

# Human papillomavirus betydning for malign udvikling i orale præmaligne læsioner

**Afhandlingen beskriver i en litteraturgennemgang en række forhold som har betydning for udvikling af præcancer og cancer i mundhulen. Desuden indgår egne undersøgelser af human papillomavirus' betydning**

Henrik Nielsen

Ph.d.-afhandlingen omfatter ud over en gennemgang af kendte årsagsforhold for cancer og for udvikling af cancer i præmaligne læsioner i mundhulen egne undersøgelser af human papillomavirus i præmaligne læsioner i mundhulen.

Afhandlingen udgår fra Afdeling for Oral Patologi, Afdeling for Tand-, Mund- og Kæbekirurgi og Afdeling for Parodontologi, Tandlægeskolen, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, fra Institut for Medicinsk Mikrobiologi og Immunologi, Københavns Universitet samt fra Afdeling for Tand-, Mund- og Kæbekirurgi, Københavns Universitets Hospital (Rigshospitalet).

## Baggrund og formål

Hvide uafskrabelige læsioner i mundhulen kaldet leukoplaki har været kendt og beskrevet gennem mere end 100 år. Undersøgelser har vist at de forekommer med en prævalens på 3-4% hos den voksne svenske befolkning. Ligeledes har efterundersøgelser vist at der kan forekomme cancerudvikling i disse forandringer i 1-25% af tilfældene. På den baggrund opfattes leukoplakier som præmaligne læsioner. Disse kendsgerninger har naturligvis betydet at der har været stor interesse for at afklare hvilke faktorer der i denne sammenhæng kan have betydning. En række epidemiologiske undersøgelser har vist at forhold som leukoplakiens lokalisation i mundhulen samt den kliniske manifestation af leukoplakien, altså om der er tale om homogen versus non-homogen leukoplaki, spiller en vigtig rolle for eventuel cancerudvikling. Det er endvidere vist at de mest dominerende faktorer som kendes i dag er tobaks- og alkoholvaner. Årsagsforholdene er imidlertid komplekse, hvilket bl.a. fremgår af at en række patienter udvikler præmaligne læsioner og cancer uden at patienten er belastet af kendte årsagsforhold.

Det har medført at der har været en betydelig interesse for at afdække hvilken betydning mikroorganismer måtte

have i den sammenhæng. Human papillomavirus (HPV) er en virus som i livmoderhalsslimhinden spiller en betydelig rolle for udvikling af præmaligne læsioner og cancerudvikling i disse. Da livmoderhalsslimhinden og slimhinden i mundhulen har histomorfologiske lighedspunkter, er det naturligt at undersøge om HPV spiller en lignende rolle i mundhulen.

Formålet med undersøgelsen har været at konstatere eventuel forekomst af HPV-genusspecifikt antigen og HPV dna type 16 i tidlige præmaligne læsioner hos en gruppe af patienter med lange observationstider. Endvidere var formålet at korrelere tilstedeværelsen af HPV-genusspecifikt antigen og HPV dna type 16 til de kliniske og histologiske manifestationer. Afslutningsvis var formålet at afklare om oral HPV-infektion og senere malignitet var korreleret med tobaksanvendelse.

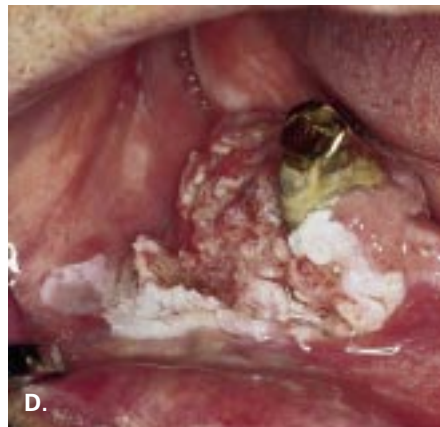
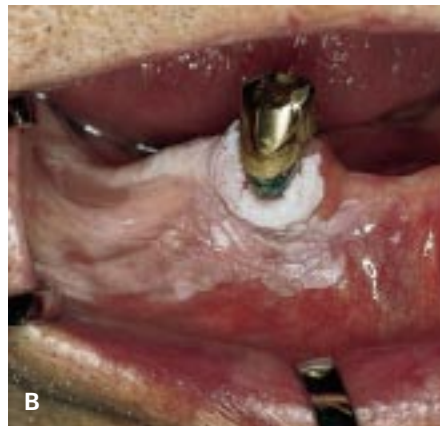
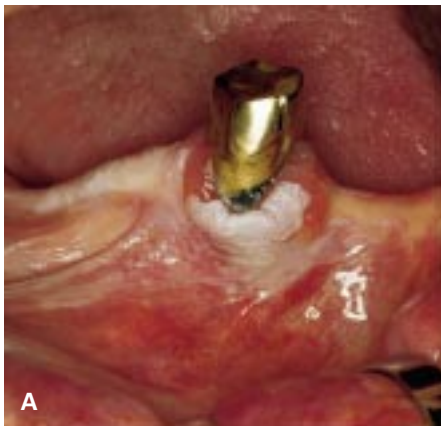
## Litteraturgennemgang

Litteraturgennemgangen indeholder fire kapitler med 29 underkapitler omhandlende oral præcancer, oral cancer, fælles ætiologiske faktorer for oral præcancer og cancer samt infektiøse agenser. Der er i litteraturgennemgangen lagt særlig vægt på human papillomavirus.

## Egne undersøgelser af HPV

Undersøgelserne blev gennemført på histologisk arkivmateriale fra 49 patienter med præmaligne forandringer, som både klinisk og histologisk var velbeskrevet. Fordelingen af de kliniske manifestationer var følgende: homogen leukoplaki (11), erytroleukoplaki (12), nodulær leukoplaki (8), verrukøs leukoplaki (8) og erytroleukoplaki (10),

Indledningsvis blev der foretaget en fornyet histologisk vurdering af alt patientmateriale som indgik i undersøgelsen. De epiteldysplastiske forandringer strakte sig fra ingen epiteldysplasi til carcinoma in situ. Som kontrolgruppe for undersøgelsen anvendtes 20 patienter med klinisk såvel



Sygdomsudviklingen i en præmalign forandring i mundhulen. A: Mandlig patient i midten af 60'erne der har udviklet en symptomløs, hvidlig, homogen læsion med lette erytematøse forandringer omkring en præmolar i underkæben. Læsionen blev diagnosticeret som en homogen leukoplaki. B og C: Læsionen henholdsvis et og to år efter. Der ses øget intensivering og korrugering af leukoplakien. D: Leukoplakien efter yderligere et halvt år. Der ses nu at være udviklet et manifest karcinom. Det skal understreges at forløbet i sygdomsudviklingen bl.a. er et resultat af at patienten ikke ønskede at følge vore anvisninger mht. behandling. Desuden skal det bemærkes at tiden mellem kontrollerne er lang fordi patienten var udlandsdanser og kun kom til Danmark med mellemrum.

som histologisk normal mundslimhinde. Til at påvise HPV-genusspecifikt antigen anvendtes peroksidase anti-peroksidase teknik og til at påvise HPV dna type 16 anvendtes in situ hybridisering, polymerase chain reaction (PCR) specifik for HPV dna type 16 samt Southern blot hybridisering specifik for HPV dna type 16.

Resultaterne af undersøgelserne viste at HPV forekom hyppigt i orale præmaligne læsioner med varierende grader af epiteldysplasi. Verrukøs leukoplaki og erytroplaki i kindslimhinden viste hyppigst HPV-infektion. HPV fandtes alene i mundslimhinde afficeret af præmaligne læsioner, og der var statistisk signifikant forskel på forekomsten i patienter med præmaligne læsioner, og der var statistisk signifikant forskel på forekomsten i patienter med præmaligne læsioner og med normal mundslimhinde. I gruppen af patienter med præmaligne læsioner udviklede tre patienter oral cancer. Alle tre patienter var positive for HPV, heraf én for HPV dna type 16. Karcinomerne opstod efter en periode på 4-12 år efter fjernelse af den oprindelige forandring, og alle tre patienter var rygere. Det kunne således tyde på at HPV behøver kofaktorer for at inducere cancerudvikling. Desuden bekræfter under-

søgelserne at der er betydelig latenstid fra primær infektion til opståen af cancer, hvis HPV medvirker til cancerudvikling.

### Konklusioner

HPV er til stede i mundslimhinde afficeret af præmaligne læsioner, og det er sandsynligt at HPV er kofaktor i udvikling af cancer i præmaligne læsioner i mundhulen, da tre ud af tre patienter som udviklede cancer, alle var HPV-positive.

*Henrik Nielsen. Human papillomavirus betydning for malign udvikling i orale præmaligne læsioner (ph.d.-afhandling). København: Eget forlag; 1997.*

Afhandlingen, som omfatter 99 sider og en originalartikel, kan rekvireres hos forfatteren.

Afhandlingen blev forsvaret på Tandlægeskolen, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, den 10. december 1997. Medlemmerne af bedømmelsesudvalget var: professor, dr. odont. *Palle Holmstrup*, professor, dr.med. *Søren Mogensen* og professor, dr.odont. *Stina Syrjänen*.

### Forfatter

*Henrik Nielsen*, overtandlæge, ph.d.  
Tand-, Mund- og Kæbeafdelingen, Hillerød Sygehus, Helsevej 2, 3400 Hillerød