

Prosjektoppgave for Integrert masterprogram i odontologi

Januar 2023, Bergen, Norge

Ingrid Jonsbu Berntsen og Hanna Liv Dijkstra

Veiledere:

Kathrine Skarstein, Professor, Klinisk institutt 1

Anne Christine Johannessen, Professor, Klinisk institutt 1

Orale Candida albicans-infeksjoner og deres betydning for utvikling av orale plateepitelkarsinom

En litteraturstudie



INNHOLDSFORTEGNELSE

FORSIDE	1
INNHOLDSFORTEGNELSE	2
ABSTRACT	3
SAMMENDRAG	4
FORORD	5
INTRODUKSJON	6
MUNNHULEKREFT	6
<i>Patogenese</i>	6
<i>Kliniske kjennetegn</i>	7
<i>Risikofaktorer</i>	7
<i>Potensielt maligne slimhinnelesjoner</i>	8
<i>Behandling og prognose</i>	8
SOPP	9
<i>Generelt om sopp</i>	9
<i>Sopp i munnhulen</i>	9
<i>Påvise sopp i munnhulen</i>	10
<i>Behandling av orale soppinfeksjoner</i>	10
PROBLEMSTILLING OG MÅL FOR OPPGAVEN	11
METODE OG MATERIALER	11
<i>Valg av metode og søkestrategi</i>	11
<i>Utvalg av artikler</i>	13
RESULTATER OG DISKUSJON	15
<i>Forekomst av munnhulekreft</i>	15
<i>Evne til å promotere epitelial dysplasi</i>	15
<i>Acetaldehyd</i>	16
<i>Nitrosamin</i>	17
<i>Andre virulensfaktorer ved C. albicans</i>	18
<i>Kan inflammasjon grunnet C. albicans føre til kreftutvikling?</i>	19
<i>Forekomst av C. albicans i orale leukoplakier</i>	21
<i>Viktighet av behandling av soppinfeksjoner</i>	22
<i>Oppsummering av de viktigste funnene</i>	25
KONKLUSJON	25
REFERANSER	27

ABSTRACT

Background: The aim of this project is to evaluate the correlation between oral *C. albicans* infections and the development of oral squamous cell carcinoma, in relation to the importance of treatment of oral fungal infections.

Methods: We have carried out a systematic literature search in the database Pubmed and collected relevant publications that include both oral candidiasis and oral cancer. Through an advanced search we found a total of 505 publications, from which we selected 15 to be included in our study, based on our chosen inclusion and exclusion criteria.

Additionally, we have looked at diagnostic histological sections of oral candidiasis from department of Pathology, Haukeland University Hospital, and collected information (personal communication) about diagnostic and treatment procedures for oral fungal infections at the Department of Clinical Dentistry, University of Bergen.

Results: Several studies show a higher presence of fungi in oral lesions with either dysplasia or malignant transformation. However, it is questioned whether the increased incidence is due to the fact that it is easier for the fungus to infect the dysplastic epithelium or whether the fungus itself has promoted dysplastic or malignant transformation.

Several different mechanisms that can link the presence of *C. albicans* to the development of oral squamous cell carcinoma have been suggested, - including its ability to produce acetaldehyde, nitrosamines, and stimulation of inflammatory mediators.

Conclusion: It is debated whether the reason for the high occurrence of *C. albicans* in cancer lesions and dysplastic lesions in oral mucosa is related to changes in the surface structure of the lesions, or if the properties of the *C. albicans* are causing these transformations. Since the role of *C. albicans* is not well-defined, all oral candidiasis lesions should be treated, especially if other known risk factors for oral cancer, such as smoking or high alcohol consumption, are also present.

Both routine check-ups of the oral mucosa and early treatment of oral candidiasis can be important factors to reduce the risk of cancer development, or to confirm a diagnosis at an early stage, and thereby improve the prognosis.

SAMMENDRAG

Bakgrunn: Formålet med denne prosjektoppgaven er å undersøke sammenhengen mellom orale *C. albicans*-infeksjoner og utvikling av munnhulekreft, og knytte dette opp mot viktigheten av behandling av soppinfeksjoner i odontologisk praksis.

Metode: Vi har gjort et systematisk litteratursøk i databasen Pubmed for å samle inn relevante artikler som omfatter både orale soppinfeksjoner og munnhulekreft. Gjennom avansert søk fikk vi et treff på 505 artikler, hvorav vi plukket ut 15 artikler basert på våre valgte inklusjons- og eksklusjonskriterier. Videre har vi sett på histologiske vevssnitt av soppinfeksjon fra munnslimhinnen diagnostisert ved Avdeling for Patologi, Haukeland universitetssykehus. I tillegg har vi samlet informasjon (personlig kommunikasjon), om påvisning og behandlingsprosedyrer ved soppinfeksjoner ved Institutt for klinisk odontologi, Universitetet i Bergen.

Resultat: Flere studier viser høyere tilstedeværelse av sopp i orale lesjoner med dysplasi og utvikling av plateepitelkarsinom. Det er derimot omdiskutert om den økte forekomsten skyldes at det er enklere for soppen å infisere det dysplastiske epitelet eller om soppen i seg selv har bidratt til utvikling av dysplasi.

Det er en rekke ulike mekanismer som kan knytte tilstedeværelse av *C. albicans* til utvikling av orale plateepitelkarsinom, - deriblant produksjon av acetaldehyd, nitrosaminer og stimulering av inflammatoriske mediatorer.

Konklusjon: Det er omdiskutert om årsaken til høy forekomst av *C. albicans* i kreftlesjoner og forandringer med dysplasi i munnslimhinne er relatert til den endrede overflatestrukturen i slike lesjoner, eller om det er soppens egenskaper som er årsaken til at disse oppstår. På grunn av usikkerheten rundt dette bør en behandle alle orale soppinfeksjoner, spesielt ved tilstedeværelse av andre kjente risikofaktorer som tobakksrøyking og høyt alkoholkonsum. Både rutinekontroller av munnslimhinnen og tidlig behandling av soppinfeksjoner kan være viktig for å redusere risikoen for kreftutvikling, eller for å kunne stille en diagnose på et tidlig stadium.

FORORD

Gjennom tannlegestudiet lærer vi at det er viktig å behandle soppinfeksjoner, men relativt lite om hvilke effekter ubehandlede soppinfeksjoner kan ha. Derfor ville vi undersøke dette nærmere, og ønsket i denne oppgaven å rette fokus på den mulige sammenhengen mellom orale *C. albicans*-infeksjoner og utviklingen av munnhulekreft.

Oppgaven har vært en litteraturstudie, hvor vi har samlet inn relevant litteratur for temaet fra totalt 15 artikler publisert i tidsrommet 1987-2022. I tillegg har vi sett på histologiske snitt med tilstedeværelse av soppinfeksjon, samt samlet informasjon om prosedyrer for utredning og behandling av orale soppinfeksjoner ved Institutt for klinisk odontologi, Universitetet i Bergen.

Vi ønsker å takke våre veiledere, Kathrine Skarstein og Anne Christine Johannessen, for god hjelp og veiledning til oppgaven.

INTRODUKSJON

MUNNHULEKREFT

Munnhulekreft defineres som kreft som omfatter tunge, leppe, kjeve og slimhinner i munnhulen. 90% av alle tilfeller av munnhulekreft er plateepitelkarsinom, som er en ondartet svulst som er utviklet fra normale plateepitelceller i hud, slimhinner eller i unormalt forekommende plateepitel, f.eks. i bihulene (1). Munnhulekreft er den 10. vanligste krefttypen i verden, og årlig dør ca. 140 000 individer som følge av munnhulekreft (2). Munnhulekreft forekommer oftest hos middelaldrende og eldre personer (3).

Orale plateepitelkarsinom kan forekomme i alle områder av munnhulen, men forekommer hyppigst på leppene, på laterale del av tungen, munnulvet, bukkale mukosa og gingiva eller i den bløte ganen (4). To ulike hovedfaktorer kan forklare årsaken til hvorfor kreftlesjoner oftest forekommer i nettopp disse områdene. Den ene er at karsinogener i større grad vil samles i nedre del av munnen når det blandes med saliva, og derfor eksponeres disse delene av munnen i større grad enn resten av munnhulen. Denne faktoren forklarer derimot ikke den hyppige forekomsten i alle de utsatte områdene. Den andre faktoren er at noen av disse områdene har en tynnere og ikke-keratinisert mukosa, som i mindre grad vil beskytte mot ulike karsinogener. Ingen av disse faktorene forklarer den hyppige forekomsten av leppekreft, men dette er assosiert med soleksponering (3). I mange registreringer blir kreft som omfatter leppene plassert i ulike kategorier, ut ifra om den omfatter slimhinner eller hudside, da det vil være ulike karakteristika som vil være av betydning for utvikling av kreft på de ulike områdene av leppene. Soleksponering som etiologisk faktor er hovedsakelig knyttet til kreft på leppens hudside (4).

Patogenese

I likhet med patogenesen ved andre typer maligne forandringer, utvikles orale plateepitelkarsinom som følge av endringer i gener som koder for proteiner som kontrollerer essensielle celledelingsfunksjoner, som blant annet celledelingssyklus, overlevelse og dødelighet (5).

Teoretisk vil munnhulekreft utvikles gjennom to essensielle steg, som begge er et resultat av aktivering av onkogener og en nedregulering av tumor supressor-gener. Det første er tap av kontroll over celledelingscyklusen, gjennom økt celledelingsproliferasjon og redusert apoptose. Tidlig i kreftutviklingsprosessen oppreguleres mengden epidermal vekstfaktor (EGF) og transformerende vekstfaktor-alfa (TGF- α), som fører til etablering av en autokrin aktiveringssyklus, og en vil histologisk kunne se et økt antall celledelinger i alle epitellagene.

Steg nummer to er økt motilitet av de neoplastiske cellene, som medfører invasjon og metastasering. De neoplastiske epitelcellene vil penetrere basalmembranen og spre seg inn i det underliggende vevet og videre til regionale lymfeknuter (5).

Kliniske kjennetegn

Tidlige stadium av plateepitelkarsinom i munnhulen manifesterer seg gjerne som hvite, røde eller blandede lesjoner. Etter hvert som lesjonen utvikles, kan en ofte se sår dannelse på overflaten. Videre når lesjonen vokser vil det ofte dannes en eksodytisk masse med en papillær overflatestruktur, men en kan også få en endodytisk dannelse, karakterisert ved en nedsunken ulcerasjon og en vollformet avgrensning. Mange kreftlesjoner kan oppstå og utvikles helt uten symptomer, men mange større plateepitelkarsinom vil ofte være smertefulle for pasienten. En kan derfor ikke avgjøre malignitet i en slimhinnelesjon basert på symptombildet til pasienten (3).

Risikofaktorer

Kreft er en multifaktoriell sykdom, og en rekke ulike etiologiske faktorer er blitt knyttet til utviklingen av munnhulekreft. Tobakk blir sett på som den viktigste risikofaktoren, etterfulgt av høyt alkoholinntak. I tillegg er også noen mikroorganismer, deriblant noen sopparter og humant papillomvirus, blitt foreslått som etiologiske faktorer til utvikling av munnhulekreft (5).

Også røykfri tobakk er ansett å gi en økt risiko for utvikling av munnhulekreft (4). I både India og flere asiatiske land benyttes en type snuslignende tobakk kalt gutka, som inneholder blant annet tobakk, betelnøtt, ulike krydder og en rekke andre ingredienser som en ansett å ha en høy karsinogen effekt, og er med på å forklare den høye forekomsten av munnhulekreft i disse områdene i verden (5).

Alkohol er per nå ikke ansett å ha en karsinogen effekt i seg selv, men øker likevel risikoen for utvikling av munnhulekreft. Dette fordi alkohol vil irritere mukosa, og på denne måten kan fungere som et løsemiddel for andre karsinogener (4). Personer med et høyt alkoholinntak har rundt 3-9 ganger økt risiko for utvikling av munnhulekreft, og i en kombinasjon med røyking kan de ha en opptil 100 ganger økt risiko (3).

Potensielt maligne slimhinnelesjoner

Det finnes en rekke potensielt maligne slimhinneforandringer, som kan utvikle seg til kreft, - deriblant ulike leukoplakier og erytroplakier (4).

Oral leukoplaki er definert som en ikke avskrapbar hvit flekk eller et område i orale mukosa som verken klinisk eller patologisk kan identifiseres som annen sykdom eller forandring (WHO 1978) (5). Den største andelen av leukoplakier har ikke malign utvikling, men noen typer, spesielt de ikke-homogene, har en signifikant risiko for malign utvikling (6). En rekke av risikofaktorene som er assosiert med utvikling av munnhulekreft er også relatert til utvikling av orale leukoplakier, blant annet tobakk, alkohol og kronisk candidose (6).

Frekvensen av dysplastiske eller maligne forandringer i orale leukoplakier varierer mellom 15.6 % til 39.2% i ulike studier. Studier har også vist at det er en signifikant korrelasjon mellom malign utvikling i orale leukoplakier og lokalisasjonen til disse lesjonene, hvor lesjoner i munngulvet etterfulgt av tunge og leppe var høyrisiko-lesjoner for malign utvikling (3).

En oral erytroplaki er definert som en ikke avskrapbar rød flekk eller et område som verken klinisk eller patologisk kan identifiseres som annen sykdom eller forandring (4). Erytroplakier forekommer langt sjeldnere enn leukoplakier, men har en mye høyere assosiasjon til malign utvikling (5). Frekvensen av dysplastiske og maligne forandringer i orale erytroplakier har vært rapportert å være helt opp til 91% (7).

Behandling og prognose

Til tross for fremskritt innenfor behandlingsmetoder gjennom kirurgi, stråleterapi og cellegift, har 5 års overlevelsesraten ved munnhulekreft holdt seg stabil på mellom 50-55% de siste tiårene, men den varierer mellom ulike land (3). I Norge er 5-års overlevelsesraten høyere, og er 77.1% hos menn og 76.3% hos kvinner, og 87.7% hos menn og 91.1% hos kvinner dersom sykdommen oppdages før spredning (8). Tidlig diagnostisering er avhengig av at lesjoner med suspekt uteseende blir oppdaget og utredet raskt etter etablering. Manglende rutineundersøkelser av intraorale slimhinner og tunge medfører at munnhulekreft ofte oppdages i et senere stadium, og mange blir ikke diagnostisert før kreften har utviklet seg til stadium III eller IV (3). Dette vil si at kreften har utviklet seg til de mest alvorlige stadiene, og vil som regel har spredt seg før den blir diagnostisert. Ved stadium III vil det finnes kreftceller i lymfekjertler nær svulsten, mens ved stadium IV vil det finnes metastaser i andre organer (9).

SOPP

Generelt om sopp

Sopp finnes overalt (10). Sopp er en del av normalfloraen vår, og de færreste sopparter er patologiske (11). Ulikhetene mellom sopp og våre celler er viktig viten når det gjelder behandling av soppinfeksjoner (12). Overflateproteiner spiller trolig en rolle for hvordan sopp kan feste seg på vertsceller (10). Sopparten *Candida albicans* er en av de vanligst forekommende soppartene i munnhulen (12). Sopp kan være harmløst for oss, men kan også utvikle seg til infeksjon. En soppinfeksjon kan være overflatisk, men kan i verste fall være livstruende (13).

Patogenese og soppinfeksjoner

For å få en infeksjon kreves det ubalanse i likevekten mellom soppens patogener og vertens immunsystem (13). Fire egenskaper er nødvendige for å kunne infisere et menneske; evne til å invadere menneske, toleranse mot høy temperatur, lysis (nedbrytning av cellemembran) og nedbrytning av vev, og resistens mot immunforsvaret (14). Patogene sopper bruker virulensfaktorer for å påvirke immunforsvaret. Sykdom oppstår når patogenet ikke kan gjenkjennes av immunsystemet eller sekundært til en inflammatorisk respons (11).

Det medfødte immunsystemet utgjøres av blant annet epitelceller. Epiteceller danner antimikrobielle peptider som ødelegger cellemembranen til mikroorganismer. Soppen må adherere til celleoverflaten for å kunne penetrere den. Sopp kan skille ut hydrolytiske enzymer, som proteaser og fosfolipaser, som kan føre til vevsødeleggelse og legge til rette for vevspenetrasjon (12). Når sopp prøver å bryte denne barrieren vil membranbundne mønstergjenkjennende reseptorer (PRRs) på epitelceller og fagocytter gjenkjenne soppens cellevegg. Disse soppespesifikke molekylerne kalles patogenassosierte molekylermønstre (PAMPs). Binding mellom PAMPs og PRRs vil initiere fagocytose, frigivelse av cytokiner, reaktive oksygenarter (ROS)-aktivering, og føre til en adaptiv T-cellerespons. I tillegg vil dette føre til at B-cellene danner antistoff (15).

Patologiske reaksjoner forårsaket av sopp kan være et resultat av soppens virulensfaktorer, men også en overaktivering av immunsystemet, som fører til ødeleggelse av vevet (15).

Sopp i munnhulen

Sopp vil som regel alltid være til stede i munnhulen hos friske personer, men fordi forholdene favoriserer andre typer mikroorganismer, vil det ikke være nok sopp til at det utvikles sykdom

(16). Soppen vi som oftest vil finne i menneskers munnhule er *C. albicans*. Denne finner vi hos cirka 20-40% av friske individer. *C. albicans* kan kolonisere flere steder i munnen, men finnes typisk dorsalt på tungen, i bukkale mukosa og på avtakbare proteser. En rekke faktorer kan være predisponerende for utvikling av oral candidainfeksjon (infeksjoner med *C. albicans* eller andre candida-arter), deriblant alder (svært ung eller gammel), immunosuppresjon, traume på mukosa, ulike medikamenter deriblant antibiotika, ulike mangelsykdommer, xerostomi og en diett med høyt innhold av karbohydrater (12).

C. albicans er isolert fra mer enn 80% av orale lesjoner (17). Orale candidainfeksjoner kan deles inn i hvit eller erytematøs candidainfeksjon. Hvit oral candidiasis er karakterisert av hvite lesjoner og inkluderer pseudomembranøs candidiasis og hyperplastisk candidiasis. Erytematøs oral candidiasis er karakterisert av røde lesjoner, og inkluderer akutt atrofisk candidiasis, kronisk atrofisk candidiasis, median romboid glossitt, angulær chelitt og lineært gingivalt erytem (17).

Påvise sopp i munnhulen

Soppinfeksjon kan variere mye i klinisk utseende, slik det er beskrevet ovenfor. En antatt diagnose kan settes basert på anamnese og klinikk, men en bekreftelse vil kreve nærmere undersøkelse gjennom mikrobiologisk dyrkning eller histologisk undersøkelse (18).

Soppinfeksjoner vil kunne identifiseres histologisk ved tilstedeværelse av hyfer eller pseudohyfer i overflaten av epitelet. Histologisk vil *C. albicans* ses som lag på 3-5 μm i diameter med pseudohyfer, og kan påvises med Grocotts methenamine silver-farging (GMS-farging) og Periodic Acid Schiff-farging (PAS-farging). I tillegg til hyfer ses typisk nøytrofile granulocytter i epitelets keratinlag, og epitelial hyperplasi forekommer ofte. I bindevevsstroma, like under epitelet, ses infiltrasjon av mononukleære betennesceller som inkluderer både lymfocytter, makrofager og ofte en del plasmaceller (5). Kjempeceller og kjempecellegranulomer kan observeres i sjeldne tilfeller hvis soppinfeksjonen er dypt i bindevevet (19).

Behandling av orale soppinfeksjoner

Ifølge Norsk legemiddelhåndbok skal pseudomembranøs candidainfeksjon (trøske) eller kronisk oral candidainfeksjon behandles ved at predisponerende faktorer elimineres om mulig. Dersom effekt uteblir kan lokal behandling i form av Nystatin mikstur 1 ml x 4 brukes. Behandling skal kontrolleres etter 1-2 uker, men vil vare i 4-6 uker. Behandlingen skal foregå

i én uke etter symptomfrihet. Ved alvorlige candidoser eller dårlig compliance anbefales systemisk bruk av Flukonazol eller Itrakonazol (20).

PROBLEMSTILLING OG MÅL FOR OPPGAVEN

Gjennom denne litteraturstudien ønsker vi å se nærmere på om orale soppinfeksjoner, spesifikt *C. albicans*, kan ha en innvirkning på utvikling av plateepitelkarsinom i munnhulen. Vi ønsker å rette fokus på hvilke egenskaper hos *C. albicans* som potensielt kan virke kreftfremkallende, samt diskutere om disse funnene bør ha en innvirkning på hvordan soppinfeksjoner bør behandles.

METODE OG MATERIALER

I denne delen tar vi for oss hvilke metoder som ble benyttet for å velge ut artikler. Metoden beskriver hvordan vi har funnet de aktuelle artiklene, og hvilke kriterier som ble benyttet for å inkludere eller ekskludere de ulike artiklene.

I tillegg til litteratursøket har vi samlet informasjon om prosedyrene for diagnostisering og behandling av orale soppinfeksjoner ved Institutt for klinisk odontologi, Universitetet i Bergen, samt innhentet ett kasus med histologiske snitt ved Avdeling for patologi på Haukeland universitetssjukehus.

Valg av metode og søkestrategi

I det systematiske søket har vi benyttet avansert søk i databasen Pubmed. Vi valgte Pubmed fordi det er verdens største database innen medisin, sykepleie og odontologi, i tillegg til at vi har tilgang på alle artikler gjennom universitetsbiblioteket. Vi brukte kombinasjonsordet «AND» for å begrense søket til artikler som tok for seg både sopp og munnhulekreft, og ikke bare ett av temaene. Da vi ikke forventet så mange søkeresultater ved et veldig spesifikt søk begynte vi med søkeordene «oral cancer» «AND» «fungi», dette søket ga oss 8451 resultater. Vi valgte da å snevre inn søket ved å endre søkeordene til «Oral cancer» «AND» «Candida albicans». Dette søket ga 449 resultater. For å snevre inn resultatet ytterligere valgte vi å bruke søkeordene «Oral squamous cell carcinoma» «AND» «Candida albicans». Dette ga 94 resultater. For å få et mindre- og mer aktuelt utvalg, valgte vi å begrense søket til artikler publisert i løpet av de siste 10 årene, og fikk da et resultat på 44 artikler. Dette gjorde vi for å få de artiklene som i størst grad tok opp vår problemstilling.

For å begrense søket så mye som mulig og gjøre det mest mulig aktuelt for problemstillingen vår, kom vi fram til noen inklusjonskriterier og eksklusjonskriterier som vi gikk gjennom for hver av artiklene vi leste. For inklusjonskriteriene våre ønsket vi artikler som omtalte plateepitelkarsinom i munnhulen spesifikt, munnhulekreft, *C. albicans* og orale soppinfeksjoner, og vi valgte studier som var skrevet på engelsk og som var publisert de siste 10 årene. Vi ønsket å finne artikler som dreide seg spesifikt om plateepitelkarsinom i munnhulen (oral squamous carcinoma), men ekskluderte ikke artikler som kun omtalte munnhulekreft (oral cancer). Det samme tilfellet hadde vi med *C. albicans* og orale soppinfeksjoner (fungal infections, candida infection). Grunnen til at vi valgte å gjøre det slik var for å ikke utelukke informasjon som kunne være relevant for oppgaven vår, bare på grunn av ulik omtale av en tilstand. Noen artikler var mer spesifikke om for eksempel *C. albicans* i munnhulen, mens andre omtalte i størst grad candidainfeksjoner generelt (men omtalte *C. albicans*). I slike tilfeller ble begge artikler inkludert om de oppfylte de andre inklusjonskriteriene i tillegg. I tillegg valgte vi som nevnt, studier skrevet/publisert på engelsk de siste 10 årene. Å finne artikler som inneholdt alle inklusjonskriteriene våre var enkelt, og viktigheten av eksklusjonskriteriene var derfor enda større. Vårt viktigste eksklusjonskriterium var å utelukke artikler som kun omtalte tilstedeværelse av sopp hos pasienter som allerede hadde fått påvist munnhulekreft, da vi i vår oppgave ønsket å undersøke om sopp kan føre til utvikling av kreft, og derfor så vi på slike artikler som uaktuelle. I tillegg ekskluderte vi artikler som var svært spesifikke og tok for seg ett bestemt gen, molekyl eller mekanisme hos candida, da vi ønsket å se på artikler med et mer helhetlig perspektiv.

Tabell 1: Inklusjons- og eksklusjonskriterier for utvalg av artikler

INKLUSJONSKRITERIER	EKSKLUSJONSKRITERER
Plateepitelkarsinom i munnhulen	Studier som kun omhandler tilstedeværelse av sopp hos pasienter som allerede har utviklet munnhulekreft
Munnhulekreft	Avanserte studier som ser på kun et bestemt molekyl ved soppen
Candida albicans i munnhulen	Studier publisert på andre språk enn engelsk
Orale soppinfeksjoner	(Studier publisert før 2012)
Studier som er publisert på engelsk	
Studier publisert siste 10 år	

Utvalg av artikler

Vi valgte å systematisk gå gjennom alle de 44 artiklene vi fikk opp ved det spesifikke søket. Vi leste sammendraget til alle artiklene og vurderte ut ifra dette om de tok opp vår problemstilling, og ekskluderte de artiklene som ikke oppfylte våre viktigste inklusjonskriterer. Vi satt da igjen med 5 artikler vi ønsket å se nærmere på. To av disse var oversiktsartikler, for den ene gikk vi gjennom kildene som var relevant til problemstillingen, og fant da ytterligere 6 artikler. Der oversiktsartikkelen i seg selv oppfylte kriteriene våre, så vi ikke nærmere på referanselisten for å finne flere artikler.

Videre leste vi gjennom alle disse 12 artiklene og valgte ut de mest relevante med bakgrunn i de tidligere omtalte inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Dette ble gjort hver for oss, og vi sammenlignet og diskuterte deretter hvilke artikler vi synes var mest relevante å basere oppgaven på. Vi endte da opp med 9 artikler som vi har valgt å inkludere.

Etter nøye gjennomgang av artiklene som ble inkludert fra vårt første søk hadde vi inntrykk av at mange av artiklene refererte til eldre artikler publisert før 2012, og at mange artikler aktuelle for vår problemstilling ble publisert tidlig på 2000-tallet. Vi valgte derfor å fjerne dette eksklusjonskriteriet, og gjorde deretter et nytt søk. Ved dette søket beholdt vi de andre inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Vi valgte å benytte de samme søkeordene, men filtrerte nå til artikler publisert før 2013. Dette søket ga 56 treff. Videre gikk vi gjennom overskriftene og oppsummeringene til alle disse artiklene. Etter gjennomgang med hensyn til våre tidligere valgte kriterier satt vi igjen med 4 aktuelle artikler. I tillegg inkluderte vi to artikler som var referert til gjentatte ganger, og som tok for seg vår problemstilling i stor grad. Totalt har vi inkludert 15 artikler i vår litteraturstudie, som vist i tabell 2.

Tabell 2: Kronologisk oversikt over inkluderte artikler

TITTEL OG FØRSTEFORFATTER	PUBLISERT
Tittel: Possible mycological etiology of oral mucosal cancer: catalytic potential of infecting <i>Candida albicans</i> and other yeasts in production of N-nitrosobenzylmethylamine (21) Forfatter: Krogh et al.	1987
Tittel: The frequency of fungal infection in biopsies of oral mucosal lesions (22) Forfatter: Barrett et al.	1998
Tittel: Oral yeast carriage correlates with presence of oral epithelial dysplasia (23) Forfatter: McCullough et al.	2002
Tittel: Differential invasion of <i>Candida albicans</i> isolates in an <i>in vitro</i> model of oral candidosis (24) Forfatter: Bartie et al.	2004

Tittel: Revisiting the association between candidal infection and carcinoma, particularly oral squamous cell carcinoma (25) Forfatter: Bakri et al.	2010
Tittel: Spectrophotometric analysis of the expression of secreted aspartyl proteinases from <i>Candida</i> in leukoplakia and oral squamous cell carcinoma (26) Forfatter: Rehani et al.	2011
Tittel: <i>Candida</i> infection and cancer risk: a Danish nationwide cohort study (27) Forfatter: Nørgaard et al.	2013
Tittel: <i>Candida Albicans</i> and cancer- Can this yeast induce cancer development or progression (28) Forfatter: Ramirez-Garcia et al.	2014
Tittel: <i>Candida</i> infection in oral leukoplakia: an unperceived public health problem (29) Forfatter: Dilhari et al.	2016
Tittel: <i>Candida</i> virulence and ethanol-derived acetaldehyde production in oral cancer and non-cancer subjects (30) Forfatter: Alnuaimi et al.	2016
Tittel: Cancer risk in patients with candidiasis: A nationwide populationbased cohort study (31) Forfatter: Chung et al.	2017
Tittel: Study of virulence factor of <i>Candida</i> species in oral lesions and its association with potentially malignant and malignant lesions (32) Forfatter: Castillo et al.	2018
Tittel: <i>Candida albicans</i> and Oral Carcinogenesis. A Brief Review (33) Forfatter: Di Cosola et al.	2021
Tittel: <i>Candida albicans</i> enhance the progression of oral squamous cell carcinoma <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> (34) Forfatter: Vadovics et al.	2022
Tittel: The oral mycobiome: Oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma (35) Forfatter: Theofilou et al.	2022

RESULTATER OG DISKUSJON

Forekomst av munnhulekreft

I en dansk kohort studie gjort av Nørgaard et al i 2013 har de linket data fra nasjonale helseregistre fra perioden 1978 til 2008 og undersøkt insidensen av ulike krefttyper hos 21 247 pasienter diagnostisert med uspesifikke candidainfeksjoner. I denne gruppen ble det identifisert 1534 krefttilfeller i løpet av oppfølgingsperioden. Studien fant at kreftinsidensen etter 1 år, 5 år og 10 år, var henholdsvis 2.6%, 5.6% og 8.4%, og viste at insidensen i løpet av det første oppfølgingsåret var spesielt høy for kreft relatert til munnhulen, tungen og spiserøret. Risikoen for utvikling av munn- og halskreft forble mer enn 3 ganger høyere i andre og påfølgende oppfølgingsår (27). I en annen kohort studie fra Taiwan, hvor 34 829 individer ble undersøkt, fant Chung et al at antall krefttilfeller var 17% høyere i gruppen med uspesifikk candidainfeksjon sammenlignet med kontrollgruppen. De fant også at gruppen med candidainfeksjon hadde signifikant høyere risiko for utvikling av alle krefttyper, deriblant munnhulekreft. Studien skilte på infeksjon vaginalt, urogenitalt og oralt, og fant at oral candidainfeksjon ga signifikant økt risiko for utvikling av kreft, men fant ikke det samme om vaginal eller urogenital candidainfeksjon (31).

Evne til å promotere epitelial dysplasi

Det er vist at orale lesjoner infisert med candida viser en mer alvorlig grad av dysplasi enn ikke-infiserte lesjoner. I en studie gjort av McCullough et al. undersøkte de om tilstedeværelse av sopp i incisjonsbiopsier fra orale mukosa, var relatert til tilstedeværelse og grad av oral epitelial dysplasi eller neoplastiske forandringer. De undersøkte 223 incisjonsbiopsier, og fant at 44.6% av disse hadde en histopatologisk diagnose med epitelial dysplasi eller plateepitelkarsinom. Denne gruppen hadde signifikant høyere nivå av tilstedeværelse av sopp enn gruppen uten dysplasi eller kreft. Av 77 pasienter med både sopp og dysplasi eller kreft, hadde 29 mild dysplasi, 17 moderat dysplasi, 16 grov dysplasi og 15 plateepitelkarsinom. Hos gruppen med sopp, men ingen dysplasi eller plateepitelkarsinom, var de vanligste tilleggsdiagnosene benign hyperkeratose, lichen planus og uspesifikk ulcerasjon. Videre fant de også at alvorlighetsgrad av epitelial dysplasi hadde positiv korrelasjon med økende mengde sopp i munnhulen. Pasientene med en mild dysplasi hadde en signifikant lavere soppmengde enn pasientene med moderat eller alvorlig dysplasi (23). Bakri et al. refererer også til en studie som fant at 15% av ikke-dysplastisk kronisk uspesifikk candidainfeksjon utviklet seg til dysplastiske lesjoner, og at 10% av disse utviklet seg videre til munnhulekreft

(25). Derimot diskuterer McCullough et al. om det er sopp som er årsak til dysplasi pga. dens evne til å produsere karsinogener, eller om soppen i større grad er til stede pga. endret lokalt miljø, som gir den bedre vekstforhold i disse lesjonene (23). Som de selv nevner, sier funnene ingenting om hva som kom først av soppinfeksjon og dysplasi, og resultatene sier oss derfor lite om *C. albicans* kan være årsaken til dysplasi eller om funnene kun underbygger bedre vekstforhold i dysplastiske forandringer.

Vadovics et al. undersøkte i sin studie fra 2022 hvordan *C. albicans* påvirker friskt epitel. *In vitro* fant de at oppreguleringen av fire utvalgte onkogener, var signifikant høyere for *C. albicans* sammenlignet med kontroller. *In vivo* studerte de mus over 20 uker, og fant at 5 av 6 *C. albicans*-infiserte mus hadde mild eller moderat grad av dysplasi, mens kun 2 av 8 uinfiserte mus viste mild eller moderat grad av dysplasi (34). I denne studien, som er en nyere studie, får de tilsvarende resultater som McCullough et al. Her vet vi derimot at soppinfeksjonen er til stede før dysplastisk utvikling, og dermed kan disse funnene i større grad underbygge teorien om at *C. albicans* vil promotere dysplastisk utvikling i seg selv. Likevel må det tas høyde for at dette er en liten studie, med få forsøksdyr, og funnene vil på grunn av dette ha begrenset verdi.

I en musestudie gjort av Dwivedi et al. konkluderte de til gjengjeld med at infeksjon med *C. albicans* alene ikke hadde evne til å inducere utvikling av dysplasi eller munnhulekreft (25). Artikkelen av Theofilou et al. legger også fram en hypotese om at uspesifikk candidainfeksjon og epiteldysplasi ikke har en patofysiologisk sammenheng, men at de inntreffer samtidig pga. like predisponerende faktorer, som f.eks. immunosuppresjon. I tillegg underbygger de teorien om at forandringene i epitelet (dysplasi) i seg selv gjør det mer mottakelig for infeksjon, og dermed mer mottakelig for soppinfeksjon (35).

Disse funnene kan indikere at soppinfeksjoner med *C. albicans* eller andre typer candida kan føre til munnhulekreft. To mye diskuterte mekanismer er *C. albicans* evne til å produsere karsinogene biprodukter som acetaldehyd og nitrosaminer, men også en rekke andre mekanismer er blitt diskutert.

Acetaldehyd

Flere artikler tar opp *C. albicans* evne til å produsere karsinogene biprodukter, deriblant acetaldehyd, og hvordan dette produktet potensielt kan initiere mutasjoner og malign

utvikling. Acetaldehyd produseres som den første metabolitten ved etanol-katabolisme av enzymet alkohol dehydrogenase (ADH), som er aktivt både i epitelceller og i orale mikrobiota, som f.eks. *C. albicans* (25, 28, 35). Oversiktsartikkelen skrevet av Di Cosola et al. nevner at acetaldehyd er kreftfremkallende på grunn av sine mutagene egenskaper i DNA. Både etanol og glukose kan metaboliseres til acetaldehyd, som kan ha en mulig sammenheng med økt risiko for munnhulekreft ved høyt alkoholinntak. De fant også at nivåene av acetaldehyd produsert av *C. albicans* øker proporsjonalt med økning i alkoholforbruk (33). Acetaldehyd kan også komme fra tobakksrøyk. Tobakksrøyk inneholder toksiske aldehyder, og det er vist at kombinasjonen av tobakk og alkohol har en synergisk effekt på risikoen for kreftutvikling (25). Dette understreker viktigheten av å følge nøye med på soppinfeksjoner hos pasienter som røyker og/eller har høyt alkoholinntak. Hos disse pasientene vil behandling av soppinfeksjoner kunne være spesielt viktig, da de allerede har en økt sjanse for utvikling av kreft.

Videre er også personer med dårlig munnhygiene utsatt for økt mengde mutagent acetaldehyd (33). I et tannsett med mye plakk vil det være tilgang på matrester som inneholder glukose, og det vil dermed kunne dannes mer acetaldehyd.

I case-kontroll studien av Alnuaimi et al konkluderer de ut ifra sine resultater med at det er en signifikant positiv assosiasjon mellom candidas evne til å produsere acetaldehyd og utvikling av munnhulekreft. De fant derimot at det ikke var en signifikant forskjell i produksjon av acetaldehyd mellom *C. albicans* og andre candidaarter (30). Bakri et al refererer derimot til en *in vitro*-studie som viste at *C. albicans*-kulturer hadde høyere akkumulering av acetaldehyd enn andre candidaarter (25).

Nitrosamin

En annen mulig hypotese for hvordan *C. albicans* kan føre til kreftutvikling handler om dens egenskap til produksjon og frigjøring av nitrosaminer, særlig N-nitrosbenzylmetylamin. Nitrosaminer kan fungere som karsinogener alene eller i kombinasjon med andre kjemiske komponenter, og dette kan dermed føre til aktivering av spesifikke proto-onkogener som kan trigge utvikling av malignitet (30, 31, 33, 35). Både Dilhari et al. og Bakri et al. diskuterer at nitrosaminer kan føre til uregelmessigheter i DNA-replikasjon, punktmutasjoner og aktivere spesifikke onkogener som kan initiere utvikling av munnhulekreft, og poengterer derfor at det er viktig å minimere koloniseringen av *C. albicans* i munnhulen (25, 29). Krogh et al. fant

derimot at evnen til å produsere N-nitrosbenzylmetylamin var *C. albicans*-stammespesifikk, og videre at slike stammer i liten grad forekommer i munnhulen (21).

Dersom man tar funnene til Krogh et al i betraktning vil *C. albicans* evne til å produsere N-nitrosbenzylmetylamin sjeldent være en av årsakene til utvikling av malignitet i munnhulen. Derimot ser vi at det er flere nyere artikler som nevner produksjon av N-nitrosbenzylmetylamin som en viktig faktor for *C. albicans* mulige innvirkning på malign utvikling. Disse går derimot ikke inn på de ulike stammene av *C. albicans*, og det er uklart om de har tatt hensyn til dette. Det kan derfor tenkes at dette er en mekanisme som ikke er så relevant som mange senere har antatt, og at produksjon av N-nitrosbenzylmetylamin i sjeldne tilfeller er årsak til malign utvikling i munnhulen.

Andre virulensfaktorer ved C. albicans

Alnuaimi et al utførte i 2016 en case-kontroll-studie i Australia. De undersøkte biofilmdannende egenskaper, hydrolytiske enzymer og ethanol-avledet acetaldehyd-produksjon fra oral *C. albicans* isolert fra pasienter med munnhulekreft og fra en kontrollgruppe uten munnhulekreft. De foreslår ut ifra sine funn at det er en signifikant positiv assosiasjon mellom disse egenskapene hos *C. albicans* og dens evne til å fremme utvikling av munnhulekreft (30).

Videre så Castillo et al. i sin case-kontrollstudie på assosiasjonen mellom maligne og potensielt maligne lesjoner og virulensfaktor-profilen til ulike candidaarter fra ulike orale lesjoner. Candida ble isolert fra oralt plateepitelkarzinom, oral lichen planus, uspesifikke kronisk candidainfeksjon og asymptomatiske bærere. Alle isolatene viste å produsere alle fire virulensfaktorer; lipolytisk aktivitet, proteolytisk aktivitet, evne til biofilmproduksjon og celleoverflate-hydrofobisitet, i signifikant høyere grad enn isolater fra asymptomatiske bærere. Jo mer alvorlig lesjonen var, jo høyere var forekomsten av *C. albicans*. Derimot så de at andre candidaarter produserte høyere nivåer av virulensfaktorene enn *C. albicans* (32).

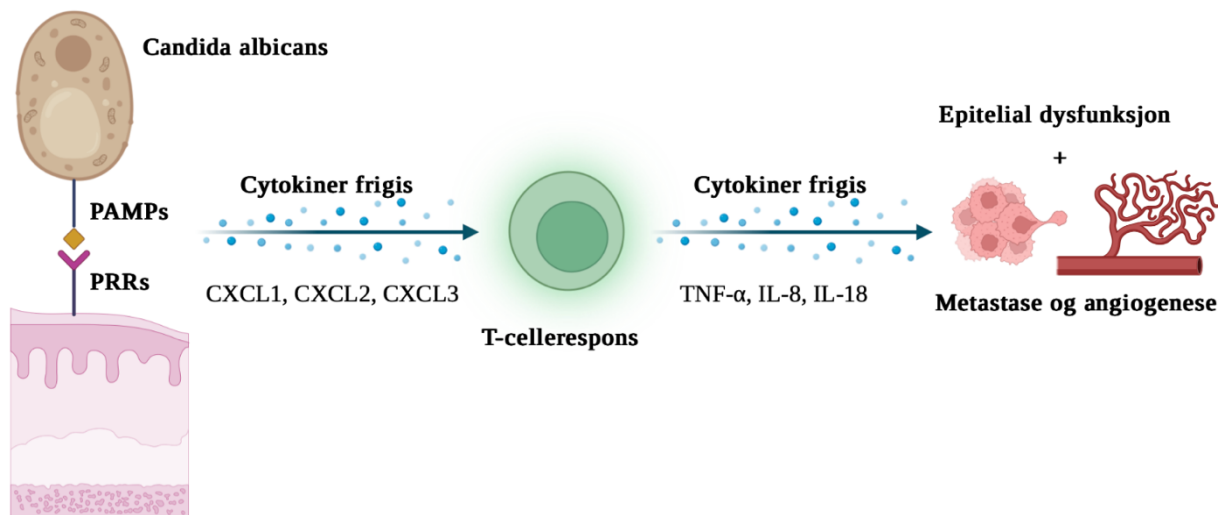
En annen studie fra India så på sekretet aspartyl proteinase (Saps), som også er en virulensfaktor knyttet til *C. albicans*. Denne studien fant et signifikant høyere nivå av både antall soppceller og Saps hos pasientgruppen med leukoplaki, og et enda høyere antall hos dem med munnhulekreft. De undersøkte også om det var en forskjell mellom røykere og ikke-

røykere, men fant ingen signifikant forskjell mellom disse gruppene. Resultatene fra denne studien foreslår en korrelasjon mellom Saps og malign utvikling (26).

Bartie et al. sammenlignet *C. albicans* isolert fra normal oral mukosa, kronisk hyperplastisk candidose, ikke-kronisk hyperplastisk candidose og oralt plateepitelkarsinom, og om de hadde ulike invasive karakteristika når de ble overført til friskt epitel. Studien kunne ikke finne at egenskapene kunne relatertes til opphavet etter 24 timers vekst, og konkluderte med at invasjon av *C. albicans* alene ikke var nok til å føre til utvikling av kronisk hyperplastisk candidose (24). Dette understreker derfor at produksjonen av virulensfaktorer kan spille en viktig rolle når det kommer til utvikling av infeksjon med *C. albicans*, og eventuelt videre malign utvikling.

Kan inflammasjon grunnet C. albicans føre til kreftutvikling?

Flere av artiklene påpeker at det er en kjent mekanisme at soppinfeksjoner kan oppstå ved nedregulert immunrespons, men viser også til en rekke funn som kan tyde på at infeksjoner med *C. albicans* kan føre til et langvarig inflammatorisk mikromiljø som bidrar til å øke risikoen for kreftutvikling. Sammenhengen mellom inflammasjon og kreft kan tenkes å bestå av to mekanismer. En ytre mekanisme, der et langvarig inflammatorisk mikromiljø bidrar til å øke risikoen for kreft og fremmer progresjonen, og en iboende mekanisme, der ervervede genetiske endringer som aktivering av onkogenet utløser tumorutvikling. I første møte med *C. albicans* vil epitelcellenes mønstergjenkjenningsreseptorer (PRRs) gjenkjenne patogenassosierte molekulære mønstre (PAMPs) og dermed føre til en inflammatorisk respons. Flere cytokiner er involvert i denne responsen, noen av disse, som CXCL1, CXCL2 og CXCL3, er svært nært beslektet med tumorgenese og angiogenese ved kreft. *C. albicans* rolle i tumoradhesjon og metastase har blitt knyttet til TNF- α (tumornekrosefaktor alfa, proinflammatorisk cytokin), og de proinflammatoriske interleukinene IL-8 og IL-18 (25, 28). Slike proinflammatoriske cytokiner vil føre til epitelial dysfunksjon, og er sentrale for immunrelaterte mekanismer ved kreftutvikling (33). Infeksjon av *C. albicans*, vil også føre til en aktivering av Th17-celler, og flere cytokiner fra Th17-familien kan fremme angiogenese, tumorforekomst og -vekst (28) (se Figur 1). I tillegg har det blitt funnet at COX-2 (cyclooxygenase-2) er overuttrykt ved kronisk inflammasjon, og er til stede i stor grad i orale kreftlesjoner og precancerøse lesjoner (25). Disse funnene tyder på at kroniske inflammasjon generelt, men også inflammasjon som følge av *C. albicans*, kan stimulere til malign utvikling.



Figur 1: Binding mellom PAMPs på *C. albicans* og PRRs på celleoverflaten fører til frigjøring av flere cytokiner, blant annet CXCL1, CXCL2 og CXCL3, som stimulerer T-cellerespons. Dette fører til frigivelse av cytokinene TNF- α , IL-8 og IL-18. Sammen vil cytokinene kunne føre til blant annet epitelial dysfunksjon, metastase og angiogenese. Figuren er laget med nettsiden biorender.com.

Derimot fant Wenghoefer et al. ikke økt uttrykk av COX-2 eller proinflammatoriske cytokiner, da de undersøkte biopsier fra leukoplaki. De konkluderte derfor med at kronisk inflammasjon ikke var involvert i patogenesen til leukoplaki. I denne studien ekskluderte de derimot ikke-homogene leukoplakier, som har en høyere risiko for malign utvikling enn de homogene (25). Her kan en tenke seg at dette kan ha hatt en innvirkning på disse motstridende resultatene.

Oversiktsartikkelen skrevet av Bakri et al. foreslår to ulike mekanismer for hvordan *C. albicans* kan invadere keratinocytene i det orale epitelet. En mekanisme innebærer sekresjon av aspargin-proteaser, som kan ødelegge komponenter i epitelcellenes overflate, og dermed tillate penetrasjon av hyfer mellom eller inn i epitelcellene. Den andre mekanismen er induksjon av epitelcelle-endocytose, ved at *C. albicans* stimulerer keratinocytter til å produsere pseudopod-liknende strukturer, som omringer soppen og drar denne inn i cellene. E-cadherin som er viktig for adhesjon av keratinocytter blir også påvirket i denne prosessen. Disse funnene indikerer at *C. albicans* har evne til å invadere vevet, men også at den har evne til å forsterke invasjon av genetisk endrede epitelceller, ved å først redusere binding mellom keratinocytter, og deretter gjøre det lettere for soppfyfene å infiltrere vevet. Det er videre vist at evne til infiltrasjon kan avhenge av hvilken type keratinocytter som er tilstede, noe som kan indikere at noen typer epitel er mer utsatt for soppinfiltrasjon enn andre (25).

Man ser at plateepitelkarsinom forekommer hyppigere i deler av munnhulen med tynnere og ikke-keratinisert mukosa, som munnulvet, lateralt på tungen og i den bløte gane, mens soppinfeksjoner typisk oppstår dorsalt på tungen og i bukkale mukosa. De stedene hvor det er mest typisk å ha kreft og soppinfeksjon er altså deler av ikke-keratinisert mukosa. Dette kan tyde på at keratinocytene i ikke-keratinisert mukosa lar seg lettere infiltrere av *C. albicans*. Likevel kan det virke motstridene at de typiske lokalisasjonene for soppinfeksjon ikke samsvarer med de typiske lokalisasjonene for plateepitelkarsinom i munnhulen. Dette kan tyde på at kroniske soppinfeksjoner ikke nødvendigvis spiller en rolle i utvikling av plateepitelkarsinom i alle deler av munnhulen.

Forekomst av C. albicans i orale leukoplakier

Flere studier har diskutert sammenhengen mellom *C. albicans* og utvikling av leukoplaki, og det er vist at leukoplaki med *C. albicans*-infeksjon har høyere rate av malign utvikling enn ikke-infisert leukoplaki (25). I en tverrsnittstudie gjort av Dilhari et.al publisert i 2016 ble det forsøkt å bestemme andelen, kjente risikofaktorer og etiologi for uspesifikk candidainfeksjon i leukoplaki-lesjoner blant pasienter med oral leukoplaki. De fant at av totalt 80 pasienter med oral leukoplaki hadde 47,5 % (38/80) candidainfeksjon. Studien viste videre at røyking og betelnøtt-tygging hadde signifikant sammenheng med candidainfeksjon i leukoplaki, mens sammenhengen med alkohol alene ikke var signifikant. De fant også at faktorene som munnhulekreft, bruk av proteser, tungelesjoner, munnhygiene, medisiner som blant annet steroider og immunosupprimerte tilstander som diabetes mellitus, ikke hadde noen signifikant assosiasjon med candida i leukoplakiene (29). Disse funnene kan gi mistanke om at soppinfeksjoner i orale leukoplakier i mindre grad er avhengig av dårligere immunforsvar, og at det er andre faktorer ved leukoplakier som gjør at en oftere ser sopp her. Deriblant kan en tenke seg at orale leukoplakier vil ha en overflatestruktur som gjør det lettere for sopp å adherere til disse lesjonene, enn ellers i munnhulen.

I en oversiktsartikkel skrevet av Ramirez-Garcia et.al, publisert i 2014, nevner de at *C. albicans*-stammer isolert fra pasienter med oral leukoplaki produserer mer kreftfremkallende acetaldehyd fra etanol enn andre potensielt maligne slimhinnelidelser (28). Blant de biomolekylære mekanismene Di Cosola et.al nevner, har en av disse mekanismene blant annet vist at candida generelt kan påvirke ondartet transformasjon i orale leukoplakier, og det ser i tillegg ut til at sur aspartylproteinase, som er en antatt virulensfaktor ved *C. albicans*, er til stede i større grad i orale lesjoner som leukoplakier (33).

Viktighet av behandling av soppinfeksjoner

Dersom en ikke kan si sikkert at soppinfeksjon kan føre til malign utvikling, kan man stille seg spørsmålet om hvor viktig behandling av soppinfeksjoner vil være. Soppinfeksjoner kan være vanskelige å oppdage, og mange går nok rundt med udiagnostiserte orale soppinfeksjoner.

Cawson fant at 6 av 10 vevsbiopsier som initialt ble diagnostisert med uspesifikk kronisk candidainfeksjon utviklet seg til munnhulekreft, i tillegg rapporterte Eyre og Nally at 2 av 3 tilfeller med uspesifikk kronisk candidainfeksjon utviklet seg malignt. Her ble det også rapportert at noen av de kroniske candidalesjonene forsvant etter behandling med antimykotika (25). Dette underbygger viktigheten av å behandle orale soppinfeksjoner med candida.

Barrett et al. fant i sin studie fra 1998 at det er en signifikant assosiasjon mellom histopatologisk diagnostisert soppinfeksjon og epitelial dysplasi. De anbefalte derfor at PAS-farging blir gjennomført i alle tilfeller av epitelial dysplasi, og at behandling med antimykotika bør vurderes ved dysplastiske forandringer (22). Lamey et al. rapporterte også om et tilfelle av kronisk epitelial dysplasi som bedret seg etter 11 dager med systemisk behandling med antimykotika (triazole) (25). Antimykotika vil potensielt kunne stanse utviklingen fra inflammet epitel til dysplastisk utvikling, men det er usikkert om det også kan ha en positiv effekt for lesjoner hvor det allerede har oppstått dysplastiske forandringer.

Prosedyrer for diagnostisering og behandling av soppinfeksjoner

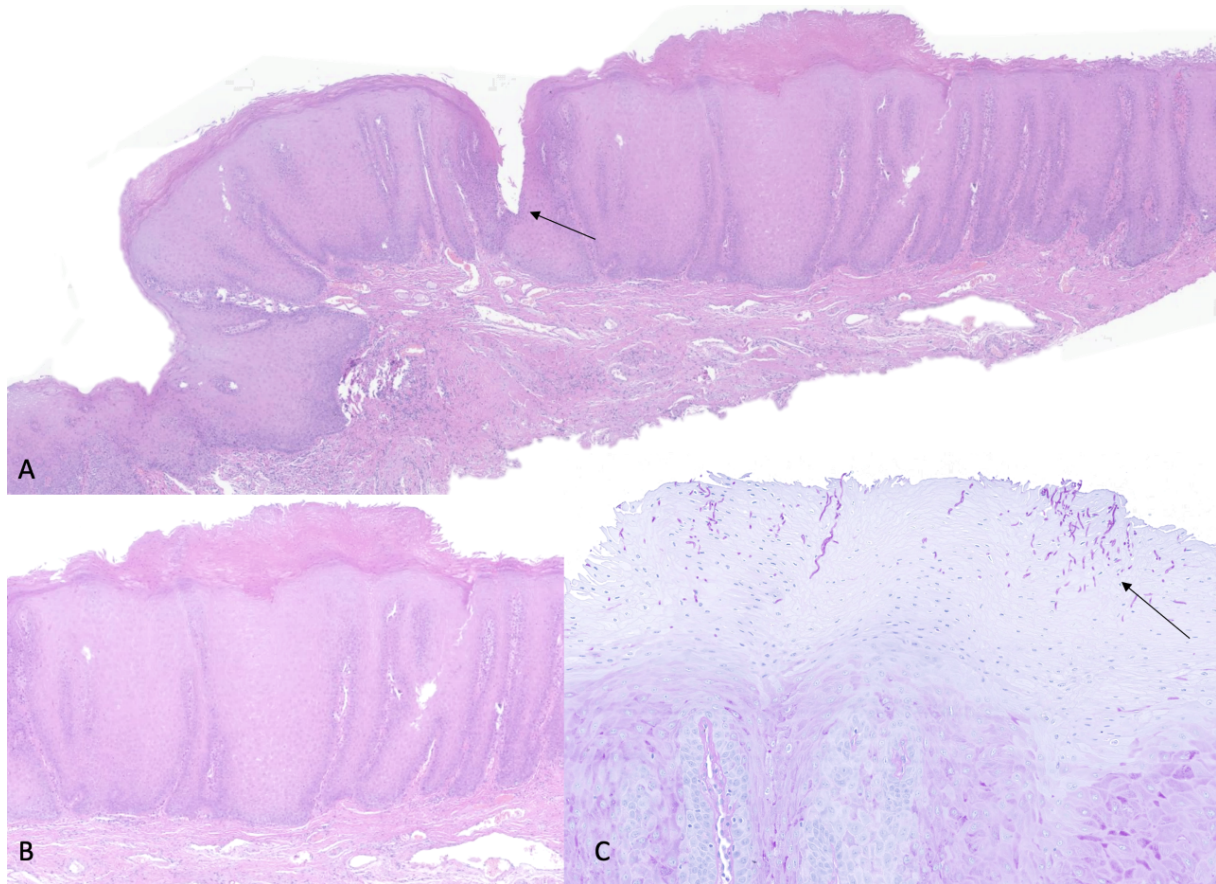
Ved Institutt for klinisk odontologi, Universitetet i Bergen, settes diagnosen soppinfeksjon basert på kliniske funn og pasientens subjektive symptomer. Som regel vil det da igangsettes profylaktiske tiltak, som kostholdsrådgivning, renhold av eventuelle proteser og forbedring av den orale hygien. Dette vil ha god effekt hos de fleste pasienter, og mellom 80-90% blir friske gjennom slike tiltak. Etter igangsetting av disse tiltakene vil pasientene kontrolleres etter 14 dager. Ved manglende bedring vil det nå vurderes behov for lokal eller systemisk medikamentell behandling. Valg av medikamentell behandling vil vurderes i det enkelte kasus, basert på en rekke ulike faktorer, blant annet av infeksjonens utbredelse, pasientens compliance, bruk av orale proteser og pasientens generelle helsetilstand. Skylling med Mycostatin mikstur 4 ganger daglig i 6 uker vil ha god effekt, men krever god compliance hos

pasienten. Dette gjør at dette ikke vil være aktuelt hos alle. Cecilie Gjerde, førsteamanuensis ved Institutt for klinisk odontologi, Universitetet i Bergen, har god klinisk erfaring med lokalbehandling med Daktar 2% krem, hos pasienter med candida-assosiert protesestomatitt. Denne smøres på slimhinnene og på innsiden av protesen en gang daglig i en uke. Hun har observert at dette gir bedring hos de fleste pasienter. Denne kremen har derimot vond smak, og applisering gjøres derfor på nattetid. Denne behandlingsmetoden vil derimot kun være aktuell hos protesebærere, fordi kremen ellers vil skylles vekk av saliva. Behandling av soppinfeksjoner med Daktar 2% krever i mindre compliance hos pasienten.

Hos noen pasienter vil det være aktuelt med systemisk behandling, i form av en 14 dagers tablettkur med 150mg Diflucan pr dag. Dette kan være aktuelt spesielt ved pasienter med særlig nedsatt immunforsvar eller ved særlig dype soppinfeksjoner. Disse medikamentene kan gi en rekke bivirkninger, samt at de er svært kostbare. Derfor brukes ikke dette som rutinebehandling.

Ved usikker diagnose vil det være aktuelt å ta en avstrykprøve for å bekrefte soppinfeksjon. Ved hvitlige, ikke-avskrapbare lesjoner hvor en er usikker på diagnosen eller har en mistanke om tilstedeværelse av sopp bes det om PAS-farging ved innsending av biopsi. I andre tilfeller vil patolog gjennomføre PAS-farging ut ifra histologiske funn i prøven, uten at kliniker på forhånd har bedt om dette. Dette kan typisk være ved opprevet og fortykket keratin i overflateepitelet eller ved tilstedeværelse av nøytrofile granulocytter i keratinlaget.

I kasuset vi har gjennomgått har kliniker hatt mistanke om tilstedeværelse av sopp og på bakgrunn av typiske histologiske trekk, har oralpatologen valgt å PAS-farge snittet for å bekrefte diagnosen. Biopsien er hentet fra en kvinne i 80-årene som hadde en 5x6 mm eksofytisk velavgrenset utvekst på laterale del av tungeranden. Pasienten var protesebærer, men forandringen syntes ikke å ha noen tydelig sammenheng med dette. I det mikroskopiske bildet fra vevssnittet (se figur 2) kan man se tydelig overgang mellom det normale og forandrede tungeepitelet. Forandringen har en uregelmessig overflate med opprevet keratinlag, og med grupper av nøytrofile granulocytter i keratinlaget. Forandringen er videre karakterisert av parakeratinisert fortykket flerlaget plateepitel, med forlengede og brede epiteltapper. I bindevevet ses liten grad av betennelsesceller sammenlignet med hva en vanligvis forventer ved en soppinfeksjon. Det PAS-fargede snittet bekrefter mistenkt diagnose, og viser tydelig innvekst av soppmyser.



Figur 1: Plateepitelhyperplasi og soppinfeksjon – Hyperplastisk candidose (A) Oversiktsbilde. Til venstre i bildet sees overgang fra normalt til forandret epitel. Breddaset utvekst med flerlaget parakeratinisert plateepitel. Liten grad av betennelsesceller i underliggende bindevev. Dilaterte blodkar kan observeres. Pil peker mot innbuktning, ingen ulcerasjon. Mulig artefakt. (B) Tykt parakeratinisert plateepitel med stedvis opprevet keratin på overflaten. Forlengende og brede epiteltapper. Uregelmessig overflate og områder med nøytrofile granulocytter gir mistanke om tilstedeværelse av sopp. (C) PAS-farget snitt. Sopphyfer hovedsakelig i de øvre deler av det parakeratotiske hornlaget (Bildet er tatt fra diagnostisk scannet vevssnitt lånt fra arkiv Avdeling for patologi)

Oppsummering av de viktigste funnene

Vi har samlet oppgavens viktigste funn punktvis under:

HOVEDFUNN

- Flere studier har funnet høyere insidens av kreft hos personer som tidligere er diagnostisert med candidainfeksjoner (27, 31).
- Noen studier har funnet positiv korrelasjon mellom tilstedeværelse av sopp og grad av epitelial dysplasi, og at candidainfeksjon muligens vil ha evne til å promotere dysplastisk utvikling i epitel (23, 25, 34).
- *C. albicans* kan utnytte alkohol, tobakksrøyk og glukose i plakk til å danne det karsinogene biproduktet acetaldehyd som kan føre til mutasjoner og malign utvikling (25, 28, 33, 35).
- *C. albicans* kan produsere og frigjøre nitrosaminer, som kan alene eller sammen med andre kjemiske stoffer trigge malign utvikling (25, 29-31, 33, 35).
- Ved inflammasjon vil det skilles ut flere cytokiner som både vil stimulere til T-cellerreaksjon og kan promotere til epitelial dysfunksjon, metastase og angiogenese. Kronisk inflammasjon viser også høye nivå av COX-2 som i stor grad er tilstede i orale kreftlesjoner og potensielt maligne lesjoner (25, 28, 33).
- For å unngå at pasienter går rundt med ubehandlede soppinfeksjoner er det viktig å undersøke slimhinner regelmessig og grundig, samt PAS-farge biopsier som sendes til histopatologisk undersøkelse.
- Fordi *C. albicans* muligens kan være en risikofaktor for utvikling av plateepitelkarsinom, vil tidlig behandling være viktig. Dette i form av å eliminere lokale faktorer som stort inntak av karbohydrater og forbedre renhold av proteser og i munnhulen generelt. Dersom dette ikke har effekt i løpet av to uker, vil kroniske candidainfeksjoner kunne forsvinne ved bruk av antimykotika.

KONKLUSJON

C. albicans kan produsere acetaldehyd, nitrosaminer og føre til inflammasjon. Disse egenskapene er studert nøye, og flere studier finner at disse egenskapene kan indusere utvikling av kreft. Funn kan indikere at lokaliseringen av soppinfeksjon vil ha betydning for om den vil kunne påvirke malign utvikling eller ikke, og potensielt at soppinfeksjoner i større grad vil kunne forsterke risikoen i allerede oppståtte områder med dysplasi, heller enn å være en årsaksfaktor til utvikling av malignitet. Det er på den andre siden diskutert at overflatestrukturen til ulike slimhinnelesjoner kan gjøre det lettere for soppen å vokse, og det kan derfor indikere at soppen ikke er årsak til malign utvikling, men heller er til stede på grunn av den endrede overflatestrukturen.

På grunn av usikkerheten rundt dette, med flere studier som antar at *C. albicans* kan være en risikofaktor, bør en ta forhåndsregler og behandle alle soppinfeksjoner i munnhulen. Når soppen finnes sammen med andre risikofaktorer som for eksempel immunosuppresjon, røyking og/alkohol, kan betydning av behandling spille en enda større rolle. Det vil være viktig at patologen kontrollerer overflaten nøye og ser etter granulocytter eller et opprevet

epitel, som kan indikere soppinfeksjon, og dermed sørger for at det testes for sopp, fortrinnsvis ved PAS-farging. Dermed kan de fleste soppinfeksjoner bli behandlet, også i de tilfellene hvor det ikke er mistenkt.

I mange tilfeller vil potensielt maligne forandringer og tidlige kreftlesjoner oppstå uten symptomer, og vi vil derfor poengtere viktigheten av at det gjøres jevnlige og presise undersøkelser av slimhinnene, spesielt hos pasienter hvor flere risikofaktorer er oppfylt. Utførelse av slimhinnekontroller vil være av stor betydning for å oppdage kreftlesjoner i tidlig stadium.

REFERANSER

1. N. Nguyen FA. Oropharyngeal cancer BMJ Best Practice 2020 [updated 03.09.2020; cited 2022 09.09]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1114?q=Oropharyngeal%20cancer&c=suggested>.
2. Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(9):11884-94.
3. Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin*. 2002;52(4):195-215.
4. Werning JW. *Oral Cancer: diagnosis, Management, and Rehabilitation* New York: Thieme Medical Publishers, Inc.; 2007. 354 p.
5. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan R. *Oral Pathology: clinical Pathologic Correlations* 7th ed. Missouri: Elsevier 2017. 402 p.
6. Sciubba J. Oral leukoplakia BMJ Best Practice 2020 [updated 11.03.2020; cited 2022 10.09]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/621?q=Oral%20leukoplakia&c=suggested>.
7. Shafer WG, Waldron CA. Erythroplakia of the oral cavity. *Cancer*. 1975;36(3):1021-8.
8. Cancer Registry of Norway. *Cancer in Norway 2021 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway* Oslo: Cancer Registry of Norway; 2022. 114 p.
9. Rosen RD, Sapro A. *TNM Classification*. StatPearls. Treasure Island (FL)2022.
10. Bagg J, MacFarlane TW, Proxton IR, Smith AJ, Bagg S. *Essentials of Microbiology for Dental Students*. 2 ed. Oxford: Oxford University Press; 2006. 317 p.
11. Fernandez-Garcia OA, Cuellar-Rodriguez JM. Immunology of Fungal Infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35(2):373-88.
12. Lamont RJ, Burne RAB, Lantz MS, Leblanc DJ. *Oral Microbiology and Immunology*. 1 ed. Washington D.C.: ASM Press Washington, D.C.; 2006. 458 p.
13. Sun S, Hoy MJ, Heitman J. Fungal pathogens. *Curr Biol*. 2020;30(19):R1163-R9.
14. Kohler JR, Casadevall A, Perfect J. The spectrum of fungi that infects humans. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;5(1):a019273.
15. Gow NA, Netea MG. Medical mycology and fungal immunology: new research perspectives addressing a major world health challenge. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2016;371(1709).
16. Øilo M, Bakken V. Biofilmdannelse på orale proteser. *Den norske tannlegeforenings Tidende*. 2012;122(5):346-51.
17. Millsop JW, Fazel N. Oral candidiasis. *Clin Dermatol*. 2016;34(4):487-94.
18. Hellstein JW, Marek CL. Candidiasis: Red and White Manifestations in the Oral Cavity. *Head Neck Pathol*. 2019;13(1):25-32.
19. Guarner J, Brandt ME. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24(2):247-80.
20. legemiddelhanboka.no. T11.4.11 Orale soppinfeksjoner [Internett]: Norsk legemiddelhåndbok; 2022 [updated 13.02.201711.10.22]. Available from: https://www.legemiddelhandboka.no/T11.4.11/Orale_soppinfeksjoner.
21. Krogh P, Hald B, Holmstrup P. Possible mycological etiology of oral mucosal cancer: catalytic potential of infecting *Candida albicans* and other yeasts in production of N-nitrosobenzylmethylamine. *Carcinogenesis*. 1987;8(10):1543-8.
22. Barrett AW, Kingsmill VJ, Speight PM. The frequency of fungal infection in biopsies of oral mucosal lesions. *Oral Dis*. 1998;4(1):26-31.
23. McCullough M, Jaber M, Barrett AW, Bain L, Speight PM, Porter SR. Oral yeast carriage correlates with presence of oral epithelial dysplasia. *Oral Oncol*. 2002;38(4):391-3.
24. Bartie KL, Williams DW, Wilson MJ, Potts AJ, Lewis MA. Differential invasion of *Candida albicans* isolates in an in vitro model of oral candidosis. *Oral Microbiol Immunol*. 2004;19(5):293-6.
25. Mohd Bakri M, Mohd Hussaini H, Rachel Holmes A, David Cannon R, Mary Rich A. Revisiting the association between candidal infection and carcinoma, particularly oral squamous cell carcinoma.

J Oral Microbiol [Internet]. 2010 Dec 21 PMC3084579]; 2. Available from:

<https://doi.org/10.3402%2Fjom.v2i0.5780>.

26. Rehani S, Rao NN, Rao A, Carnelio S, Ramakrishnaiah SH, Prakash PY. Spectrophotometric analysis of the expression of secreted aspartyl proteinases from *Candida* in leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *J Oral Sci.* 2011;53(4):421-5.
27. Norgaard M, Thomsen RW, Farkas DK, Mogensen MF, Sorensen HT. *Candida* infection and cancer risk: a Danish nationwide cohort study. *Eur J Intern Med.* 2013;24(5):451-5.
28. Ramirez-Garcia A, Rementeria A, Aguirre-Urizar JM, Moragues MD, Antoran A, Pellon A, et al. *Candida albicans* and cancer: Can this yeast induce cancer development or progression? *Crit Rev Microbiol.* 2016;42(2):181-93.
29. Dilhari A, Weerasekera MM, Siriwardhana A, Maheshika O, Gunasekara C, Karunathilaka S, et al. *Candida* infection in oral leukoplakia: an unperceived public health problem. *Acta Odontol Scand.* 2016;74(7):565-9.
30. Alnuaimi AD, Ramdzan AN, Wiesenfeld D, O'Brien-Simpson NM, Kolev SD, Reynolds EC, et al. *Candida* virulence and ethanol-derived acetaldehyde production in oral cancer and non-cancer subjects. *Oral Dis.* 2016;22(8):805-14.
31. Chung LM, Liang JA, Lin CL, Sun LM, Kao CH. Cancer risk in patients with candidiasis: a nationwide population-based cohort study. *Oncotarget.* 2017;8(38):63562-73.
32. Castillo GDV, Blanc SL, Sotomayor CE, Azcurra AI. Study of virulence factor of *Candida* species in oral lesions and its association with potentially malignant and malignant lesions. *Arch Oral Biol.* 2018;91:35-41.
33. Di Cosola M, Cazzolla AP, Charitos IA, Ballini A, Inchingolo F, Santacroce L. *Candida albicans* and Oral Carcinogenesis. A Brief Review. *J Fungi (Basel)* [Internet]. 2021 Jun 12 [cited The authors declare no conflict of interest. PMC8231483]; 7(6). Available from: <https://doi.org/10.3390%2Fjof7060476>.
34. Vadovics M, Ho J, Igaz N, Alfoldi R, Rakk D, Veres E, et al. *Candida albicans* Enhances the Progression of Oral Squamous Cell Carcinoma In Vitro and In Vivo. *mBio.* 2022:e0314421.
35. Theofilou VI, Alfaifi A, Montelongo-Jauregui D, Pettas E, Georgaki M, Nikitakis NG, et al. The oral mycobiome: Oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2022;51(5):413-20.