

Åke Larsson, professor, oral patologi, Tandvårdshögskolan i Malmö.

Pia Lindberg, odontologie doktor, oral patologi, Tandvårdshögskolan i Malmö.

Gunnar Warfvinge, docent, oral patologi, Tandvårdshögskolan i Malmö.

Oral lichen planus och cancer

■■■ I en översiktsartikel i Dental produktguide nummer 5 2001 "*Orala slemhinneförändringar I – Oral Lichen Planus*" berör professor Mats Jontell, avdelningen för edodonti/oral diagnostik vid odontologiska institutionen vid Göteborgs universitet, ett utomordentligt viktigt odontologiskt problemområde.

Mats Jontell konstaterar i sin artikel att "malignisering av OLP i den svenska befolkningen sker i cirka 0,4 % av fallen". Enligt vårt förmenande finns det skäl att tvivla på de maligniseringssiffror som Jontell anför. Baserat på våra egna erfarenheter vill vi komma med några kommentarer.

Debatt – Vetenskap & klinik

V i har med stort intresse läst en aktuell översikt om Oral Lichen Planus (OLP, Jontell 2001) som berör ett utomordentligt viktigt odontologiskt problemområde. Enligt Mats Jontell skulle OLP vara förenat med en påtagligt hög maligniseringsrisk i den svenska populationen. Baserat på våra egna erfarenheter ställer vi oss dock tvivlande till en del av siffrorna och skulle därför vilja göra några kommentarer.

Mats Jontell konstaterar i sin artikel att ”malignisering av OLP i den svenska befolkningen sker i cirka 0,4 % av fallen”. I våra ögon är det en uppseendeväckande hög siffra, när man relaterar den till de epidemiologiska data som Socialstyrelsens cancerregister årligen publicerar över cancerfrekvensen i Sverige. I den senaste rapporten (1999) finns totalt 331 inrapporterade munslemhinne-cancer, om man bortser från läppar och spottkörtlar (där lichen är mycket ovanlig eller obefintlig). Den frekvensen tycks för närvarande tämligen stabil i vårt land. Jämför exempelvis med siffran från 1994 (343 fall). Jontell menar att prevalensen av OLP sannolikt inte är så hög som 2,2 % utan snarare 0,5–1,0 %, om man nämligen differential-diagnostiserar OLP från lichenoida kontaktläsioner (prevalens = antalet individer i befolkningen som just nu lider av den aktuella sjukdomen). En OLP-prevalens i den svenska befolkningen mellan 0,5 och 1 % innebär att 45 000–90 000 individer lider av OLP. En malignisering motsvarande 0,4 % av alla OLP-fall skulle vid en OLP-prevalens av 45 000–90 000 fall/år motsvara 180–360 cancerfall per år. Vid den högsta antagna OLP-prevalensen (1 %) skulle med andra ord alla orala cancerfall i vårt land uppstå ur OLP. Det skulle samtidigt innebära att canceromvandling vore obefintlig i våra orala leukoplakier (prevalens kanske 2 %), en högst tvivelaktig slutsats.

Brist på dokumentation

Man anser visserligen att det finns en liten men säkerställd risk att OLP kan övergå i skivepitelcancer. Frekvensen är dock osäker på grund av brist på prospektiva epidemiologiska case-control-studier (Lozada-Nur 2000). Allmänt är det svårt att i litteraturen hitta annat än mycket få arbeten där man otvetydigt kunnat dokumentera enstaka fall av OLP med klara samband till cancerutveckling. Exempelvis fann Van der Meij et al (1999) i en omfattande litteraturgenomgång av OLP, att endast cirka 30 % av de publicerade fallen uppfyllde kriterierna för en klart dokumenterad cancerutveckling. Även vid den lägsta antagna OLP-prevalensen (0,5 %) skulle minst hälften av alla orala cancerfall i vårt land uppstå årligen som en följd av malignisering i 0,4 % av alla OLP. Som jämförelse kan nämnas att Van der Meij et al (1999) i sin

litteraturgenomgång konstaterade att cancerutvecklingen i OLP måste vara mycket lägre än 0,2 %. Låt oss anta att ”mycket lägre” motsvarar cirka 0,02 %. Med utgångspunkt från Mats Jontells prevalenssiffror för OLP skulle man då hamna på en årlig cancerutveckling av cirka 7–10 fall bland vårt lands OLP-patienter, en inte helt orimlig siffra som även kan stämma med att vi så utomordentligt sällan ser entydiga fall av cancerutveckling bland alla de 500–900 lichenoida biopsifall som årligen inremitteras till oss i Malmö sedan mitten av 80-talet.

Relevant uppdelning?

Jontell klargör noga att OLP ska skiljas från lichenoida kontaktläsioner i munslemhinnan, eftersom OLP ”har en generell utbredning”. Frågan är dock om en uppdelning mellan OLP och lichenoida kontaktläsioner är relevant med avseende på maligniseringsrisken. OLP motsvarar ”äkta lichen”, det vill säga en sannolikt immunmedierad munslemhinneförändring med oklar etiologi och patogenes och där patienterna ibland, men långt ifrån alltid, dessutom har hudlichen. Den lichenoida läsionen däremot motsvarar enligt Jontell de kontaktläsioner som man kan iaktta mot dentala fyllningsmaterial, framförallt amalgam. Om man inkluderar de lichenoida kontaktläsionerna bland de orala lichenläsionerna i vårt land är prevalenssiffran 2,2 % kanske inte orealistisk, det vill säga; då har cirka 200 000 svenskar någon typ av oral lichenförändring. I vårt eget biopsimaterial, med ett mycket stort antal årliga fall, har vi funnit att lichenoida kontaktläsioner biopseras minst dubbelt så ofta som OLP (Larsson och Warfvinge 1995). Man kan dock inte utifrån ett biopsimaterial dra några säkra slutsatser som har med prevalensen av de bägge lichentyperna att göra. Denna skillnad i biopsifrekvens skulle i stället kunna förklaras med att klinikerna är mer intresserade av kontaktläsionerna (amalgambyte et cetera), men den kan även indirekt antyda att OLP inte är så prevalent som antagits.

Likartade vävnadsförändringar

Ett annat problem i sammanhanget är att vävnadsförändringarna är likartade. Man kan inte kategoriskt i biopsier skilja mellan dessa bägge lichenformer (Larsson och Warfvinge 1995, Larsson 1998). Det kan ju därför te sig anmärkningsvärt om en inflammation av lichentyp skulle ha en maligniseringsrisk enbart när läsionen inte är i fyllningskontakt, det vill säga vid OLP. När nu de bägge formerna inte går att skilja histologiskt kan det te sig märkligt ur patientsynpunkt att vi behandlar kontaktläsionerna aktivt för att minska belastningen på slemhinnan (genom fyllningsbyte

et cetera) medan OLP som saknar känd etiologi inte behöver kontrolleras regelbundet enligt Jontell.

Skäl för tvivel

Enligt vårt förmenande finns det alltså skäl att tvivla på de maligniseringsciffror som Mats Jontell anför. Maligniseringsrisken i OLP kan rimligtvis inte vara så hög som 0,4 % i den svenska populationen. Men oavsett hur stor eller liten den är finns ingen anledning att exkludera de lichenoida kontaktläsionerna från ett misstänkt samband mellan maligniseringsrisk och lichenotyp av munslemhinneinflammation, eftersom kontaktläsionerna representerar samma fundamentala typ av immunreaktion som OLP på vävnadsnivå.

Referenser

1. Jontell M. Orala slemhinneförändringar I – Oral Lichen Planus. Dental Produktguide 2001; 5: 28–32.
2. Larsson Å, Warfvinge G 1995, The histopathology of oral mucosal lesions associated with amalgam or porcelain-fused-to-metal restorations. Oral Dis 1995; 1: 152–8.
3. Larsson Å. Oral lichen och amalgam – finns det en förklaringsmodell? Tandläkartidningen 1998; 7: 35–9.
4. Lozada-Nur F. Oral lichen planus and oral cancer: Is there enough epidemiologic evidence? Oral Surg 2000; 3: 265–6 (Editorial).
5. Van der Meij EH, Schepman KP, Smeele LE, van der Wal JE, Bezemer PD, van der Waal I. A review of the recent literature regarding malignant transformation of oral lichen planus. Oral Surg 1999; 88: 307–10.

Adress:

Åke Larsson, Pia Lindberg, Gunnar Warfvinge,
Oral patologi, Tandvårdshögskolan, 214 21 Malmö

Mats Jontell, professor och övertandläkare, avdelningen för endodonti med oral diagnostik, Odontologiska institutionen, Göteborgs universitet.

Oral lichen planus och cancer

Debattsvar – Vetenskap & klinik

Det spekulativa inlägg som Larsson et al skrivit angående översiktsartikeln i Dental Produktguide (Jontell, 2001), har jag valt att bemöta punkt för punkt;

- (i) Malignisering av OLP (Oral lichen planus) i 0,4% av fallen – en uppseendeväckande hög siffra
- (ii) En uppdelning mellan OLP och lichenoida kontaktreaktioner – en icke relevant uppdelning avseende maligniseringsrisken
- (iii) Inga regelbundna kontroller av OLP – märkligt ur patientsynpunkt.

(i) Malignisering av OLP i 0,4% av fallen – en uppseendeväckande hög siffra

I artikeln har jag angivit att malignisering av OLP i den svenska befolkningen sker i cirka 0,4 % av fallen. De siffror som i litteraturen anges avseende maligniseringsrisk för OLP-patienter varierar mellan 0,4 till 5,6 %. I detta perspektiv kan således inte 0,4 % anses vara en uppseendeväckande hög siffra. Larsson et al anser dock detta och gör följande räkneexempel. Sveriges befolkning består av

cirka 9 miljoner medborgare. Man har använt den av mig angivna prevalenssiffran på cirka 0,5 %. Detta skulle innebära att cirka 45 000 individer av den svenska befolkningen har OLP. Genom att använda min siffra för maligniseringsrisk för OLP-patienter (0,4 %) har Larsson et al kommit fram till att 180 patienter med OLP skulle insjukna i oral cancer *per år*. Detta skulle medföra att hälften av alla årliga orala cancerfall skulle vara relaterade till OLP. Beräkningsgrunden för kritiken är dock felaktig. Siffran 0,4 % avser inte att den svenska befolkningen med OLP löper en *årlig* risk att utveckla oral cancer utan, precis som det står i min artikel, att malignisering av OLP i den svenska befolkningen sker i cirka 0,4 % *av fallen*. Detta betyder således att i storleksordningen 0,4 % av de patienter som drabbats av OLP löper risken att utveckla oral cancer.

Larsson et al stödjer vidare sina beräkningar på en litteraturöversikt publicerad av van der Meij et al 1999. Dessa författare använder följande modell för att beräkna hur många patienter med OLP som årligen drabbas av oral cancer: befolkningstallet över 15 år x prevalenssiffran för OLP x maligniseringstalet för patienter med OLP/5. Siffran 5 är ett medeltal som är baserad på de uppföljningstider som anges i litteraturen. Om denna beräk-

ningsmodell används för de siffror som jag angivit i min artikel kommer man fram till följande: 7,34 miljoner (befolkningstalet över 15 år enligt SCB) x 0,5 % (min antagna prevalenssiffra för OLP) x 0,4 %/5 (mitt antagna maligniseringstal för patienter med OLP/5) = 29,36. Detta skulle betyda att cirka 30 patienter (0,08 %) med OLP årligen drabbas av oral cancer. Larsson et al kommer i sina beräkningar felaktigt fram till en siffra (180 patienter) som är 6 gånger för hög beroende på att man inte exkluderat patienter under 15 år samt att man underlåtit att dividera med den medeluppföljningstid (5 år) som van der Meij et al använder sig av i sin översiktsartikel.

Larsson et al framhåller i sin kritik att 7–10 patienter (0,02 %) förefaller vara en inte helt orimlig siffra, en siffra som inte har någon vetenskaplig grund utan förefaller rimlig då de som patologer så utomordentligt sällan ser entydiga fall av cancerutveckling bland alla de 500–900 lichenoida biopsifall som årligen inremitteras till avdelningen för oral patologi i Malmö. Som kliniskt verksam kan jag dock se flera andra förklaringsmodeller till detta konstaterande. Som bland annat Holmstrup och Pindborg et al har påpekat 1988 är OLP enligt WHO ett premalignt *tillstånd* vilket man ska skilja från en premalign *lesion*. Ett premalignt tillstånd innebär att patienter med OLP löper en större risk att utveckla oral cancer, dock inte nödvändigtvis i lichenlesionen utan även i andra lokaler av den orala slemhinnan. En premalign lesion som till exempel oral leukoplaki, är däremot en förändring som i sig har en ökad risk att utvecklas till oral cancer. En samtidig histologisk förekomst av oral cancer och OLP förutsätter att båda reaktionsmönstren inkluderas i biopsin. Vid ett malignt tillstånd tas biopsin av den tumöromvandlade vävnaden vilket inte nödvändigtvis kommer att inkludera områden av lichenoid karaktär i andra lokaler av munhålan.

Den av Larsson et al kritiserade maligniseringssiffran på 0,4 % är inte en fiktiv siffra utan en beräkning som står på vetenskaplig grund. Den oralmedicinska kliniken i Göteborg har under de senaste åren genomfört en retrospektiv studie på 1 028 patienter med OLP. Under en uppföljningstid på 8 år insjuknade 4 patienter i oral skivepitelcancer, det vill säga 0,4 %. Oral cancer var den enda form av cancer som OLP-patienterna hade en signifikant ökad risk ($p < 0,001$) att drabbas av i jämförelse med ett svenskt kontrollmaterial. Detta tyder på att det finns en liten men ökad säkerställd risk för OLP-patienter att få oral cancer. Detta antagande stöds av Sigurgeirsson och Lindelöf 1991 som också kommer fram till cirka 0,4%.

Den retrospektiva undersökningen på 1 028 patienter baserar sig på ett remissklientel. Det finns

dock studier som antyder att cancerincidensen vid OLP i bakomliggande populationen inte avviker signifikant från den i ett remissklientel (Murti et al 1986). Det saknas dock tillfredsställande epidemiologiska studier som ger ett klart besked när det gäller skillnader i remissklientel och populationen i övrigt.

(ii) En uppdelning mellan OLP och lichenoida kontaktreaktioner – en icke relevant uppdelning avseende maligniseringsrisken

Larsson et al konstaterar att det inte är realistiskt att cirka 200 000 individer i den svenska befolkningen skulle kunna ha lichenoida kontaktreaktioner eller OLP. Man skriver vidare att det inte finns någon anledning att exkludera de lichenoida kontaktreaktionerna från ett misstänkt samband mellan maligniseringsrisk och lichenotyp av munslemhinneinflammation. Om man använder 0,02 % som Larsson et al anser vara en inte helt orimlig siffra för årlig risk för cancerutveckling hos OLP-patienter så kommer man fram till att 40 individer årligen skulle drabbas av oral cancer. Denna siffra överstiger således den siffra på 7–10 cancerfall som Larsson et al uppger i andra delar av sitt inlägg som inte helt orimlig. Ett sådant resonemang förutsätter att lichenoida kontaktreaktioner skulle vara förenade med en 4 gånger högre risk att omvandlas till oral cancer än OLP. Detta saknar helt stöd i både den vetenskapliga litteraturen och i klinisk oralmedicinsk erfarenhet.

I motsats till OLP finns det inga vetenskapliga studier som stödjer ett samband mellan lichenoida kontaktreaktioner och oral cancer. Larsson et al anser att de två förändringarna inte bör skiljas åt avseende maligniseringsrisk med hänvisning till att de representerar samma fundamentala typ av immunreaktion. Det är korrekt att det kliniska och histologiska reaktionsmönstret för OLP och lichenoida kontaktreaktioner är detsamma. Ur kliniskt perspektiv innebär inte förändringarna några större diagnostiska problem eftersom deras utbredning i den orala slemhinnan skiljer sig åt. Det finns även andra skillnader som understryker att de båda förändringarna engagerar vårt immunsystem på olika sätt. Majoriteten av patienter med lichenoida kontaktreaktioner är positiva i en epikutantest mot Hg vilket inte gäller för OLP-patienter. OLP-patienter kan ha hudmanifestationer av lichen planus vilket aldrig patienter med lichenoida kontaktreaktioner uppvisar. Mot bakgrund av att OLP betraktas som ett premalignt tillstånd behöver det således inte vara den lokala reaktionen som är avgörande för skillnader i malignitetsrisk. Denna kan vara orsakad av konstitutionella faktorer mellan patienter som drabbas av OLP och de som uppvisar lichenoida kontaktreaktioner.

Larsson et al uppger att lichenoida kontaktreaktioner biopseras oftare än OLP lesioner. Den troligaste förklaringen till detta är att många försäkringskassor och beställarenheter har efterfrågat PAD som ett led i diagnostiken av lichenoida kontaktreaktioner. Jag vill här understryka Larsson et al egna kommentar om att man inte utifrån ett biopsimaterial kan dra några som helst slutsatser om prevalenssiffror för orala slemhinneförändringar. Ett sådant förfarande skulle kunna leda till slutsatsen att till exempel aftös stomatit över huvud taget inte drabbar den svenska befolkningen eftersom denna typ av förändring endast i undantagsfall resulterar i biopsitagning.

Om det mot förmodan skulle vara så att patienter med OLP och lichenoida kontaktreaktioner löper samma risk att utveckla oral cancer så är detta inget stort kliniskt problem när det gäller kontaktreaktioner eftersom närmare 100 % av dessa läker efter utbyte och att amalgam används i allt mindre utsträckning i den svenska befolkningen.

(iii) Inga regelbundna kontroller av OLP – märkligt ur patientsynpunkt

Larsson et al skriver i sina kommentarer till min artikel att ”OLP däremot saknar känd etiologi, där finns inga lokala orsaksfaktorer att behandla och därför ska inte OLP enligt Jontell behöva kontrolleras regelbundet vilket kanske därför bidrager till ökad maligniseringsrisk? En sådan strategi kan måhända te sig märkligt ur patientsynpunkt.” När det gäller den första meningen så innehåller den en förvanskning av vad jag har skrivit i min artikel. Jag har skrivit att det är mycket tveksamt om regelbundna kontroller hos *specialist* är motiverad och föreslår att undervisning av patienten samt att kontroller i samband med årliga revisioner får anses vara en rimlig åtgärd. Det finns stöd för denna ståndpunkt i den vetenskapliga litteraturen. I två italienska studier (Lo Muzio et al 1998, Mignogna et al 2001) har man visat att mortaliteten på grund av OLP-associerad oral cancer inte skiljer sig mellan patientmaterial som kontrolleras en respektive flera gånger per år.

Även om det finns en statistiskt signifikant ökad risk för OLP-patienter att drabbas av oral cancer så innebär detta inte per automatik att OLP-patienter ska genomgå regelbundna kontroller hos specialist. Man måste här väga in de ekonomiska resurser som sådana kontroller skulle ta i anspråk och vilka prioriteringar som bör finnas för den kliniska verksamheten på landets oralmedicinska och oralkirurgiska kliniker. Om man använder delar av Larsson et al egna sifferexercis skulle årliga kontroller av cirka 200 000 patienter med lichenoida reaktioner med målsättningen att upptäcka i storleksordningen 10 cancerfall kosta över en

kvarts miljard kronor årligen (200 000 patienter x 4 besök x 400 kr = 0,32 miljarder). Mot bakgrund av att det är mycket tveksamt om de 10 cancerfallen skulle erhålla en bättre prognos tack vare dessa kontroller, anser jag att de kalkylerade resurserna bör användas på annat sätt i den ekonomiskt ansträngda situation som många oralmedicinska och oralkirurgiska kliniker befinner sig i.

Avslutningsvis så kan jag konstatera att Larsson et al har använt mitt siffermaterial på ett felaktigt sätt och på grund av detta gjort felaktiga tolkningar av det som jag har skrivit i min artikel. Det är dock intressant att Larsson et al i sitt spekulativa resonemang kommit fram till att lichenoida reaktioner rimligen skulle kunna ge upphov till 7 till 40 orala cancerfall årligen, vilket är i samma storleksordning som jag har funnit baserat på den vetenskapliga undersökningen vid den oralmedicinska kliniken i Göteborg (7,34 miljoner (befolknings-talet över 15 år enligt SCB) x 0,5 % (min antagna prevalenssiffra för OLP) x 0,4 %/8 (maligniseringsstal/uppföljningstid) = 19 orala cancerfall årligen). Skillnaderna i resultaten får kanske tillskrivas skillnaden mellan hypotetiska antaganden och resultatet av vetenskapliga studier.

Referenser

1. Holmstrup P, Thorn JJ, Rindum J, Pindborg JJ. Malignant development of lichen planus-affected oral mucosa. *J Oral Pathol* 1988; 17: 219–25.
2. Jontell M. Orala slemhinneförändringar I - Oral lichen planus. *Dental Produktguide* 2001; 5: 28–32.
3. Lo Muzio L, Mignogna MD, Favia G, Procaccini M, Testa NF, Bucci E. The possible association between oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma: a clinical evaluation on 14 cases and a review of the literature. *Oral Oncol* 1998, 34: 239–46.
4. Mignogna MD, Lo Muzio LL, Lo Russo LL, Fedele S, Ruoppo E, Bucci E. Clinical guidelines in early detection of oral squamous cell carcinoma arising in oral lichen planus: a 5-year experience. *Oral Oncol* 2001; 37: 262–7.
5. Murti PR, Daftary DK, Bhonsle RB, Gupta PC, Mehta FS, Pindborg JJ. Malignant potential of oral lichen planus: observations in 722 patients from India. *J Oral Pathol* 1986; 15: 71–7.
6. Sigurgeirsson B, Lindelof B. Lichen planus and malignancy. An epidemiologic study of 2071 patients and a review of the literature. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1684–8.
7. van der Meij EH, Schepman KP, Smeele LE, van der Wal JE, Bezemer PD, van der Waal I. A review of the recent literature regarding malignant transformation of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 307–10.

Adress:

Mats Jontell

Avdelningen för endodonti med oral diagnostik, Odontologiska institutionen, Göteborgs universitet, Medicinaregatan 12 A–G, Box 450, 405 30 Göteborg
E-post: Jontell@odontologi.gu.se