

Jon Sudbø

Kjemoprevensjon av munnhulekreft

Munnhulekreft er en alvorlig krefttype som øker i forekomst, også hos yngre. Sykelighet og dødelighet av munnhulekreft er betydelig, og har ikke bedret seg vesentlig de 4–5 siste tiår. Ettersom endelig diagnose først nås sent i sykdomsforløpet, vil den biologiske kompleksiteten i sykdommen gjøre at helbredelse vanskelig kan oppnås. Kjemoprevensjon – systemisk behandling i tidlige stadier av kreftutvikling for å redusere kreftforekomst – kan tenkes å bedre behandlingsresultatene.

Denne oversiktsartikkelen tar for seg kreftforebyggende strategier, med hovedvekt på kjemoprevensjon av munnhulekreft. Artikkelen er basert på egne publiserte forskningsresultater og relevante søk i databasene Medline og PubMed.

Kjemoprevensjon forutsetter at man kan identifisere personer med høy risiko for utvikling av munnhulekreft, og at dette kan gjøres tidlig i kreftutviklingen. Retinoider (substanser avledet av vitamin A) har klinisk dokumentert forebyggende effekt mot hode-hals-kreft, men har uakseptable bivirkninger. Selektive hemmere av cyklooksygenase-2 (coxi-ber) og epidermal vekstfaktor reseptor antas å ha gunstigere bivirkningsprofiler og kan tenkes brukt til forebygging av munnhulekreft.

Det er i dag mulig å identifisere personer med særlig høy risiko for kreft i munnen. Disse personene kan tenkes å ha nytte av behandling med coxi-ber eller hemmere av epidermal vekstfaktorreseptor. Slik behandling bør kun tilbys personer med høy risiko for munnhulekreft, og da som ledd i en klinisk studie. Vi planlegger en nordisk studie, og tannleger inviteres til å henvise pasienter for slik behandling.

Nye anslag viser at forekomsten av kreft vil øke med 40% frem mot år 2020, først og fremst fordi gjennomsnittsalderen i befolkningen øker (1). Selv om behandling av hematologiske cancerer har vist dramatiske fremskritt (2), medfører solide ondartede svulster fremdeles høy dødelighet og sykelighet (3). Allerede for flere tiår siden begynte den medisinske profesjonen med forebyggende tiltak for å forhindre hjerteinfarkt og hjerneslag. Man gikk bort fra bare å bruke ressurser på å behandle sykdom til også å identifisere symptomfrie personer med høy risiko (høyt blodtrykk,

Fakta

- Kjemoprevensjon betegner systemisk behandling for å snu, stoppe eller forsinke kreftutvikling
- Dersom kjemoprevensjon skal være effektiv, må den gis over flere år
- Kjemoprevensjon bør derfor begrenses til personer med høy kreftrisiko
- Kjemoprevensjon mot munnhulekreft bør bare foregå i kliniske utprøvinger

høyt serum-kolesterol, overvekt). I dag er det en selvfølge at disse personene gis medikamentell behandling (diuretika, betablokkere, statiner), men det er først de siste 2–3 årene at aktiv medikamentell behandling for å forebygge kreft er blitt anerkjent som et mulig supplement til etablert kreftbehandling.

Forstadiene til munnhulekreft er som oftest lett erkjennbare forandringer i slimhinnen, noe som gir mulighet for tidlig diagnose og behandling. Likevel øker forekomsten av denne krefttypen, også blant yngre personer (Fig. 1). Langtidsoverlevelsen etter behandling har ikke økt vesentlig de siste 4–5 tiår (4), og sykelighet forbundet med selve behandlingen er meget høy (5).

Kreftforebyggende strategier

Aktuelle strategier for å redusere forekomsten av klinisk erkjennbar kreftsykdom er holdningskampanjer, screeningunder-

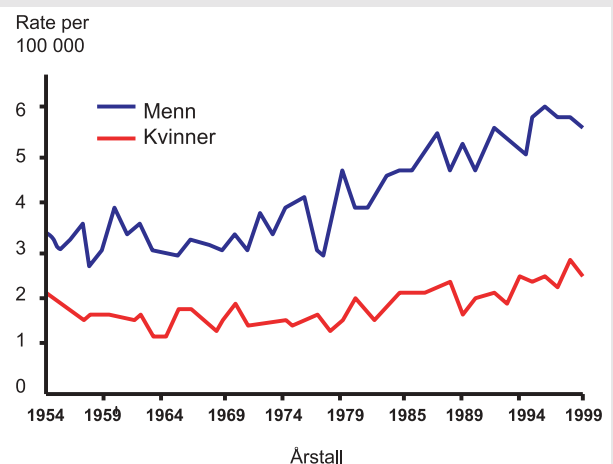


Fig. 1. Aldersjusterte insidensrater i Norge, samlet for tunge, munnhule og pharynx, i årene 1954–1999. Kurven er basert på data fra Kreftregisteret.

Forfatter

Jon Sudbø, overlege, dr. med., cand. odont.
Afdeling for onkologi, Fagområdet stråleterapi
Universitetsklinikken, Det Norske Radiumhospital HF,
Oslo

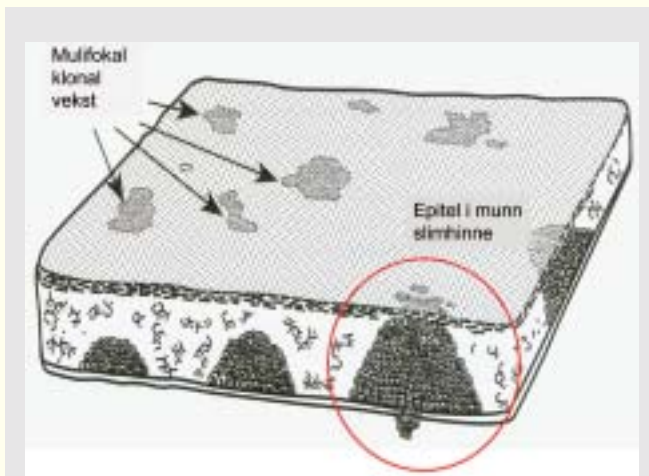


Fig. 2. Multifokal klonal vekst: «Felt-karsinogenese». Eksponering for karsinogen (tobakk) skjer i hele slimhinnens overflate, og det kan oppstå uavhengige cellekloner i ulike utviklingstrinn flere steder i det eksponerte «feltet». «Feltet» kan i denne sammenheng være munnhulen, svelg, strupe, nedre luftveier og spiserør. Lokal fjerning av en enkelt (synlig) lesjon (merket med rød sirkel), kurerer ikke pasienten for sykdom, selv om inngrepet er radikalt. Systemisk behandling vil derimot kunne ha effekt på lesjoner i alle stadier, også de ikke-synlige.

søkelser, hyppige kontroller, aktiv medikamentell behandling for å reversere eller stanse utvikling av kreft på et tidlig stadium (kjemoprevensjon), profylaktisk kirurgi og vaksiner. Holdningskampanjer mot røyking har foregått i flere tiår, men hvordan slike kampanjer best skal utføres for å få en effekt på røykevaner, er ikke klarlagt (6). Nytt av screeningundersøkelser for å minske kreftforekomst har solid dokumentasjon for kreft i livmorhals (7), mens nytteeffekten av mammografi fremdeles er omdiskutert (8). Hyppige kontroller har som målsetting å identifisere tidlige symptomer og tegn på sykdom, slik at behandling kan igangsettes tidligst mulig. Ulempen ved en slik tilnærming er at man ikke griper inn før det kommer til klinisk erkjennbar sykdom. Det som klinisk fremstår som tidlig diagnose, vil ut fra et molekylærpatologisk synspunkt ofte representere langt fremskreden sykdom, som ikke alltid er mulig å kurere. Forebyggende fjerning av brystene reduserer forekomst av – men er ingen garanti mot – kreft hos kvinner med mutasjoner i BRCA1- og BRCA2-gene. Disse kvinnene har en livstidsrisiko på 30 % for utvikling av brystkreft (9). Tilsvarende effekt på forekomst av eggstokkreft og brystkreft har man sett etter forebyggende fjerning av eggstokkene hos kvinner med de samme mutasjonene. For mange vil slik kirurgi fremstå som et urimelig dramatisk inngrep når det likevel ikke utelukker senere kreftutvikling. Vaksiner til forebygging av viralt relaterte

kreftformer, som for eksempel kreft i livmorhals, antas globalt å kunne forhindre en million krefttilfeller per år (10). Vaksiner mot kreft i livmorhals er spesielt egnet i geografiske områder hvor infrastruktur ikke tilsier regelmessige kontroller hos lege. Selv om randomiserte studier har vist at slike vaksiner har uttalt evne til å igangsette et immunsvær og hindre HPV-16-infeksjon hos HPV-negative personer (11), vil det ta lang tid å få avklart om vaksiner virkelig hindrer utvikling av livmorhalskreft. Det er heller ikke dokumentert hvor ofte vaksiner må gjentas for å opprettholde varig immunisering.

Molekylære mekanismer tidlig i kreftutviklingen

Hode-hals- og lungekreft oppstår som følge av eksponering for karsinogener (tobakk) over et «felt» (munnhule, svelg, strupe, nedre luftveier, og spiserør). I en slik «felt-kreftutvikling», kan det oppstå uavhengige cellekloner flere steder i det eksponerte «feltet» (Fig. 2), gjennom flere trinn (Fig. 3). Tallrike premaligne lesjoner kan også oppstå ved at en enkelt celleklon utvikler seg og gir opphav til flere kloner (Fig. 4). I dag vet vi dessuten at cellekloner kan spre seg lateralt gjennom epitel og på denne måten gi opphav til «metastatiske» lesjoner uten gjennombrudd av basal-membranen. Alle disse mekanismene forklarer at lokalbehandling ofte er lite effektivt ved munnhulekreft. Den genetiske og dermed biologiske variasjonen som er tilstede sent i sykdomsforløpet, gjør det dessuten lite sannsynlig at ett enkelt eller et fåtall medikamenter vil kunne helbrede pasienten. Selv en klinisk tidlig erkjennelse av kreft innebærer sannsynligvis en sen diagnose i mo-

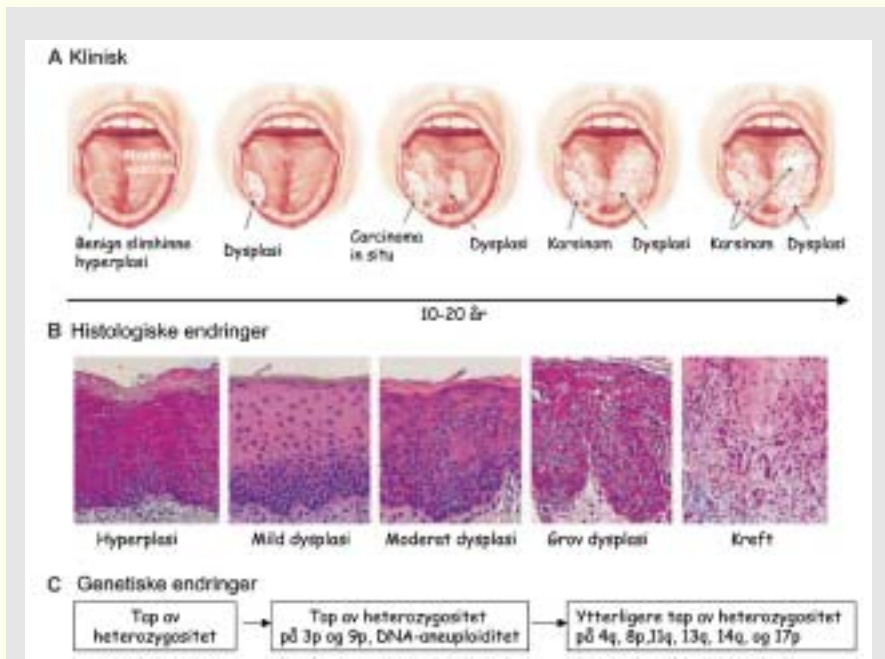


Fig. 3. Klinisk, patologisk og molekylær utvikling av munnhulekreft. **A:** Klinisk utvikling av karsinom i munnhulen. Utvikling av karsinom i munnhulen fra en dysplastisk lesjon tar 3–5 år. **B:** Histologiske forandringer under utvikling av munnhulekreft. **C:** Ulike kombinasjoner av 6–12 gener er antatt å ha betydning for utvikling av hode-hals-kreft. Selv klinisk normal slimhinne kan inneholde genetiske forandringer. Videre utvikling til dysplasi i ulike grader er forbundet med ytterligere genetiske forandringer, som for eksempel tap av heterozygositet på 3p og 9p. Slike forandringer kan gi økt celledeling. Hvilke genetiske forandringer som oppstår vil avhenge av hvilke karsinogener som man eksponeres for (tobakk, betelnøtter, humant papillomvirus i forbindelse med oropharyngeal cancer), og av genetisk betinget følsomhet for karsinogener. Carcinoma in situ vil inneholde de fleste av de forandringer man ser i invasive karsinomer.

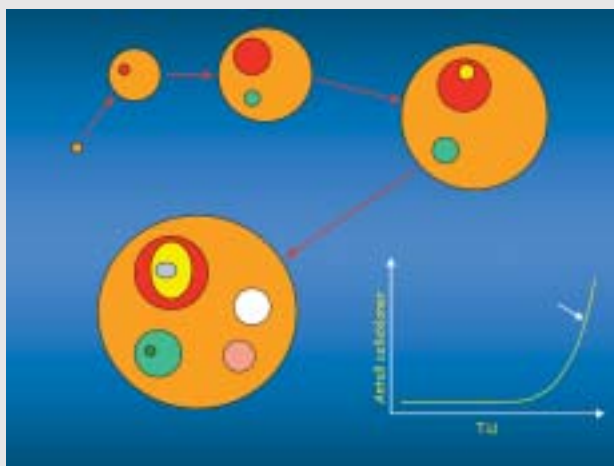


Fig. 4. Klonal ekspansjon av kreftceller. En enkelt celleklon (oransje) ekspanderer, og det oppstår etter hvert mutasjoner som fikses i levedyktige datterceller, som etablerer nye kloner (rød, grønn). Med tiden vil alle klonene ekspandere, og nye mutasjoner gir opphav til flere kloner (gul), videre ekspansjon i ulike lokalisasjoner gir opphav til ytterligere kloner (grå, mørkegrønn, hvit, rosa). Fra en langsom økning i antall cellekloner tidlig i kreftutviklingen, vil etter hvert antallet cellekloner øke eksponentielt, slik det er angitt i kurven nede til høyre. Den hvite pilen indikerer tidspunkt for klinisk diagnose.

lekylærpatologisk forstand (Fig. 3). Et viktig argument for systemisk behandling av munnhulekreft, er at slik behandling også gjør noe med de premaligne forandringene som ennå ikke er blitt synlige (Fig. 2).

Kjemoprevensjon

Kjemoprevensjon – bruk av naturlig forekommende eller syntetisk fremstilte substanser for å bremse eller snu kreftutvikling, kan hindre utvikling av karsinomer, som utgår fra ikke-vaskulariserte vev, ved å bryte opp signalveiene mellom epitel og stroma (Fig. 5). Slik behandling må foregå over lang tid dersom kreftforekomst skal reduseres. De fleste personer som er aktuelle for kjemopreventiv behandling, vil oppfatte seg selv som friske og som oftest ikke ha noen symptomer på sykdom. Dersom slik behandling skal kunne gis over lang tid, er det påkrevd med en individuell og pålitelig dokumentasjon av at det foreligger betydelig økt kreft-risiko.

Retinoider

Retinoider har vært brukt i flere forsøk på å behandle personer med hvite flekker i munnslimhinnen, og er den eneste gruppen substanser som i kliniske forsøk er vist å kunne ha en kjemopreventiv effekt mot hode-hals-kreft (12). Retinoinsyreanaloger, hvorav 13-cis-retinoinsyre har vært mest brukt, innvirker på steroidreseptorer som finnes i epiteliale cellekjerner. Disse reseptorene er involvert i celledifferensiering og er nedregulert i dysplastiske lesjoner i munnhule. Behandling med 13-cis-retinoinsyre i 6–12 måneder fører til oppregulering og normalisering av steroidreseptorer i epiteliale celler, noe som samsvarer med normalisering av vevsarkitektur i munnhuledysplasier (12). Dette viser imidlertid ikke at kreftforekomsten reduseres. For å få avklart spørsmålet må man gjennomføre prospektive studier med mange

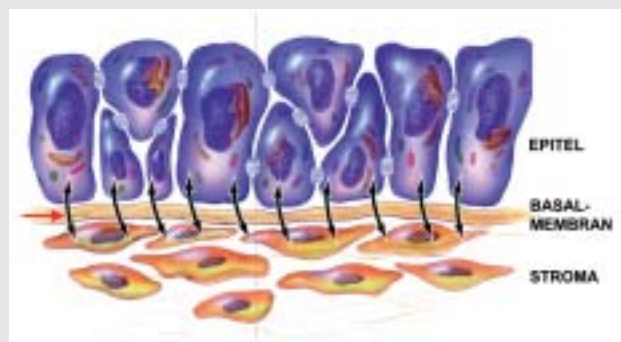


Fig. 5. Utveksling av signalsubstanser mellom epitel og stroma ved utvikling av epitelial kreft. Den røde pilen angir at kjemopreventive medikamenter har indirekte effekt på epiteliale celler, ved å bryte opp signalveier mellom epitel og stroma.

års oppfølging, og slike studier er til nå ikke gjennomført. Bivirkninger ved bruk av retinoider, i form av kronisk hodepine, påvirkning av leverenzymverdier, økt plasmanivå av triglyserider, og tørrhet i slimhinner gjør dem uegnet til langtidsbehandling (13). Det kan imidlertid tenkes at de har en gunstigere bivirkningsprofil dersom de brukes i reduserte doser i kombinasjon med annen medikamentell behandling, f. eks. ikke-steroide antiinflammatoriske medikamenter (NSAID).

Selektive hemmere av cyklooksygenase-2 (COX-2), coxiber

Cyklooksygenase-2 (COX-2) er vanligvis ikke til stede i normalt vev, men oppreguleres i forbindelse med patologiske prosesser, som betennelse og malign transformasjon. Selektive hemmere av cyklooksygenase-2 (COX-2), coxiber, er i dag godkjent til bruk ved slitasjegikt og leddgikt (Celebra[®] og Vioxx[®]) og som smertestillende medikament etter visdomstannsekstraksjoner (Vioxx[®]). COX-2 er også oppregulert i orale epitelceller som gjennomgår malign transformasjon (14). Selektive hemmere av enzymet cyklooksygenase-2 (coxiber) kan derfor være aktuelle til kjemopreventiv behandling av munnhulekreft. Det er ikke COX-2-aktivitet i seg selv som har betydning for utvikling av kreft, men ett av endeproduktene ved COX-2-aktivitet, prostaglandiner, som antas å være viktige i kreftutvikling fordi de stimulerer til celledeling og karnydanning, mens de hemmer immunsystemet og programmert celledød (apoptose). Antakelsen om at prostaglandiner bidrar til kreftutvikling underbygges også av epidemiologiske og eksperimentelle funn, hvor hemmere av COX-2 (og dermed prostaglandiner) ser ut til å beskytte mot utvikling av en rekke svulsttyper. Det beste eksempelet er kolorektalkreft med 50% reduksjon i forekomst etter slik behandling.

Epidermal vekstfaktorreseptor

Vekstfaktorer er viktige for differensiering og proliferasjon av celler gjennom påvirkning av reseptorer på celleoverflaten. Svulstceller medfører ofte økte mengder av vekstfaktorreseptorer, og blokkering av disse kan derfor tenkes å stanse utvikling av kreft. Epidermal vekstfaktorreseptor er også oppregulert i hodehals-kreft (15). Det er vist at en bestemt hemmer av epidermal vekstfaktorreseptor (EKB 569) har en synergistisk eller additiv effekt til celecoxib i å hindre utvikling av kreftforstadier. Bruk av

slimhinneforandringer med avvikende DNA-mengde (DNA-aneuploiditet) representerer derfor en gruppe personer med svært høy risiko for munnhulekreft. Vi har i tillegg nylig demonstrert at COX-2 ser ut til å være selektivt oppregulert i DNA-aneuploide lesjoner i munnhule (17) (Fig. 6). Dette funnet understreker at coxiber sannsynligvis vil ha best effekt hos personer med DNA-aneuploide lesjoner i munnhulen, men slik bruk av coxiber bør kun foregå som ledd i en klinisk utprøving og ved Det Norske Radiumhospital har vi derfor tatt initiativ til en dobbeltblind, randomisert, placebo-kontrollert studie (PROTOCOL, se nærmere beskrivelse side 334) for behandling av personer med betydelig økt risiko for munnhulekreft.

Kan placebobehandling forsvares?

De personene som velges ut til studien, har alle høy risiko for utvikling av munnhulekreft. Kan det forsvares å gi placebobehandling til en firedel av personene som er tenkt inkludert (75 av 300 personer)? For det første vet vi ikke om behandlingen virker, og det ville være vanskelig å fortolke funnene i en slik studie uten en kontrollgruppe. For det andre er det dessuten lagt inn hyppige interimanalyser, og dersom det er klar effekt av de aktive substansene, vil man måtte avbryte

studien, bryte kodingen i studien og tilby aktive substanser til placebogruppen. Selv om personene som mottar placebo ikke får aktiv medikamentell behandling, vil de få en strukturert og tett oppfølging, som sannsynligvis er et bedre tilbud enn det som er dagens rutine.

Kan man tenke seg å behandle disse personene som om de hadde klinisk erkjennbar munnhulekreft? I dag er det tre behandlingsformer som er aktuelle: kirurgi, strålebehandling og cellegiftbehandling. Bruk av kirurgi reiser spørsmål om hvor store marginer man skal ha i eksisjonene, hvordan man skal håndtere multifokale lesjoner, hvorvidt det skal gjøres lymfeknutetoilette, og om det skal gis postoperativ strålebehandling. Strålebehandling har høy sykkelighet, men er uten dokumentert effekt på leukoplakier. Cellegiftbehandling mot munnhulekreft er stort sett

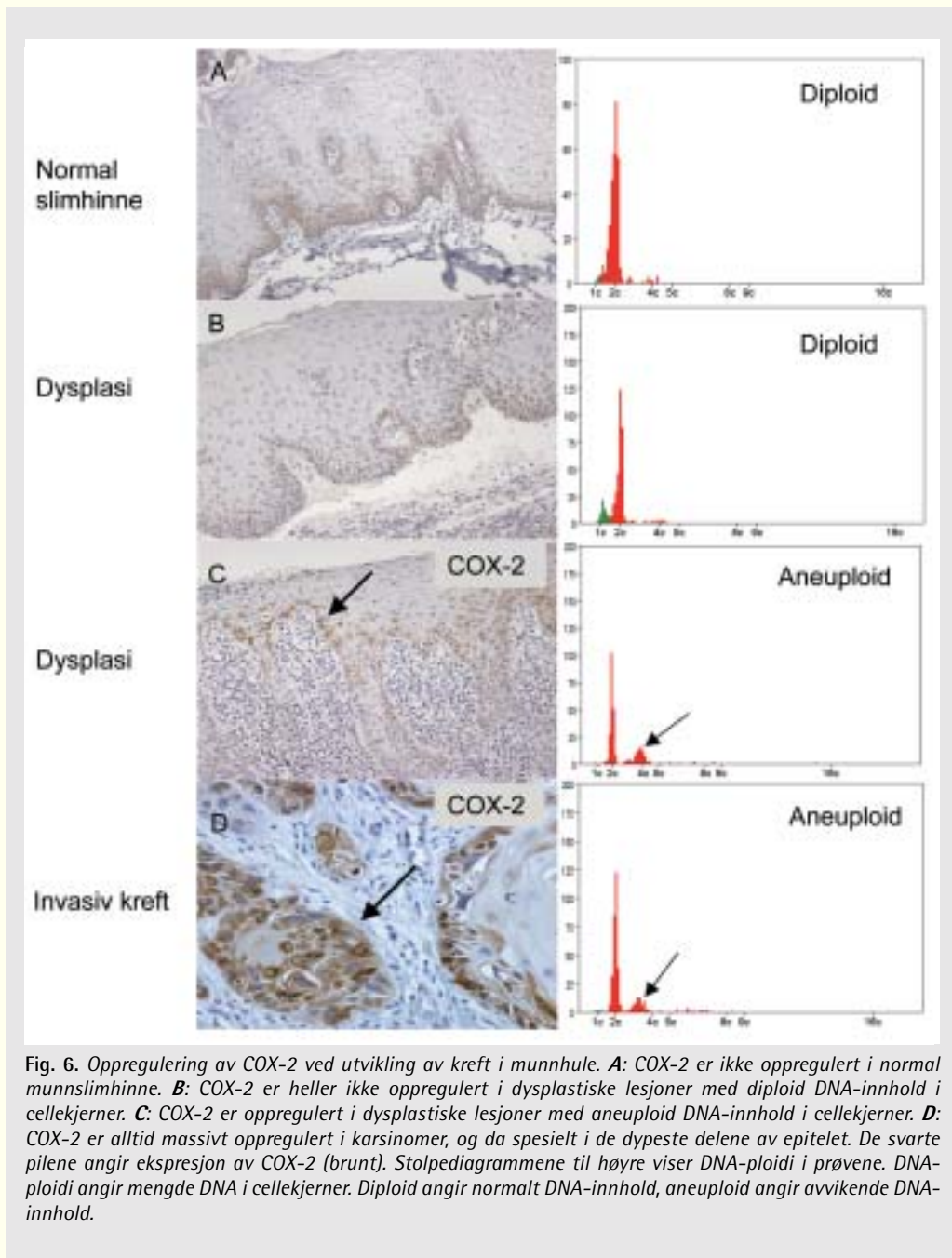


Fig. 6. Oppregulering av COX-2 ved utvikling av kreft i munnhule. **A:** COX-2 er ikke oppregulert i normal munnslimhinne. **B:** COX-2 er heller ikke oppregulert i dysplastiske lesjoner med diploid DNA-innhold i cellekjerne. **C:** COX-2 er oppregulert i dysplastiske lesjoner med aneuploid DNA-innhold i cellekjerne. **D:** COX-2 er alltid massivt oppregulert i karsinomer, og da spesielt i de dypeste delene av epitelet. De svarte pilene angir ekspresjon av COX-2 (brunt). Stolpediagrammene til høyre viser DNA-ploidi i prøvene. DNA-ploidi angir mengde DNA i cellekjerne. Diploid angir normalt DNA-innhold, aneuploid angir avvikende DNA-innhold.

epidermal vekstfaktorreseptor alene eller i kombinasjon med celecoxib er derfor en mulighet for kjemopreventiv behandling av munnhulekreft. Det er rapportert få bivirkninger ved bruk av hemmere av epidermal vekstfaktorreseptor. Toksisiteten av slike medikamenter må likevel vurderes nøye, ettersom ingen har lang erfaring med bruk av dem.

Identifikasjon av høyrisikopasienter

Kun en liten andel av slimhinneforandringer i munnhulen fører til kreftutvikling (5–15% av leukoplakier hos storøykare). Det er derfor viktig å kunne finne frem til de få personene som vil kunne ha nytte av forebyggende kreftbehandling. DNA-aneuploide lesjoner har svært høy risiko (femårs risiko på 85–95%, treårs risiko på 50%) for kreftutvikling (16). Personer som har

- ▶ platinasbaserte regimer med betydelige bivirkninger, men ingen dokumentert effekt ved leukoplakier.

Risiko for hode-hals-kreft som surrogatmarkør for lungekreft

Kreft i munnhule, strupe og luftveier har en felles risikofaktor i tobakk. I tillegg har biologien i disse krefttypene en rekke likheter, blant annet har mutasjonsmønstrene i munnhule- og lungekreft mange fellestrekk. Forandringer i kromosom 3p21 opptrer tidlig både i munnhule- og lungekreft. En av seks pasienter som har hatt munnhulekreft og kureres for denne, får nye tilfeller av kreft i strupe eller andre deler av luftveiene (18). Alt dette peker mot at slimhinnene i munnhule, luftveier og spiserør må sees på som ett «felt» som er blitt eksponert for et karsinogen, og som har økt risiko for malign transformasjon i flere lokalisasjoner (19). Ut fra dette er det ikke urimelig å se på premaligne lesjoner i munnhule som varsel om påfølgende kreft i luftveier. Kliniske forsøk har vist at langtidsbehandling med retinoider hos personer som har hatt munnhulekreft reduserer forekomsten av nye tilfeller av munnhulekreft og kreft i luftveier.

Diskusjon

De fleste tilfeller av munnhulekreft er forutgått av lett erkjennbare forandringer i munnslimhinne. Det er derfor mulig å fange opp forstadier til kreft uten bruk av kompliserte eller kostbare prosedyrer. Likevel vil bare noen få av disse forandringene føre til kreft i munnhulen. For å avklare om kjemopreventiv behandling reduserer forekomst av invasiv kreftsykdom, bør behandling begrenses til personer med betydelig kreftrisiko. Grunnene til dette er flere. For det første vil det være praktisk vanskelig å gjennomføre studier med statistisk styrke dersom alle personer som kan tenkes å få kreft, skal behandles. Sannsynligvis ville flere titalls tusen mennesker måtte behandles og følges opp i flere tiår dersom en klar konklusjon skulle kunne trekkes. For det annet er medikamentell behandling over lang tid alltid beheftet med bivirkninger i større eller mindre grad. Behandling av symptomfrie personer med økt risiko for utvikling av kreft setter særlige grensebetingelser. De fleste personer som er aktuelle for en slik studie, vil oppfatte seg selv som friske. Det er dermed svært lite som kan aksepteres av bivirkninger i forbindelse med behandlingen. For det tredje er det ikke realistisk å anta at personer som oppfatter seg som friske, og som ikke har symptomer på sykdom, vil være villige til å innta medikamenter regelmessig over lang tid dersom det ikke foreligger gode argumenter for å gjøre dette.

Konklusjon

Retinoider er den eneste gruppe substanser som har klinisk dokumentert kjemopreventiv effekt mot hode-hals-kreft (12). Retinoidene har imidlertid bivirkninger som gjør dem uegnet til lang tids bruk i forebyggende hensikt. Det er holdepunkter for at andre substanser, som coxibere eller hemmere av epidermal vekstfaktoreseptor også kan brukes til kjemoprevensjon av hode-hals-kreft. Disse substansene antas å ha færre og mindre alvorlige bivirkninger enn retinoider. Likevel vil mulige bivirkninger begrense bruken av slike substanser i forebyggende hensikt. Det å kunne angi en femårs risiko på 85–95% eller treårs risiko på 50% for å få munnhulekreft (20) fra lesjoner som tradisjonelt blir sett på som forstadier til kreft (16), vil være et viktig argument for bruk av slike substanser til å forebygge kreft (21, 22). Den høye forekomsten av munnhulekreft fra antatte forstadier understreker at etter-

som kunnskap om kreftutvikling øker, vil grensene mellom kreft og forstadier til kreft, og likeledes grensene mellom kjemoprevensjon og kjemoterapi, viskes ut.

Takk

Arbeidet er støttet økonomisk ved bevilgninger fra Avdeling for onkologi ved Universitetsklinikken, Det Norske Radiumhospital, Forskningsstiftelsen ved Det Norske Radiumhospital, Den Norske Kreftforening, Helse og Rehabilitering og Astrid og Birger Thorstedts legat.

Jeg takker dessuten professor Jahn M. Nesland, professor Albrecht Reith og Wanja Kildal ved Det norske radiumhospital HF, og professor Magne Bryne ved Institutt for oral biologi, Universitetet i Oslo, for nyttige kommentarer i utarbeiding av dette manuskriptet.

English summary

Sudbø J.

Chemoprevention of oral cancer

Nor Tannlegeforen Tid 2003; 113: 320–5.

Oral cancer is a disfiguring disease that increases in incidence, even among the young. Morbidity and mortality from oral cancer is considerable, and has not improved significantly over the last 4–5 decades. Because a definitive diagnosis is achieved late in cancer development, the biological complexity of the disease is such that curability rates are bound to be low. Chemoprevention denotes systemic intervention during early phases of carcinogenesis to reduce incidence of cancer, and may improve the dismal treatment results.

This review focuses on chemoprevention as an alternative to treating oral cancer. The review is based on our previously published data and by searching the Medline and PubMed databases.

Chemoprevention requires early and reliable identification of persons at high risk of cancer. Retinoids have a clinically documented effect towards head-and-neck cancer, but are associated with unacceptable side effects. Coxibs and inhibitors of epidermal growth factor receptors are candidate agents for chemoprevention of oral cancer.

It is now possible to identify persons at high risk of developing oral cancer, who may benefit from chemopreventive use of coxibs or inhibitors of epidermal growth factor receptors. Such treatment should only be offered to high-risk persons, in the context of a clinical trial. Such a trial is now being planned as a Nordic cooperative study, and dentists are invited to admit patients for such treatment.

Referanser

1. Parkin DM Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2: 533–43.
2. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1031–7.
3. Prevention of cancer in the next millennium: Report of the Chemoprevention Working Group to the American Association for Cancer Research. *Cancer Res* 1999; 59: 4743–58.
4. Mork J. Forty years of monitoring head and neck cancer in Norway—no good news. *Anticancer Res* 1998; 18: 3705–8.

5. Brunin F, Mosseri V, Jaulerry C, Point D, Cosset JM, Rodriguez J. Cancer of the base of the tongue: past and future. *Head Neck* 1999; 21: 751–9.
6. Hafstad A, Aaro LE, Engeland A, Andersen A, Langmark F, Stray-Pedersen B. Provocative appeals in anti-smoking mass media campaigns targeting adolescents – the accumulated effect of multiple exposures. *Health Educ Res* 1997; 12: 227–36.
7. Martin-Hirsch P, Lilford R, Jarvis G, Kitchener HC. Efficacy of cervical-smear collection devices: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 1999; 354: 1763–70.
8. Goodman SN. The mammography dilemma: a crisis for evidence-based medicine? *Ann Intern Med* 2002; 137: 363–5.
9. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345: 159–64.
10. zur Hausen H. Cervical carcinoma and human papillomavirus: on the road to preventing a major human cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 252–3.
11. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347: 1645–51.
12. Lotan R, Xu XC, Lippman SM, Ro JY, Lee JS, Lee JJ et al. Suppression of retinoic acid receptor-beta in premalignant oral lesions and its up-regulation by isotretinoin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1405–10.
13. Cohen EE, Vokes EE. Searching for a standard. *J Clin Oncol* 2002; 20: 359–61.
14. Lin DT, Subbaramaiah K, Shah JP, Dannenberg AJ, Boyle JO. Cyclooxygenase-2: a novel molecular target for the prevention and treatment of head and neck cancer. *Head Neck* 2002; 24: 792–9.
15. Ford AC, Grandis JR. Targeting epidermal growth factor receptor in head and neck cancer. *Head Neck* 2003; 25: 67–73.
16. Sudbø J, Kildal W, Johannessen AC, Koppang HS, Sudbø A, Danielsen HE, et al. Gross genomic aberrations in precancers: clinical implications of a long-term follow-up study in oral erythroplakias. *J Clin Oncol* 2002; 20: 456–62.
17. Reith A, Sudbø J. Impact of genomic instability in risk assessment and chemoprevention of oral premalignancies. *Int J Cancer* 2002; 101: 205–9.
18. Hong WK. Multiple primary squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Clin Oncol* 1987; 10: 182–3.
19. Lippman SM, Spitz MR. Lung cancer chemoprevention: an integrated approach. *J Clin Oncol* 2001; 19: 74S–82S.
20. Sudbø J, Kildal W, Risberg B, Koppang HS, Danielsen HE, Reith A. DNA content as a prognostic marker in patients with oral leukoplakias. *N Engl J Med* 2001; 344: 1270–8.
21. Sudbø J, Reith A. Which putatively pre-malignant oral lesions become oral cancers? Clinical relevance of early targeting of high-risk individuals. *J Oral Pathol Medicine* 2003; 32 (2): 63–70.
22. Scully C, Sudbø J, Speight PM. Progress in determining the malignant potential of oral lesions. *J Oral Pathol Medicine* 2003; 32 (5): 251–6.

Søkeord for nettsversjon: www.tannlegetidende.no: Diagnostikk; Farmakologi; Forebygging; Forskning; Krefit

Adresse: Det Norske Radiumhospital, Avdeling for onkologi, fagområdet stråleterapi, N-0310 Oslo. E-post: jon.sudbo@rh.uio.no

Mest tannteknikk

Flest tannleger

Kvalitet •

Service •

Pris •

ARTINORWAY
 Postboks 2031 Grünerløkka
 0505 Oslo

Telefon 22 38 00 90
 Telefax 22 37 24 86
 postmaster@artinorway.no
 www.artinorway.no