

ABSTRACT

INTRODUKTION - Tidlig diagnostik af oralt planocellulært karcinom (SCC) er kritisk for patienternes overlevelse. Tandlægens viden om orale maligne sygdomme, potentielt maligne tilstande (præmaligne tilstande) samt risikofaktorer er afgørende for at reducere "doctor's delay", dvs. tidsrummet fra første henvendelse til patienten henvises til udredning. Estimeret erfaringsgrundlag blandt tandlæger er dog beskedent med én mundhulecancer pr. praktiserende tandlæge over 10 år.

FORMÅL - At sammenligne den diagnostiske præcision af SCC mellem henvisende tandlæger og afdelingens specialtandlæger på Kæbekirurgisk Afd., Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg, for at vurdere sammenhængen mellem manglende malignitetsmistanke og mulig indvirkning på "doctor's delay".

MATERIALE OG METODE - 56 konsekutive patienter med SCC henvist fra primærsektoren til sygehuset over en femårs periode. Tandlægenes henvisningsdiagnose blev sammenlignet med specialtandlægenes kliniske fund.

RESULTATER - Tandlægenes diagnostiske præcision var 36 % sammenlignet med specialtandlægenes 93 %. 7 % blev fejldiagnosticeret af begge grupper.

KONKLUSION - Tandlæger og tandplejere bærer et stort ansvar for klinisk diagnostik af mundhulecancer, da de som eneste kliniker regelmæssigt undersøger patienternes mundhule. En sensitivitet på 36 % i denne undersøgelse opfordrer til øget fokus på potentielt maligne tilstande samt de klassiske kliniske karakteristika af oral cancer for at reducere "doctor's delay" og dermed mortaliteten.

EMNEORD Delayed diagnosis | cancer, squamous cell | disease, rare | risk factors | oral pathology



Korrespondanceansvarlig førsteforfatter:
ELISA KIER SWIATECKA
elisa.ingrid.swiatecki@rsyd.dk

Tandlægers og specialtandlægers diagnostiske præcision i forbindelse med orale planocellulære karcinomer

ELISA KIER SWIATECKA, overtandlæge, specialtandlæge i tand-, mund- og kæbekirurgi, Kæbekirurgisk afdeling, Sydvestjysk Sygehus Esbjerg - Syddansk Universitetshospital

KRISTIAN THESBJERG, specialtandlæge i tand-, mund- og kæbekirurgi, Kæbekirurgisk afdeling, Sydvestjysk Sygehus Esbjerg - Syddansk Universitetshospital

ELSE MARIE PINHOLT, professor, dr.odont., specialtandlæge i tand-, mund- og kæbekirurgi, Kæbekirurgisk afdeling, Sydvestjysk Sygehus Esbjerg - Syddansk Universitetshospital og Syddansk Universitet, Institut for Regional Sundhedsforskning, Forskningscenter Syddansk Universitetshospital

JENS JØRGEN THORN, ledende overtandlæge, ph.d., specialtandlæge i tand-, mund- og kæbekirurgi, Kæbekirurgisk afdeling, Sydvestjysk Sygehus Esbjerg - Syddansk Universitetshospital

► Accepteret til publikation den 10. maj 2019

Tandlægebladet 2019;123;xxx-x

Orale maligne sygdomme udgør kun 2 % af alle cancerformer i verden med 354.864 estimerede nye tilfælde i 2018, hvoraf 94 % er planocellulært karcinom (SCC) (1,2). Mortaliteten er til gengæld 50 % på verdensplan, idet antal dødsfald for 2018 er opgjort til 177.384 (1).

En nyere dansk opgørelse over overlevelsen ved mundhulekræft for patienter diagnosticeret i perioden 2011-2015 viser en relativ overlevelse (dvs. hvor døden kun skyldes den konkrete kræftform) efter fem år på 50 % for mænd og 62 % for kvinder (3). En ældre opgørelse på 278 patienter (95 % SCC inkl. histologiske undertyper) fra Aarhus Kommunehospital fra perioden 1971 til 1982 viser en femårs relativ overlevelse på 56 % (4). I Danmark er mortaliteten efter orale maligne sygdomme således stort set uændret de sidste 40 år.

En årsag hertil kan være, at orale planocellulære karcinomer først diagnosticeres i sene stadier (4-6). Da stadietildeling af tumor (I-IV) på diagnosetidspunktet regnes for at være en af de vigtigste prognostiske markører for patientoverlevelsen (jo højere stadie, jo dårligere prognose), har mange forfattere undersøgt, om der er sammenhæng mellem tumorstadium og mulige tidsmæssige "delays" (forsinkelser) i det samlede patientforløb, dvs. fra patienten oplever første symptom til behandlingen starter (7-9). Totalintervallet inddeles i tre kronologiske intervaller: "patient delay", "doctor's delay" (læge / tandlæge) og "system delay" (Faktaboks) (9,10). Der er 1) generel mangel på konsensus i litteraturen mht. definitioner og afgrænsning af de forskellige "delays", 2) retrospektive studier med stor risiko for især patientbias og 3) forskelle i nationale retningslinjer og sundhedssystemer. Derfor er sammenligning af studier, hvoraf mange er af ældre dato, yderst vanskelig. På denne baggrund finder visse studier en ikke entydig sammenhæng (8,9), hvimod andre finder en klar sammenhæng imellem "delays" og en dårlig prognose (7).

I Danmark udgør mundhulekræft 20 % af alle hoved-halskræft-tilfælde (11). I 2016 blev der registreret 422 nye tilfælde af mundhulekræft i Dansk Cancerregister fordelt på tre lokalisationer: læbe (5 %), tunge (35 %) og øvrige mundhule (65 %) (Tabel 1). I forhold til køn dominerer mænd med 68 % af tungecancer og 61 % af cancer i øvrige mundhule, hvilket tillægges et større forbrug af risikofaktorerne tobak og alkohol (4,5,12,13). Læbecancer, som tidligere sås overvejende hos

FAKTABOKS

Eksempler på forsinkelse i cancerudredning

Udredningstiden ved diagnosticering af cancer inddeles i tre overordnede kronologiske tidsintervaller:

- **"Patient delay"**: Tiden fra patienten oplever første symptomer til patienten kontakter lægen/tandlægen.
- **"Doctor's/professional delay"**: Tiden fra patientens første besøg hos egen læge/tandlæge til patienten henvises til yderligere udredning.
- **"System delay"**: Tiden fra henvisningen er sendt, og til patient modtager diagnostisk udredning/behandling.

Tidsintervallerne kaldes for "delays" (forsinkelser) og defineres fra første symptom eller kliniske fund, til behandlingen påbegyndes. Da der ikke er indregnet en udredningstid i forsinkelsen, fremstår definitionen negativt ladet.

Incidensen af oral cancer i Danmark 2016

Cancerregisteret 2016	Nye tilfælde	Mænd	Kvinder
Læber	21 (5 %)	10	11
Tunge	149 (35 %)	101	48
Øvrige mundhule	252 (60 %)	153	99
Total	422 (100 %)	264	158

Tabel 1. Antal nye tilfælde af mundhulekræft fordelt på køn og lokalisation. Fra Cancerregisteret, Sundhedsdatastyrelsen (2016).

Table 1. Number of new cases of oral cancer distributed between sex and location. From Cancerregisteret, Sundhedsdatastyrelsen (2016).

mænd, udgør kun 5 % med en ligelig kønsfordeling, hvilket skyldes færre mænd i erhverv med direkte soleksponering (2).

En vigtig forudsætning for tidlig diagnostik af oral cancer er den diagnostiske erfaring hos henviseren, der i Danmark hovedsageligt repræsenteres af de 4.500 praktiserende tandlæger og 2.000 tandplejere i primærsektoren. En hypotetisk fordeling af de 422 orale cancerer blandt landets 4.500 almenpraktiserende tandlæger giver en gennemsnitlig forekomst på 0,1 oral cancer pr. tandlæge pr. år eller én oral cancer pr. tandlæge pr. 10. år, hvilket er et meget beskedent erfaringsgrundlag.

Vi har tidligere publiceret vores erfaringer med SCC hos henviste patienter med eller uden mistanke om den rette diagnose (14). Vi modtager fortsat henvisninger på patienter, hvor en malign diagnose eller mistanke om en malign tilstand burde fremgå, men hvor den trods dette er udeladt.

Formålet med denne undersøgelse er at sammenligne den diagnostiske præcision af oralt SCC blandt praktiserende tandlæger, der henviser til Kæbekirurgisk Afdeling, Sydvestjysk Sygehus Esbjerg (SVS), med afdelingens ansatte specialtandlæger i oral og maxillofacial kirurgi (OMS) for at vurdere, i hvor høj grad manglende malignitetssuspicio kan være medvirkende til "doctor's delay" dvs. en forsinkelse af henvisningsforløbet og dermed forringelse af prognosen. Formålet er desuden at afdekke, hvor mange tilfælde af SCC der er obscure for selv den specialtrænede kliniker.

MATERIALE OG METODE

60 konsekutive patienter med oral malign sygdom blev henvist fra primærsektoren til Kæbekirurgisk Afdeling, SVS i perioden 2012 til 2017. 56 havde en oral malign tilstand, der var histologisk forenelig med SCC, mens fire patienter udgik pga. andre diagnoser (et lymfom, et verrukøst carcinom, en metastase fra brystcancer og en lungemetastase). Køns- og aldersfordelingen var 40 mænd med en gennemsnitsalder på 67 år (47-87 år) og 16 kvinder med en gennemsnitsalder på 66 år (49-83 år).

Henvisningsformularen til afdelingen gav henviser tre valgmuligheder for afkrydsning: "rutine", "haste" og "malignitet" samt mulighed for skriftlig uddybelse af problemstillingen. Afdelingen kunne derudover kontaktes telefonisk.

I henhold til gældende protokol ved klinisk mistanke om oral malign tilstand skal Kæbekirurgisk Afdeling prompte ►

henvise telefonisk til Center for hoved- og halskræft, Odense Universitetshospital (OUH), uden forudgående biopsi for at reducere "diagnostic delay in secondary healthcare", dvs. ventetiden mellem første kontakt med behandler på sygehuset til initiering af behandling for cancer (10,15). Indkaldelsen til OUH er normalt inden for 24-48 timer efter kontakten fra Kæbekirurgisk Afdeling.

RESULTATER

Af de 56 patienter med SCC henvist fra primærsektoren til SVS (Fig. 1) blev 20 (36 %) patienter henvist korrekt på mistanke om malignitet, hvorimod de resterende 36 (64 %) patienter blev henvist som rutine uden malignitetsmistanke.

I OMS-gruppen fandtes klinisk malignitet hos 52 (93 %) patienter, som blev henvist direkte til OUH uden bioptering. De resterende fire patienter (7 %) blev biopteret i afdelingen, fordi OMS-gruppen fejldiagnosticerede slimhindeforandringerne som benigne.

Samlet blev der fejldiagnosticeret i 7 % (4/56) blandt specialtandlægerne og i 64 % blandt praktiserende tandlæger (36/52), mens specialtandlægerne diagnosticerede korrekt (sensitivitet) i 93 % (52/56) sammenlignet med tandlægerne 36 % (20/56).

De fire fejldiagnosticerede SCC, der snød både tandlæger og OMS i vores undersøgelse, beskrives i det følgende for at fremhæve de få maligne karakteristika (Fig. 2 A-D):

Patienttilfælde 1

71-årig kvinde med kendt hypertension og diabetes type 2 henvises pga. diffuse smerter i et år fra mundbund og processus alveolaris lingvalt regio 3,2,1-. Klinisk ses et erytematøst element lingvalt med brud på kontinuiteten af den fastbundne gingiva regio 2-. Elementet omgives af en tynd bladformet slimhindehyperplasi. Mundbundens midtlinje ses også forskudt mod venstre. En CBCT-scanning havde ikke vist nogen patologiske

Sammenligning af den diagnostiske præcision af planocellulært karcinom (SCC) mellem tandlæger og specialtandlæger (OMS)

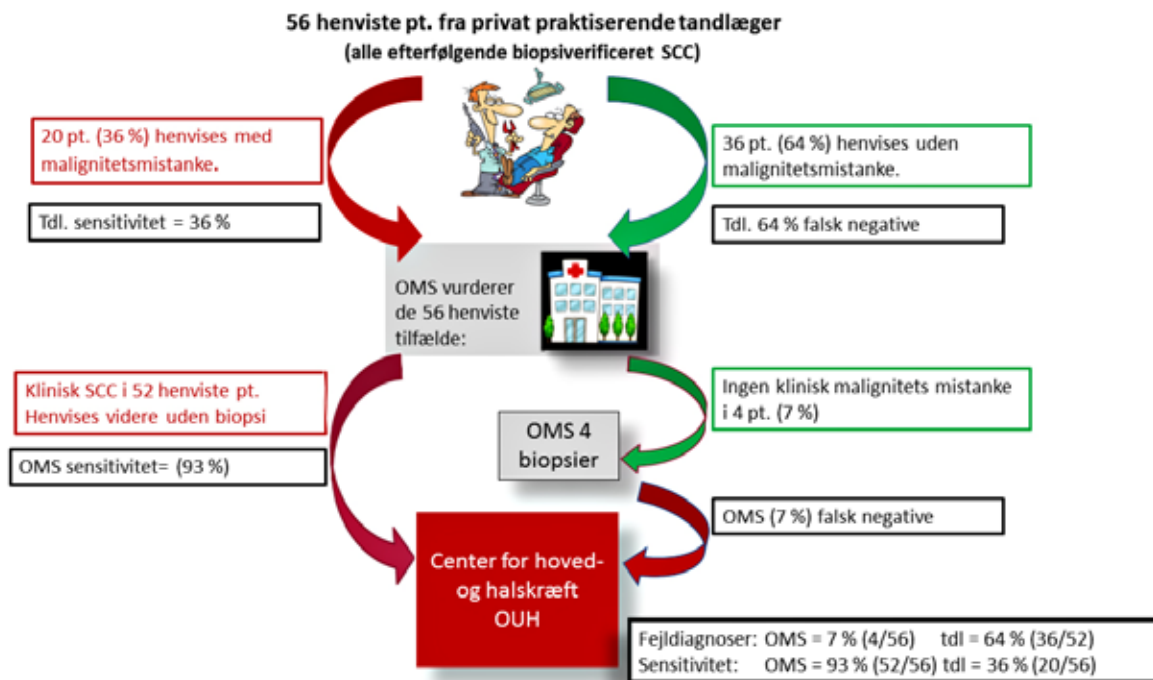


Fig. 1. Af 56 SCC blev 20 SCC henvist korrekt fra egen tandlæge med mistanke om malignitet (sensitivitet 36 %), mens 36 (64 %) blev henvist uden malignitetsmistanke. **Fig. 1.** Of 56 SCC 20 cases were correctly referred by the general dental practitioners as suspicious for malignancy (sensitivity 36%) whereas 36 cases (64%) were referred without suspicion of malignancy.

forandringer. Tilstanden blev fejltolket som et pyogent granulom (Fig. 2A).

Patienttilfælde 2

En asymptomatisk 55-årig kvinde med en 35 år gammel undermundsprotese blev henvist mhp. fjernelse af gingivale hyperplasier grundet dårlig proteseform. Klinisk sås upåfaldende slimhindehyperplasier med fissurering, der blev tillagt den langvarige irritation. Patienten får fejlagtigt stillet diagnosen irritationshyperplasier (Fig. 2B).

Patienttilfælde 3

En 60-årig symptomfri mand henvist af egen tandlæge pga. en konkavitet i ganen ud for regio +5,6. Fordybningen blev anvendt til at placere snus, som blev brugt gennem en årrække. Klinisk sås en konkavitet dækket af upåfaldende slimhinde med rodeksponering af tænderne +5,6 med kronisk rodcaries. Radiografisk sås en velafgrænset, rund radiolucens apikalt for +5, som blev fejldiagnosticeret som apikal parodontitis, odontogen cyste eller benign odontogen tumor (Fig. 2C).

Patienttilfælde 4

En 55-årig kvinde, storryger, med kendt obstruktiv lungesygdom og osteoporose, for hvilket hun i 15 år havde fået antiresorptiv behandling, blev henvist af egen læge grundet smerter fra venstre side af underkæben ved brug af helprotesen. Patienten havde ingen fast tandlæge. Klinisk sås et lille sår med eksponeret knogle regio -3,4. Hyperkeratose af venstre mundbund skyldes trauma fra den blottede knogle og protesen. Radiografisk sås en velafgrænset radiolucent zone fra 1- til -4 strækkende sig ned til canalis mandibulae. Dette blev fejldiagnosticeret som bisfosfonatinduceret osteonekrose (Fig. 2D).

DISKUSSION

Orale biopsier i Danmark tages oftest på landets seks kæbekirurgiske afdelinger eller på en af de to tandlægehøjskoler, primært fordi behandlingen er gratis for patienten. Dertil kommer evt. biopsier taget ved speciallæger i øre-, næse- og hals-sygdomme på hospitalsafdelinger og i privat praksis.

At sensitiviteten for SCC var over dobbelt så stor i sekundærsektoren (93 %) versus primærsektoren (36 %), tillægges specialundervisning af personalet og et større flow af slimhindeforandringer og dermed større erfaringsgrundlag på hospitalet. I vores materiale var henvisningsdiagnosen for de 64 % uden malignitetsdiagnose (falsk negative) i mange tilfælde for uspecifik eller helt fraværende, hvilket vanskeliggjorde en opgørelse uden bias.

Hvis en tandlæge i gennemsnit kun ser et SCC over 10 år, er erfaringsgrundlaget sparsomt, hvorfor tandlægerne kan være mere tilbageholdende med at henvise på malignitetsmistanke, hvis ikke de klassiske karakteristika er tydelige. Dette understøttes af en spørgeskemaundersøgelse fra Tyskland fra 2009, der undersøgte tandlægers viden om diagnostiske procedurer og risikofaktorer ved oral cancer (16). Ved at oversætte et amerikansk spørgeskema, som over årene var genanvendt internationalt, kunne de tyske resultater sammenlignes med

klinisk relevans

De klassiske, kliniske karakteristika for oral cancer er: smerter, erytem, volumenforøgelse, sår, voldformede rande, induration. Tidlig cancer kan dog være diskret og asymptomatisk og kan forveksles med en benign læsion. Tandlægen bør derfor sammenholde de kliniske fund med patientens risikofaktorer og tilstedeværelsen af potentielt maligne tilstande og altid henvise til biopsi ved mistanke om malignitet.

de øvrige undersøgelser. Over 80 % af de slesvig-holstenske tandlæger vidste, at på diagnosetidspunktet er oral cancer ofte meget fremskreden sammenlignet med 50 % i den internationale kontrolgruppe. Til gengæld anerkendte under 50 % af de tyske tandlæger, at tidlig cancer kan være asymptomatisk (70 % i kontrolgruppen), og kun 2/3 af både de tyske og internationale tandlæger kendte til diagnoserne erytroplaki og leukoplaki som potentielt maligne tilstande.

En engelsk undersøgelse fra 2015 sammenlignede den visuelle diagnostiske præcision mellem praktiserende tandlæger, tandplejere, klinikassistenter og hospitalstandlæger (tilknyttet kirurgiske og oral-medicinske afdelinger). Hver deltager fra hver af de fire grupper skulle score 90 standardiserede fotos af henholdsvis cancer, potentielt maligne slimhindelidelser og benigne forandringer og gruppere dem i to grupper, godartede eller potentielt maligne/maligne. Sensitiviteten, dvs. de sande positive (præcancer/cancer) versus specificiteten (de sande negative, dvs. godartede læsioner) blev opgjort pr. individ og for hver faggruppe. Tandlæger og tandplejere var lige gode til at genkende oral malign sygdom. Alle faggrupper havde en højere median sensitivitet end specificitet, som udtryk for, at der kun blev afkrydset "benigt", hvis man var absolut sikker, hvilket gav mange falsk positive resultater. Alle grupper havde en stor variation af sensitiviteten (hospitalstandlæger 81-100 %, tandlæger (32-100 %) og tandplejere (35-100 %) som udtryk for, at mange tandlæger først genkender en oral malignitet i dets fremskredne stadie og i mindre grad har fokus på de potentielt maligne forandringer (17).

Begge undersøgelser inklusive vores egen påpeger, at kendskab til og interesse for de maligne og potentielt maligne tilstande er væsentlige for at kunne foretage rettidig henvisning til hospitalet af både potentielt maligne tilstande og tilfælde af manifest malignitet. I Danmark henviser tandlæger ikke direkte til den behandlende enhed i modsætning til de alment praktiserende læger. At henvisningsdiagnosen i 64 % var uden malignitetsmistanke (falsk negative), afspejler muligvis en diagnostisk "tøven/usikkerhed" hos tandlægen, som ej heller ønsker at konfrontere patienten med sin mistanke, men som dog får patienten henvist. Det må dog understreges, at der kan være en tidsforskel på uger mellem en haste- og en rutineindkaldelse. Det er også vores erfaring, at de patienter, som er uvidende om, at de er henvist akut, er uforstående ▶

Fire tilfælde af SCC med få typiske kliniske malignitetskarakteristika





A.	Alder/ køn	71-årig kvinde		symptomer	X
	V.A.A.	Hypertension, diabetes 2		erytem	X
	Tobak			exofytisk	
	Alkohol			ulcus	
	Symptomer	Smerter/ubehag fra mundbund og processus alveolaris i et år		voldformede rande	
	Andet	Intakt knogle (CBCT)		induration	
	Tentativ diagnose	Pyogent granulom			
B.	Alder/ køn	69-årig kvinde		symptomer	
	V.A.A.			erytem	
	Tobak			exofytisk	X
	Alkohol			ulcus	
	Symptomer			voldformede rande	
	Andet	35 år gamle proteser		induration	
	Tentativ diagnose	Proteseinduceret hyperplasi			
C.	Alder/ køn	60-årig mand		symptomer	
	V.A.A.			erytem	
	Tobak	Flere års anvendelse af snus		exofytisk	
	Alkohol			ulcus	
	Symptomer			voldformede rande	
	Andet			induration	
	Tentativ diagnose	Benign odontogen cyste eller tumor			
D.	Alder/ køn	55-årig kvinde		symptomer	X
	V.A.A.	Kronisk obstruktiv lungesygdom antiresorptiv behandling (osteoporosis i 15 år)		erytem	
	Tobak	40 cigaretter dagligt		exofytisk	
	Alkohol			ulcus	X
	Symptomer	Smerter ved brug af undermundsprotese		voldformede rande	
	Andet	Henvist fra egen læge		induration	
	Tentativ diag.	Bisfosfonat induceret osteonekrose			

Fig. 2. A. SCC fejldiagnosticeret af OMS som pyogent granuloma. **B.** SCC fejldiagnosticeret som gingivale hyperplasier. **C.** SCC fejldiagnosticeret som odontogen cyste eller tumor. **D.** SCC fejldiagnosticeret som bisfosfonat-induceret osteonekrose.

Fig. 2. A. SCC misdiagnosticeret af OMS som pyogenisk granuloma. **B.** SCC misdiagnosticeret som gingival hyperplasi. **C.** SCC misdiagnosticeret som odontogenisk cyste eller tumor.

D. SCC misdiagnosticeret som bisfosfonat induceret osteonekrose.

overfor en indkaldelse indenfor 1-2 dage og ønsker udskydelse af indkaldelsen.

Fælles for de fire eksempler, der snød alle klinikerne, var de relativt få typiske kliniske maligne karakteristika samt en relativt lav risikoadfærd: kun én ryger, én snusbruger og intet alkoholforbrug.

”Patient delay”, der er ventetiden fra symptomernes debut, til patienten opsøger behandler, var uvist hos mange af undersøgelsens 56 patienter. Dog var der i flere tilfælde mistanke om adskillige måneders venten med milde til irritative symptomer. Dette understøttes af Gigliotti et al., som beskriver ”patient delay” som det største bidrag til den totale forsinkelse med 2-5 måneder (9). Et ældre dansk studie har noteret et ”patient delay” på 72 % (18). Kognitive (fx manglende viden om cancer) og psykosociale faktorer (fx mistro til sundhedssystemet) menes at spille en større rolle end sociodemografiske (alder, køn) eller sundhedsrelaterede faktorer (fx tobak, alkohol) (9).

Ventetiden fra første kontakt med tandlægen til henvisning af patienten til kæbekirurgisk afdeling var ligeledes uvis for den aktuelle patientgruppe. ”Doctor’s delay” kan således ikke afdækkes i denne undersøgelse, men tandlægenes lave

diagnostiske sensitivitet (36 %) indikerer tilstedeværelsen af dette fænomen, der kan have fatale konsekvenser for patienten.

KONKLUSION

Tidlig diagnostik af SCC er af afgørende betydning for patienternes overlevelse, selvom det i litteraturen er svært at påvise en entydig sammenhæng mellem ”delays” og forringelse af prognosen. Tidlig diagnostik indebærer en god anamnese og kendskab til de klassiske kliniske kendetegn for orale maligne sygdomme. Den her rapporterede lave diagnostiske præcision hos tandlæger i primærsektoren indikerer manglende opmærksomhed på disse kliniske karakteristika. De aktuelle patienter blev dog henvist med henblik på udredning. Det er væsentligt, at der i henvisningen gives udtryk for mistanke om alvorlig sygdom, således at ”doctor’s delay” reduceres med en positiv prognostisk konsekvens for patienten. Dertil kommer de patienter, der (muligvis) har været hos tandlægen med typiske malignitetstegn, som ikke er henviste. Det er dog væsentligt at bemærke, at SCC kan præsentere sig med få eller helt uden klassiske karakteristika og dermed fejldiagnosticeres af selv specialtrænede behandlere. ♦

ABSTRACT (ENGLISH)

THE ACCURACY OF DIAGNOSING SQUAMOUS CELL CARCINOMA (SCC) AMONGST GENERAL DENTAL PRACTITIONERS (GDPS) AND ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS

INTRODUCTION - Early detection of oral SCC is vital to the 5-year survival rate. The GDP’s knowledge of oral cancer, potentially malignant lesions, and risk factors is important in order to reduce “doctor’s delay”, i.e. the time elapsed between first visit and referral of the patient. The diagnostic experience amongst GDPS is very low with an average of one oral cancer pr. GDP per 10 years.

PURPOSE - To compare the diagnostic precision of SCC between the referring GDPS and the oral and maxillofacial surgeons (OMS) at the Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg, (SVS) to assess to what

degree lack of suspicion of malignancy has on “doctor’s delay”.

MATERIALS AND METHODS - Over a 5-year period 56 consecutive SCC were referred from primary care GDPS to the hospital. The GDPS’ diagnoses on referral were compared to the findings of the OMS.

RESULTS - The GDPS’ diagnostic accuracy was 36% compared with 96% amongst the OMS. 7% were misdiagnosed by both groups.

CONCLUSION - GDPS and their hygienists carry a great responsibility in the diagnosis of oral cancer, as they are the only clinicians who assess the patient’s oral cavity on a regular basis. A sensitivity of only 36% in this study underlines the need for more focus on potentially malignant lesions and the clinical characteristics of oral cancer in order to reduce “doctor’s delay” and mortality.

LITTERATUR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
2. Neville BW, Damm DD, Allen CM et al. *Oral and maxillofacial pathology*. 2nd ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2009;409-52.
3. KRÆFTENS BEKÆMPELSE. Statistik om kræft i mundhulen. (Set 2019 marts). Tilgængelig fra: URL: <https://www.cancer.dk/mundhulekraeft-tungekraeft/statistik-mundkraeft/statistik-mundhulekraeft/>
4. Wildt J, Bjerrum P, Elbrønd O. Cancer cavi oris og cancer oropharyngis. En retrospektiv undersøgelse af 390 patienter. *Ugeskrift for Læger* 1987;149:3099-103.
5. Lindeløv B, Kirkegaard J, Hansen HS. Tidligere diagnostik af mundhulekræft, er en sådan mulig? *Ugeskrift for Læger* 1989;151:15-7.
6. Gómez I, Seoane J, Varela-Centelles P et al. Is diagnostic delay related to advanced-stage oral cancer? A meta-analysis. *Eur J Oral Sci* 2009;117:541-6.
7. Kantola S, Jokinen K, Hyrynkan-gas K et al. Detection of tongue cancer in primary care. *Br J Gen Pract* 2001;51:106-11.
8. Allison P, Locker D, Feine JS. The role of diagnostic delays in the prognosis of oral cancer: a review of the literature. *Oral Oncol* 1998;34:161-70.
9. Gigliotti J, Madathil S, Makhoul N. Delays in oral cavity cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2019; [Epub ahead of print].
10. Allgar VL, Neal RD. Delays in the diagnosis of six cancers: analysis of data from the national survey of NHS Patients: *Cancer. Br J Cancer* 2005;92:1959-70.
11. Bilde A, von Buchwald C, Johansen J et al. The Danish national guidelines for treatment of oral squamous cell carcinoma. *Acta Oncol* 2006;45:294-9.
12. Warnakulasuriya S. Causes of oral Cancer – an appraisal of controversies. *Br Dent J* 2009;207:471-5.
13. SUNDHEDSDATASTYRELSEN. *Cancerregisteret 2016*. (Set 2018 november). Tilgængelig fra: URL: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/tal-og-analyser/analyser-og-rapporter/sygdomme/cancer-registeret>
14. Nørgaard L, Kier-Swiatecka E, Oliver, A et al. Det kliniske spektrum ved orale planocellulære carcinomer. *Tandlægebladet* 2016; 120:612-8.
15. Hansen RP, Vedsted P, Sokolowski I et al. Time intervals from first symptom to treatment of cancer: A cohort study of 2,212 newly diagnosed cancer patients. *BMC Health Serv Res* 2011;11:284.
16. Hertrampf K, Wiltfang J, Koller M et al. Dentists' perspectives on oral cancer: A survey in Northern Germany and a comparison with international data. *Eur J Cancer Prev* 2010;19:144-52.
17. Brocklehurst P, Pemberton MN, Macey R et al. Comparative accuracy of different members of the dental team in detecting malignant and non-malignant oral lesions. *Br Dent J* 2015;218:525-9.
18. Pinholt EM, Rindum J, Pindborg J. Oral Cancer: a retrospective study of 100 Danish cases. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1997;35:77-80.