



Ny WHO-klassifikation: Odontogene cyster og tumorer samt potentielt maligne lidelser – en opdatering

Reibel, Jesper; Kragelund, Camilla

Published in:
Tandlægebladet

Publication date:
2018

Document version
Også kaldet Forlagets PDF

Citation for published version (APA):
Reibel, J., & Kragelund, C. (2018). Ny WHO-klassifikation: Odontogene cyster og tumorer samt potentielt maligne lidelser – en opdatering. *Tandlægebladet*, #3, 2-12. [1370].



ABSTRACT

WHO'S SYGDOMSKLASSIFIKATIONER anvendes de fleste steder i verden med henblik på at sikre ensartet diagnostik og dermed bedre muligheder for at sammenligne studier af sygdomme udgået fra forskellige institutioner. Herved skabes et bedre grundlag for prognosevurdering samt ensartet og optimal behandling af patienter med samme sygdom. En ny klassifikation af hoved-hals-tumorer så dagens lys i begyndelsen af 2017, og flere ændringer har betydning for praktiserende samt hospitals- og tandlægeskoleansatte tandlægers diagnostiske arbejde og behandlingsvalg. I denne artikel gives en gennemgang af klassifikationens afsnit om kæbecyster og odontogene tumorer samt potentielt maligne forandringer i mundslimhinden med fokus på nye enheder og ændringer fra tidligere klassifikationer.

Ny WHO-klassifikation: Odontogene cyster og tumorer samt potentielt maligne lidelser – en opdatering

JESPER REIBEL, professor, lic. et dr.odont., Oral Patologi & Medicin, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

CAMILLA KRAGELUND, lektor, ph.d., Oral Patologi & Medicin, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

► Accepteret til publikation den 13. november 2017

F **JERDE UDGAVE** af WHO's klassifikation af hoved-hals-tumorer udkom i begyndelsen af 2017 (1). Af speciel interesse for tandlæger klassificeres her odontogene og non-odontogene kæbecyster og odontogene tumorer, orale potentielt maligne forandringer samt maligne og benigne tumorer i mundhulen og spytkirtlerne. Klassifikationen erstatter 3. udgave fra 2005 (2).

WHO's oprindelige diagnoseliste og klassifikation af odontogene cyster og tumorer bygger på det internationale arbejde i WHO-Centeret ved daværende Tandlægehøjskole i København under ledelse af professor Jens Jørgen Pindborg gennem 1960'erne. Dette arbejde førte til den oprindelige 1971-klassifikation (3) og senere til den reviderede 1992-klassifikation (4). Klassifikationen fra 2005 inkluderede ikke cysterne, men fulgte i overordnede træk den oprindelige klassifikation af kæbetumorerne. I 2017-klassifikationen er cysterne atter inkluderet.

I denne oversigt fokuseres på odontogene cyster og tumorer samt orale potentielt maligne forandringer.

HVAD ER EN KLASSEKATION, OG HVORDAN BLIVER EN WHO-KLASSEKATION TIL?

Diagnosen placerer patienten i en gruppe med andre patienter, der har samme sygdom og herved kræver samme overvejelser vedrørende behandling og prognosevurdering (5). Med henblik på at skabe systematik og overblik, og dermed lette den diagno-

EMNEORD odontogenic cysts | odontogenic tumors | leukoplakia | precancerous conditions | epithelial dysplasia



Henvendelse til førsteforfatter
JESPER REIBEL
jrei@sund.ku.dk



stiske proces, placeres diagnoserne sædvanligvis i klassifikationer, hvor diagnoser ud fra bestemte karakteristika grupperes i bestemte dele af klassifikationen. Herved fremhæves ligheder, samtidig med at grupperne gensidigt udelukker hinanden.

Hensigten med WHO-klassifikationerne er således at præsentere og udbrede en opdateret, autoritativ og koncis klassifikation af tumorer og relaterede enheder indenfor et givent område. De enkelte sygdomsenheder beskrives i form af definition, synonymer, epidemiologi, lokalisation, kliniske karakteristika, histopatologi, genetisk profil, overordnede principper for behandling samt prognose. WHO-klassifikationerne skal afspejle international standard inden for emnet og skal kunne anvendes som retningsgivende ressourcer i forbindelse med beslutning om behandling af patienter, herunder vurdering af behandlingsresultater, og design af videnskabelige studier.

En gruppe af eksperter blev bedt om at udarbejde et manuskript omhandlende et specifikt emne, fx orale potentielt maligne lidelser, som den ene af nærværende artikels forfattere (JR) var formand for. Manuskriptet blev vurderet af en gruppe redaktører valgt af WHO og af et konsensuspanel sammensat af redaktørerne. Det er således ikke nødvendigvis synspunkterne fra gruppen af eksperter, der findes i den endelige klassifikation, hvorfor det da også anføres i bogen, at klassifikationen reflekterer konsensuspanelets og ikke eksperternes synspunkter. Der tilstræbes angiveligt et videnskabeligt fundament for klassifikationen, men baseret på erfaringen med ovenfor nævnte emne må det erkendes, at det i nogle tilfælde er personlige op-

fattelser og kæphest i konsensuspanelet, der synes at komme til udtryk i det endelige dokument.

ODONTOGENE CYSTER

Cysterne var, som nævnt, ikke inkluderet i klassifikationen fra 2005, men var med i de tidligere klassifikationer fra 1971 og 1992. Der har således ikke været en opdateret klassifikation af kæbecysterne i 25 år. Klassifikationen fremgår af Tabel 1.

Odontogene inflammatoriske cyster

De inflammatorisk betingede cyster omfatter radikulær cyste, residualcyste og inflammatoriske kollaterale cyster. Den radikulære cyste og residualcysten kræver ikke speciel omtale, men det er dog uheldigt, at det ikke er understreget, at disse har et ganske uspecifikt histologisk billede. Den endelige diagnose skal således stilles på baggrund af det samlede sygdomsbillede, der omfatter de kliniske karakteristika (lokalisering, relation til tand med nekrotisk pulpa eller radikulær cyste efterladt efter tandens ekstraktion) og et histologisk billede, der ikke er uforeneligt med diagnosen (6).

Inflammatoriske kollaterale cyster er en ny betegnelse som enhed i klassifikationen og inkluderer den paradentale cyste, der er lokaliseret disto-bukkalt på vitale helt eller delvist erupterede 3.-molarer i underkæben, og den mandibulære bukkale bifurkationscyste, der er lokaliseret facialt for vitale 1.- og 2.-molarer i underkæben (7). I 1992-klassifikationen var paradental cyste klassifikationsenheden for disse cyster. Cysterne kan sædvanligvis relateres til inflammatoriske stimuli under tandfrembruddet (dentitio difficilis/pericoronitis), der formodes at stimulere de Malassezske epitelrester eller kontaktepitlet til proliferation og cystedannelse. Den paradentale cyste er ikke sjælden og forveksles formentlig hyppigt klinisk/radiologisk og histopatologisk med en sekundært inflammatorisk follikulær cyste. Den paradentale cyste omslutter dog ikke tandkronen, men optræder typisk som en "sæk" bukkalt/distobukkalt på den involverede tand (Fig. 1). Det histopatologiske billede er uadskilleligt fra det, der ses ved den radikulære cyste, og således ganske uspecifikt.

Odontogene og non-odontogene udviklingsbetingede cyster

De udviklingsbetingede cyster har ikke nogen erkendt årsag. De odontogene cyster udvikles fra epiteliale rester fra tanddannelsen, de fleste sandsynligvis fra rester af lamina dentalis, der findes såvel i kæbeknoglen som i gingiva, eller fra det reducerede emaljepitel omkring kronen på en retineret tand. De udviklingsbetingede odontogene cyster er defineret ved deres histopatologiske billede, dog vil det klinisk/radiologiske billede oftest skulle inddrages ved diagnostik af den follikulære cyste.

Den follikulære cyste diagnosticeres på baggrund af, at der klinisk/radiologisk er konstateret cystedannelse omkring kronen på en retineret tand, og at der histopatologisk ses et billede, der er foreneligt med diagnosen. Det klinisk/radiologiske billede er væsentligt, idet sekundær inflammation meget hyppigt er til stede, hvilket kan bevirke, at det histologiske billede bliver ganske uspecifikt, så det kan forveksles med det, der ses i de inflammatorisk betingede cyster. Uden sekundær inflamma- ▶

Kæbecyster

Odontogene inflammatoriske cyster
Radikulær cyste (inkl. residualcyste)
Inflammatoriske kollaterale cyster ¹⁾
Odontogene og non-odontogene udviklingsbetingede cyster
Follikulær cyste (inkl. eruptionscyste)
Odontogen keratocyste ²⁾
Lateral periodontal cyste og botryoid odontogen cyste
Gingival cyste (hos nyfødte og hos voksne)
Glandulær odontogen cyste
Forkalkende odontogen cyste ³⁾
Ortokeratiniseret odontogen cyste ³⁾
Nasopalatinal cyste

1) Inkluderer paradental cyste og mandibulær bukkal bifurkationscyste. I 1992-klassifikationen anvendtes betegnelsen paradental cyste for disse cyster. I 2005-klassifikationen klassificeredes de som tumorer (keratocystisk odontogen tumor og forkalkende cystisk odontogen tumor).
 2) Ny enhed, dog erkendt og anvendt som diagnose siden 1981.
 3) Reklassificeret som cyster. I 2005-klassifikationen klassificeredes de som tumorer (keratocystisk odontogen tumor og forkalkende cystisk odontogen tumor).

Tabel 1. WHO's klassifikation af kæbecyster (1).

Table 1. WHO classification of jaw cyster (1).



Paradental cyste

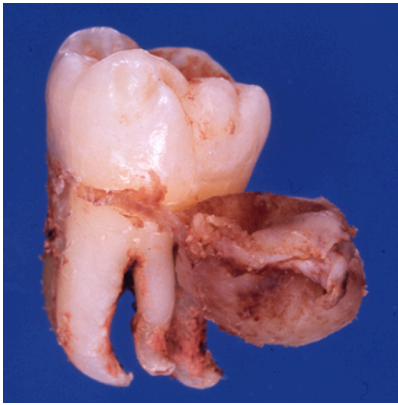


Fig. 1. Makrofoto og røntgenbillede af paradental cyste regio -8 hos yngre mand. Cysten fremtræder som en "sæk" disto-bukkalt på tanden, der, som bifund, har en overrædlig rod. Tandens var vital. (Finn Prætorius, Holmens Tandklinik).



Fig. 1. Macrophoto and radiograph of paradental cyst at the distobuccal aspect of 38 in a young man. The tooth was vital.

Keratocyste

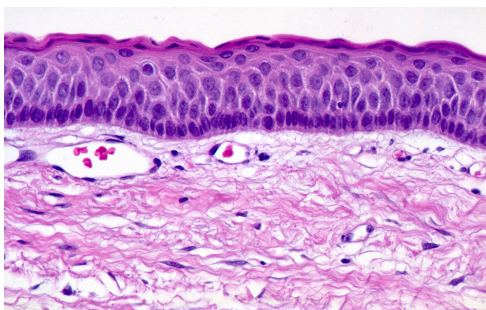


Fig. 2. Røntgenbillede og mikrofoto af keratocyste regio -8 strækkende sig op i ramus mandibulae hos 23-årig kvinde. Bemærk den typiske guirlandeformede afgrænsning posterior og opadtil. Diagnosen stilles histopatologisk på baggrund af et parakeratiniseret cysteepitel med et velmanifesteret basalcellelag med palisadestillede kerner. (Specialtandlæge Niels Gersel Pedersen, Klinik for Tand-, Mund- og Kæbekirurgi, København).

Fig. 2. Radiograph and photomicrograph of keratocyst occupying the left mandibular ramus in a 23-year-old woman. Note the characteristic scalloped border. The diagnosis relies on a parakeratinized epithelium with distinct palisading of the basal cells.

Glandulær odontogen cyste

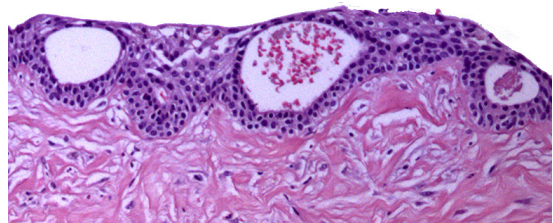


Fig. 3. Røntgenbillede og mikrofoto af glandulær odontogen cyste i højre side af underkæben hos en 63-årig mand. Histologisk ses ét af flere diagnostiske kendetegn i form af intraepitheliale lumina afgrænset af kubiske celler med eosinofilt cytoplasma. Lignende celler ses andre steder som det superficielle lag på epitelets overflade. (Specialtandlæge Søren A.C. Krarup, Kæbekirurgisk Klinik, København).

Fig. 3. Radiograph and photomicrograph of glandular odontogenic cyst in right side of the lower jaw in a 63-year-old man. Histologically, one of more diagnostic criteria are seen as intraepithelial luminae lined by cuboidal cells with eosinophilic cytoplasm.

tion vil oftest ses et billede, som ligner det, der ses i en tandsæk; nemlig beklædning med reduceret emaljepitel og/eller bindevævskapsel med diffuse myksomatøse forandringer og evt. små øer af odontogent epitel.

Keratocysten (Fig. 2) var med i 1971- og 1992-klassifikationerne som en cyste, men i 2005-klassifikationen figurerede den i klassifikationen af odontogene tumorer (keratocystisk odontogen tumor). Dette førte nogle steder i verden til en mere radikal behandling, idet man ved behandling af benigne tumorer (neoplasier) sædvanligvis tager højde for, at det drejer sig om processer, der vokser uden kontrol fra organismens side. Om end keratocysten har en høj recidivtendens, var der stor diskussion og modstand mod at opfatte cysten som en neoplasi, og flere af argumenterne viste sig senere at kunne anvendes på andre odontogene cyster. På Tandlægeskolerne bibeholdt vi klassifikationen af keratocysten som en cyste, og vi er derfor tilfredse med, at den nu også officielt er tilbage blandt cysterne.

Den laterale periodontale og den gingivale cyste er formentlig intra- og ekstraosse varianter af samme cystetype. En tynd epitelbeklædning med fokale fortykkelser (epiteliale "plaques") er diagnostisk. Den botryoide odontogene cyste er en multicystisk variant af den laterale periodontale cyste og har, formentlig på grund af behandlingsmæssige udfordringer i forbindelse med cystens multicystiske vækstmåde, en vis recidivtendens.

Den glandulære odontogene cyste kom i klassifikationen i 1992, og diagnostiske kriterier er siden præciseret (8) (Fig. 3). Cysten er relativt sjælden og har tilsyneladende en høj recidivtendens i lighed med keratocysten (9).

Den forkalkende odontogene cyste var i tidligere klassifikationer klassificeret som en tumor, men i erkendelse af, at det drejer sig om et lumen omgivet af epitel (Fig. 4) sammenholdt med dens lave recidivtendens, er den nu allokeret til cysteklassifikationen. Diagnosen er rent histopatologisk defineret, men

Klinisk relevans

Anvendelse af nyeste internationalt accepterede sygdomsterminologi er af uvurderlig betydning for kommunikation i sundhedsvæsenet, såvel i samarbejdet mellem klinikere og patologer som i samarbejdet mellem primærsektoren og specialafdelinger. Dette for at minimere misforståelser og fejlagtige behandlingsmæssige tiltag. WHO's klassifikationer af sygdomme giver vejledning til ensartet og koncise sygdomsterminologi, som danske tandlæger bør anvende.

et af problemerne har været, at der eksisterer forandringer med et lignende histologisk udseende, herunder specielt tilstedeværelsen af såkaldte "ghost cells", men uden eller med kun delvis egentlig cystedannelse ("dentinogenic ghost cell tumor"). Disse læsioner har en neoplasilignende vækst og er bevaret i tumorklassifikationen (se senere). Tidligere lektor, nu afdøde Finn Prætorius har bidraget væsentligt med afklaring af disse forhold (10).

Den ortokeratiniserede odontogene cyste har været kendt i mange år. I 1981 blev den beskrevet som en distinkt variant af keratocysten, og det blev understreget, at den havde en væsentligt lavere recidivtendens end den konventionelle parakeratiniserede keratocyste (11), hvilket senere undersøgelser har bekræftet (12,13). Også denne cyste er rent histopatologisk defineret. Klinisk/radiologisk kan den ikke adskilles fra keratocysten, men udover at cysten er ortokeratiniseret, adskiller den sig tydeligt fra keratocysten ved at mangle et velmanifesteret basalcellelag med palisadestillede kerner (Fig. 5). I 2005-klassifikationen, hvor keratocysten blev allokeret til de odontogene ▶

Forkalkende odontogen cyste

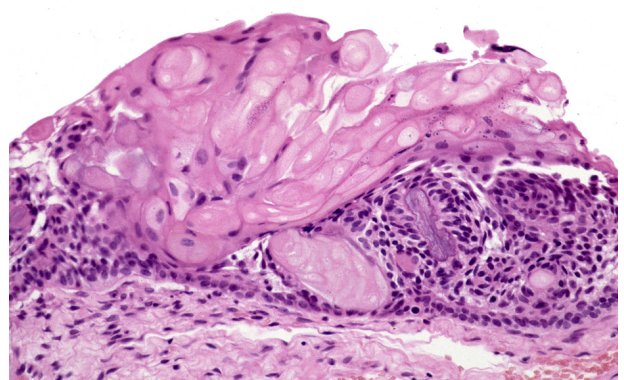
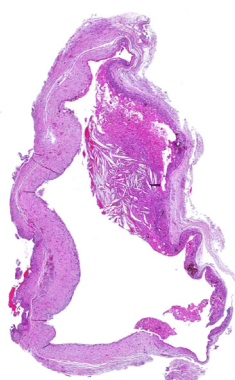


Fig. 4. Røntgenbillede og mikrofoto af forkalkende odontogen cyste regio 3,2+ hos 58-årig kvinde. Tænder i regionen vitale. Det histologiske billede præsenterede sig som en cyste med en større fortykkelse af cysteepitelet (midt), der viste sig at være opbygget tilnærmevis som epitelet i et ameloblastom med forekomst af såkaldte "ghost cells" (til højre). (Specialtandlæge Nino Fernandes, Specialklinik for Implantat-, Tand-, Mund- og Kæbekirurgi, København).

Fig. 4. Radiograph and photomicrograph of calcifying odontogenic cyst between 13 and 12 in a 58-year-old woman. Teeth are vital. Histologically, the cyst presented as a cyst with a thickening of the epithelial lining appearing as the epithelium in ameloblastoma with numerous ghost cells (right).



Ortokeratiniseret odontogen cyste

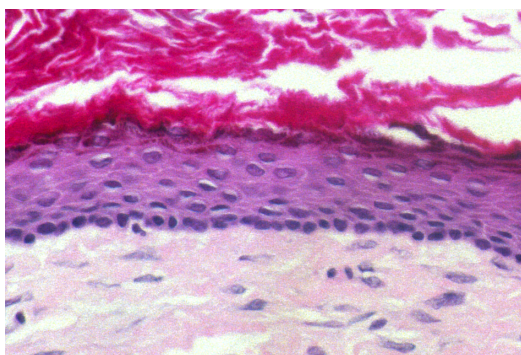
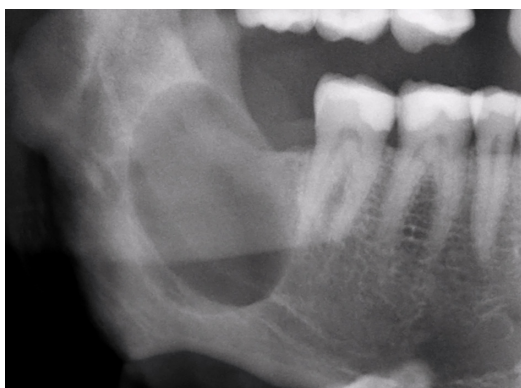


Fig. 5. 50-årig mand med oval radiolucens forandring regio 8- med gennembrud af lingviale knoglelamel. Der er tidligere fjernet cyste (ukendt histologi) i området i forbindelse med amotio 8- under diagnosen follikulær cyste. Histologisk undersøgelse viste ortokeratiniseret odontogen cyste, der foruden ortokeratinisering mangler det for keratocysten typiske velmanifesterede basalcellelag. (Tand-, Mund- og Kæbekirurgi, Tandlægeskolen, København).

Fig. 5. 50-year-old man with an oval radiolucens proces in the third molar area of the right mandible. A cyst has been removed previously (unknown histology) together with the impacted third molar. Histologically, an orthokeratinized cyst was seen, lacking the characteristic distinct and palisading basal cell layer as seen in the keratocyst.

tumorer, blev det klart anført, at cyster i kæberne med ortokeratinisering ikke var en del af spektret af keratocystiske odontogene tumorer (keratocyster), men da denne klassifikation ikke inkluderede cysterne, blev den ikke officielt erkendt som en selvstændig cystetype. Vi har i den prægraduate undervisning af tandlægestuderende og i undervisningen af tandlæger under uddannelse til specialtandlæger i tand-, mund- og kæbekirurgi inkluderet den ortokeratiniserede odontogene cyste i en årrække. Det kan undre, at cysten ikke inkluderedes allerede i 1992-klassifikationen.

Den nasopalatinale cyste er udviklet fra epitel, der ikke stammer fra tanddannelsen, men formentlig er rester af epitel, der i fosterlivet beklædte ductus nasopalatinus i canalis incisivus. Tidligere inkluderedes også den nasolabiale cyste i WHO-klassifikationen, men i erkendelse af at denne cyste

Benigne odontogene tumorer

Benigne epiteliale odontogene tumorer
Ameloblastom
Unicystisk ameloblastom
Ekstraossøst/perifert ameloblastom
Metastaserende ameloblastom ¹⁾
Squamous odontogenic tumor
Forkalkende epitelial odontogen tumor (Pindborg tumor)
Adenomatoid odontogen tumor
Benigne blandede epiteliale og mesenkymale odontogene tumorer
Ameloblastisk fibrom
Primordial odontogen tumor ²⁾
Odontom
Sammensat odontom
Komplekst odontom
Dentinogenic ghost cell tumor
Benigne mesenkymale odontogene tumorer
Odontogent fibrom
Odontogent myxom/myxofibrom
Cementoblastom
Cemento-ossificerende fibrom ³⁾

1) Tidligere placeret som malign odontogen tumor
 2) Ny enhed (syv tilfælde publiceret)
 3) Reklassificeret som odontogen tumor (se tekst for terminologiske ændringer gennem tiden)

Table 2. WHO's klassifikation af benigne odontogene tumorer (1). **Table 2.** WHO classification of benign odontogenic tumors (1).

er rent ekstraossøst, er den ikke inkluderet i den nyeste klassifikation. Af pædagogiske årsager burde man have bevaret underinddelingen af de udviklingsbetingede cyster i odontogene og non-odontogene i stedet for at slå dem sammen, som det er tilfældet i den nye klassifikation.

ODONTOGENE TUMORER

Klassifikationen af de maligne odontogene tumorer er simplificeret, hvilket synes fornuftigt. Disse tumorer er meget sjældne og vil ikke blive nærmere omtalt her.

Langt størstedelen af de odontogene tumorer er benigne, og klassifikationen af disse indeholder en del ændringer. Fra og med 1992-klassifikationen inddeltes disse tumorer i tre hovedgrupper; nemlig 1) tumorer bestående af odontogent epitel uden odontogent ektomesenkym, 2) tumorer bestående af



FAKTABOKS 1

Logikken i klassifikationen af blandede epiteliale og mesenkymale odontogene tumorer

Ameloblastisk fibrom:	Odontogent epitel i et stroma af ektomesenkym.
Tanddannelsen:	Tanddannelsen begynder med nedvækst af odontogent epitel i det underliggende ektomesenkymale stroma.
Ameloblastisk fibro-dentinom:	Induceret af det odontogene epitel dannes dentin fra ektomesenkymet. Der persisterer en væsentlig mængde odontogent epitel i et stroma af ektomesenkym (som i ameloblastisk fibrom).
Tanddannelsen:	Det odontogene epitel i tandkimens klokkestadie inducerer uddifferentiering af odontoblaste fra ektomesenkymet, hvilket fører til dentindannelsen, der altid sker før emaljedannelse.
Ameloblastisk fibro-odontom:	Dentindannelsen inducerer det odontogene epitel til at uddifferentieres til ameloblaste, der danner emalje. Der persisterer en væsentlig mængde odontogent epitel i et stroma af ektomesenkym (som i ameloblastisk fibrom).
Tanddannelsen:	Den begyndende dentindannelse inducerer det indre emaljeepitel i tandkimen til at uddifferentieres til ameloblaste, hvilket fører til emaljedannelse.
Odontom:	Dentin- og emaljedannelsen har fuldstændigt erstattet det odontogene epitel i et stroma af ektomesenkym. I det sammensatte odontom kan områder med ektomesenkym persistere som "pulpavæv" i de tandlignende formationer.
Tanddannelse:	Den færdigdannede tand.

odontogent epitel og odontogent ektomesenkym med eller uden dentale hårdtvæv og 3) tumorer bestående af odontogent ektomesenkym med eller uden inkluderet odontogent epitel. Indrømmet, lidt tunge formuleringer, som i den nye klassifikation er ændret til mere mundrette overskrifter (Tabel 2), der til gengæld ikke er så præcise og pædagogiske. Betegnelsen "ektomesenkymale" burde være anvendt i stedet for "mesenkymale", idet det er ektomesenkym (mesenkym tilblandet crista neuralisceller), der sammen med ektoderm medvirker ved tanddannelsen.

Som kommenteret ovenfor er den keratocystiske odontogene tumor og den forkalkende cystiske odontogene tumor omdøbt til henholdsvis keratocyste og forkalkende odontogen cyste og nu placeret i cysteklassifikationen. Andre enheder er helt forsvundet. Det gælder odontoameloblastomet, en sjælden blanding af odontom og ameloblastom. Baggrunden for helt at fjerne denne enhed fra klassifikationen er, at der formentlig er tale om en tilfældig samtidig forekomst af ameloblastom og odontom, i lighed med samtidig forekomst af andre odontogene tumorer, såkaldte hybridtumorer (14). Et problem ved at udelade den fra diagnoselisten i klassifikationen kan være, at ameloblastomkomponenten overses, idet dennes tilstedeværelse betyder lokal aggressiv vækst med relativt høj recidivtendens (2).

Ameloblastisk fibro-dentinom og ameloblastisk fibro-odontom er fjernet fra klassifikationen. Igen indrømmet, lidt tunge termer for disse tumorer, men alene terminologien synliggør pædagogisk sammenhængen mellem de biologiske begivenheder under tanddannelsen og logikken i klassifikationen af de odontogene tumorer (Faktaboks 1). Baggrunden for at udelade disse to tumorer er, at en del af dem formentlig blot er stadier i dannelsen af odontomer (Fig. 6), hvilket formentlig er korrekt, om end der ikke er videnskabelig evidens herfor. Problemet er detaljeret diskuteret tidligere (15). Forfatterne til afsnittene om ameloblastiske fibromer og odontomer, hvorimellem de to udeladte tumorer tidligere var beskrevet og placeret, udtrykker sig også i lidt klare vendinger vedrørende emnet. Et problem ved at fjerne dem fra diagnoselisten i klassifikationen kan være af betydning for prognosevurdering, idet det i den tidligere klassifikation blev anført, at recidiv af odontomer kun er rapporteret for komplekse odontomer under udvikling (2). Netop argumentet, at det drejer sig om odontomer under udvikling, er baggrunden for at udelade dem fra diagnoselisten!

Den første gruppe (benigne epiteliale odontogene tumorer) er uændret, bortset fra underinddelingen af ameloblastomer, hvor det desmoplastiske ameloblastom er udeladt med baggrund i, at subtypen formentlig ikke har klinisk relevans. ►



Odontom

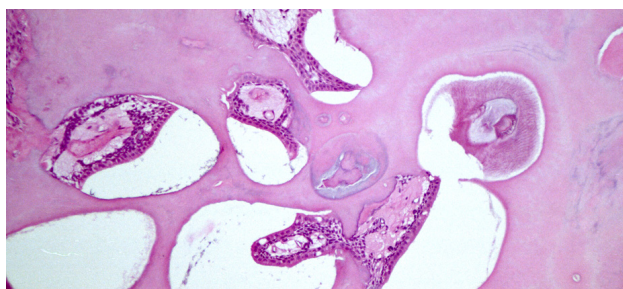


Fig. 6. Røntgenbillede og mikrofoto af stort komplekst odontom regio 8- hos 25-årig kvinde. Histologisk ses dentinflager med "huller", der har været fyldt med emalje, der er forsvundet efter demineraliseringen. Flere steder ses dog rester af emaljematris og endvidere reduceret emaljeepitel. (Specialtandlæge Lars Pallesen, Specialtandlægerne i Bredgade, København).

Fig. 6. Radiograph and photomicrograph of large complex odontoma in right posterior lower jaw in a 25-year-old woman. Histologically masses of dentin are seen with "holes" representing enamel that has disappeared after demineralization. Rests of enamel matrix and also reduced enamel epithelium are seen in some areas.

Florid ossøs dysplasi

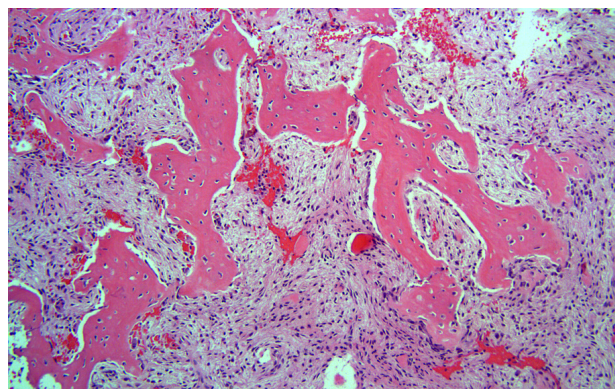


Fig. 7. Røntgenbillede og mikrofoto af florid ossøs dysplasi hos 49-årig kvinde fra Afrika. Der ses uregelmæssige, blandet radiopake/radiolucente forandringer posterior i mandiblens venstre side og apikalt for 4.3,2,1-1,2,3,4 samt 7,6,5+ og +7. Tænderne var vitale, +7 var dog tidligere blevet endodontisk behandlet. Tillige ses en radiolucent apikal forandring -5. Tand 5 var vital, og den radiolucente forandring repræsenterer formentlig en tidlig ossøs dysplasi, hvor der endnu ikke er sket hårdtvævsdannelse, som det ses i de øvrige forandringer. Biopsi blev foretaget regio 6,5+ og viser uregelmæssige, umodne hårdtvævsstrukturer beliggende i et karrigt, løst, moderat cellerigt bindevævsstroma. (Tand-, Mund- og Kæbekirurgi, Tandlægeskolen i København).

Fig. 7. Radiograph and photomicrograph of florid osseous dysplasia in a 49-year-old African woman. Irregular mixed radiopaque/radiolucent changes are seen in the posterior part of the left mandible and in the apical area of 44,43,43,41,31,32,33,34, and 17,16,15 and 27. Except for the endodontically treated 27 teeth were vital. A radiolucent apical lesion is seen at 35. This tooth was vital. Biopsy in the area of 16,15 shows irregular, immature trabeculae of hard tissue in a loose fibrous stroma.

Tilføjet som subtype er det metastaserende ameloblastom, et ameloblastom med helt benignt konventionelt udseende, men som metastaserer, oftest til lunger, lymfeknuder eller knogle og oftest sent i forløbet. Der angives en relativt høj femårsoverlevelse (70 %), men det er ikke umiddelbart forståeligt at placere en metastaserende tumor blandt de benigne tumorer. Den benigne histologi må formodes at være baggrunden for placeringen.

"Squamous odontogenic tumour" (16) har aldrig fået noget anerkendt dansk navn. Sjældent ses recidiver efter konservativ kirurgi i modsætning til den forkalkende epiteliale odontogene

tumor, der i lighed med ameloblastomet har en relativt høj recidivtendens. Den adenomatoide odontogene tumor, med prædilektionsområde i relation til retinerede hjørnetænder i overkæben, betragtes af nogle som et hamartom, en ikke-neoplastisk overvækst af væv, der normalt forekommer i lokalisationen.

Gruppen af benigne blandede epiteliale og mesenkymale odontogene tumorer er blevet mindre på grund af de ovenfor nævnte udeladelser af flere tidligere klassificerede tumorer. Der er dog tilføjet en ny tumor, primordial odontogen tumor. Der er på verdensplan publiceret syv tilfælde (17,18), og formentlig er den sjælden. Den består af odontogent ektomesen-

kym på overfladen beklædt med epitel, der har lighed med indre emaljepitel i en tandkim. Odontomerne og "dentinogenic ghost cell tumour", hvis epitel som nævnt ovenfor har lighed med epitelet i den forkalkende odontogene cyste, men er solidt voksende uden cystedannelse, er uændret placeret.

I den sidste gruppe (benigne mesenchymale odontogene tumorer) er de tre første tumorer uændret placeret. I det mindste de odontogene myksomer/myksofibromer har nogen recidivtendens. Cementblastomet er karakteriseret ved at være fastsiddende på en tandrod sædvanligvis i mandiblens præmolar/molarregion. Det cemento-ossificerende fibrom har ført en omskiftelig tilværelse, hvilket til dels er forårsaget af det faktum, at cement og knogle har ens histologisk udseende, og at cement således kun kan identificeres på grundlag af relationen til en tandrod. I 1971-klassifikationen var det subclassificeret under cementomer som cementificerende fibrom, mens det i 1992- og 2005-klassifikationerne ikke henregnedes til de odontogene tumorer, men klassificeredes som "bone-related lesions" og betegnedes henholdsvis cemento-ossificerende fibrom og ossificerende fibrom. Nu er denne tumor tilbage blandt de odontogene tumorer og betegnes cemento-ossificerende fibrom med baggrund i en odontogen oprindelse, formodentlig fra parodontal-membranens væv. Dog optræder det ossificerende fibrom (uden præfiks cemento) også udenfor de odontogene tumorer som "fibro-osseous and osteochondromatous lesions". Her er der tale om to typer af ossificerende fibromer, juvenilt trabekulært odontogent fibrom og juvenilt psammomatoidt ossificerende fibrom, der henholdsvis sjældent og overvejende optræder uden for kæberne. Umiddelbart en lidt forvirrende konstruktion, som dog synes fornuftig og velbegrundet.

ØVRIGE KNOGLETUMORER MV.

Ud over de odontogene cyster og tumorer indeholder klassifikationen, udbygget i forhold til tidligere, andre knoglerelaterede tumorer og lidelser klassificeret som maligne knogle- og bruskstumorer (fx osteosarkom og kondrosarkom), benigne knogle- og bruskstumorer (fx osteom og kondrom), fibroosøse og osteokondromatøse læsioner (fx førnævnte ossificerende fibromer, fibros dysplasi og cemento-ossøse dysplasier) (Fig. 7) samt kæmpecellelæsioner og knoglecyster (fx centralt kæmpecellegranulom, kerubisme og aneurismal knoglecyste). Bortset fra at klassifikationen er udbygget i forhold til tidligere, er der ingen større nyheder eller kontroversielle aspekter i denne del af klassifikationen.

ORALE POTENTIET MALIGN FORANDRINGER (PRÆMALIGN FORANDRINGER)

Afsnittet om orale potentielt maligne forandringer (OPMF) og oral epitel dysplasi indgår i kapitlet benævnt "WHO classification of tumours of the oral cavity and mobile tongue". Betegnelsen er fra engelsk "oral potentially malignant disorders (OPMD)", og er ikke ganske præcis, idet man kan få indtrykket af, at termen betegner en allerede malign forandring, mens det, der menes, er, at forandringen har et potentiale til at udvikles malignt (19). Tidligere betegnelser som præmaligne forandringer, præcancer, prækankroser mv. er heller ikke optimale, idet disse termer giver

Leukoplaki

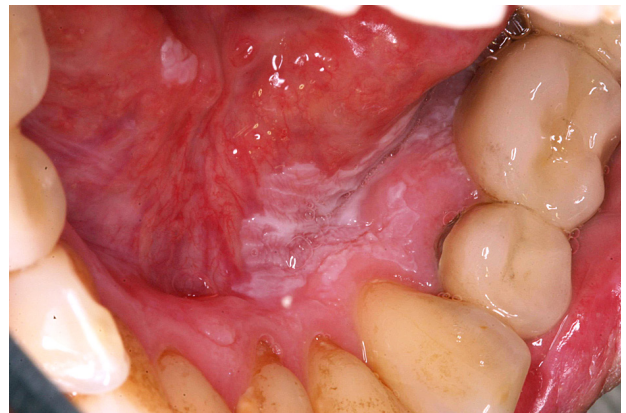


Fig. 8. Leukoplaki i venstre side af mundbunden strækkende sig posteriort i mundbunden og på processus alveolaris hos 46-årig kvinde. Bemærk mindre hvid plet i højre side af mundbunden, hvilket illustrerer, at den samlede mundslimhinde skal undersøges og kontrolleres grundigt hos patienter med leukoplaki, hvor man ved, at større områder af slimhinden end den, der er manifest klinisk forandret, er påvirket af de samme stimuli som dem, der har foranlediget en klinisk forandring ("field cancerization" (se tekst)). (Kæbekirurgi og Oral Patologi, Tandlægeskolen, Aarhus).

Fig. 8. Leukoplakia in left floor of mouth in a 46-year-old woman. Note white spot in right side also illustrating that the whole oral mucous membrane should be inspected in detail in patients with leukoplakia ("field cancerization").

FAKTABOKS 2

Orale potentielt maligne forandringer

Orale potentielt maligne forandringer (præmaligne forandringer) defineres som kliniske forandringer med risiko for cancerudvikling i mundhulen, dels i den kliniske forandring, dels i den klinisk normale slimhinde.

Leukoplaki kan defineres som en hvid eller overvejende hvid forandring, der ikke kan diagnosticeres som en anden lidelse. Diagnosen er rent klinisk defineret og kræver, at andre lidelser er udelukket, hvilket normalt indebærer undersøgelse af biopsi.

indtryk af, at forandringerne altid vil udvikles malignt. Internationalt anvendes OPMD nu i vid udstrækning, og væsentligst er det at være klar over, at der er tale om synonymer for forandringer, der har et vist potentiale for at udvikles malignt. ▶



Epiteldysplasi

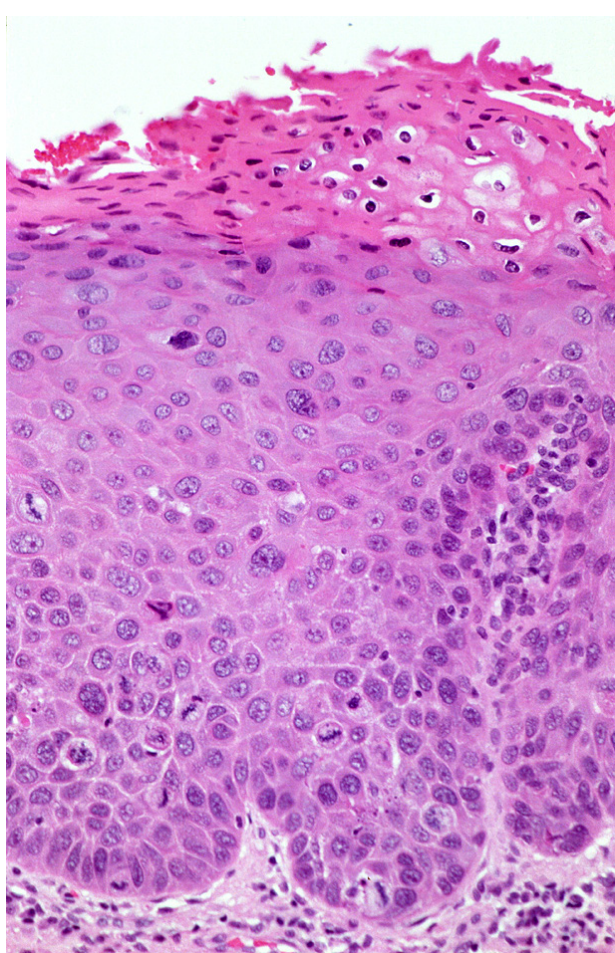


Fig. 9. Mikrofoto af biopsi af leukoplaki fra kindslimhinden. Der ses øget kerne-cytoplasma-ratio, variation i kernestørrelse, distinkte og ofte flere nucleoli i cellekernerne samt mindst syv mitosefigurer i dette lille udsnit. Forandringerne strækker sig op i den superficielle tredjedel af epitelet, og diagnosen blev svær epiteldysplasi.

Fig. 9. Photomicrograph of biopsy of leukoplakia from the buccal mucosa. Increased nuclear-cytoplasmic ratio, nuclear pleomorphism, distinct and often more than one nucleolus in the nuclei, and at least 7 mitotic figures. The changes extend into the upper third of the epithelium, and the diagnosis was severe epithelial dysplasia.

Potentialet til udvikling af karcinom fra en leukoplaki bliver traditionelt henført til den hvide forandring. Ny forskning med molekylærbiologiske metoder har sandsynliggjort, at de stimuli, der har forårsaget leukoplakien, også har påvirket de slimhindeområder, der fremtræder klinisk normale (20, 21). Normalt udseende slimhindeområder vil hos nogle patienter med OPMF således også være i risiko for malign udvikling, hvilket der tages højde for i definitionen af disse lidelser i medfør af begrebet "field cancerization" (Faktaboks 2). Tilstedeværelsen af en leukoplaki (Fig. 8) kan derfor betragtes som en markør, der øger risikoen for karcinomudvikling i den samlede mundslimhinde, og ikke blot i selve leukoplakien. Denne erkendelse er formentlig

FAKTABOKS 3

Oral epiteldysplasi

Oral epiteldysplasi diagnosticeres på baggrund af tilstedeværelse af et antal arkitektoniske og cytologiske forandringer i epitelet, og sædvanligvis inddeles dysplasierne efter en tretrinsskala baseret på vurdering af kriteriernes udbredelse i epitelet:

- Let epiteldysplasi: Forandringerne er til stede i den basale tredjedel af epitelet
- Moderat epiteldysplasi: Forandringerne strækker sig ind i den midterste del af epitelet
- Svær epiteldysplasi: Forandringerne strækker sig op i epitelets superficielle tredjedel

De enkelte forandrings sværhedsgrad kan dog øge dysplasi diagnosen uanset forandringernes lokalisation i epitelet.

I WHO's klassifikation (1) er carcinoma in situ i munden for nuværende synonymt med svær epiteldysplasi.

væsentlig for forståelsen af, hvorfor patienter, der har fået fjernet en leukoplaki kirurgisk, alligevel i et ikke uvæsentligt antal tilfælde udvikler recidiv eller karcinom i slimhinden i området, hvor den tidligere leukoplaki var lokaliseret eller i et område, der ikke tidligere har haft kliniske forandringer (22). Vælger man kirurgisk fjernelse af en leukoplaki, er det derfor ikke en afsluttende behandling. Opfølgende kontroller, hvad enten leukoplakien er fjernet kirurgisk eller ej, er absolut nødvendig.

OPMF inkluderer adskillige sygdomme (1), men de væsentlige er leukoplaki og erytroplaki, og i visse dele af verden oral submukøs fibrose, der opstår i forbindelse med betydelig rygning med eller uden tilbladet tobak (23). OPMF omfatter også oral lichen planus og aktinisk elastose/keratose.

Leukoplaki er en klinisk diagnose, som konsensuspanelet efter vores opfattelse ikke har defineret særligt præcist i den nye klassifikation. En anvendelig definition, der ligger tæt op ad tidligere WHO-definitioner, fremgår af Faktaboks 2. Diagnosen kræver, at andre lidelser er udelukket, hvilket normalt indebærer undersøgelse af biopsi. Faktorer, der forværrer prognosen, er en biopsi, der viser tilstedeværelse af epiteldysplasi (24), samt kliniske faktorer, især det kliniske udseende (non-homogene forandringer) og størrelsen af forandringen (22). Ikke alle undersøgelser finder dog tilstedeværelsen af epiteldysplasi af betydning for prognosen (22).

Oral epiteldysplasi defineres som et spektrum af arkitektoniske og cytologiske forandringer i epitelet forårsaget af akkumulation af genetiske ændringer, som er associeret med en forøget



risiko for malign udvikling (1) (Fig. 9). En enkelt arkitektonisk forandring (tab af celleadhæsion) er føjet til kriterierne, og et enkelt cytologisk kriterium er udeladt (øget kernestørrelse, der dækkes af andre kriterier), men i øvrigt er forholdene uændret. Således inddrages epiteldysplasi i let, moderat og svær grad (Faktaboks 3). Carcinoma *in situ* er fjernet som diagnose, hvad angår mundhuleepitelet, hvilket ikke er efter ekspertpanelets anbefaling. Der åbnes for muligheden for anvendelse af en tostrengt dysplasiagnostik, hvor de nævnte traditionelle tre grader erstattes med to risikograder, lav- og højrisikodysplasier (Faktaboks 3). Som bekendt er diagnosen epiteldysplasi meget subjektiv med deraf følgende variation mellem forskellige patologer (25), og som nævnt bør kliniske parametre indgå i prognosevurderingen (22). En ændring fra tre til to grader formodes at nedsætte den histologiske diagnostiske variation, men der er endnu for få undersøgelser, der dokumenterer anvendeligheden som rutinemetode i mundhulen, og om det vil medføre en mere ensartet og på længere sigt bedre behandling af patienterne. Ekspertgruppen bibeholdt derfor den traditionelle dysplasiagering, men åbnede for muligheden for en fremtidig anvendelse af den tostrengede diagnostik af epiteldysplasi.

Som nævnt indgår tilstedeværelsen af epiteldysplasi i prognosevurderingen af en mundhuleforandring, men det er dog langt fra alle forandringer med epiteldysplasi, der udvikles til karcinom. Undersøgelser fra det 21. århundrede viser en malign transformationsrate på mellem 6 og 11 % for leukoplakier generelt (med og uden epiteldysplasi) og mellem 18 og 24 % for leukoplakier med epiteldysplasi (1). En meta-analyse af trans-

formationsraten for forandringer med epiteldysplasi viste en malign transformationsrate på 12 % (26).

KONKLUSION

Som det altid vil være tilfældet, uanset hvem der bedømmer en ny klassifikation af sygdomme, kan der fremhæves positive og negative aspekter ved nyskabelserne. Klassifikationen af de her omtalte sygdomme er bestemt anvendelig i det daglige arbejde, men set fra en post, hvor klassifikationen anvendes i såvel undervisningsmæssig som diagnostisk sammenhæng er der, som vi har anført, visse ændringer, der synes mindre heldige fra et pædagogisk synspunkt, såvel hvad angår præ- og postgraduat undervisning som i forbindelse med kommunikation mellem patolog og kliniker. WHO-klassifikationerne anvendes verden over, også i lande, hvor ekspertisen inden for visse områder ikke kan være optimal, og især i den forbindelse kan det være uheldigt, at klassifikation og terminologi ændres fra den ene udgave til den anden i de tilfælde, hvor der ikke er veldokumenteret eller på anden måde hensigtsmæssigt belæg herfor. Et sådant eksempel er keratocysten der i 2005 flyttedes fra cyste- til tumorklassifikationen og i 2017 tilbageførtes til cysteklassifikationen. Dette er et positivt tiltag, men man kunne have undværet 2005-klassifikationens placering af denne enhed. Imidlertid er den nye klassifikation absolut anvendelig og bør af hensyn til ensartet kommunikation i sundhedssystemet kendes og anvendes også af danske tandlæger, herunder tandlægeskoler og hospitalsafdelinger. De pædagogiske tilbageskridt kan der altid kompenseres for i undervisningen. ♦

ABSTRACT (ENGLISH)

NEW WHO-CLASSIFICATION: ODONTOGENIC CYSTS AND TUMOURS, AND POTENTIAL MALIGNANT DISORDERS – AN UPDATE

The WHO classifications of diseases are used all over the World in order to secure uniform diagnostics and thereby possibilities to compare studies from different institutions. This enables uniform and optimal treatment of patients suf-

fering from the same disease. A new classification of head and neck tumors appeared in early 2017, and several changes are important for dentists' diagnostic work and thereby treatment decisions. In this article, the classification of jaw cysts, odontogenic tumors and potential malignant disorders are reviewed with special focus on new entities and changes compared to previous classifications.

LITTERATUR

1. El-Naggar AK, Chan JKC, Gradis JR et al. WHO Classification of head and neck tumours. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2017.
2. Barnes L, Eveson JW, Reichart P et al. WHO Classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours. 3rd ed. Lyon: IARC Press, 2005.
3. Pindborg JJ, Kramer IRH, Torloni H. WHO International typing of odontogenic tumours, jaw cysts, and allied lesions. Geneva: WHO, 1971.
4. Kramer IRH, Pindborg JJ, Shear M. WHO Histological typing of odontogenic tumours. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1992.
5. Dabelsteen E. Sund eller syg? En teoretisk baggrund for diagnostik. 2nd ed. Århus: Werks Offset A/S, 2007.
6. Reibel J. Patologiske aspekter af periapikale forandringer. Tandlægebladet 2014;118:438-46.
7. Vedtofte P, Praetorius F. The inflammatory paradental cyst. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1989;68:182-8.



8. Fowler CB, Brannon RB, Kessler HB et al. Glandular odontogenic cyst: analysis of 46 cases with special emphasis on microscopic criteria for diagnosis. *Head Neck Pathol* 2011;5:364-75.
9. Lynge ML, Aaboe M, Reibel J et al. Glandulær odontogen cyste: en oversigt og præsentation af et tilfælde. *Tandlægebladet* 2002;12:966-71.
10. Ledesma-Montes C, Gorlin RJ, Shear M et al. International collaborative study on ghost cell odontogenic tumours: calcifying cystic odontogenic tumour, dentinogenic ghost cell tumour and ghost cell odontogenic carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2008;37:302-8.
11. Wright JM. The odontogenic keratocyst: orthokeratinized variant. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981;51:609-18.
12. Dong Q, Pan S, Sun LS et al. Orthokeratinized odontogenic cyst: a clinicopathologic study of 61 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:271-5.
13. Macdonald-Jankowski DS. Orthokeratinized odontogenic cyst: a systematic review. *Dentomaxillofac Radiol* 2010;39:455-67.
14. Robinson RA, Vincent SD. Tumors and cysts of the jaws. Hybrid tumors. *AFIP atlas of tumor pathology, 4th Series, Fascicle 16*. Silver Spring: American Registry of Pathology, 2012;131-4.
15. Philipsen HP, Reichart PA, Praetorius F. Mixed odontogenic tumours and odontomas. Considerations on interrelationship. Review of the literature and presentation of 134 new cases of odontomas. *Oral Oncol* 1997;33:86-99.
16. Matras RC, Nattestad A, Reibel J. Squamous odontogenic tumor. En oversigt og præsentation af et tilfælde. *Tandlægebladet* 2002;106:712-6.
17. Mosqueda-Taylor A, Pires FR, Aguirra-Urizar JM et al. Primordial odontogenic tumour: clinicopathological analysis of six cases of a previously undescribed entity. *Histopathology* 2014;65:606-12.
18. Slater LJ, Eftimie LF, Herford AS. Primordial odontogenic tumour: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 2016;74:547-51.
19. Holmstrup P, Dabelsteen E. Oral leukoplakia – to treat or not to treat. *Oral Dis* 2016;22:494-7.
20. Thomson PJ. Field change and oral cancer: new evidence for widespread carcinogenesis?. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002;31:262-6.
21. Braakhuis BJ, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic progression model of oral cancer: current evidence and clinical implications. *J Oral Pathol Med* 2004;33:317-22.
22. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J et al. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncol* 2006;42:461-74.
23. INTERNATIONAL AGENCY ON RESEARCH FOR CANCER. Betelquid and areca-nut chewing and some areca-nut derived nitrosamines. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2004;85:1-334.
24. Sperandio M, Brown AL, Lock C et al. Predictive value of dysplasia grading and DNA ploidy in malignant transformation of oral potentially malignant disorders. *Cancer Prev Res* 2013;6:822-31.
25. Karabulut A, Reibel J, Therkildsen MH et al. Observer variability in the histologic assessment of oral premalignant lesions. *J Oral Pathol Med* 1995;24:198-200.
26. Mehanna HM, Rattay T, Smith J et al. Treatment and follow-up of oral dysplasia – a systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2009;31:1600-9.