

Tandfaglige dage 2022

Patienternes misbrug – hvad er vigtigt i forhold til børn og unge?

Mundhuleforandringer ved tobak, snus og E-cigaretter

Mundhulekræft – øget forekomst blandt yngre aldersgrupper

HPV-virus – i munden

baggrund for vaccinationsprogram

Risikofaktorer for HPV-associeret hals- og mundhulekræft

Camilla Kragelund

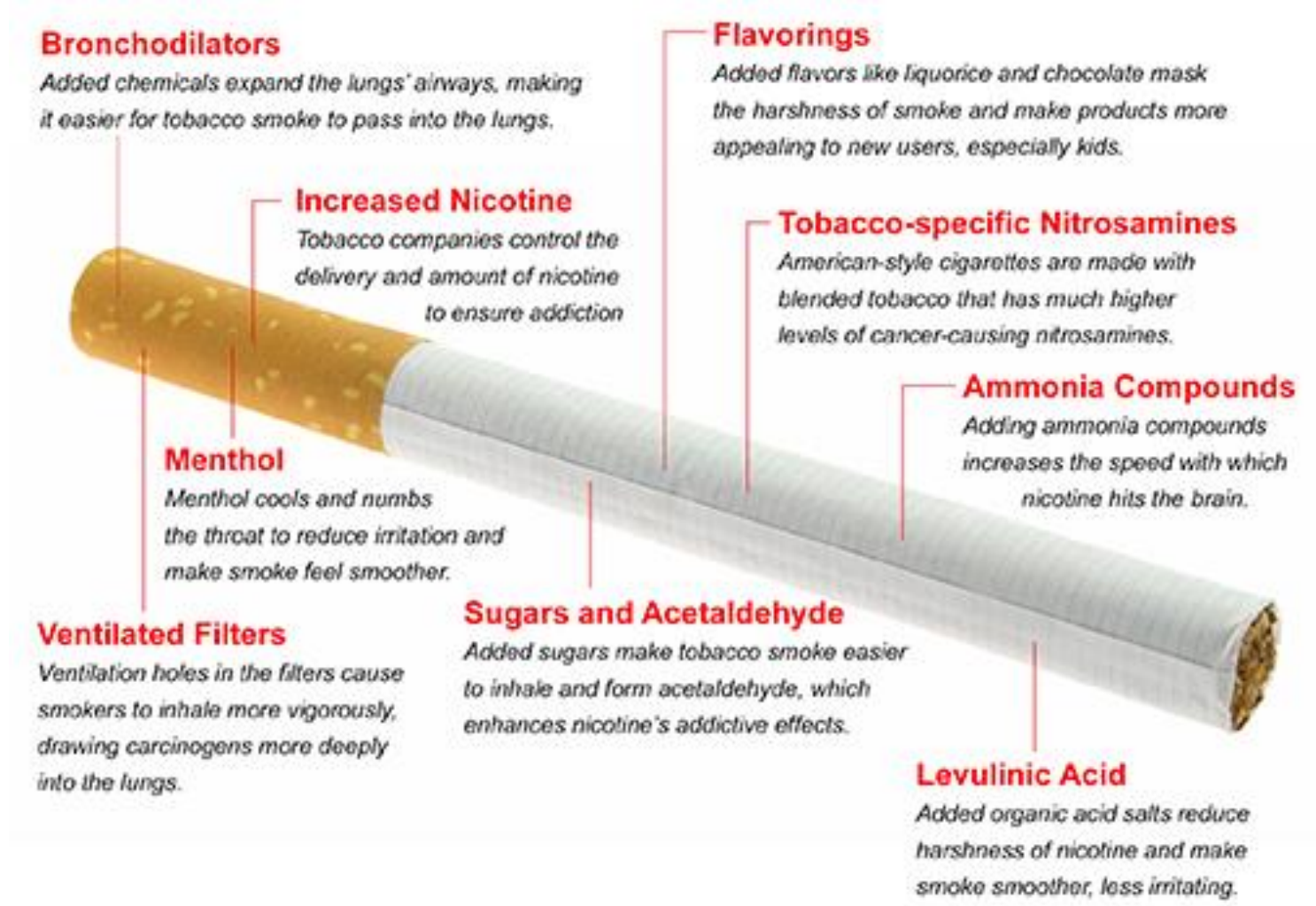
Tandlæge ph.d.

Lektor i Oral Patologi & Medicin

Odontologisk Institut



Indholdsstoffer i tobak bliver til skadeligestoffer når de afbrændes



Forbindelse mellem: Tobaks sukkerstoffer, tjære, nikotin og kuldioxid og formaldehyde i røg

1754

Nicotine & Tobacco Research, 2020, Vol. 22, No. 10

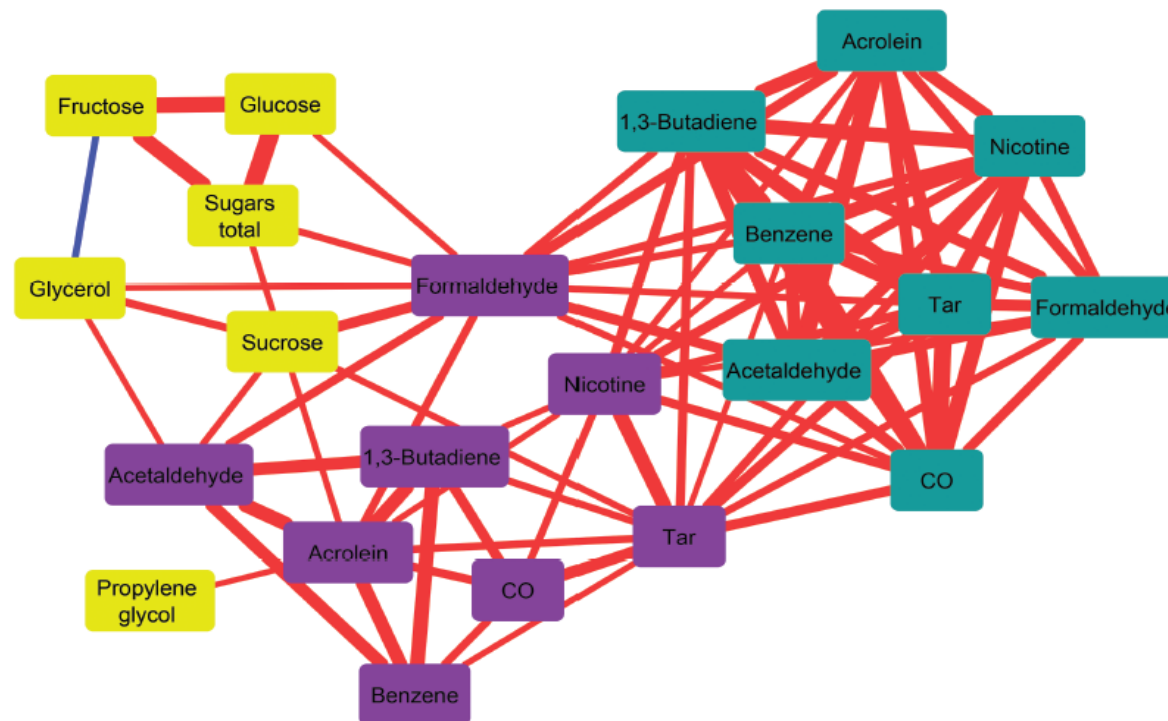


Figure 2. Correlation network for tar, nicotine, and carbon monoxide and World Health Organization Tobacco Product Regulation compounds. Node colors: ochre, tobacco; teal, International Standards Organization; purple, Intense. Line colors: red, positive correlation; blue, negative correlation. Line width indicates correlation strength and is proportional to the correlation coefficient.

(Pennings et al., 2020)

Rygning, tobak, nikotin og mundens væv

RYGNING

- Æstetik↓
- Lugte-/smagssans↓
- Sårheling↓
- Periodontitis↑
- Implantat-overlevelse↓

TOBAKS/NIKOTINPRODUKTER

- Specifikke mundslimhindereaktioner
- Svampeinfektion
- Oral cancer

Tobaksassocierede mundslimhindeforandringer

- Rygers melanose
- Rygers gane
- Fingeraftryksleukoplakie

Svamp i munden

Prædisponerende faktorer - lokale

- Dårlig mundhygiejne
- Rygning (højere carrier rate hos rygere)
- Lokal medikamentel behandling
(fx kortikosteroider- astma)
- **Hyposalivation (medicin)**

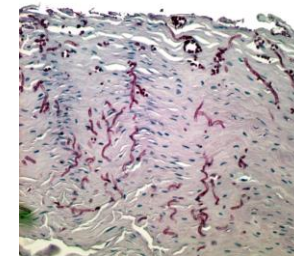
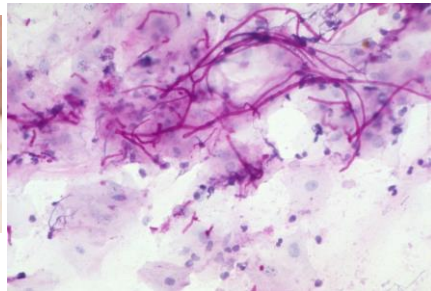
Børn og unge

Svamp i munden

7

- Omkring 50% af befolkningen er bærere af *Candida albicans*
- Andelen af bærere stiger med alderen
- Andel højere hos rygere
- Det er bærerne der kan få svampeinfektion

Kun svampeinfektion når der er **symptomer** og/eller **kliniske tegn** samtidigt med **positive tests**



Differentialdiagnoser!

Fysiologisk pigmentering

Melanoser

Pigmentering i forbindelse med systemisk sygdom

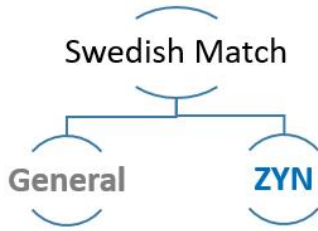
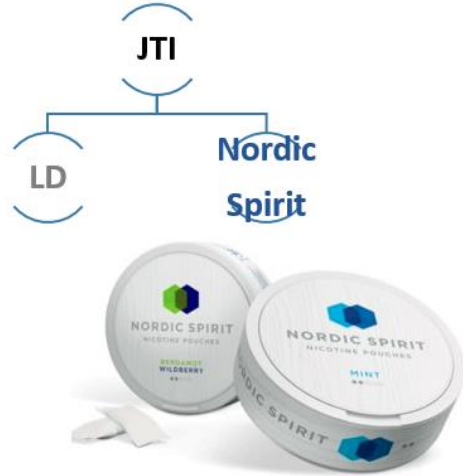
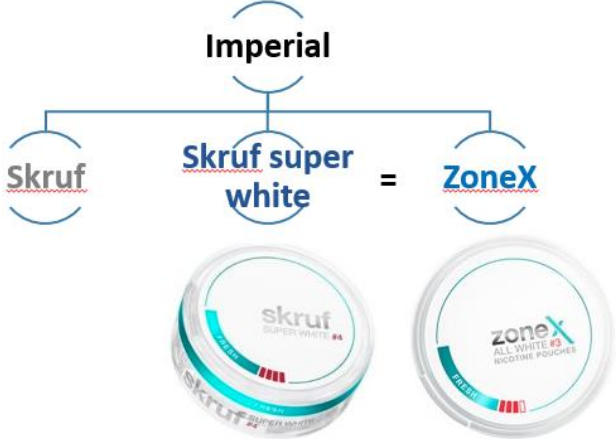
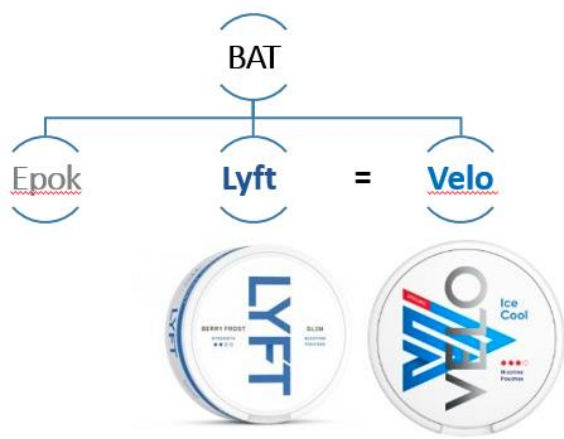
McCune-Albrights syndrom

Peutz-Jegher syndrom

Addisons syndrom

Snus & Nicotine pouches owned by tobacco companies

Japan Tobacco International



Altria 80% of On! (Burger Sohne)

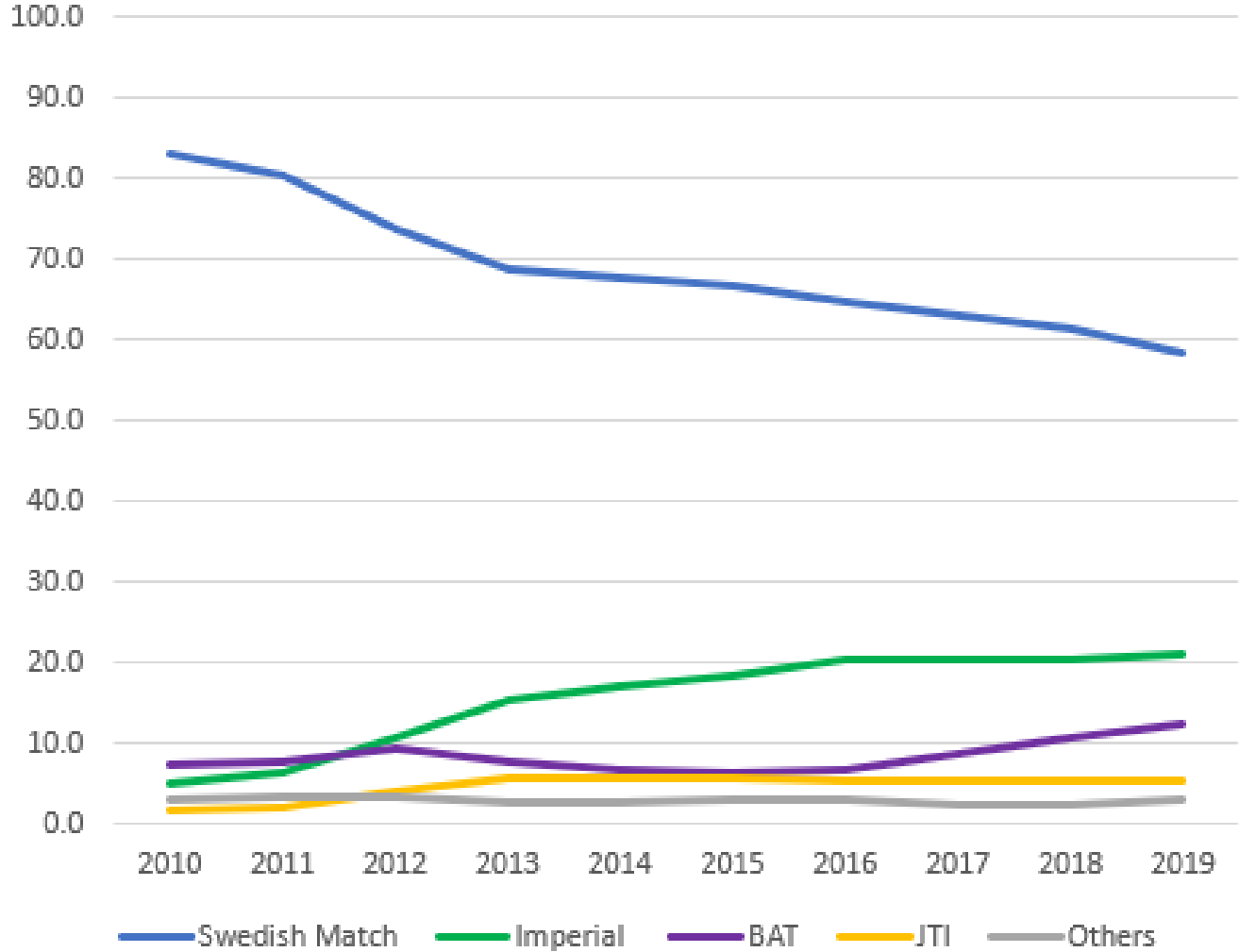


Philip Morris International



(Tobacco Tactics, 2022)

Companies' snus market share in Western Europe 2009-2019



(Tobacco Tactics, 2022)

Sukkerstoffer i e-juice

Nicotine & Tobacco Research, 2018, Vol. 20, No. 8

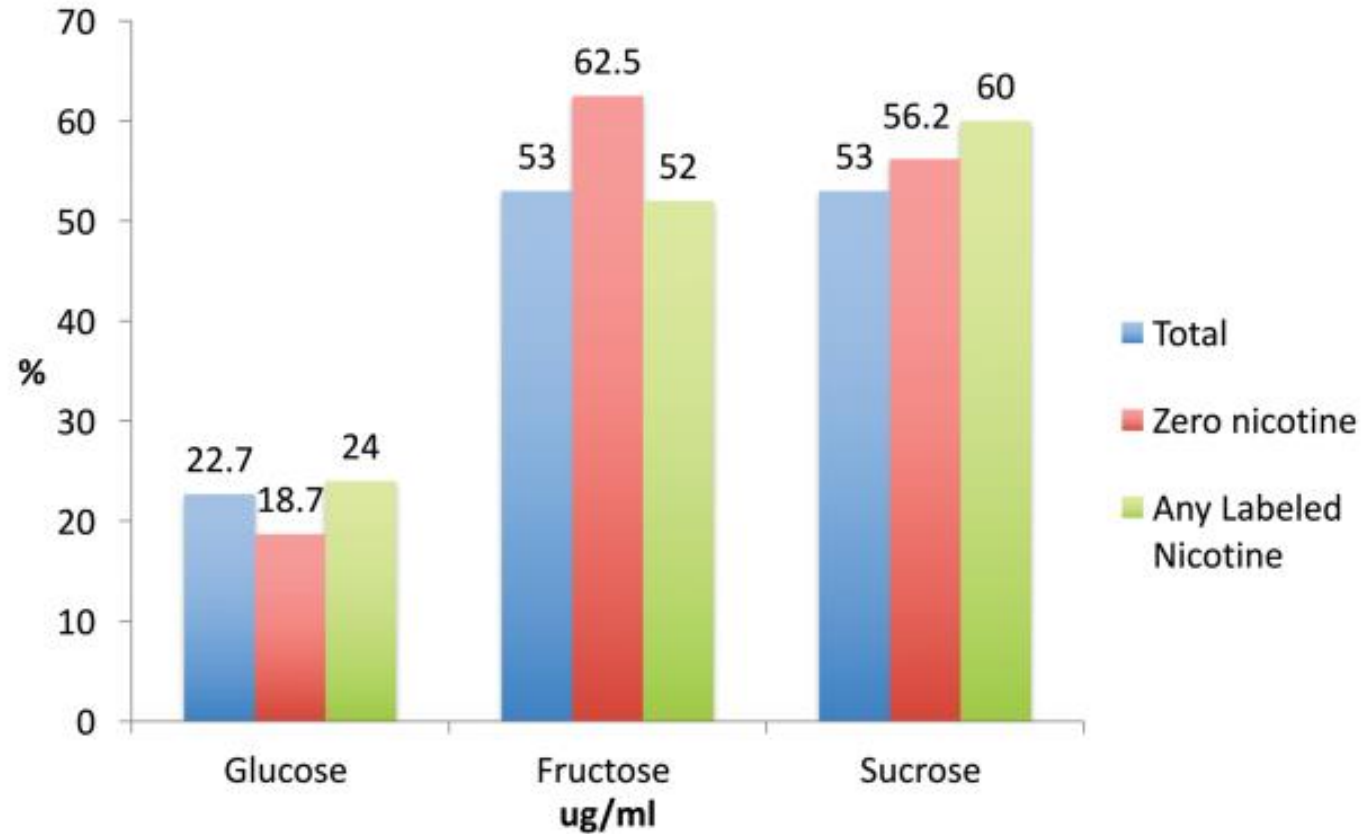
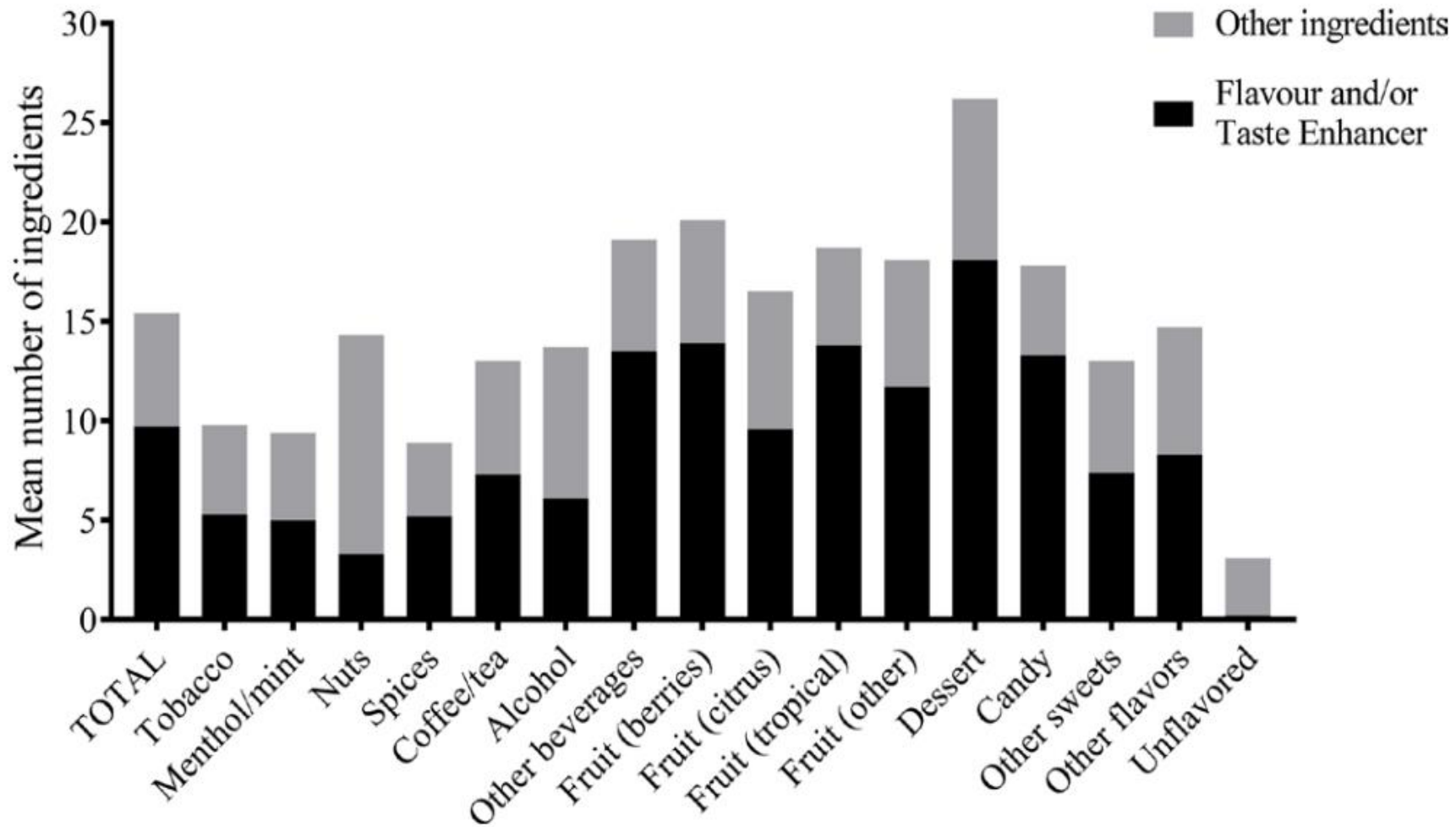


Figure 1. Percent sugars in e-liquids by labeled nicotine concentration ($n = 66$). Flavored e-liquid samples were collected from “vape” shops from March to April 2015 in Honolulu, Hawaii.

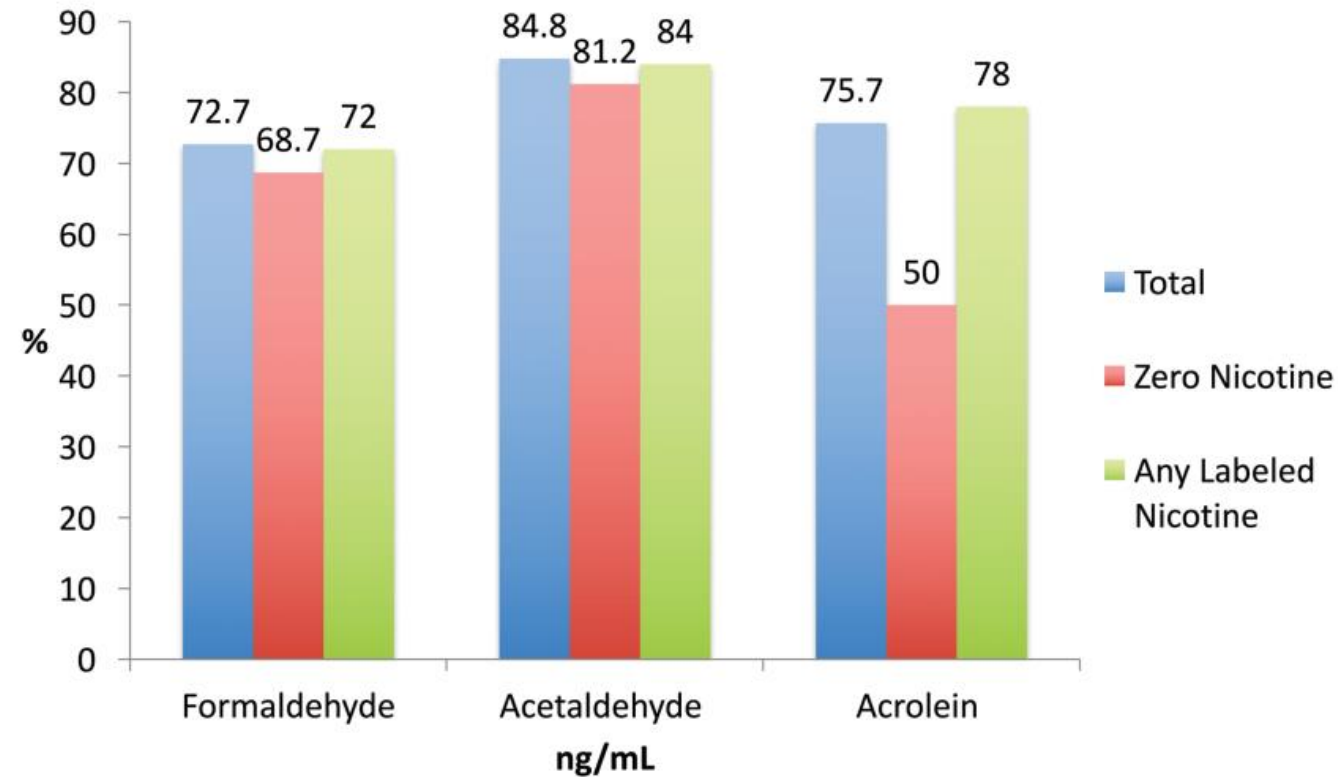
(Fagan et al., 2018)

Antal ingredienser i smagsvariant



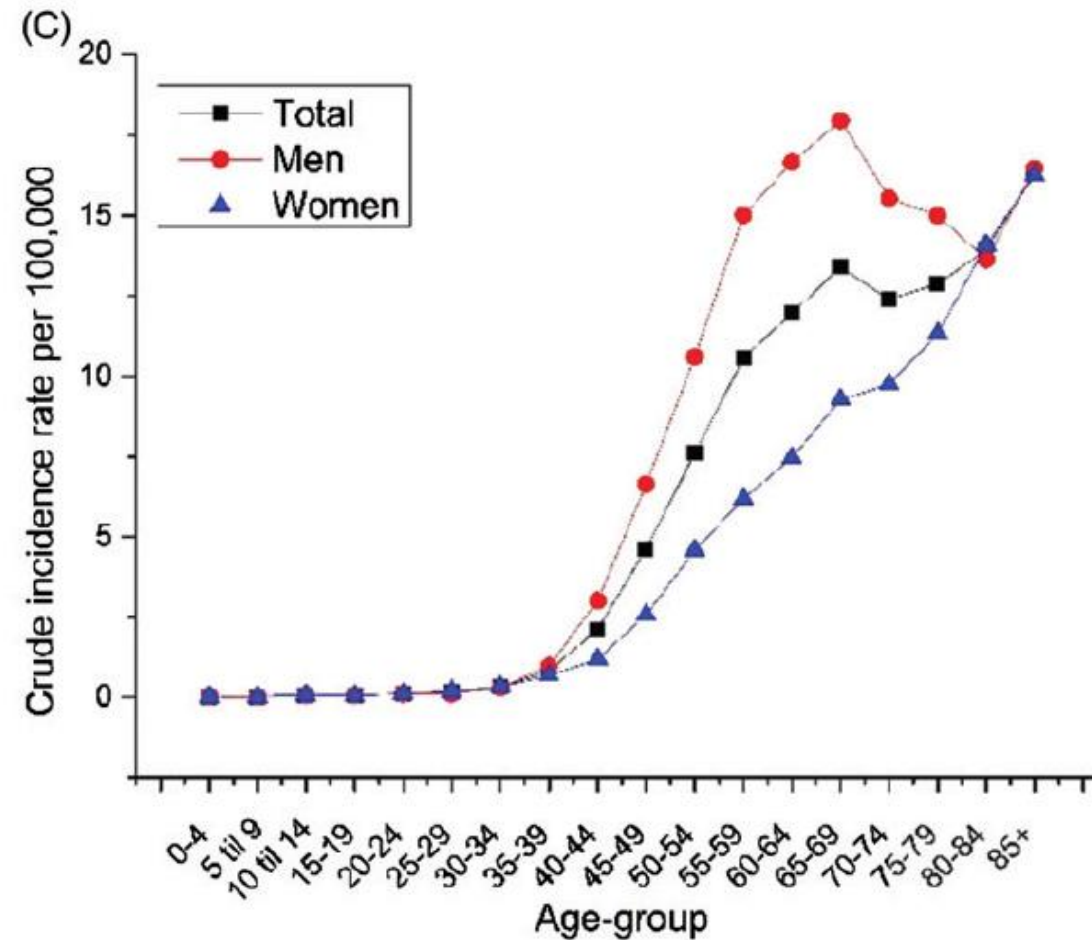
(Krüsemann et al., 2019)

Skadeligestoffer som følge af dampning (opvarmning af sukkerstoffer, glycerol og propylene glycol)



(Fagan et al., 2018)

Hvem får mundhulekræft i Danmark?

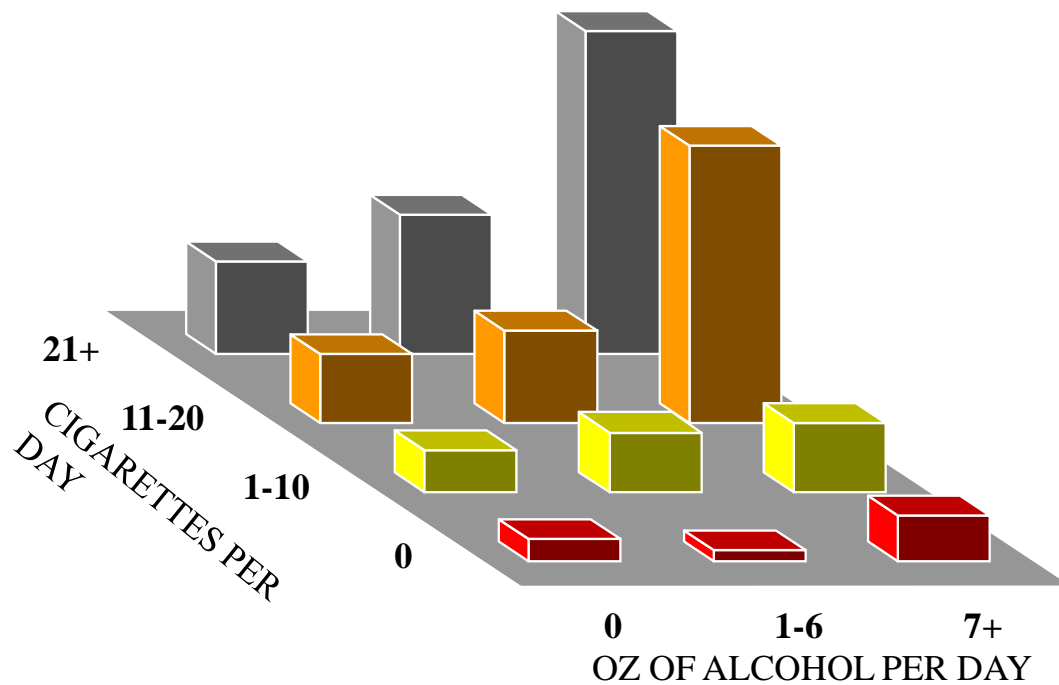


Oral cancer udvikler sig over længere tid – eksponering for risikofaktorer

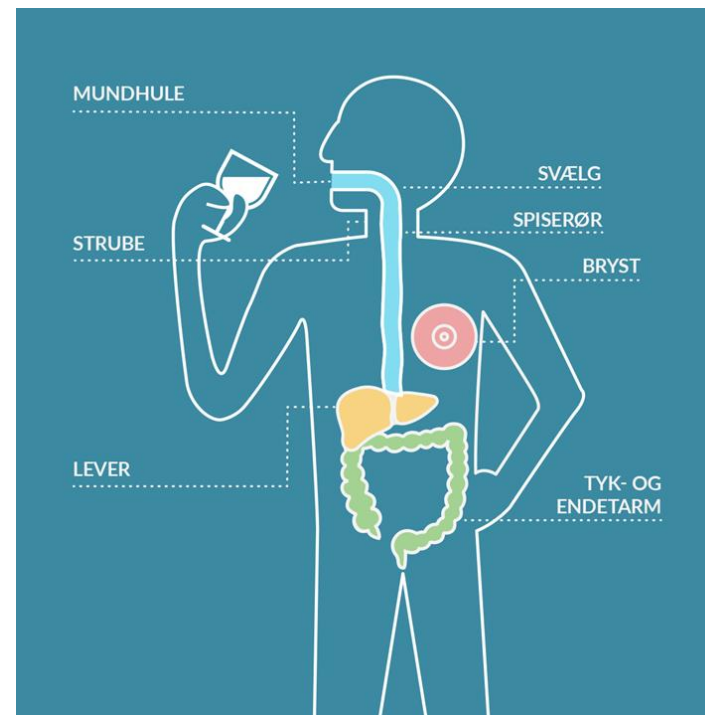
Danske oral cancer tilfælde 1984-2014 (8299 patienter) (Karnov et al., 2017)

Hvem har en særlig risiko for at få mundhule cancer?

-Risikofaktorer



MODIFIED FROM MCCOY AND WYNDER 1979



WHO, 2017

Potentielt maligne orale forandringer

- Leukoplakia
- Erythroplakia
- Actinic keratosis (læber)
- Lichen planus
- **Oral submucous fibrosis**
- **Palatal lesions associated with reverse smoking**
- **Smokeless tobacco keratosis**
- Discoid lupus erythematosus (autoimmunlidelse)
- Kronisk svampeinfektion
- Dyskeratosis congenital (autoimmunlidelse)
- Syphilitic glossitis



Kliniske udseende kontrolleres og histologisk vurdering af biopsi(er)

INDHOLDSSTOFFER I SMOKELESS TOBACCO AFHÆNGER BLA. AF:

- Geografi
- Typen af tobak
- Dyrkning (fx gødning)
- Fremstillingsprocedurerne (fx tørring)
- Kontrol (Gothia Tek Standard)
- Opbevaring (køl/stuetemperatur)



Eksponering: Hvordan det anvendes

SVENSK SNUS

Foreløbige resultater viser association for at snusbrug øger risikoen for

1. Sandsynligvis: **Muligt** kræft i spiserøret og bugspytkirtlen (lav tillid til studierne)
2. Muligvis: dødeligheden efter kræftdiagnose
3. Usikkert: mund- og svælgcancer
4. Sandsynligvis: **Muligt** forhøjet blodtryk (et studie)
5. Sandsynligvis: **Muligt** død i ugerne efter en blodprop i hjertet eller slagtilfælde
6. Sandsynligvis: diabetes type 2 og **Muligt** metabolisk syndrom (>4 bokse/uge)
7. Muligvis: ikke-affektiv psykose
8. Gravides brug:
 1. Sandsynligvis: **Muligt** for tidlig fødsel
 2. Muligvis dødsfødsler

(Helserisiko ved snusbruk , 2019)

SVENSK SNUS

Snus **giver** mundslimhindeforandringer:

Rynket hvid slimhinde

Irreversibel gingivaretraktion

(Helserisiko ved snusbruk , 2019)

Studier som indgår i Norsk rapport om snusbrug, 2019

«Det foreligger resultater som tyder på en økt risiko ved bruk av svensk snus, og resultater som ikke påviser slik risiko»

«Alle studiene hadde lav statistisk styrke...»

E-cigaretet og cytologiske forandringer ...oralt cancerpotentiale?

Færre micronuclei hos dampere og "intet forbrug"

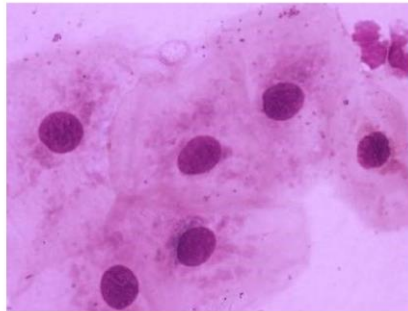


Figure 1. Normal oral epithelial cells, absence of micronuclei (May-Grünwald-Giemsa staining, 1000 x).

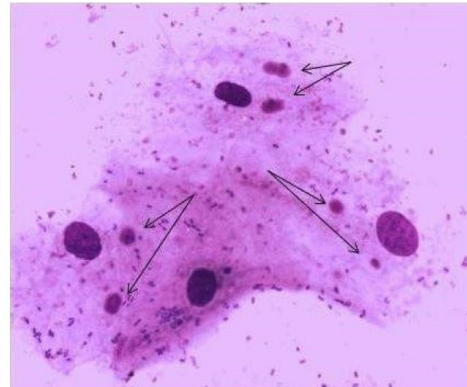


Figure 2. Oral epithelial cells with two micronuclei (May-Grünwald-Giemsa staining, 1000 x).

Table 4. Micronuclei distribution.

	GROUP A	GROUP B	GROUP C
	Cigaretrygere	Dampere	"intet forbrug"
Average	0.039	0.0182	0.015
Range	0.02–0.362	0.013–0.032	0.005–0.026
SD	± 0.038	± 0.006	± 0.071
TMN			
Average	0.088	0.028	0.012
Range	0.02–0.362	0.016–0.084	0.008–0.23
SD	± 0.0058	± 0.024	± 0.0056

Abbreviations: CMN, micronucleated cells/1000 cells; TMN, total micronuclei/1000 cells; SD, standard deviation.

E-cigaretter og helbred

- Der mangler viden om sygdomsrisikoen ved e-cigaretter på kort og langt sigt

Fx udvikles flere cancertyper over mange års eksponering

- Der er patient cases der peger på, at det kan være skadeligt, hvorfor Sundhedsstyrelsen, Kræftens Bekæmpelse og WHO advarer mod brugen

Hovedbudskaber

Rygning er associeret med alvorlige orale og systemiske sygdomme

- Mere uvist hvordan snus, tyggetobak og e-cigaretter påvirker munden og kroppen på længere sigt
 - Synergi med andre risikofaktorer ukendt

Snus, tyggetobak og e-cigaretter kan måske være vejen til rygning (nikotinafhængigheden)!

Snus kan forårsage irreversibel gingivaretraktion

Opmærksomhed på andre nikotinholdige lægemidler og tobaksvarer fx considerat

Intet tobaks- eller nikotinformbrug er sikre end ”intet forbrug” og ophør bør tilskyndes

Humant papillom-virus (HPV)

Minimum 100 typer
Mindst 25 typer identificeret i
orale forandringer

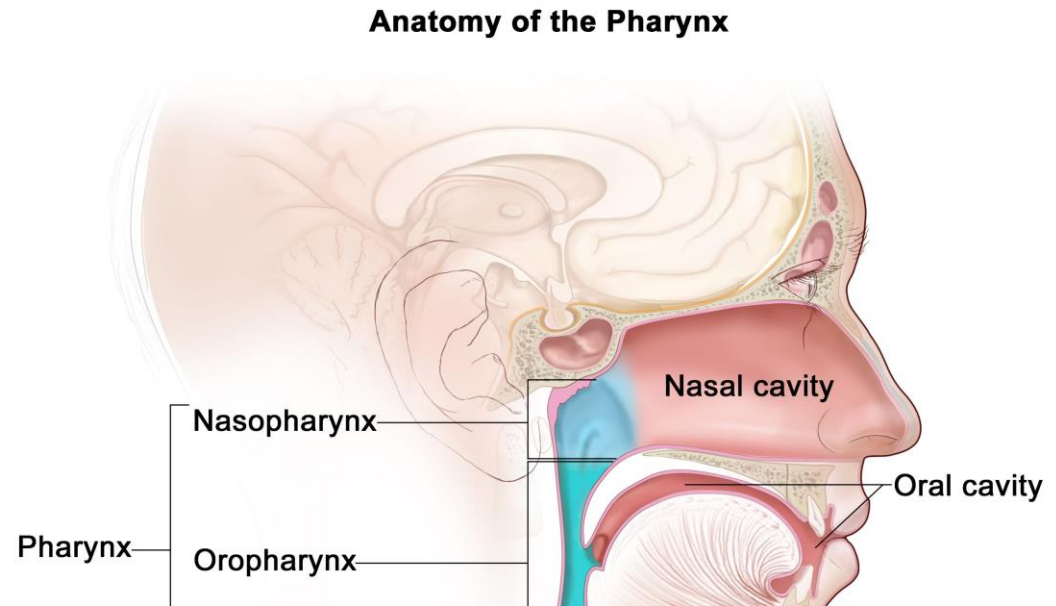
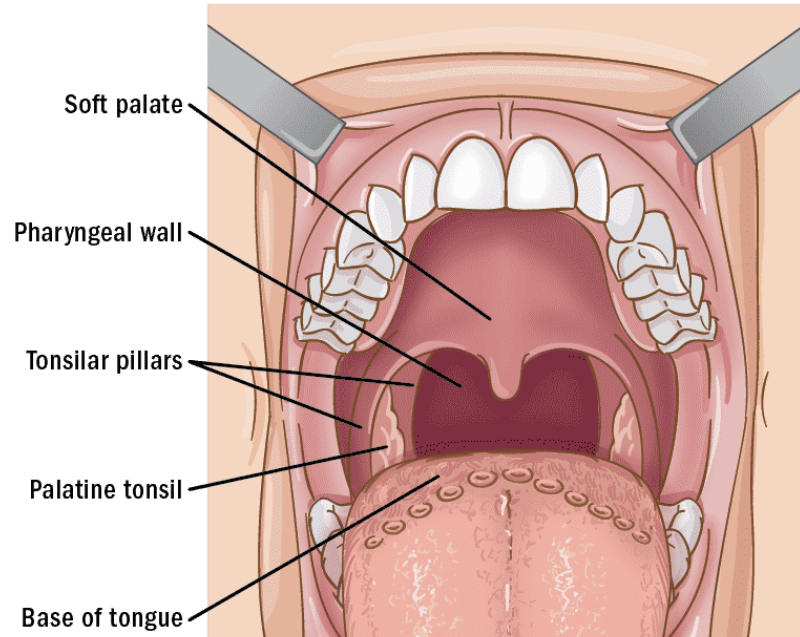
Klassifikation af HPV-typer

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).

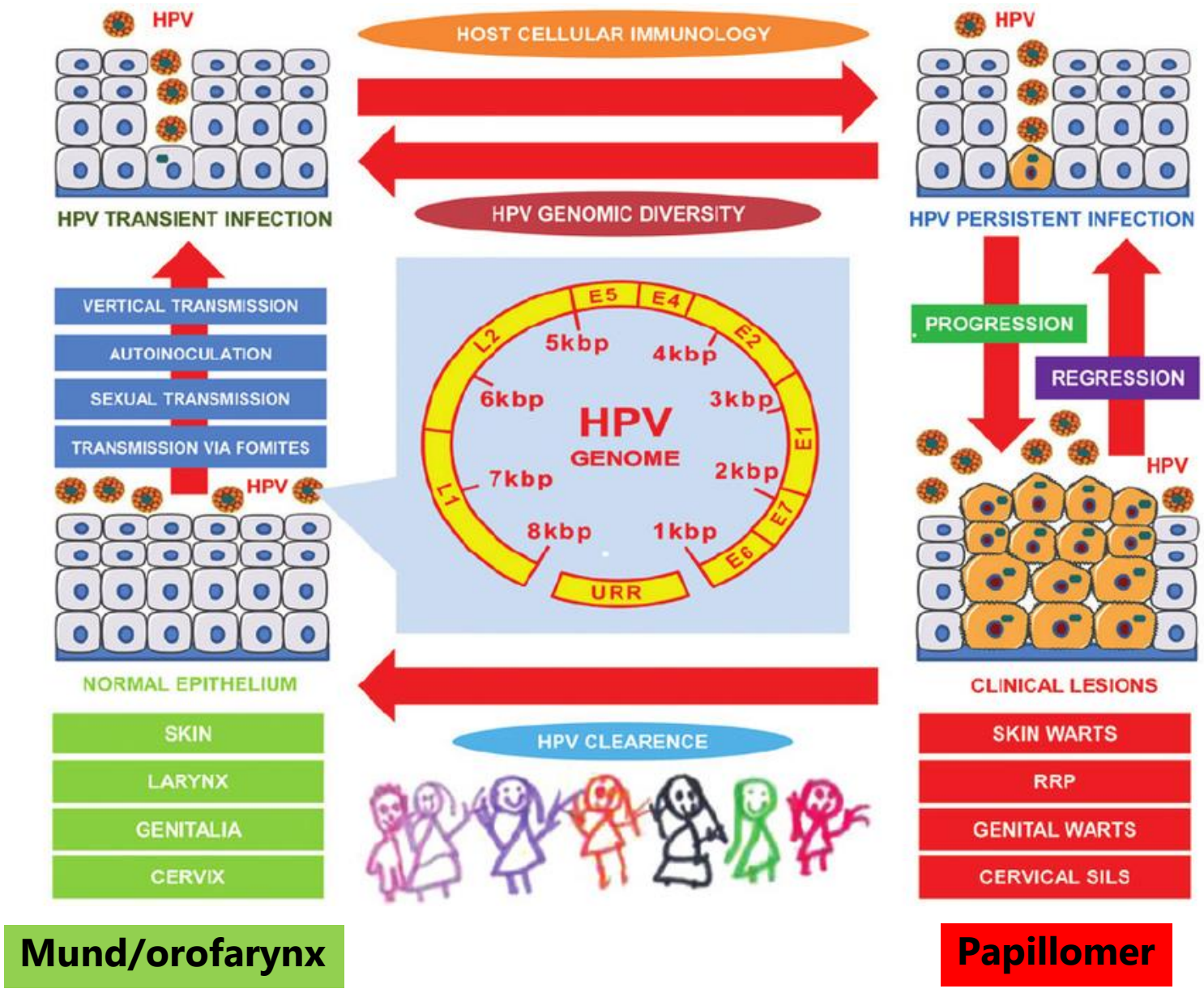
(Muños, 2003, Bjørllig, 2016)

HPV i munden/orofarynx



- HPV uden kliniske forandringer (spytprøver/skrab)
- HPV-associerede forandringer
- HPV-associeret kræft

(Cancer.gov)



Kræft

Mund/orofarynx

Papillomer

Børn nyfødte-20 år HPV i mundhulen/Orofarynx

Smith et al

The Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 26, Number 9, September 2007

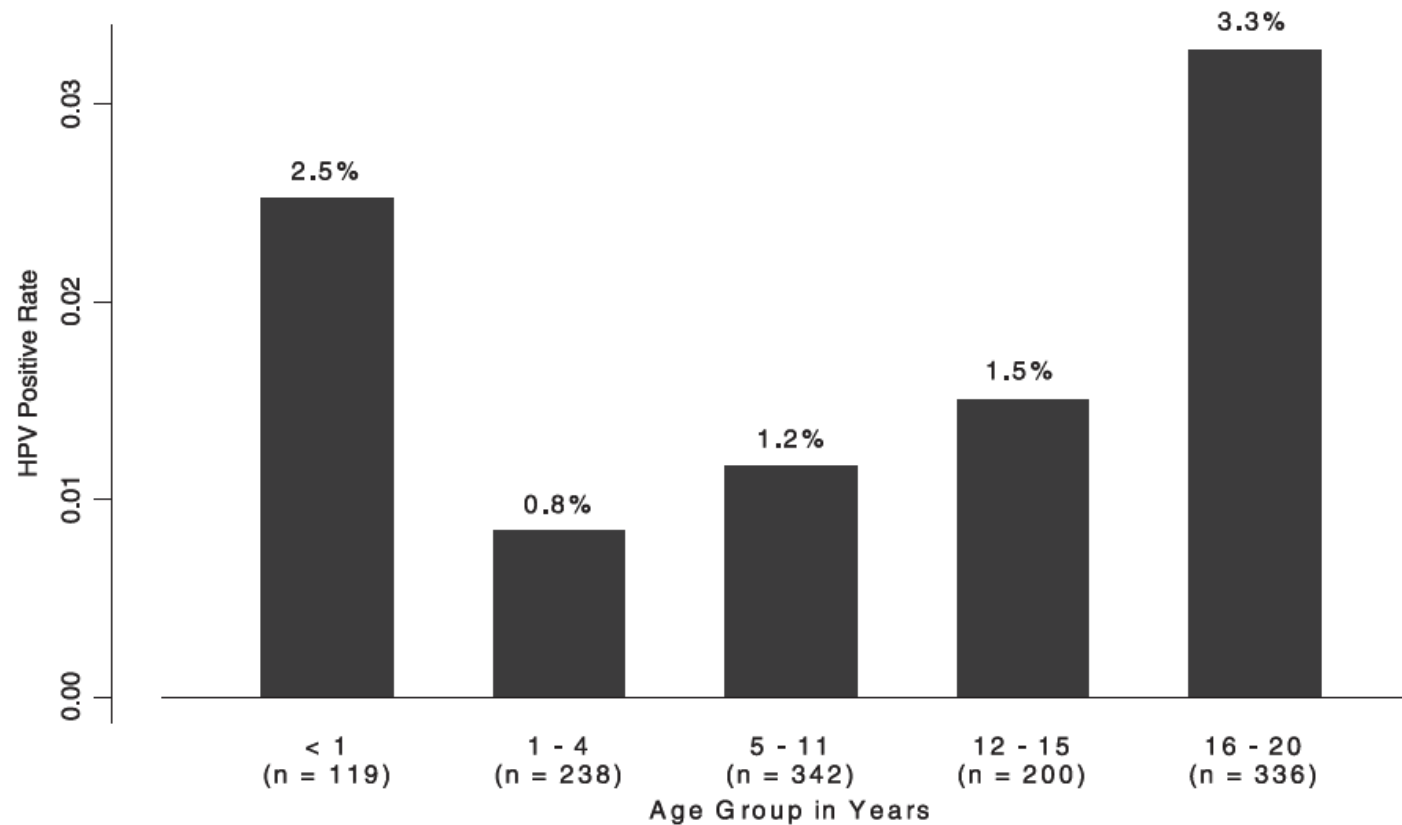


FIGURE 1. HPV positivity by age group.

(Smith et al., 2007)

Unge 16-20 år HPV i mundhulen/orofarynx

TABLE 2. Risk Factors for HPV Infection Among Children Aged 16 to 20

Characteristic	N = 336	HPV+ %	OR	P
Gender				
Male	101	0.0	1.0	
Female	235	4.7	6.9	0.04
Race				
Non-Hispanic white	288	3.8	2.6	0.20
Other	48	0.0	1.0	
Sexual intercourse				
Never	103	1.9	1.0	
Yes	233	3.9	2.0	0.50
Age at first intercourse				
<16	175	4.0	1.6	0.60
≥16	161	2.5	1.0	
Lifetime no. of sex partners				
0	103	1.9	1.0	
1-2	121	2.5	1.3	1.00
3+	109	5.5	2.9	0.20
Smoking				
Never	224	1.3	1.0	
Past	39	5.1	4.0	0.20
Current	73	8.2	6.5	0.01
Duration of smoking (packyears)				
0	224	1.3	1.0	
<1.2	56	7.1	5.6	0.06
≥1.2	56	7.1	5.6	0.06
Genital warts				
No	327	2.5	1.0	
Yes	9	33.3	19.3	<0.01

Wilcoxon rank sum test.

Kvinder

Ryger

Kønsvorter

(Smith et al., 2007)

HPV-forandringer

- Hyperplasier (overvækst af celler)
 - Orale papillomer (HPV)
 1. Verrucae
 2. Fokal epitelial hyperplasi
 3. Filiforme papillomer
 4. Pladeepitelcellepapillom
 5. Kondylomer

Behandling af HPV-forandringer

Kirurgisk fjernelse

(Fokal epithelial hyperplasi, dog kun hvis generer)

Udredning:

Er der lignende forandringer andre steder:

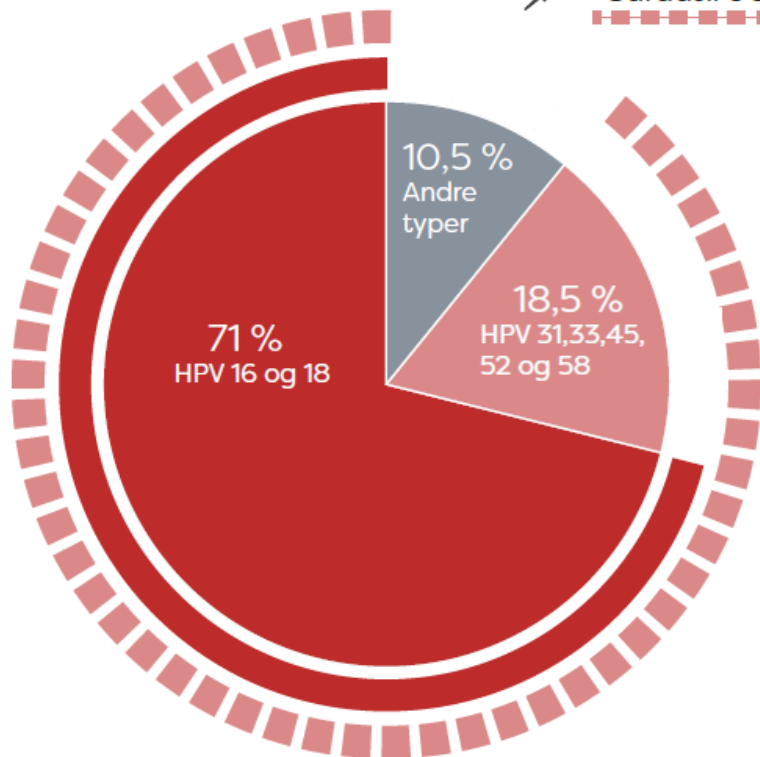
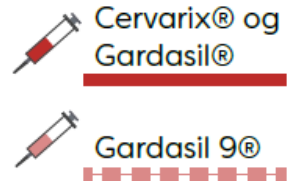
- Hud (finger, hænder)
- Øjne
- Kønnsorganer
- Endetarm



HPV-vaccine

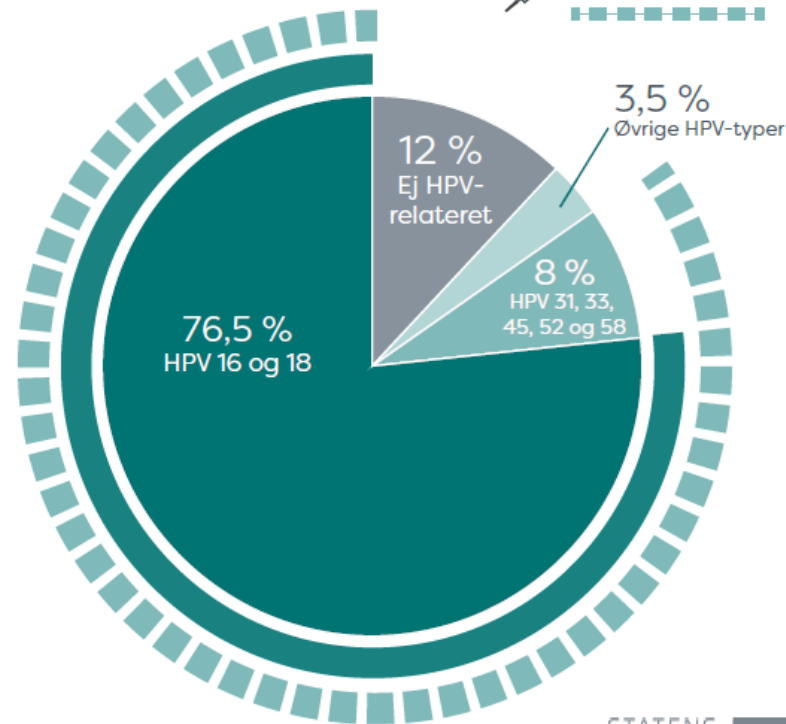
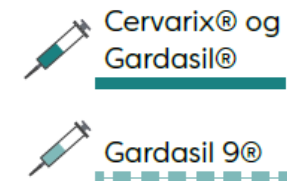
Livmoderhalskræft

Antal tilfælde per år i Danmark: 376



Analkræft

Antal tilfælde per år i Danmark
Kvinder: 97
Mænd: 41



Flest HPV 16 & 18

Ændringer i kønsvorter efter introduction af HPV-vaccine

Drolet et al.

Page 23

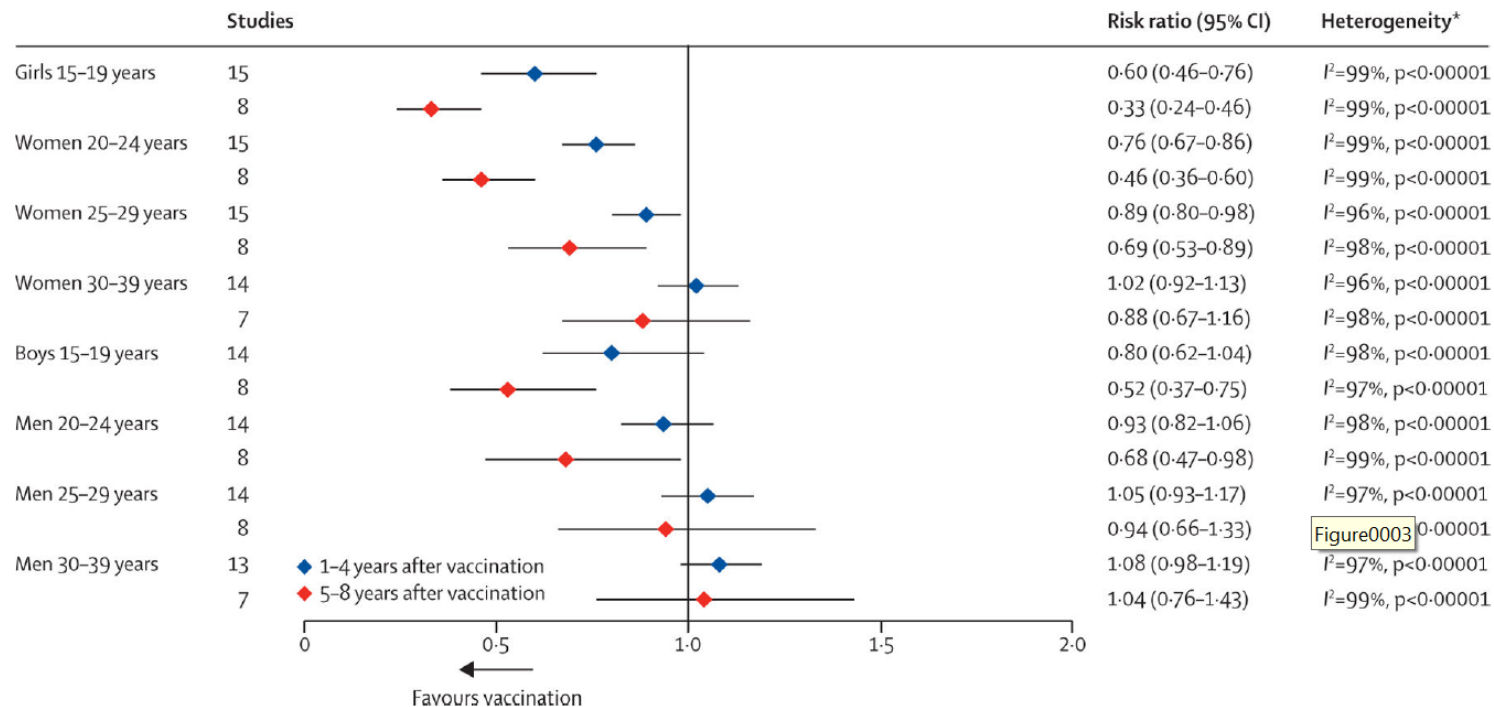


Figure 3: Changes in anogenital wart diagnoses between pre-vaccination and post-vaccination periods in countries using the quadrivalent vaccine

*p values are associated with the χ^2 statistic.

(Lancet, 2020)

Ændringer i livmoderhalskræft efter introduction af HPV-vaccine

Drolet et al.

Page 25

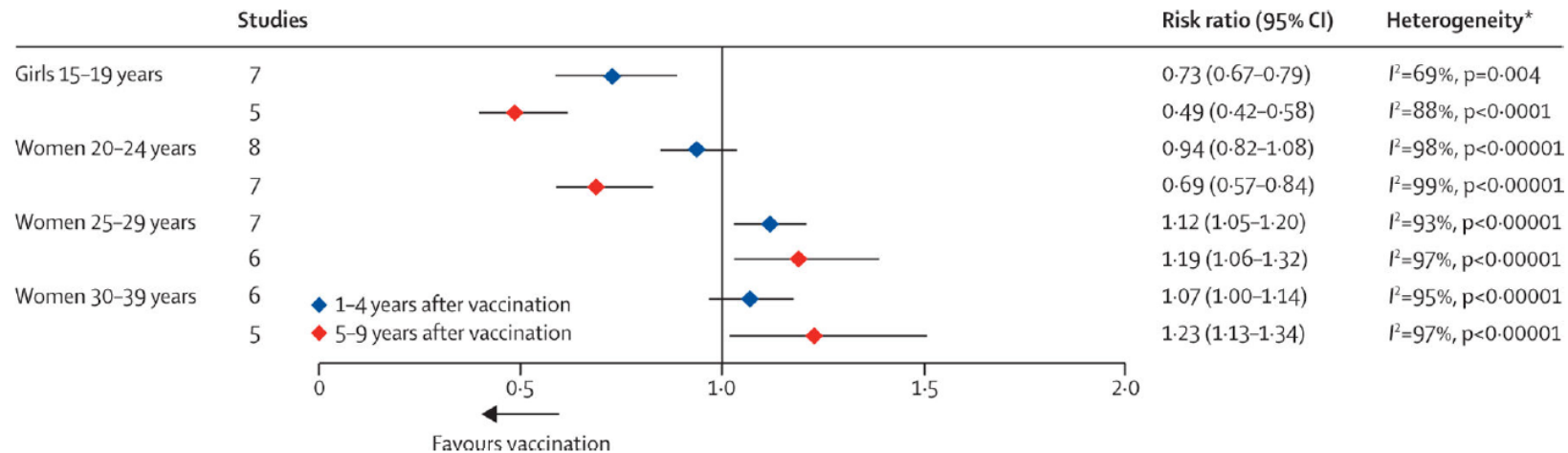
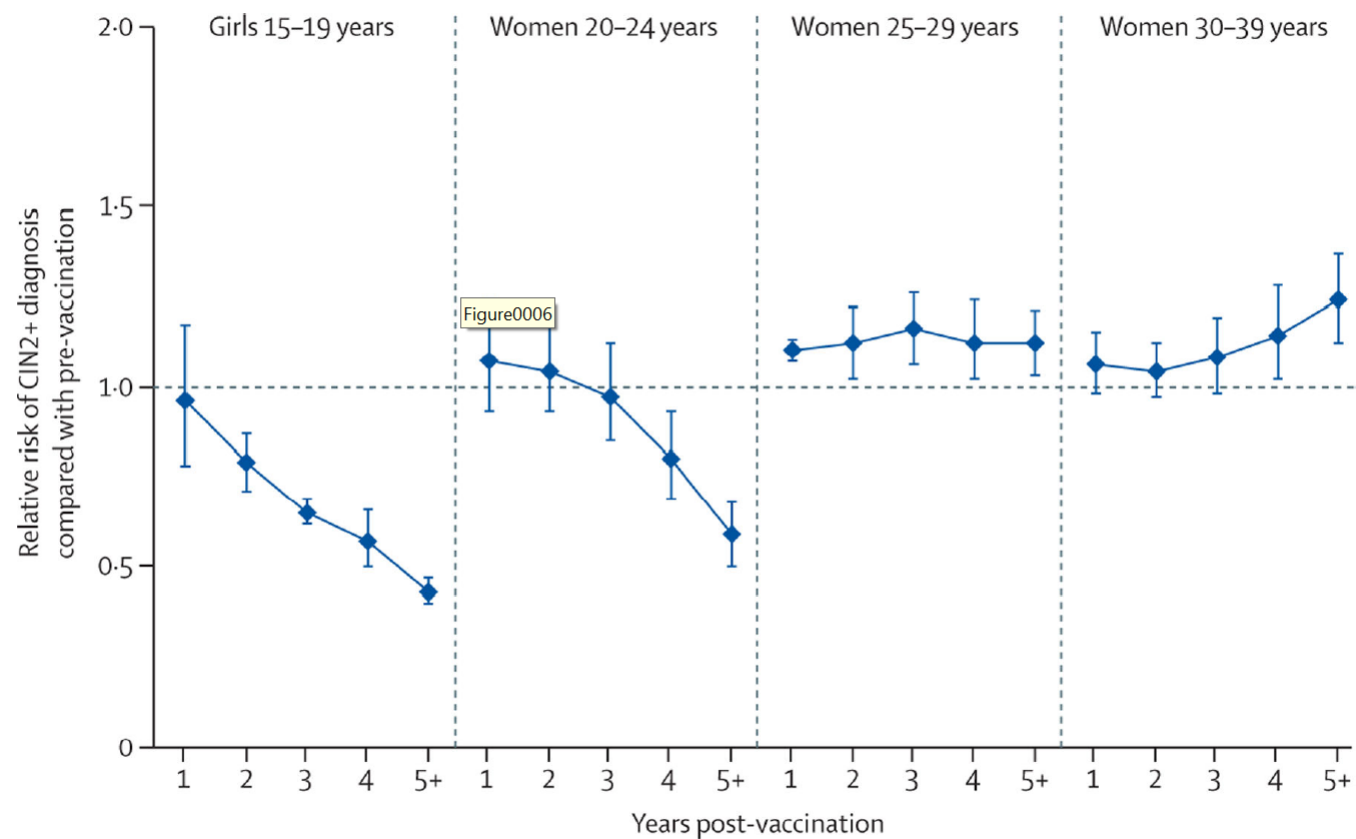


Figure 5: Changes in CIN2+ among screened girls and women between the pre-vaccination and post-vaccination periods

CIN2+=cervical intraepithelial neoplasia grade 2+. *p values are associated with the χ^2 statistic.

(Lancet, 2020)

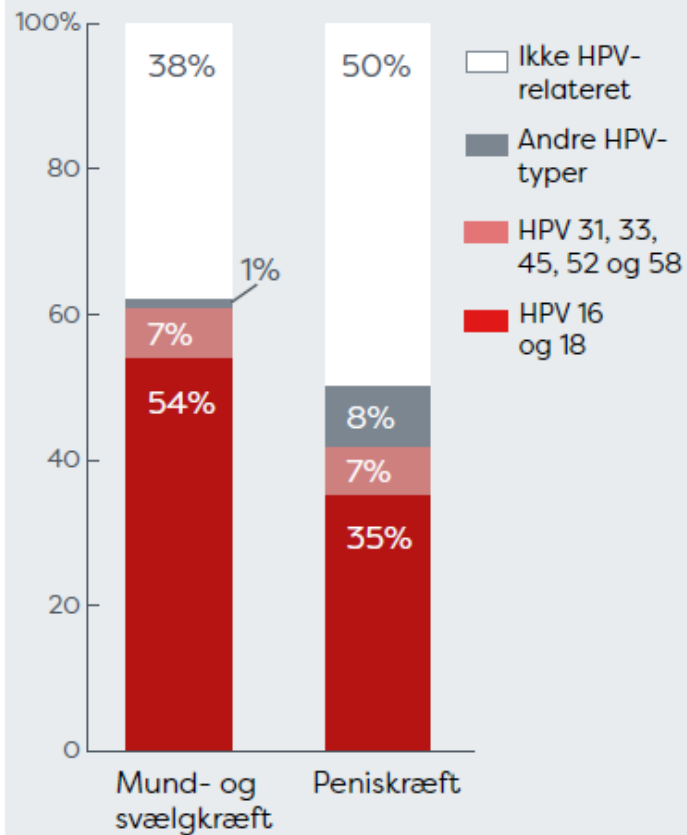
Risiko for livmoderhalskræft hos kvinder efter HPV-vaccine



(Lancet, 2020)

HPV er skyld i flere kræftformer

Udover livmoderhalskræft og analkræft forårsager HPV også en række andre kræftformer, fx mund- og svælgkræft (384 nye tilfælde i Danmark årligt, heraf 282 mænd) og peniskræft (61 nye tilfælde i Danmark årligt). Der foreligger ikke videnskabelig dokumentation for, at vaccinerne også forebygger disse kræftformer.



Flest HPV 16 & 18

(SSI, 2022)

HPV-forandringer

- Hyperplasier (overvækst af celler)
- Orale papillomer (HPV)
 1. Verrucae (HPV 2 & 4)
 2. Fokal epitelial hyperplasi (HPV 13 & 32)
 3. Filiforme papillomer
 4. Pladeepitelcellepapillom (**HPV 6, 11 & 16**)
 5. Kondylomer (**HPV 6, 11 & 16**)

HPV i mundslimhinde

HPV i klinisk sund mundslimhinde samt orale lidelser med malignt potentiale

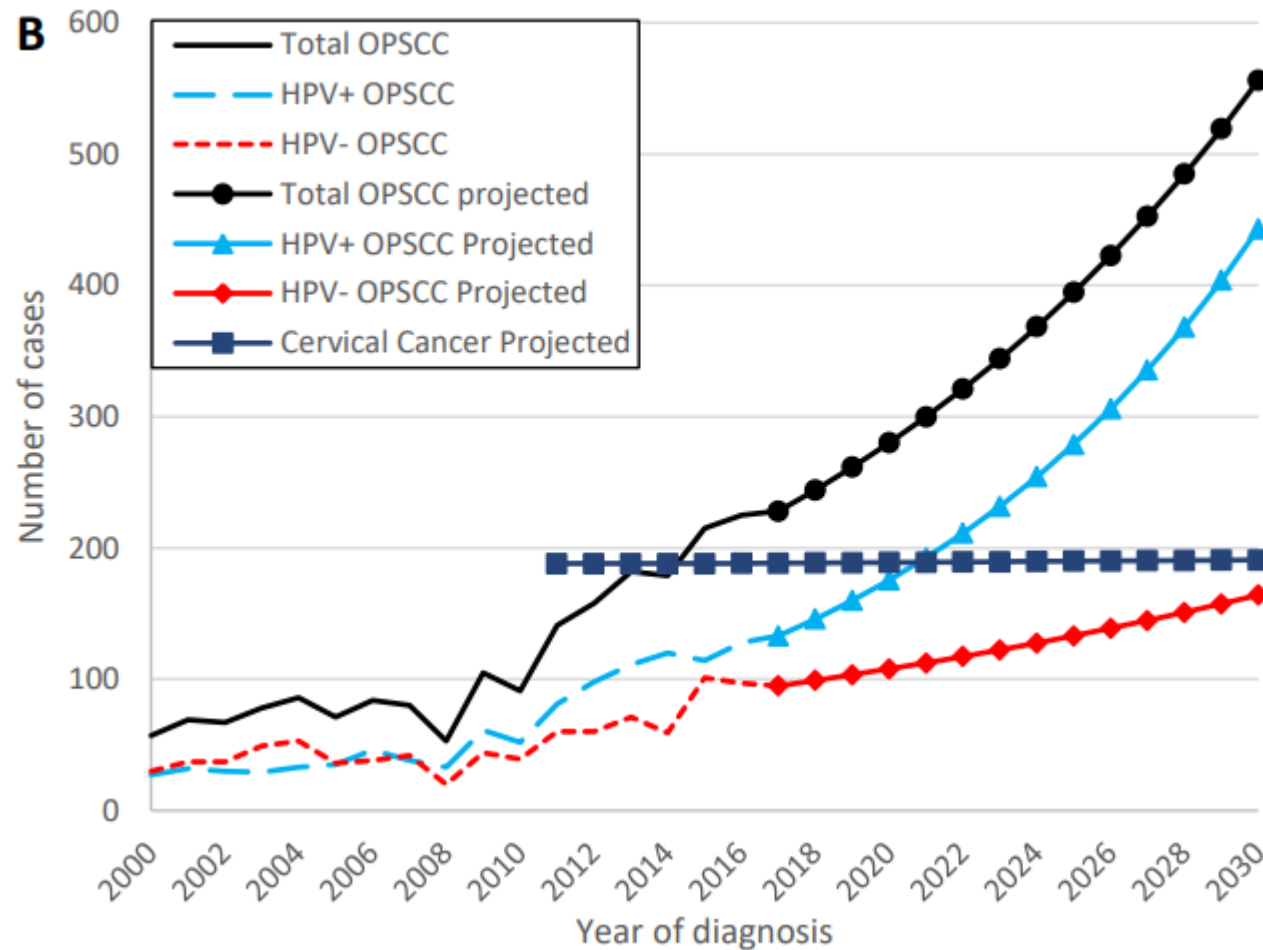
Diagnose (Antallet af artikler hvor diagnosen belyses)	Prævalens for HPV (HPV-positive / samlet antal)	Odds ratio for HPV	Prævalens for HPV-16 (HPV-16-positive / samlet antal)	Odds ratio for HPV-16
Klinisk sund mundslimhinde (19)	89/675 = 13,2 %	–	58/525 = 11,1 %	–
Leukoplaki (7)	101/265 = 38,1 %	4,03 (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.

Tablet 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

(Bjørllig X, Brinch AW, Madsen JK, **Kragelund C** (2013).
Humant papillomavirus i orale lidelser med malignt potentiale.
Tandlaegebladet; 120(6):530-37.

Stigning i andelen af HPV-positive oropharyngeal kræft fra 2000-2017 i Østdanmark - forventede udvikling



(Zamini et al., 2020)

Øget HPV i oropharyngeal cancer på verdensplan

Viruses 2021, 13, 1326

7 of 12

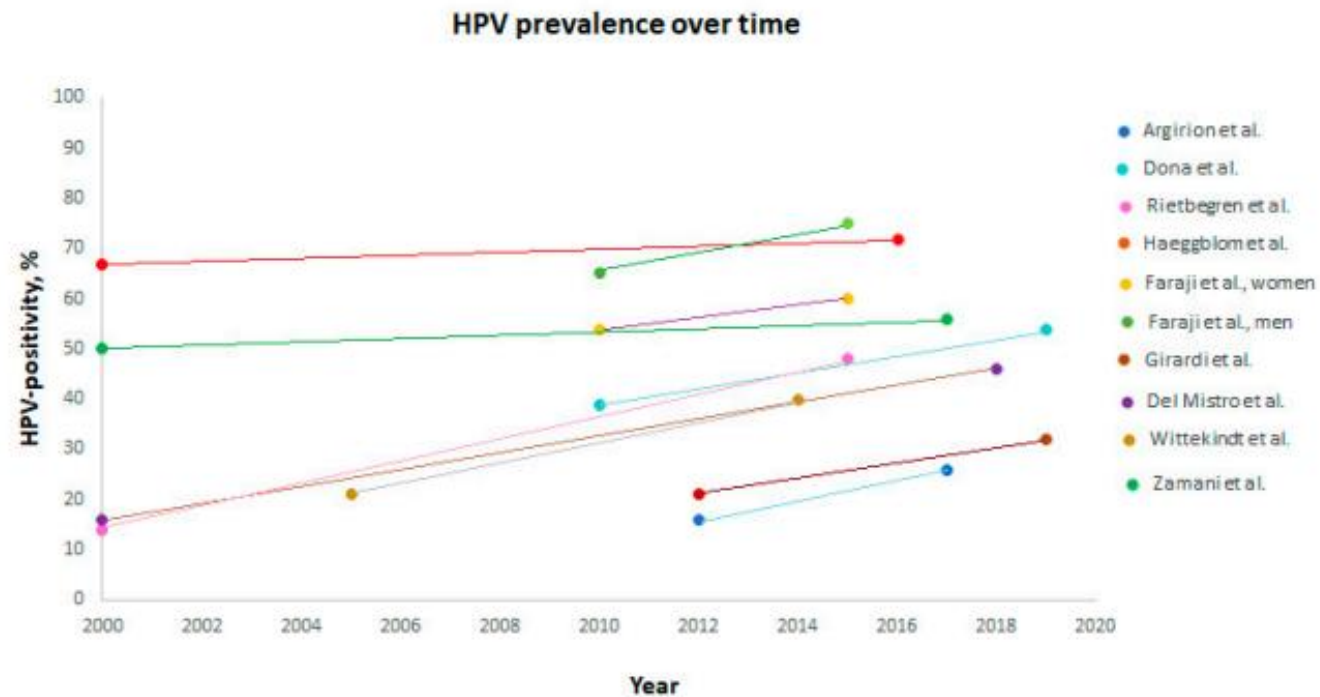


Figure 3. HPV-positivity in patients with OPSCC over time worldwide. OPSCC: oropharyngeal squamous cell carcinoma. HPV: human papillomavirus.

(Carlander et al., 2021)

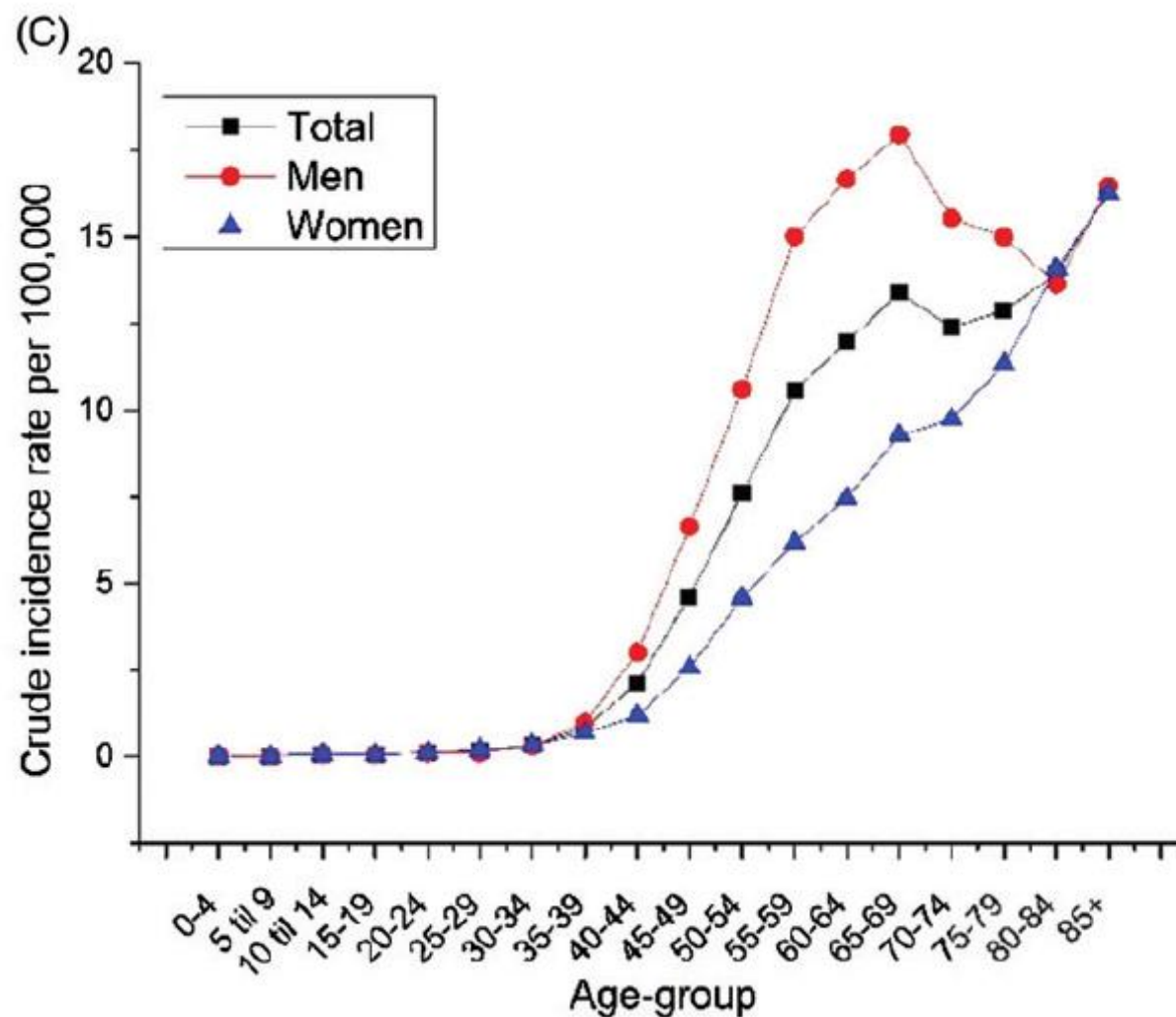
Tegn på kræft i munden - Pladecellekræft

ORAL CANCER

- Smerte- ofte ikke til stede....
- Sår der ikke heler, evt. med voldformede rande
- Volumenforøgelse (hævelse)
- Røde, hvide og rød-hvide forandringer
 - Noduli (hvide prikker)
- Induration (hårdhed i dybden)

20% af mundhulekræft er associeret med HPV

Hvem har risiko for at få oral cancer i Danmark?

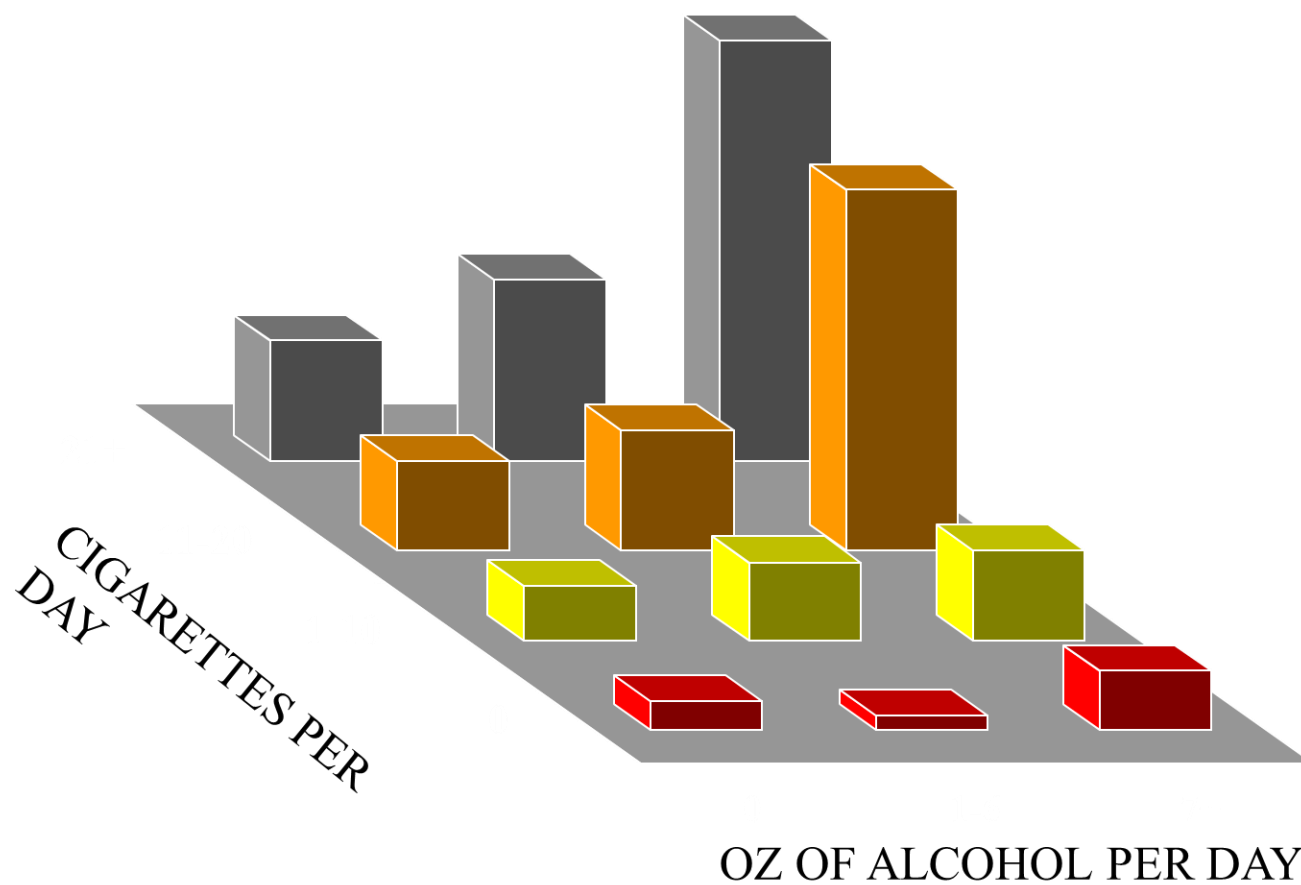


Oral cancer udvikler sig over længere tid – eksponering for risikofaktorer

Danske oral cancer tilfælde 1984-2014 (8299 patienter) (Karnov et al., 2017)

Hvem har en særlig risiko for at få mundhule cancer?

-Risikofaktorer



MODIFIED FROM McCOY AND WYNDER 1979

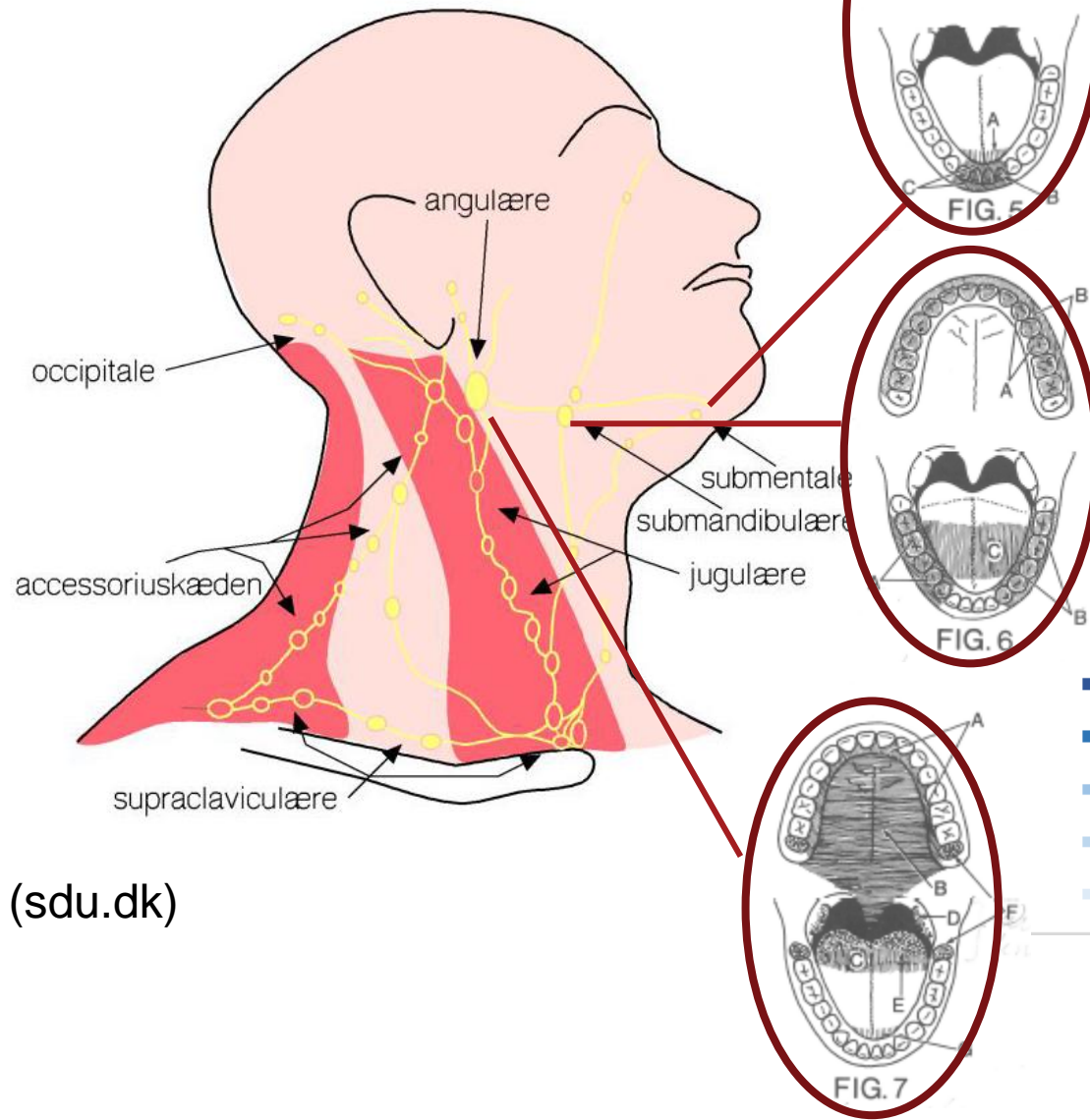
Orofaryngeal kræft i Danmark

HPV-associeret orofaryngeal kræft:

- I mandler
- Hævet lymfeknude på halsen

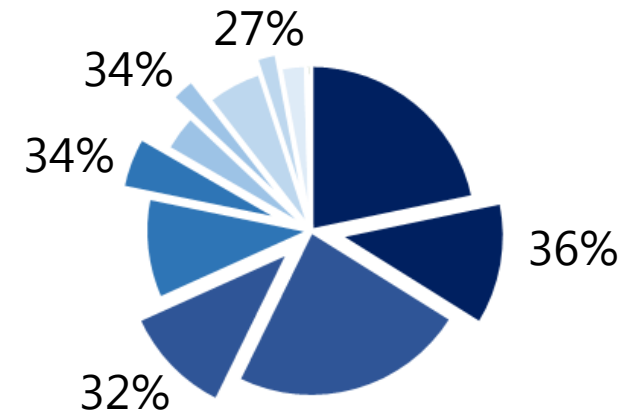
- Mænd
- > 40 år < 55 år
- Antal sexpartnere

Ikke-rygerstatus og HPV+: forbedre overlevelse



(sdu.dk)

Lymfeknudemetastaser 2000-2015



- Orale tunge
- Mundbund
- Gingiva
- Kind
- Trigonum retromolare + metasater
- Hårde gane
- Orale tunge + metasater
- Mundbund+ metasater
- Gingiva+ metasater
- Kind + metasater
- Trigonum retromolare
- Hårde gane + metasater

N0: Okkulte metastaser 20-40%

Tegn på kræft i munden - Spytkirtelkræft

Hævelser i ganen henviser vi altid!!!

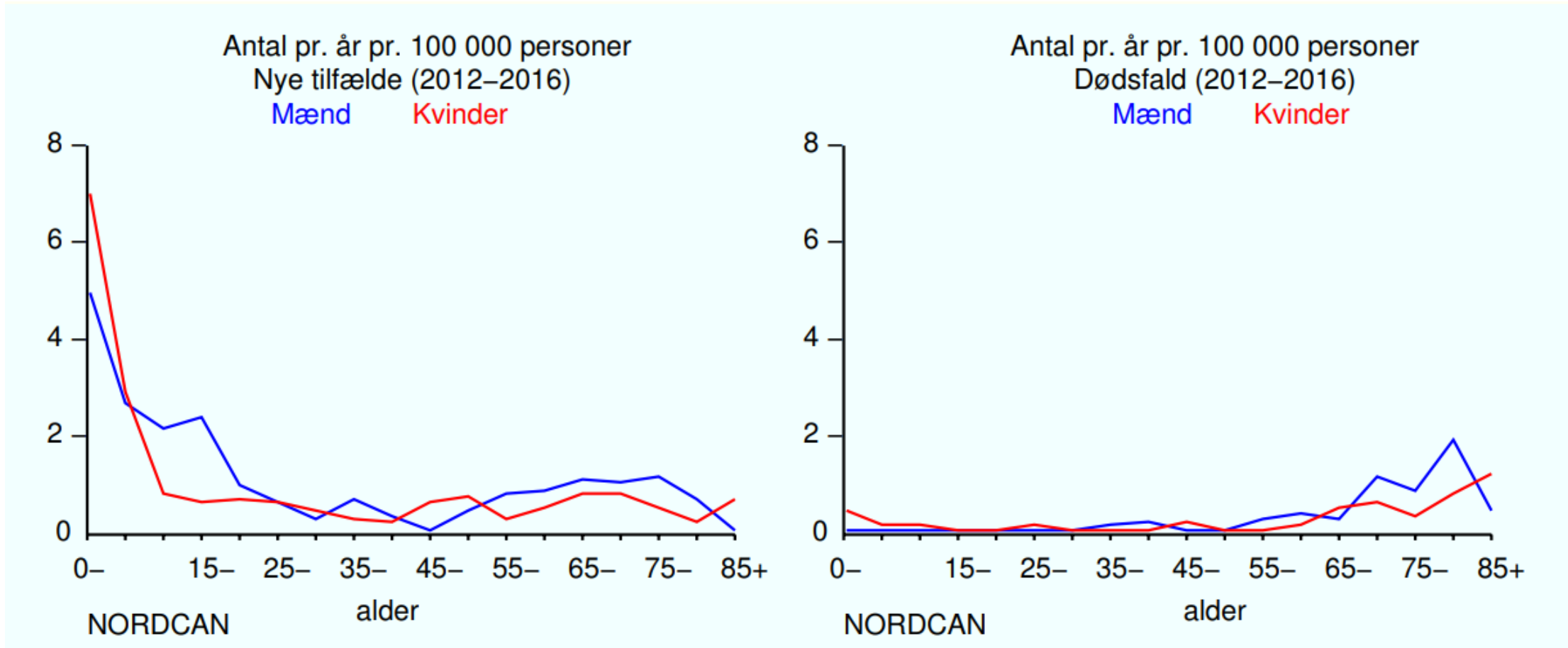
Procentvis fordeling af spytkirteltumorer i de små spytkirtler

SMÅ SPYTKIRTLE	FORDELING	HERAF MALIGNE
GANE	50%	50%
OVERLÆBE	15%	15%
KIND	14%	50%
MUNDBUND	4%	80%
UNDERLÆBE	4%	60%
RETROMOLÆRE OMRÅDE	4%	80%
TUNGE	3%	85%
ANDRE LOKALISATIONER	6%	?

(Foto, Oral Medicin, KU, Reibel, 2019)

Tegn på kræft i munden

- Akut lymfatisk leukæmi



Hvem har ansvaret for den korrekte håndtering af patienten?

Bekendtgørelse om afgrænsning af kliniske tandteknikers virksomhedsområde

*Stk. 2. **Den kliniske tandtekniker*** er ansvarlig for vurdering af behandlingsbehovet og for information af og indhentelse af samtykke fra patienten. Forud for behandlingen henviser den kliniske tandtekniker patienten til undersøgelse og forbehandling af tænder, mund og kæber hos en **tandlæge**.

Bekendtgørelse om afgrænsning af tandplejers virksomhedsområde
§ 2. **Tandplejeren** skal foretage **henvisning til tandlæge**, når der i forbindelse med undersøgelse, herunder røntgenundersøgelse, konstateres **sygelige tilstande eller anomalier** i tænder, mund og kæber, hvis behandling ligger uden for tandplejers virksomhedsområde.

Bekendtgørelse om begrænsning i tandlægenes virksomhedsområde.
§ 1. **Undtaget fra tandlægenes** virksomhedsområde er: **behandling af maligne lidelser** med manifestation i tænder, mund og kæber, udøvelse af oral histopatologisk diagnostisk virksomhed, samt iværksættelse af generel anæstesi.

BEK nr 368 af 20/07/1978

Differentialdiagnoser!!

Tandlægen er uddannet i at differentialdiagnosticere:

Sår: traumatisk, slimhindelidelse, infektion, systemisk sygdom, tumor etc.

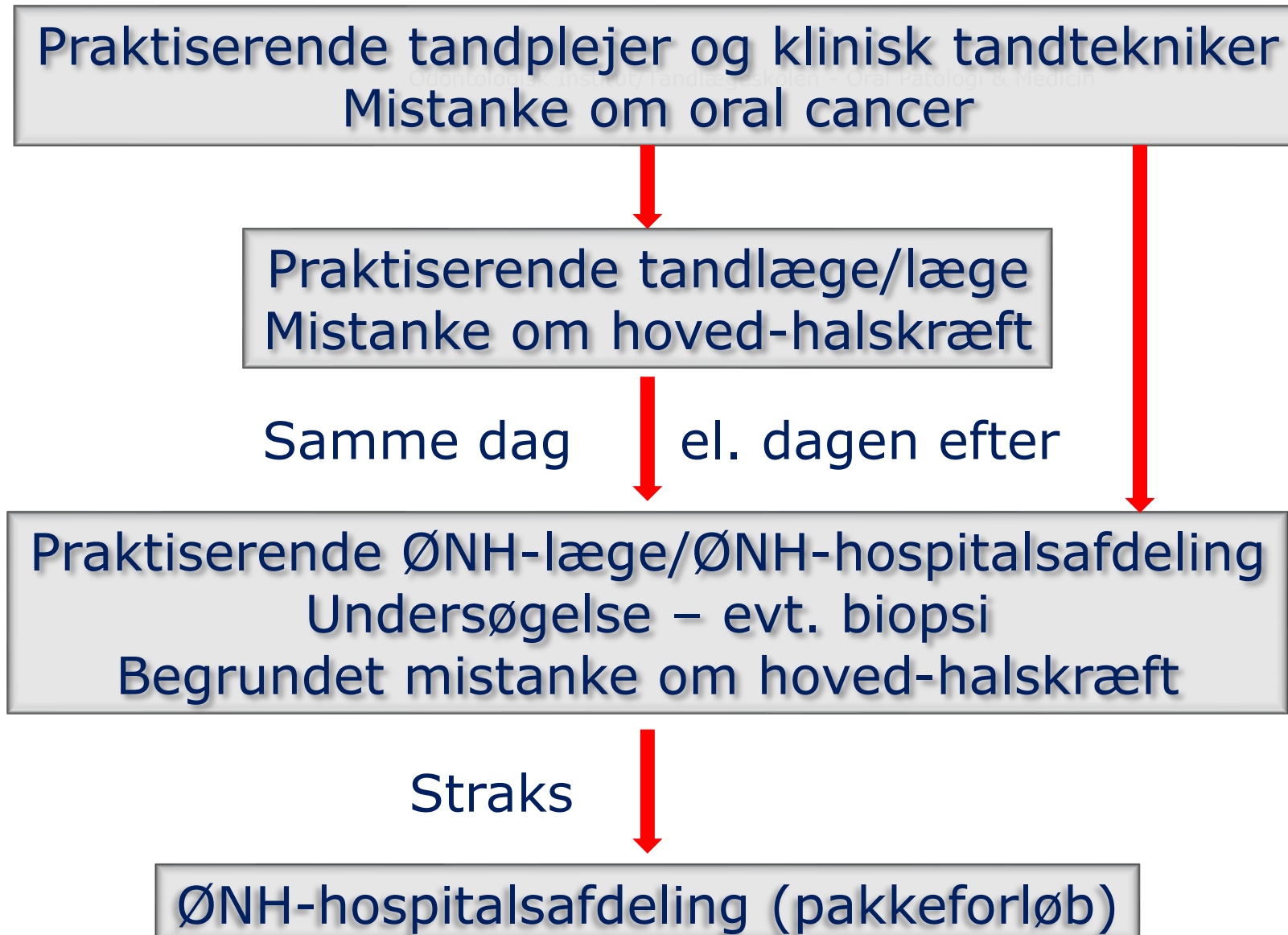
Gane hævelse: odontogen årsag, torus, systemisk sygdom, tumor etc.

Tandkødshævelse: slimhindelidelse, medicin-associeret, tumor etc.

Udredning er vigtig

– sygehistorie, røntgen, skrab/ponding, vitalitetstest mm, biopsi etc.

Malignitetsmistanke – henvises med det samme!!!!



Hvordan henvises ved mistanke om oral cancer?



I 2007 aftales Kræftpakkeforløb med Regionerne

Effekt:

Pilot-studie i 2007:

Ved mistanke om Hoved-Hals-kræft

Reduktion:

- tid inden hospitals US
- tid inden behandlingsstart

(Toustrup et al., 2011)