

ABSTRACT

Skal behandling af oral cancer rettes mod cancerstamceller?

Oral cancer forekommer hos 7-8 pr. 100.000 indbyggere pr. år i Danmark. Femårs overlevelsesraten er gennemsnitligt på 50 % og afhænger af tumorens størrelse. For at finde nye behandlingstyper forskes der bl.a. i cancerstamcellers forekomst, egenskaber og virkningsmekanismer, da disse celler menes at have afgørende betydning for canceren.

Cancer er ukontrolleret cellevækst af maligne kræfter. 90 % af alle cancers er karcinomer, som opstår fra sunde epitelceller. Hos voksne kan der i sundt væv findes såkaldte voksne stemceller, som via deres særlige delingsmønster er med til at forny og opretholde vævet. I cancer kan findes cancerstamceller, der har lignende egenskaber som de almindelige stemceller, og man formoder, at cancerstamcellerne opstår fra deres raske ækvivalent. Det gør det svært at skelne cancerstamceller fra almindelige stemceller ved undersøgelser. Man forsøger at finde kombinationer af markører, der er unikke for cancerstamceller, i håb om at kunne isolere dem og målrette behandling mod dem. I forbindelse med cancerens evne til metastasering forskes der bl.a. i cancerstamcellernes evne til epitelial-mesenkymal transition (EMT), en proces hvor cellen skifter fænotype.

Kendskab til forekomst og funktion af stemceller i maligne tumorer er vigtigt for cancerbehandling. Cancerstamcellernes tilstedeværelse komplicerer de nuværende behandlingsformer, og derfor vil behandling rettet mod dem muligvis vise bedre resultater.

Nærværende artikel er et uddrag fra en bacheloropgave med titlen: "Stamceller i oral cancer", som er udarbejdet og godkendt på Odontologisk Institut, Københavns Universitet.

Stamceller i oral cancer

Yalda Nabil, stud.odont., Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Anaís Jazmin Caballero y Stuckas, stud.odont., Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Maria Lydych Kleven, stud.odont., Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Oral cancer er den 6.-hyppigste cancerform i verden (1). I Danmark er forekomsten 7-8 tilfælde pr. 100.000 indbyggere pr. år (2), og 90 % af disse cancers udgår fra mundhulens flerlagede pladeepitel (3). Den relative femårs overlevelsesrate er omkring 50 % og afhænger af tumorens størrelse (3-5). Selvom behandlingstilgængeligheden løbende forbedres, har prognosen i løbet af de sidste 40 år kun været svagt forbedret (4).

En række nye studier har givet indsigt i de maligne tumorens biologi og har skabt grundlaget for indførelse af nye behandlingstyper med håb om forbedret overlevelse. Blandt væsentlige fund er påvisningen af, at tumorer består af flere cellepopulationer, og at en eller flere af disse har stamcelleegenskaber. Da disse celler menes at spille en afgørende rolle for tumorens udvikling og vækst, er en forståelse af cancerstamcellers egenskaber og virkningsmekanismer nødvendig for indførelsen af nye behandlingsformer (3,5,7).

Gennemgang af foreliggende videnskabelig litteratur Cancer

Der sker ca. 10^{16} celledelinger i kroppens celler i løbet af menneskets levetid, og ved fysiologisk sunde forhold sker disse celledelinger under streng kontrol. Mekanismer til regulering af celledelinger kan imidlertid både ændres og sættes ud af funktion, hvilket vil forstyrre den normale vævsstruktur.

Hvis celler deler sig ukontrolleret, vil der dannes en neoplasma, også betegnet en tumor. En tumor betegnes som malign eller en cancer, hvis dens celler har evnen til at invadere omgivende væv og metastasere til fjerne væv. Omkring 90 % af alle cancers er karcinomer (8), hvilket vil sige, at de opstår fra epitelceller.

EMNEORD

Oral cancer;
stem cells;
cancer stem cells;
epitelial-mesenkymal transition;
mesenkymal-epitelial transition

Dette kan skyldes, at den største proliferation finder sted blandt disse celler, og at det netop er epitelcellerne, der udsættes for de største og hyppigste påvirkninger af kemisk og fysisk art (8).

Det er vist, at cancer oftest udgår fra en enkelt celle (8). De ændringer i cellen, der kan

gøre den malign, er enten genetiske eller epigenetiske. De genetiske ændringer resulterer i ændringer af cellens DNA-sekvens, og de epigenetiske ændringer medfører en ændring i de mekanismer, der regulerer genaktiviteten.

Selv uden påvirkninger af mutagener, som fx ioniserende stråling og kemiske karcinogener, sker der relativt hyppigt spontane genetiske ændringer. De rettes som regel af cellen selv, og kun i sjældne tilfælde bliver de permanente. Der kræves mere end en enkelt ændring, før en celle bliver en cancercelle. Præcis hvor mange permanente genetiske ændringer en celle skal samle for at blive til en cancercelle, vides ikke med sikkerhed. Det antages at være mere end tre, og at disse som regel samles over en periode på måneder til år (9,10).

En cancercelle har en række karakteristiske egenskaber, der er afgørende for dens vækst (8,10) (Faktaboks 1).

Stamceller

Der sker en fornyelse af langt de fleste celler i den voksne krop. Mundslimhindens flerlagede pladeepitel er et eksempel på et væv, der fornyes hurtigt. Her dannes de nye celler i basalaget og bevæger sig derefter ud mod overfladen, hvor de afstødes (11,12). Ved særlig mærkning kan man se, at et stort antal af mundslimhindens basalceller er i stand til at dele sig (Fig. 1). Nogle få af disse celler deler sig, i modsætning til de andre basalceller, kun sjældent. Samtidig har de en række andre egenskaber, der gør, at de betragtes som såkaldte voksne stamceller.

Stamcellebegrebet knyttes oftest til umodne celler, der under passende omstændigheder kan videreudvikle sig til modne celler eller hele væv. Mindre kendt er det, at der i mange fuldt udviklede væv findes voksne stamceller, der er ansvarlige for vævets vedligeholdelse. Disse stamceller deler sig sjældent, og ved deling dannes en ny stamcelle samt en amplificerende celle, hvilket kaldes asymmetrisk deling (Fig. 2) (3,6,7,11,13). Den amplificerende celle deler sig hyppigt og differentieres, hvorved den opretholder vævet (11,12). Stamceller besidder evnen til at forny sig selv ubegrænset, hvorimod resten af cellerne, som differentierer, kun er i stand til at gennemgå nogle få

Celledeling i normal kindslimhinde

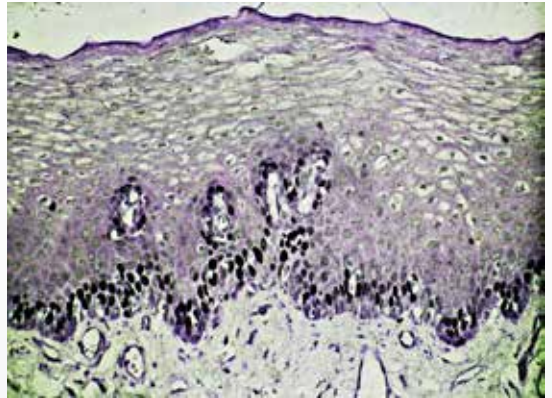


Fig. 1. Figuren viser et snit fra en kindslimhinde. Snittet er farvet med antistoffer mod Ki 67. Ki 67 findes i alle celler, der kan dele sig, hvilket i epitel er stamceller (Faktaboks 2), og amplificerende celler. Det antages, at så længe vævet er sundt, befinder stamcellerne sig i basalcellelaget og de amplificerende celler i de tilstødende cellelag. Venligst stillet til rådighed af Erik Dabelsteen.

Fig. 1. Histological image of normal buccal mucosa. The cells are stained with antibodies to Ki 67. Ki 67 is present in the growth fraction of the epithelium, which in this case contains stem cells (Factaboks 2) and amplifying cells. It is assumed that the stem cells are localized in close proximity to the basallamina. The amplifying cells are found in the subsequent cell layers.

delinger. Genetiske fejl i de voksne stamceller vil således blive permanente, hvorimod fejl, der opstår i de amplificerende celler, vil forsvinde grundet disse cellers forholdsvis korte levetid (11).

Stamcellernes asymmetriske delingsmønster støtter således opretholdelsen af kroppens sunde væv (Fig. 2). Dannelsen af

Faktaboks 1

Cancerceller

Cancerceller har følgende karakteristiske egenskaber:

- Modstandsdygtighed over for intern og ekstern regulering af celleproliferation
- Undgåelse af apoptosemekanismer
- Undgåelse af programmerede grænser for deling, motilitet og differentiering
- Genetisk ustabilitet, hvilket øger mutationsraten betydeligt
- Invasivitet, altså spredning til andre væv uden respekt for vævsgrænser

Faktaboks 2

Stamceller

Stamceller defineres som celler (5,7,12,13)

- der ikke selv er terminalt differentierede
- der kan dele sig et ubegrænset antal gange indenfor organismens levetid
- hvor hver af dattercellerne enten kan forblive en stamcelle, self-renewal, eller kan begynde ruten for terminal differentiering

Stamceller inddeles i (7,14):

- embryonale stamceller
- voksne stamceller, herunder kønsceller og somatiske stamceller

Stamcellers asymmetriske deling

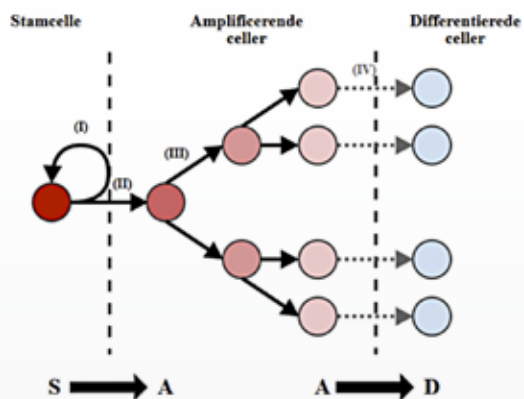


Fig. 2. Skematisk illustration af stamcellers asymmetriske delingsmønstre. Opretholdelsen af kroppens sunde væv muliggøres gennem stamcellernes asymmetriske deling (S-A), hvor en stamcelle deler sig til en ny stamcelle (I) og en amplificerende celle (II). Dannelsen af en ny stamcelle kaldes self-renewal og bidrager til opretholdelsen af en stabil mængde stamceller i vævet. Amplificerende celler deler sig nogle få gange (III), før de bliver til differentierede celler (IV), der under sunde forhold ikke deler sig yderligere (A-D). Principskitse frit efter (6).

Fig. 2. Schematic illustration of the asymmetric stem cell division. The maintenance of body tissues is enabled by the asymmetric division of the stem cells (S-A), where one cell remains a stem cell (I) and the other cell becomes an amplifying cell (II). The formation of a new stem cell is called self-renewal, and this contributes to the maintenance of a stable stem cell population in the tissue. Amplifying cells divide a few times (III), and then become differentiated cells (IV), which normally do not divide further (A-D).

en ny stamcelle kaldes self-renewal og bidrager til opretholdelsen af en stabil mængde stamceller i vævet (3,7). Amplificerende celler deler sig nogle få gange, før de bliver til differentierede celler, der under sunde forhold ikke deler sig yderligere (7).

Cancerstamceller

Det er vist, at de maligne celler i orale karcinomer er forskelligartede (5,6,13,14). Den regenerative egenskab i tumorer stammer fra en lille andel af den samlede tumormasse (6,7,15). Fra hoved- og halscancerer kan der ved *in vitro*-forsøg isoleres subpopulationer af celler, som både deler sig hyppigt og bevæger sig (5,6). Det ses, at andre isolerede celler ikke har disse evner og derfor efter nogle få delinger dør. Den subpopulation, som vokser, har egenskaber, der kan sammenlignes med stamcellerne i sunde væv, og kaldes derfor cancerstamceller. På grundlag af sådanne *in vitro*-observationer antages det, at de fleste cancerceller *in vivo* har en begrænset delingsevne, og kun cancerstamcellerne har evne til ubegrænset deling og metastasering

Cancerstamcellers opståen

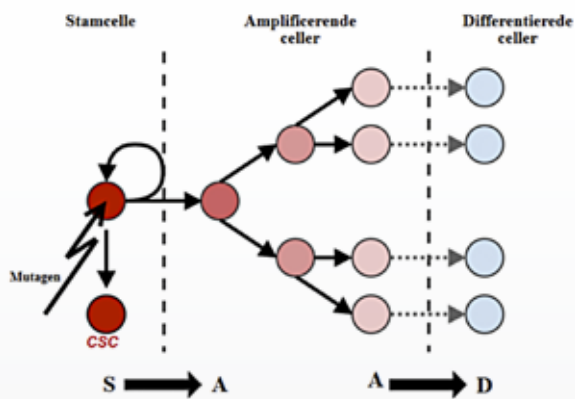


Fig. 3. Skematisk illustration af cancerstamcellers opståen fra normale stamceller. Påvirkes en normal stamcelle af mutagener, kan den omdannes til en cancerstamcelle. Cancerstamcellen påbegynder herefter sin egen delingscyklus. CSC = cancerstamcelle. Der henvises til Fig. 2 for beskrivelse af stamcellers asymmetriske delingsmønstre.

Fig. 3. Schematic illustration of cancer stem cells originating from normal stem cells. A normal stem cell can be converted into a cancer stem cell when it is exposed by mutagens. The newly formed stem cell hereafter begins its own division cycle. CSC = Cancer stem cell. See Fig. 2 regarding the asymmetric stem cell division pattern.

(5,6). Tumorer har således mange ligheder med normale væv, hvor den lille population af stamceller giver ophav til vævets resterende celler (13). Den velregulerede kontrol af stamcelledeling, der findes i raske væv, er imidlertid gået tabt ved tumorvækst. Her antages det, at cancerstamcellernes deling ofte resulterer i to cancerstamceller snarere end en cancerstamcelle og en amplificerende celle. Dette vil hurtigt føre til en forøgelse af tumorcellemængden og dermed også mængden af celler, der potentielt kan metastasere.

Cancerstamcellernes oprindelse

Der findes forskellige modeller, der forsøger at forklare cancerstamcellernes oprindelse. En af de mere sandsynlige hypoteser er, at en tumor opstår fra stamceller i normalt væv (Fig. 3) (5,6). Dette underbygges bl.a. af iagttagelser fra mundhulen. Her har det normale orale epitel en turnoverhastighed på 14-24 dage (3,5). Derfor eksisterer de fleste epitelceller ikke længe nok til at ansamle de nødvendige genetiske ændringer, der skal



KLINISK RELEVANS

til, for at cellen bliver malign. Det er kun de orale stamceller, der findes i vævet længe nok til at opnå dette (5).

Cancerstamcellemarkører, deres funktion og betydning

Med henblik på forståelse og behandling af cancer er det at isolere og undersøge cancerstamceller en stor udfordring. På histologiske snit er det ikke muligt at adskille cancerstamceller fra normale stamceller. Der ligger et forskningsmæssigt fokus på at finde markører, der er specifikke for cancerstamceller (15). Hos cancerstamceller i hoved- og halsregionen har man fundet en række overfladestrukturer, eksempelvis overfladeglykoproteinet CD44 (6), der kan benyttes til at identificere dem. Imidlertid viser det sig, at én markør ikke er tilstrækkelig, og at man derfor må anvende en kombination af flere markører, hvoraf nogle også findes på normale stamceller. Interessant er det, at disse markører ikke kun kan benyttes til at identificere cellerne, men at de også har en funktion. En eksperimentel nedregulering af CD44 medfører en differentiering af cellen, hvorved den mister sin regenerative kapacitet (7). Dette åbner en teoretisk mulighed for en ny behandlingsmetode. Desuden har man på baggrund af en del kliniske undersøgelser observeret, at der er en sammenhæng mellem høj ekspression af CD44 og aggressivitet af hoved- og halstumorer (15). Det ses endvidere, at celler, som har en øget ekspression af CD133, som er et andet eksempel på en markør, viser betydelig resistens mod kemoterapi, hvilket er i overensstemmelse med andre undersøgelser, der viser, at cancerstamceller er behandlingsresistente (16).

En vigtig og karakteristisk egenskab ved cancerstamceller er deres evne til at undgå programmeret celledød, betegnet apoptose. Apoptose kan initieres enten ved at øge de proapoptotiske faktorer eller ved at hæmme/nedbryde de antiapoptotiske faktorer. I cancerstamceller fra hoved- og halskarcinomer er der fundet højere ekspression af anti-apoptosefaktorerne BCL2, BCL2A11 og CFLAR (3). Man har undersøgt de celler fra aggressive og behandlingsresistente tungekarcinomer, som har stamcellemarkørerne CD133⁺ og CD44⁺. Det er interessant, at der hos disse celler findes øget forekomst af anti-apoptosefaktoren BCL2, hvilket giver tumorerne en øget overlevelsessevne (3).

På trods af, at der kræves flere markører for at identificere cancerstamcellerne, ses det, at en opregulering af blot en enkelt markør vil medføre en forringet prognose for patienten (17).

Metastasing og EMT-MET

Metastasing er et vigtigt overordnet aspekt af cancer, fordi patienter med metastaserende cancer er vanskelige at behandle med kirurgi eller lokaliseret strålebehandling. Mange af de molekylære mekanismer, der ligger til grund for metastasing, er endnu til en vis grad uafklarede. Det vides dog, at metastasing er en flertrinsproces, hvor cancerceller først skal løsrive sig fra den primære tumor og dernæst invadere omgivende kar og væv. Derefter etableres nye cellekolonier i væv, der ikke ligger i umiddelbar relation til den primære tumor. Det interessante er, at de celler, der spreder sig og danner nye uafhængige tumorer,

For at forstå cancerens forløb og de terapeutiske vanskeligheder er det af afgørende betydning at have kendskab til forhold, som har indflydelse på tumorers udvikling. At kun en mindre del af tumoren – tumorstamcellerne – besidder et væsentligt vækstpotentiale, har en helt afgørende

betydning for behandlingen, da den bør rettes mod disse celler. Cancerterapi kan initielt have en lovende effekt, men dernæst ophøre med at virke; det kan skyldes, at behandlingen netop ikke har været rettet mod denne lille gruppe celler, som besidder det egentlige vækstpotentiale.

må have stamcelleegenskaber, da de ellers ville gå til grunde og ikke være i stand til at danne nye tumorer.

Det er blevet vist, at fænomenet epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) spiller en vigtig rolle i forbindelse med cancercellers invasion af omkringliggende væv og metastasering til fjerne væv (14,18). EMT er en proces, hvor en epitelcelle løsrives fra epitellaget og samtidig opnår migrationsevne (14) og en mesenkymal fænotype, hvor den på mange måder ligner en bindevævscelle. Undersøgelser viser, at stamceller fra mundhulekarcinomer formodentligt kan undergå EMT (Fig. 4).

Når cancerstamcellerne efter spredning danner nye tumorer, ændres de igen til en epithelial fænotype, og dette modsatte fænomen kaldes mesenchymal-to-epithelial transition (MET) (14).

Ny forskning har vist, at EMT er en del af den proces, hvorved celler fra orale karcinomer metastaserer. Modsat hvad der ses ved andre cancerformer, ses der kun et delvist skift mellem de to fænotyper. Dette kan ses, når man farver cellerne for proteiner, der er specifikke for bestemte celletyper (Fig. 4). Eksempelvis har epitelceller keratin, et strukturprotein velkendt fra hud, hår og negle. Bindevævsceller har ikke keratin, men indeholder vimentin, et protein, der ligeledes kan farves for. Det har vist sig, at EMT-cellerne ikke har proteiner specifikt for den ene eller den anden celletype, men derimod begge slags proteiner. De er altså celler, som har foretaget et ufuldstændigt skift, men som stadig har tilegnet sig den nye celletypes egenskaber.

Forskning tyder på, at cancerstamceller, som har undergået EMT, er behandlingsresistente (14,15), og de kan derfor give ophav til en gruppe af overlevende celler, der kan medføre tumorrecidiv, efter hvad der initialt har virket som en succesfuld behandling (14). Om det forhold, at cancerceller fra mundhulen ikke viser fuld EMT, har betydning for behandlingsresistensen, er endnu ukendt.

Konklusion

Cancer er en sygdom, der opstår ved ukontrolleret celledeling og invasiv vækst, som udgår fra en enkelt celle med genetiske

EMT-celler

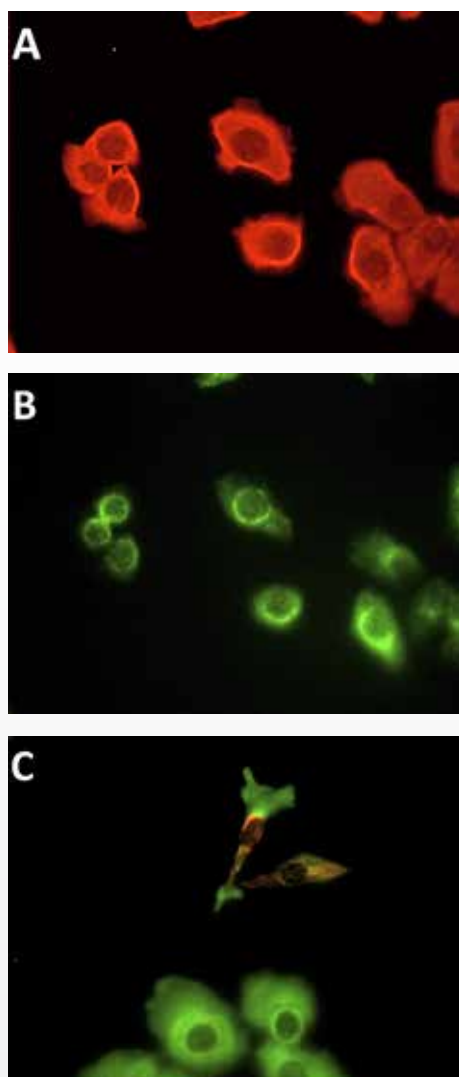


Fig. 4. Farvning af dyrkede orale tumorceller. Billede A og billede B viser de samme celler, farvet for hhv. keratin (rød) og vimentin (grøn). Cellernes markante keratinfarvning viser, at de overvejende har en epitalial fænotype. Dog ses, at de også kan farves for vimentin og altså har en delvis fibroblastfænotype. På billede C ses en celle med dobbelt farvning, der altså udtrykker både keratin og vimentin, og denne kan ligesom cellerne på billede A og B antages at være EMT-celler. Venligst stillet til rådighed af Erik Dabelsteen.

Fig. 4. Staining of cultivated oral tumour cells. The same cells are seen in pictures A and B. They are stained with antibodies to keratin (red) and vimentin (green). The significantly positive keratin staining shows that the cells have a predominantly epithelial phenotype. The presence of vimentin confirms that they have acquired a partially mesenchymal phenotype. A cell with double staining is seen in picture C. It is assumed that the cells are EMT-cells.

eller epigenetiske ændringer. I sundt oralt pladeepitel ligger den regenerative evne hos en subpopulation af celler, kaldet stamceller. Disse besidder en række karakteristiske egenskaber, som genfindes hos en mindre andel af cellerne i karcinomer, nemlig cancerstamcellerne.

Kendskab til forekomst og funktion af stamceller i maligne tumorer er af væsentlig betydning for cancerbehandling. Cancerstamcellernes tilstedeværelse komplicerer behandlingen, da disse celler er mere resistente overfor kemo- og stråleterapi end resten af tumoren (6,7). Dette kan i klinikken vise sig ved, at der først sker en formindskelse af tumoren, ved at den amplifierende og differentierende del af cellepopulationen elimineres, hvorefter der ses recidiv, fordi tumorstamcellerne har genskabt tumormassen.

Der er derfor behov for behandling rettet specifikt mod cancerstamceller. Hvis cancerstamcellernes delingsmønster kan kontrolleres, kan tumorvæksten begrænses. Som nævnt deler stamceller sig ved et asymmetrisk delingsmønster, hvor der dannes en ny stamcelle og en amplifierende celle. I cancerstamceller ses der et delvist skift mod en højere grad af self-renewal, således at der dannes flere cancerstamceller end amplifierende celler, hvilket fører til tumorvækst. Behandlingsmæssigt forsøger man at inducere et skift i celledelingen, hvorved der dannes to amplifierende celler og ingen cancerstamceller (5). Begge disse celler starter deres differentiering, og herved vil tilførslen af nye cancerstamceller til tumoren ophøre, og den vil i sidste ende degenerere.

En ændring af cancerstamcellernes evne til at undgå apoptose kan være en anden måde, hvormed en tumors vækst kan påvirkes. Ved at nedsætte mængden af anti-apoptosefaktorer og/eller øge mængden af pro-apoptosefaktorer kan man muligvis omgå cancerstamcellernes modstandskraft overfor apoptose. Dette kan enten i sig selv, grundet cellernes genetiske ustabilitet, eller i samspil med gængse behandlingsformer, gøre, at cancercellerne går til grunde.

Behandlingsformer målrettet mod cancerstamcellerne er et lovende og interessant forskningsområde, som forhåbentligt kan bedre prognosen for patienter med oral cancer.

Taksigelser

Vi ønsker at takke lektor, ph.d. Sally Dabelsteen for vejledning til bacheloropgaven og professor emeritus, dr.odont. Erik Dabelsteen for konstruktiv vejledning til denne artikel.

ABSTRACT (ENGLISH)**Stem cells in oral cancer**

Oral cancer occurs in 7-8 per 100,000 inhabitants per year in Denmark. The average 5-year survival rate is 50 % and depends on the size of the tumour. In order to find new treatments there is research in the field of cancer stem cells, their occurrence, properties and mechanisms of action, as these cells are thought to be critical to cancer.

Cancer is malignant and uncontrolled cell growth. 90 % of all cancers are carcinomas arising from healthy epithelial cells. In adults, stem cells are found in healthy tissues where their specific cell dividing pattern renews and maintains the tissue. In cancers, cancer stem cells are found to have similar characteristics to the normal stem cells, and it is suspected

that cancer stem cells derive from their healthy equivalent. This makes it difficult to distinguish cancer stem cells from normal stem cells. Researchers are trying to find combinations of markers that are unique to cancer stem cells, hoping to isolate and target treatment against them. In the context of cancer metastasis there is research in cancer stem cells' ability to perform epithelial-to-mesenchymal transition (EMT), a process wherein the cell changes phenotype.

Knowledge of the presence and function of stem cells in malignant tumours is essential for cancer treatment. Cancer stem cell presence complicates the current therapies and therefore treatment directed at them may show better results.

Litteratur

- Shah JP, Johnson NW, Batsakis JG. Oral cancer. London: Martin Dunitz, 2003.
- STATENS SERUM INSTITUT. Cancerregisteret – Tal og analyse 2013. (Set 2015 januar) Tilgængelig fra: URL: <http://www.ssi.dk/~media/Indhold/DK%20-%20dansk/Sundhedsdata%20og%20it/NSF/Registre%20og%20kliniske%20databaser/Registre/Cancerregisteret%202013.ashx>
- Sinha N, Mukhopadhyay S, Das DN et al. Relevance of cancer initiating/stem cells in carcinogenesis and therapy resistance in oral cancer. *Oral Oncol* 2013;49:854-62.
- NORDCAN-database 2015. (Set 2015 januar) Tilgængelig fra: URL: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/frame.asp>
- Costea DE, Tsinkalovsky O, Vintermyr OK et al. Cancer stem cells – new and potentially important targets for the therapy of oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis* 2006;12:443-54.
- Harper LJ, Piper K, Common J et al. Stem cell patterns in cell lines derived from head and neck squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2007;36:594-603.
- Mackenzie IC. Cancer stem cells. *Ann Oncol* 2008;19 (Supp 5):v40-3.
- Alberts B, Johnson A, Lewis J et al. *Molecular biology of the cell*. 4th ed. New York: Garland Science; 2002.
- Zhou ZT, Jiang WW. Cancer stem cell model in oral squamous cell carcinoma. *Curr Stem Cell Res Ther* 2008;3:17-20.
- Alberts B, Bray D, Lewis J et al. *Essential cell biology*. 3rd ed. New York: Garland Science, 2010.
- Dabelsteen S, Mackenzie IC. The stem cell concept in oral mucosa and cancer. *Tandlægebladet* 2006;110:6-11.
- Nanci A. Ten Cate's oral histology: development, structure and function. 7th ed. Missouri: Mosby Elsevier, 2008.
- Locke M, Heywood M, Fawell S et al. Retention of intrinsic stem cell hierarchies in carcinoma-derived cell lines. *Cancer Res* 2005;65:8944-50.
- Biddle A, Mackenzie IC. Cancer stem cells and EMT in carcinoma. *Cancer Metastasis Rev* 2012 [Epub ahead of print].
- Zhang Z, Filho MS, Nör JE. The biology of head and neck cancer stem cells. *Oral Oncol* 2012;48:1-9.
- La Fleur L, Johansson AC, Roberg K. A CD44^{high}/EGFR^{low} subpopulation within head and neck cancer cell lines shows an epithelial-mesenchymal transition phenotype and resistance to treatment. *PLoS One* 2012;7:e44071.
- Rietbergen MM, Martens-de Kemp SR, Bloemena E et al. Cancer stem cell enrichment marker CD98: a prognostic factor for survival in patients with human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer. *Eur J Cancer* 2014;50:765-73.
- Alderton GK. Metastasis: Epithelial to mesenchymal and back again. *Nat Rev Cancer* 2013;13:3.



Dokumenteret efteruddannelse:

Optjen point med Tandlægebladet

I forbindelse med dokumenteret efteruddannelse har Tandlægeforeningens erhvervsaktive medlemmer mulighed for ved hjælp af en selvtest at dokumentere, at de har sat sig ind i faglig-videnskabelige artikler, bragt i Tandlægebladet.

Selvtestene bringes i forbindelse med originalartikler og oversigtsartikler. De består af tre spørgsmål, som dækker artiklens faglige indhold. Hvert spørgsmål har tre svarmuligheder, hvoraf **der er et korrekt svar pr. opgave**. Besvares selvtesten korrekt (alle svar er rigtige), opnås 1 point svarende til en times efteruddannelse.

Hvordan gør jeg?

Gå ind på Tandlægebladets webside Tandlaegebladet.dk. På forsiden til højre finder du boksen "selvtest", hvor du kan logge ind med dine koder til Tdlnet.dk. Herefter gennemføres selvtesten ved afkrydsning i svarrubrikkerne. Det er muligt at gentage selvtesten, indtil den er bestået.

For at overføre 1 point til dine efteruddannelsesaktiviteter **skal du selv indberette dem på Tdlnet.dk**. Klik på banneret med overskriften "Klik her for at registrere dine eksterne kurser" på forsiden af Tdlnet.dk. Du kan også gå ind på Efteruddannelsens sider og vælge menupunktet Kurser > Mine kurser.

For at registrere selvtesten korrekt skal du under "Kursusnavn" skrive "Selvtest" og evt. bladnummer fx "Selvtest TB12". Under "Kursusdato" vælger du dags dato, og under "Kursusansvarlig" skriver du Tandlægebladet. Til slut anfører du 1 point. Slut med at trykke "Gem".

Selvtest for artiklen:

Stamceller i oral cancer

Tandlægebladet 2015;119:360-5.

Spørgsmål 1.

Hvilket af de tre nedenstående udsagn er korrekt:

Svar A. Kun helt umodne celler hos fostret er stamceller

Svar B. De fleste væv hos det voksne individ indeholder stamceller

Svar C. Stamceller kan kun isoleres fra navlestrengen

Spørgsmål 2.

Hvilket af de tre nedenstående udsagn er korrekt:

Svar A. Stamceller er karakteriseret ved en stor celledelingsaktivitet

Svar B. Stamceller har en stærkt begrænset levetid

Svar C. Stamceller besidder evnen til at forny sig ubegrænset, men deler sig under normale forhold sjældent. De ligger i vævet som "backup"

Spørgsmål 3.

Hvilket af de tre nedenstående udsagn er korrekt:

Svar A. I en malign tumor findes flere cellepopulationer, hvoraf en lille andel har stamcelleegenskaber og er således ansvarlig for tumorcellernes ubegrænsede vækst.

Svar B. I en malign tumor har alle cellerne stort set de samme vækster og udviklingsegenskaber

Svar C. Alle celler i en malign tumor har samme følsomhed for behandling med fx kemoterapi eller stråling



Tag testen på din smartphone!

Som noget nyt kan du nu tage testen på din smartphone. Scan QR-koden eller indtast Selvtest.tandlaegebladet.dk i browseren.



FAGLIG KOMMENTAR

Bad luck – det sunde liv er ikke nok

Ny viden om, hvordan kræft opstår.

Erik Dabelsteen, professor emeritus, dr.odont., Tandlægeskolen i København

Kræft opstår som følge af ændringer i cellernes genetiske materiale; i hvor høj grad disse ændringer skyldes miljøets påvirkning eller tilfældige mutationer, er ukendt og diskuteret.

Kræft optræder hyppigere i nogle organer end i andre, et fænomen, der traditionelt forklares med miljøets indflydelse – fx tobaks betydning for lungecancer. Stor opmærksomhed vakte det derfor, da der i det meget anerkendte videnskabelige tidsskrift *Science* for nylig blev publiceret en artikel, der viser, at risikoen for i løbet af hele livet at udvikle kræft i et bestemt organ først og fremmest er bestemt af faktorer i vævet, idet risikoen korrelerede til den hyppighed, hvorved dette vævs stamceller deler sig (alle normale væv indeholder voksne stamceller, der er ansvarlige for at opretholde vævets normale størrelse og funktion) – miljøet er, hævder forfatterne, af mindre betydning.

Genetiske ændringer, der kan lede til kræft, kan opstå af tilfældige årsager i alle celler, der deler sig. Hvis de opstår i et organs stamceller, bliver forandringerne permanente, og risikoen for cancerudvikling stiger, jo flere gange cellen deler sig. Forfatterne finder i deres undersøgelse flere cancertilfælde i væv med stor stamcelledelingsaktivitet og konkluderer derfor, at ”interne” forhold såsom celleproliferation og tilfældigt opståede genændringer kan forklare mange af forskellene i hyppigheden i cancerforekomsten mellem forskellige væv; miljøfaktorer betyder kun noget, hvis de er massive.

Resultaterne har medført heftige videnskabelige diskussioner, og især fremhæves det, at reduktion af visse miljøfaktorer, fx sol, tobak og alkohol, har reduceret cancerforekomsten, og at det er helt afgørende i forebyggelsen af cancer, at cancerfremkaldende stoffer i miljøet kontrolleres. I et diskussionsindlæg medgiver artiklens forfattere, at selvfølgelig betyder miljøet noget, men desværre ser det ud til, at de interne faktorer spiller væsentlig større rolle end tidligere antaget, hvilket stemmer overens med ”The centers for Disease Control” i USA, der vurderer, at kun 21 % af cancerdødsfald i Nordamerika potentielt kan forebygges, resten af tilfældene kan skyldes tilfældige mutationer i organernes stamceller eller ”bad luck”, som de skriver.

Selv om miljøets betydning for kræftudvikling kan diskuteres, er der derfor ingen tvivl om, at vævets stamceller er af væsentlig betydning for kræftudvikling, og at kendskabet til stamcellernes liv som ”tumorstamceller” er forudsætningen for nye terapeutiske tiltag, da behandlingen først og fremmest skal rettes mod disse celler, der som regel kun udgør en mindre del af den samlede tumormasse; problemet er, at disse celler som regel er mindre følsomme overfor stråle- og kemoterapi.

Tomasetti C, Vogelstein B. Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science* 2015;347:78-81.