Bez C et al. Interventions for treating oral leukoplakia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4).
31. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J et al. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncol* 2006;42:461-74.
32. Axéll T, Rundquist L. Oral lichen planus – a demographic study. *Community Dent Oral Epidemiol* 1987;15:52-6.
33. Dissemmond J. Oral lichen planus: an overview. *J Dermatolog Treat* 2004;15:136-40.
34. Holmstrup P, Thorn JJ, Rindum J et al. Malignant development of lichen planus-affected oral mucosa. *J Oral Pathol* 1988;17:219-25.
35. Rödström PO, Jontell M, Mattsson U et al. Cancer and oral lichen planus in a Swedish population. *Oral Oncol* 2004;40:131-8.
36. van der Meij EH, van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J Oral Pathol Med* 2003;32:507-12.
37. Terai M, Hashimoto K, Yoda K et al. High prevalence of human papillomaviruses in the normal oral cavity of adults. *Oral Microbiol Immunol* 1999;14:201-5.
38. Ha PK, Califano JA. The role of human papillomavirus in oral carcinogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15:188-96.
39. Kreimer AR, Bhatia RK, Messegue AL et al. Oral human papillomavirus in healthy individuals: a systematic review of the literature. *Sex Transm Dis* 2010;37:386-91.
40. Eike A, Buchwald C, Rolighed J et al. Human papillomavirus (HPV) is rarely present in normal oral and nasal mucosa. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1995;20:171-3.
41. Mravak-Stipetić M, Sabol I, Kranjčić J et al. Human Papillomavirus in the Lesions of the Oral Mucosa According to Topography. *PLoS One* 2013;8:e69736.
42. Miller CS, Johnstone BM. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;91:622-35.
43. Nielsen H, Norrild B, Vedtofte P et al. Human papillomavirus in oral premalignant lesions. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1996;32B:264-70.
44. Szarka K, Tar I, Fehér E et al. Progressive increase of human papillomavirus carriage rates in potentially malignant and malignant oral disorders with increasing malignant potential. *Oral Microbiol Immunol* 2009;24:314-8.
45. Jayaprakash V, Reid M, Hatton E et al. Human papillomavirus types 16 and 18 in epithelial dysplasia of oral cavity and oropharynx: A meta-analysis, 1985-2010. *Oral Oncol* 2011;47:1048-54.
46. McCord C, Xu J, Xu W et al. Association of high-risk human papillomavirus infection with oral epithelial dysplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;115:541-9.
47. Bouvard V, Baan R, Straif K et al. A review of human carcinogens – Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009;10:321-2.
48. Garnæs E, Lajer CB, von Buchwald C. Kræft i svelget – kan forårsages af virus og livsstil. *Tandlægebladet* 2012;116:436-41.
49. SUNDHEDSSTYRELSEN. Danskernes Sundhed – Den Nationale Sundhedsprofil 2013. Sundhedsstyrelsen 2014. (Set 2016 marts). Tilgængelig fra: URL: <http://sundhedsstyrelsen.dk/~media/1529A4BCF9C64905BAC650B6C45B72A5.ashx>.
50. D'Souza G, Cullen K, Bowie J et al. Differences in oral sexual behaviors by gender, age, and race explain observed differences in prevalence of oral human papillomavirus infection. *PLoS One* 2014;9:e86023.
51. Larsen HK, Kofoed K, Sand C. STÅTUSRAPPORT: HPV-sygdomme hos mænd og vaccination af danske drenge. Dansk Dermatologisk Selskabs Venereaudvalg 2012.
52. Yang SW, Lee YS, Chen TA et al. Human papillomavirus in oral leukoplakia is no prognostic indicator of malignant transformation. *Cancer Epidemiol* 2009;33:118-22.
53. Holmstrup P, Jontell M. Hvordan håndteres præmaligne forandringer i mundslimhinden? In: Odontologi 2007. København: Munksgaard Danmark, 2007;205-18.
54. Lassen P, Overgaard J, Eriksen JG. Expression of EGFR and HPV-associated p16 in oropharyngeal carcinoma: correlation and influence on prognosis after radiotherapy in the randomized DAHANCA 5 and 7 trials. *Radiother Oncol* 2013;108:489-94.
55. Harrison C, Britt H, Garland S et al. Decreased management of genital warts in young women in Australian general practice post introduction of national HPV vaccination program: results from a nationally representative cross-sectional general practice study. *PLoS One* 2014;9:e105967.
56. Herrero R, Quint W, Hildesheim A et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One* 2013;8:e68329.
57. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Gardasil 9 offers wider protection against cancers caused by human papillomavirus (HPV). European Medicines Agency 2015. (Set 2016 marts). Tilgængelig fra: URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2015/03/WC500184898.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/03/WC500184898.pdf).