
Biopsi i odontologisk praksis

HANNA STØMME KOPPANG OG PÅL BARKVOLL

Enhver tannlege føler et selvsagt ansvar for en pasients tenner og periodontium. Vi har imidlertid også et uomtvistelig ansvar med hensyn til erkjennelse og diagnostikk av patologiske tilstander i munnhulen forøvrig og i tilgrensende områder, og tannlegen kan muligens være den første som oppdager slike forandringer.

Ønskemålet i enhver behandlingssituasjon er naturligvis å kunne stille så nøyaktig diagnose som mulig for å kunne instituere kausal terapi. I tillegg til kliniske/radiologiske undersøkelser kan man her være avhengig av laboratorieprøver, f.eks. biopsi.

Foruten å være til verdifull hjelp i primærdiagnostikken og dermed en oppmuntring til selvstendig arbeid og egne avgjørelser, vil prøveresultatene gi verdifull informasjon å bringe videre der det er nødvendig å henvise pasienten til spesialist. Men også i mer hverdagslige situasjoner, der man med rimelighet mener å kunne stille diagnosen på grunnlag av egne undersøkelser og klinisk erfaring, står man diagnostisk og terapeutisk langt sterkere når man supplerer sine undersøkelser med en biopsi¹.

Da biopsi i munnhulen dessuten er en meget enkel prosedyre i de aller fleste tilfeller, bør dette viktige diagnostiske hjelpemiddel finne sin naturlige plass innenfor den praktiserende tannleges arbeidsområde. Det er også grunn til å avdramatisere mange tannlegers og ikke minst pasienters syn på biopsi som en cancerprøve^{2,3}.

Biopsi har nok ganske begrenset anvendelse i almenodontologisk praksis. Dette kan skyldes ubegrunnet engstelse for at patologen skal synes prøven er unødvendig. Men ingen biopsi er uinteressant for en patolog⁴. Av større betydning er kanskje usik-

kerhet med hensyn til indikasjonsområde, praktiske vanskeligheter med selve inngrepet sammen med usikkerhet vedrørende forsendelse av prøven^{2,3}. Det kan derfor være av interesse å gi en redegjørelse for disse forhold.

Hva er biopsi?

Biopsi (gresk: bios = liv, opsis = syn) er en diagnostisk metode hvor vev eller celled materiale fjernes fra den levende organisme for mikroskopisk undersøkelse og vurdering. Biopsi betegner også selve vevsprøven.

Indikasjoner

Biopsi er indisert ved enhver patologisk tilstand uten helt karakteristisk og overbevisende klinisk bilde, og for å confirmere eller avkrefte en klinisk diagnose. Den er viktig i utredningen av neoplastiske, så vel som ved en rekke oralmedisinske lidelser. Eksempelvis kan nevnes:

1. *Hvitlige forandringer som ikke lar seg skrape bort* f.eks. *leukoplaki, lichen planus eller lichenoid reaksjon*. Leukoplaki er som kjent en prekankrøs forandring, og spesielt erosiv lichen planus/lichenoid reaksjon kan histologisk vise seg å være en plateepiteldysplasi. Selv om det kliniske bilde gir en indikasjon om vevsforandringens natur, kan man i et gitt tilfelle aldri være sikker før en patologisk-anatomisk undersøkelse er foretatt.
2. *Ulcerasjoner av mer enn to ukers varighet* etter at man har søkt å korrigere lokale forhold så som skarpe tannkanter, dårlig tilpassede proteser etc., er et absolutt indikasjonsområde for biopsi. Ofte dreier det seg her om maligne prosesser eller fremmedlegemeinduserte forandringer.

3. *Mistanke om malignitet* er en absolutt indikasjon for biopsi. Ved sterk mistanke kan det være mest formålstjenlig at pasienten henvises for biopsi til den institusjon som skal utføre en eventuell videre behandling. Utilstrekkelig excisjon av en malignitetssuspekt tumor vil kunne vanskeliggjøre en etterfølgende klinisk vurdering av forandringen og indikasjonen for eventuell reoperasjon^{1,2}. Ved mindre suspekter forandringer kan den praktiserende tannlege være den rette til å foreta inngrepet.
4. *Intraossøse forandringer* som ikke med sikkerhet kan identifiseres klinisk/radiologisk, herunder periapikale forandringer, som antatte granulomer, inflammatoriske og utviklingsbetingete cyster, samt svulster (neoplasmer).
5. *Persisterende slimhinneoppdrivninger*, synlige eller palpable, med endret farge, ulcererte, eller under relativt normal overflate.
6. *Enhver tilstand som ikke responderer på adekvat terapi* innen et svært begrenset tidsrom.
7. *Orale manifestasjoner av system sykdommer* så som hematologiske og dermatologiske lidelser. Det er viktig her å erkjenne at mange slike tilstander primært manifesterer seg i munnhulen, og tannlegen, som relativt hyppig ser pasienten, kan være den som først stiller diagnosen. Ved slimhinneforandringer er det vesentlig å undersøke også med hensyn på hudmanifestasjoner, og man bør ha in mente at en terapiresistent gingival forandring kan bero på et leukemisk infiltrat eller lymfom³.
8. *Ideelt bør alt vev som fjernes kirurgisk*, undersøkes histologisk, men dette kan by på praktiske vanskeligheter ved mange laboratorier. I tilfeller hvor sykdomsforløp eller preoperative funn er atypiske, er kravet om innsendelse av prøver ufravikelig².

Kontraindikasjoner og komplikasjoner

1. Det foreligger en potensiell fare for *spredning av malign tumor* ved biopsitaging, idet man, spesielt ved dypere liggende tilstander, kan forårsake utsed av tumorceller som følge av postoperativ trykkøkning. Tumorceller kan og spres hematogent gjennom overskårne årer og også implanteres i ulcerasjoner. Faremomentet er imidlertid formodentlig svært lite. En absolutt unntagelse danner her pigmenterte svulster, som malignt melanom⁵. Ved melanom-mistanke må pasienten henvises til sykehus³.
2. Sekundær *infeksjon* kan som regel lett beherskes med antibiotikumterapi. Økt infeksjonsfare foreligger hos pasienter som tidligere har hatt bakteriell endocardit, pasienter med enkelte medfødte hjertefeil og med implantater i hjertet. Disse kan måtte gis antibiotikumprofylakse. Det samme kan gjelde for pasienter med hormonelt betingede sykdommer, som diabetes mellitus og binyrebarkdysfunksjon⁶, og pasienter under immunsuppressiv terapi.
3. *Blødning* ved biopsi kan som regel ukomplisert stoppes ved kompresjon, men man må observere den voldsomme under tiden fatale blødning som kan oppstå ved biopsi av spesielt intraosseøse hemangiomer. Hos pasienter som lider av hemorrhagiske diateser, anemi eller leukemi, eller som er under antikoagulasjonsbehandling, må biopsi ikke foretas før etter samråd med pasientens lege^{2,3,6}.
4. Man bør være særlig varsom dersom det dreier seg om *nekrotiske sår* i munnslimhinnen. En grundig anamnese er en forutsetning i disse tilfeller. Har pasienten følt seg sliten og utilpass den senere tid, bør man foreta en undersøkelse av blodbildet før man foretar en biopsi. Aktuelle prøver er Hb, SR, leukocytt-antall, differensiantelling/oversiktsmikroskopi og CRP¹. Her vil man kunne få svar på om pasientens blodbilde er normalt og om pasienten vil reagere adekvat på et operativt inngrep. Pasienter med enkelte *maligne blodsykdommer*

(så som akutte leukemier) vil kunne ha orale manifestasjoner med ulcerasjoner av nekrotisk karakter. Et operativt inngrep hos slike pasienter vil kunne gi dramatisk og utilsiktet nekrose i det aktuelle området som følge av manglende inflammasjonsvar på det operative inngrepet⁷.

5. *Bestrålt vev* har liten regenerasjonsevne og må ikke gjøres til gjenstand for biopsi, med mindre stråledosen har vært mindre enn 50 Gr^{3,6}.

Krav til biopsien

Biopsien må være representativ. Ideelt sett inneholder den både klinisk patologisk forandret og klinisk normalt vev.

For at man skal kunne vurdere vevsarkitekturen, er en viss størrelse nødvendig. En slimhinnebiopsi bør ha en overflatestørrelse som muliggjør deling i minst to biter, og en viss dybde, minst 0,5 cm, for at man skal kunne vurdere forholdet mellom epitel og bindevev og også bindevevet på en tilfredsstillende måte. Biopsien må tas med forsiktighet, og ikke kvestes.

Biopsityper

Tradisjonelt skilles mellom eksisjonsbiopsi og incisjonsbiopsi. Mindre kjent er aspirasjonsbiopsi og punksjonsbiopsi. Avskrap for cytologisk undersøkelse f.eks. med hensyn på candidiasis, kan også betraktes som en biopsitype².

1. *Eksisjonsbiopsien* er terapeutisk idet hele det forandrede område fjernes. Den benyttes mest i tilfeller hvor vevsforandringen er opptil ca 1 cm² i diameter og lokalisert til en ikke-kritisk region.
2. *Incisjonsbiopsi* benyttes ved forandringer over 1 cm² diameter eller beliggende i en vanskelig region og tas ved å skjære et

kileformet utsnitt fra friskt og inn i patologisk forandret vev. Ved særskilt store forskjelligartede forandringer tas utsnitt fra forskjellige områder og merkes på forsvarlig måte, eller fremsendes på separate, merkete glass (se nedenfor).

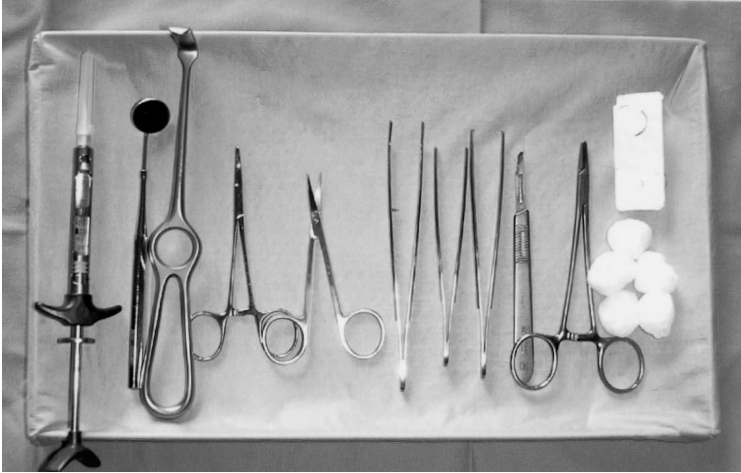
3. *Aspirasjonsbiopsi* kan benyttes ved uthenting av mistenkt cystevæske eller blod ved intraossøse hemangiomer.
4. Vev fra dyptliggende forandringer så som i store spyttkjertler, lymfeknuter eller intraossøst kan tas ut ved *punksjon* eller *stansing* med et hulinstrument. Punksjonsbiopsier er svært små og gir økt risiko for å få et ikke-representativt materiale. I løst vev, som i kinn-, leppe- og sublingual slimhinne, vil punksjon gjerne medføre distorsjon av vevet og artefakter som vanskeliggjør vurderingen.

Biopsiinstrumentariet

Instrumentariet omfatter skalpellholder med engangsblad, speil, sårhake, kirurgisk pinsett ca. 14-18 cm lengde, med spinkel spiss og tynne haker for uthenting av vevsprøven, anatomisk pinsett, 20 cm, til uttak av sterilt materiale og som instrumentpinsett, kraftig saks for bl.a. stump disseksjon, spiss sutursaks, nåleholder, 18-20 cm lang, nål og suturmateriale samt meisel eller trepaneringsbor for knokkelbiopsi. En pean kan også være hensiktsmessig. Biopsiinstrumentariet oppbevares praktisk i en spesiell steril kassett som alltid er klar til bruk. Sterile gastamponger eller sug må likeledes forefinnes (Figur 1).

Biopsiproedyren

I odontologisk praksis tas de fleste biopsier av bløtvev og spesielt slimhinne. Belegg og lignende fjernes med gastampong fuktet med 1,5% hydrogenperoksyd eller ved munnskylling med 0,2% klorhexidinopløsning.



Figur 1. Et utvalg instrumenter og hjelpemidler til bruk ved munnslimhinnebiopsi. Fra venstre: Karpylesprøyte for lokalanestesi, speil, sårhake, pean (arteriepinsett), liten saks, pinsetter, skalpell med blad, nåleholder, gastamponger og suturnål med tråd.

Ved mistanke om Candidainfeksjon bør man unngå avvasking for å hindre at soppelementene avløses sammen med epitelceller.

Injeksjon av anestetikum direkte i det forandrede område vil forårsake vevspregning som ødelegger for vurderingen. Man benytter derfor infiltrasjons- eller ledningsanestesi. Ved infiltrasjon injiseres væsken gjerne i 2-3 forskjellige depoter i forandringens omgivelser.

Ved slimhinnebiopsi legges et elliptisk snitt slik at biopsien får appelsinbåtform. Vevsstykket frigjøres forsiktig med pinsett og saks eller kniv. Det er her vesentlig å unngå kvesting og manipulering som kan medføre sprenging av celler og cellekjerner og som helt kan ødelegge for undersøkelsen. Det kan være hensiktsmessig å sette for en suturtråd i preparatets ene pol som hjelp under dissekeringen. Preparatet løftes da forsiktig ved hjelp av suturtråden. Bruk av kauter, laser eller elektrotom medfører koagulasjonsartefakter og bør unngås.

Ved mistanke om *spesielle slimhinnesykdommer*, som lichen

planus, lichenoid reaksjon, pemfigus og pemfigoid må biopsi tas fra ikke-ulcerert område for å unngå sekundære forandringer som kan kamuflere det karakteristiske bilde.

Ved *spyttkjertelbiopsi for vurdering med hensyn på Sjøgrens syndrom* legges en incisjon i underleppens slimhinne litt til siden for midtlinjen. Man dissekerer stumt i dybden og henter forsiktig ut minst 4 små spyttkjertler. Slimhinneoverflate skal ikke tas med.

For undersøkelse av *pulpa i ferdigdannede tenner* må man sørge for å unngå autolyse ved enten å skjære av apex eller trepanere til kronepulpa, slik at fikseringsvæsken raskt kan diffundere inn.

Ved mistanke om *Candidainfeksjon* kan det være hensiktsmessig å sende inn slimhinneavskrap som fjernes med spatel, strykes tynt ut på objektglass (kan rekvireres fra patologilaboratorium) og fikseres med dusj av alkoholbasert fiksativ f.eks. isopropylalkohol for cytologiske prøver (forhandles av firmaer innen laboratorieutstyr/kjemikalier).

Klinikerens behandling av biopsien

Biopsien tørres forsiktig av med gastampong og må umiddelbart fikseres. Men før dette kan det være nødvendig med merking av forskjellig områder, f.eks. ved hjelp av suturtråder eller rustfrie knappenåler med forskjelligfarvede hoder. Merkingen bør fremgå av en skisse, og det bør forklares hvorfor merkingen er foretatt. Biopsier fra forskjellige områder fremsendes fortrinnsvis på separate glass, eventuelt på samme glass etter merking.

Svært løst vev, f.eks. ekstirpert pulpa eller slimhinne fra munnhulens bunn, kan med fordel legges ut på et filterpapir for å unngå skrumpning og krølling og vil adherere til papiret også under den påfølgende fiksering.

Fikseringsvæske/forsendelsesmedium

Hensikten med fikseringen er å koagulere proteiner slik at celle- og vevsstrukturen bibeholdes, å hindre autolyse, å hindre bakterievekst samt å bedre vevets fargeegenskaper.

Det beste fikseringsmiddel er 4% vandig formaldehydløsning (frysepunkt -11°C^8), som fremstilles ved å fortynne kommersiell 40% formaldehydløsning (såkalt formalin) til 10% løsning. Seksti-sytti prosent vandig etanol (ethylalkohol) kan også anvendes som fikseringsmiddel men forårsaker betydelig vevskrumpning på grunn av dehydrering, hvorved snittskjæringen vanskeligjøres. Videre interfererer alkoholen med fargereaksjonene slik at preparatene gjerne blir skjoldete³.

Biopsiglasset bør være vidhalset, og mengde fikseringsvæske bør utgjøre ca. 10-20 ganger preparatets volum². For å unngå fryseartefakter om vinteren, kan man anvende en blanding av formalin: etanol: vann i forholdet 1: 3: 6, frysepunkt -15°C^3 . Alternativt kan biopsien fikseres i 4% formaldehydløsning i minst 12 timer ved romtemperatur før forsendelse. Glasset merkes med pasientens navn og fødselsnummer. Først nå bør suturering foretas.

Fysiologisk saltvann og mikrobiologisk forsendelsesmedium hindrer ikke autolyse og må på det sterkeste frarådes som forsendelsesmedium.

Ved mistanke om autoimmun slimhinnesykdom, eksempelvis pemfigoid, pemfigus eller lupus erythematosus, vil det i tillegg til formaldehydfiksert preparat være nødvendig med immunfluorescensundersøkelse av ufiksert biopsi. Denne må fremsendes på iskaldt bufret fysiologisk saltvann eller i spesialmedium, f.eks. Histokon®, Polytransphor buffer® (Polysciences, Eppelheim, Tyskland) eller Michels løsning⁹. Patologilaboratorier gir råd om dette.

Utfylling av rekvisisjonsblankett

Remissen som følger preparatet til patologen, må gi opplysninger om pasientens fulle navn, fødselsdata og trygdekasse. Videre ønskes kort anamnese med symptomer, varighet, forekomst av eventuelle generelle sykdommer, graviditet, hudmanifestasjoner og spesielt medikamentforbruk og røkevaner. Kliniske funn, så som størrelse, form, farge, konsistens og overflate, og eventuelle peroperative funn, beskrives kort. Jo flere differensialdiagnoser som oppgis, desto bedre blir patologens svar.

Ved biopsier fra munnslimhinnen er nøyaktig angivelse av lokalisasjon viktig fordi slimhinnens normalmorfologi er forskjellig i forskjellige områder. Ved leppebiopsier bør lokalisasjon lepperødt eller leppeslimhinne angis.

Relevante radiogrammer eller kliniske bilder legges ved som lån. I tilfelle tidligere behandling, herunder endodontisk terapi, og tidligere biopsi, er det ønskelig at dette oppgis. Videre kan man påføre ønske om henvisning av pasient til sykehus om nødvendig. Man kan også be om spesialundersøkelser så som soppundersøkelse med hensyn på candidiasis, immunhistokjemisk og immunfluorescensundersøkelser. En del patologilaboratorier utfører selv eller formidler undersøkelse av slipesnitt, mikroradiografiske undersøkelser, scanning elektronmikroskopiske undersøkelser med røntgenenergidispensjonsanalyse av fremmedlegemer og DNA-ploidibestemmelse, spesielt for vurdering av prognose ved leukoplakier.

Til slutt påføres tannlegens navn, adresse og telefonnummer.

Forsendelse av preparater, rekvisisjon av glass, remisser m.m.

Preparatglasset emballes på forsvarlig måte, gjerne i stiv plast- eller papphylse, og sendes som brev i konvolutt merket „Patologisk preparat“ direkte til det ønskede laboratorium. Ved frem-

komsten vil preparatet som regel være tilstrekkelig fiksert. Gjelder det hårdvevspreparat, må dekalisering over ca. 1 til 5 dager utføres. Ved bløtvevsbiopsier vil preparatet i optimale tilfeller kunne vurderes dagen etter mottagelse, men ved laboratorier med stort arbeidspress er dette ikke mulig. Ved ønske om hurtig-svar påføres remissen CITO. Da vil biopsien bli prioritert. I tilfelle av malignitet vil mange laboratorier kontakte innsenderen telefonisk så snart diagnosen foreligger og, om ønskelig, være behjelpelig med henvisning av pasienten til sykehus.

Fra de fleste patologilaboratorier kan det rekvireres pakker med biopsiglass med fikseringsvæske, forsendeshylser, remisser og konvolutter påtrykt laboratoriets navn og adresse.

Fra noen laboratorier kan det rekvireres spesialmedium for forsendelse av preparater til immunfluorescensundersøkelse. Laboratoriene svarer forøvrig på spørsmål og gir råd vedrørende biopsi.

Betaling/honorar

De fleste patologilaboratorier har avtaler med trygdekontorene og innkasserer sitt honorar direkte fra dem. I andre tilfeller belastes innsender.

LITTERATUR

- 1 Barkvoll P, Haugen LK, Holter E, Thrane PS. Laboratorieprøver ved oralmedisinsk diagnostikk i tannlegepraksis. *Nor Tannlegeforen Tid* 1988;98: 348-54.
- 2 Philipsen HP. Biopsi – når og hvordan? I: *Odontologi '77*. Hjørting-Hansen E, red. København: Munksgaard, 1977, pp. 67-80.
- 3 Koppang HS. Biopsi i odontologisk praksis – når og hvordan. *Nor Tannlegeforen Tid* 1988;98:426-9.
- 4 Nilsen R. Oral patologisk-anatomisk diagnostikk i Norge. *Nor Tannlegeforen Tid* 1983;93:290-2.

- 5 Eeg Larsen T. Hudbiopsi som diagnostisk hjelpemiddel. T Nor Lægeforen 1971;91:266-9.
- 6 Barkvoll P. Risikopasienter og kontraindikasjoner vedrørende oral-kirurgiske inngrep. Avd. for oral kirurgi og oral medisin, Universitetet i Oslo, 1998, <http://www.odont.uio.no/medisin/risiko.html>.
- 7 Haanes HR, Barkvoll P. Akutt myelogen leukemi; en kasustikk. Nor Tannlegeforen Tid 1988;98:356-7.
- 8 Murphy GF. Biopsy techniques. I: Lever's Histopathology of the Skin. 8th ed. Elder D, ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1995, pp. 3-4.
- 9 Vaughan Jones SA, Palmer I, Bhogal BS, Eady RAJ, Black MM. The use of Michel's transport medium for immunfluorescence and immunoelectron microscopy in autoimmune bullous diseases. J Cutan Pathol 1995;22:365-70.