

## ABSTRACT

## Kræft i svælget kan forårsages af virus og livsstil

Der diagnosticeres ca. 400 patienter med kræft i svælget om året i Danmark. Svælghkræft opdeles efter anatomisk lokalisering i kræft i henholdsvis næsesvælg, mundsvælg og strubesvælg med forskellig ætiologi, epidemiologi og behandling.

Mundsvælgkræft er i epidemisk stigning over hele den vestlige verden grundet human papillomavirus 16 (HPV). I Danmark er forekomsten af mundsvælgkræft femdoblet i løbet af de sidste 30 år, og det vides endnu ikke, hvor stor en del som er forårsaget af HPV. HPV-negativ (HPV-) mundsvælgkræft er associeret til alkohol- og tobaksmisbrug, og den vigtigste prognostiske faktor er tilstedeværelsen af lymfeknudemetastaser på diagnosetidspunktet. Patienter, som har HPV-positiv (HPV+) mundsvælgkræft, adskiller sig fra HPV- patienter mht. epidemiologi, klinik, patologi og prognose. HPV+ patienter er typisk yngre mænd uden tobaks- og alkoholmisbrug med en fremskreden tonsil- eller tungebasiskræft pga. metastasering til halsens lymfeknuder. På trods af dette har patienterne en god prognose i forhold til HPV- mundsvælgkræftpatienter.

Næsesvælgkræft optræder endemisk i det sydlige Kina, Nordafrika, Alaska samt i Grønland og er associeret til Epstein-Barr Virus (EBV). Strubesvælgkræft er forårsaget af tobaks- og alkoholmisbrug. Patienterne diagnosticeres ofte i sene stadier og har en dårlig prognose.

# Kræft i svælget – kan forårsages af virus og livsstil

Emilie Garnæs, læge, ph.d.-studerende, Øre-næse-hals-kirurgisk Klinik, Rigshospitalet

Christel Bræmer Lajer, 1. reservelæge, ph.d., Øre-næse-hals-kirurgisk Klinik, Rigshospitalet

Christian von Buchwald, professor, dr.med., Øre-næse-hals-kirurgisk Klinik, Rigshospitalet

Svælget er placeret posterior for mund og næse og superior for strube og spiserør. Svælget afgrænses til mundhulen ved isthmus faucium, som tegnes af de forreste ganebuer og tungens linea terminalis svarende til, at den mobile del af tungen er beliggende i mundhulen. Svælget udøver en kompleks funktion dels som øvre luftvej kommunikerende med struben og dels som et stykke af mave-tarm-kanalen kommunikerende med spiserøret – herudover har svælget betydning for stemmedannelsen. Svælget går fra underkanten af kraniebasis til underkanten af ringbrusken og har form som et konisk rør med basis vendende opad og apex pegende nedad. Svælget opdeles anatomisk i næsesvælg (nasopharynx), mundsvælg (oropharynx) og strubesvælg (hypopharynx). Neoplasier i svælget udgår oftest (> 90 %) fra slimhinderne, og det drejer sig langt overvejende om planocellulære carcinomer. Ifølge DA-HANCA databasen (Danish Head and Neck Cancer Group) (1) blev der i 2009 diagnosticeret 406 patienter med svælghkræft. Sygdommen er 3-5 gange hyppigere blandt mænd ift. kvinder. Svælghkræft opdeles efter lokalisering (svarende til den anatomiske opdeling) i kræft i henholdsvis næsesvælg, mundsvælg og strubesvælg (Fig. 1), da der er tale om individuelle sygdomsleheder med forskellig ætiologi, epidemiologi og behandling. Derfor vil de i det følgende blive omtalt adskilt. De seneste 30 år er der sket en epidemisk vækst i antallet af mundsvælgkræft over hele den vestlige verden, formentlig forårsaget af human papillomavirus (HPV) (2). Nærværende artikel vil derfor fokusere på mundsvælgkræft.

### Klinisk billede

Tumorer i svælget er ofte svære at visualisere, specielt når de er lokaliseret i næsesvælg, tonsiller, tungebasis eller i sinus piriformis. Symptomerne er afhængige af lokaliseringen af tumor, men mange tumorer er symptomløse i de tidlige stadier, og dette er en af grundene

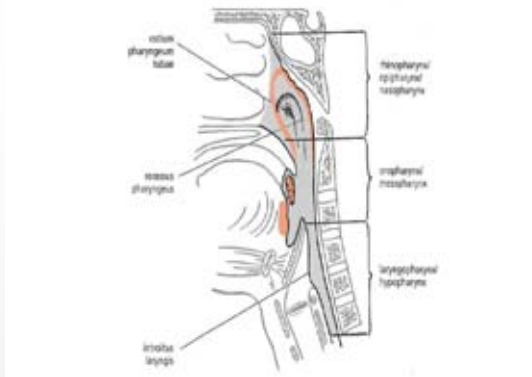
### EMNEORD

Pharynx cancer;  
oropharynx cancer;  
human papillomavirus

til, at patienterne ofte først diagnosticeres i sene stadier. Svælgkræft er en lokoregional sygdom, hvilket betyder, at kræften har tendens til spredning til de regionale lymfeknuder på halsen; fjernmetastaser ses sjældent og normalt kun meget sent i sygdomsforløbet. Behandlingen er derfor også regionalt koncentreret til svælg og hals.

Hyppigste symptomer er smerter (ofte med udstråling til øre), synkebesvær, blødning, trismus og i sene stadier vægttab og vejrtrækningsbesvær. Idet primære tumorer ofte er symptomløse, er det hyppigt, at patienterne debuterer med en hævelse på halsen som tegn på metastatisk spredning til de regionale lymfeknuder på halsen. Vedrørende human papilloma virus positive (HPV+) og human papilloma virus negative (HPV-) patienter er der forskel i klinikken.

## Svælgets anatomi



**FIG. 1.** Næsesvælg (nasopharynx), mundsvælg (oropharynx), strubesvælg (hypopharynx). Tegning fra Øre-næse-halssygdomme, Hoved- og halskirurgi, Otto Jepsen og K.A. Thomsen, 11. udgave ved Poul Bretlau, Chr. Brahe Pedersen og Therese Ovesen, Munksgaard Danmark. Gengivet med tilladelse fra forlaget.

**FIG. 1.** *Nasopharynx, oropharynx, hypopharynx.*

## Udredning og behandling

Den objektive undersøgelse foregår ved inspektion af slimhinder direkte gennem mundhulen og ved fiberskopi. Mundsvælgkræft kan ses som en ulceration eller en eksofytisk tumor. I nogle tilfælde er tumoren minimal og beliggende i tonsilkryster eller i tungerodssubstansen (typisk for de HPV+). Mandler og tungebasis gennempalperes derfor grundigt mhp. malignitetssuspekterede områder, da de som anført kan være svære at se direkte. Ved præsentation af forstørrede lymfeknuder på halsen foretages finnålsaspiration evt. ultralydsvejledt til patologisk vurdering. Hvis tumor er nem at visualisere ved inspektion gennem mundhulen, kan der foretages bioptering i lokalanæstesi. Langt de fleste patienter undersøges dog i fuld bedøvelse ved direkte faryngoskopi og laryngoskopi med biopsi fra relevante områder (evt. fjernelse af en eller begge mandler) med henblik på undersøgelse af tumors udbredning og efterfølgende histologisk verificering. En ensidigt forstørret mandel hos patienter med symptomer bør ligeledes foranledige tonsillektomi (fjernelse af mandlen) (3).

Den diagnostiske udredning omfatter yderligere CT-/MR-scanning af hoved-hals-området til vurdering af udbredelse af primærtumor og evt. regional spredning til lymfeknuderne suppleret med røntgen af lungerne for at afklare metastasering (1).

Behandlingen af svælgkræft følger det nationale referenciprogram (1) og er baseret på stadietinddeling i henhold til Tumor Node Metastasis (TNM)-klassifikation. Behandlingen er strålebehandling, som gives over en periode på fem til seks uger. I avancerede stadier suppleres strålebehandlingen med en hypoksisk strålesensitizer (nagoxin) og/eller kemoterapi (cisplatin) eller EGF (epidermal growth factor) receptor inhibitor.

## Komplikationer til behandlingen

Stråleterapi er en behandling, som er associeret med betydelig morbiditet, og som har stor betydning for patienternes livskvalitet (4). Stråleterapi kan medføre akutte komplikationer i form af smerte, mucositis og dysfagi såvel som sene komplikationer i form af xerostomi, dental caries, dysfagi, ødem, fibrose, og osteoradionekrose. En af de hyppigste klager efter stråleterapi er xerostomi. Xerostomi har stor indflydelse på mange af mund-

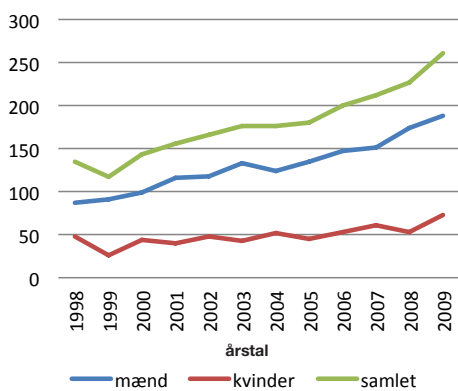
## Faktaboks 1

### Inddeling af svælgkræft

	Næsesvælgkræft	Mundsvælgkræft	Strubesvælgkræft
Køn	Mænd	Mænd	Mænd
Aldersgruppe	Yngre	HPV+ < 55 år; HPV- > 55 år	Ældre
Risikofaktorer	EBV	HPV, alkohol, tobak	Alkohol, tobak
Femårsoverlevelse	60 %	HPV + 60 %; HPV- 30 %	20 %

## Incidens – mundsvælgkræft

## Incidensen af mundsvælgkræft i Danmark



Kilde: Cancerregistret 2007 og 2009.  
Source: the Danish Cancer Registry 2007 and 2009.

**FIG. 2.** Forekomsten af mundsvælgkræft i Danmark 1998-2009.

**FIG. 2.** The incidence of oropharyngeal cancer in Denmark 1998-2009.

hulens og svælgets funktioner og er en væsentlig årsag til ned-sat livskvalitet for patienterne (5).

## Mundsvælgkræft – en HPV-induceret sygdomsepidemi?

Internationale undersøgelser viser en nylig, epidemisk stigning af mundsvælgkræfttilfælde over hele den vestlige verden (6-11). I Danmark er der i løbet af de sidste 30 år sket en 10-dobling i forekomsten af mundsvælgkræft, og i 2009 blev der diagnosticeret 261 patienter med mundsvælgkræft (Fig. 2). Traditionelt har man anset alkohol og tobak som værende årsag til mundsvælgkræft. I 2009 blev HPV (især højrisikotype 16) anerkendt som ny risikofaktor for udvikling af mundsvælgkræft af International Agency for Cancer Research (12). Studier viser, at samtidig med den stærkt stigende incidens af HPV+ mundsvælgkræft er der sket en tilbagegang i forekomsten af HPV-mundsvælgkræft svarende til et fald i tobaks- og alkoholforbrug i samme periode (7,10,11). HPV smitter ved hud-/slimhinde kontakt, og HPV+ mundsvælgkræft synes bl.a. at være en seksuelt overført sygdom, hvor risikoen for at erhverve HPV+ mundsvælgkræft stiger med antallet af vaginale og orale seksualpartnere foruden anvendelse af marihuana (9,13,14).

HPV er kendt som årsag til 99 % af livmoderhalskræfttilfælde (15). I 2009 blev der diagnosticeret 391 patienter med livmoderhalskræft i Danmark, og incidensen af livmoderhalskræft i Danmark er svagt faldende over de sidste 10 år (16). I

hoved-hals-området er det hovedsageligt HPV 16, som fremkalder kræft, mens både HPV 16 og 18 fremkalder kræft i livmoderhals (15). Forekomsten af HPV i mundsvælgkræft varierer i internationale studier mellem 30 % og 90 % afhængigt af detektionsmetoder, lokalisation og geografi (10,11,17,18). Højeste forekomst på 90 % er rapporteret i tonsilcarcinomer i Stockholmområdet i år 2007 (10). Seneste studie fra USA viser, at HPV-forekomsten i mundsvælgkræft stiger fra 16 % i 1980'erne til 73 % i starten af det nye årtusind (7). Samme studie forudsiger, at hvis udviklingen fortsætter på tilsvarende vis, vil der i 2020 være flere HPV+ mundsvælgkræfttilfælde end livmoderhalskræfttilfælde. Livmoderhalskræft er nuværende fokus for screening for præmaligne forstadier og profylaktisk HPV-vaccination. Forekomsten af HPV i mundsvælgkræft i Danmark er indtil videre ukendt.

## Patientkarakteristika

Internationalt inddeles mundsvælgkræft i HPV-positiv (HPV+) og HPV-negativ (HPV-) på baggrund af HPV-status, hvor HPV-mundsvælgkræft klassisk er udløst af tobak og alkohol.

HPV+ og HPV- patienter adskiller sig mht. epidemiologi, klinik, patologi og prognose (9). HPV+ patienter er typisk yngre mænd (< 55 år) uden tobaks- og alkoholmisbrug (13). HPV-prævalensen er størst i tonsil- (mandel) og tungebasiskræft (10,19,20). HPV+ patienter præsenterer sig ofte i fremskredne stadier med en stor, cystisk lymfeknudemetastase på halsen, men med en lille primær tumor siddende i tonsil eller tungebasis, som evt. ikke er klinisk erkendelig. Sidstnævnte patienter

## Faktaboks 2

## Forskelle i HPV+ og HPV- mundsvælgkræft

	HPV+	HPV-
Alder	< 55 år	> 55 år
Anatomisk site	Oropharynx	Alle
Røg	Ikke ryger	Stor ryger
Incidens	Stigende	Faldende
p16 ekspression	Positiv	Negativ
Prognose	God	Dårlig

udredes derfor ofte initialt som ukendt primær tumor (21,22). Samlet for HPV+ patienter med mundsvælgkræft gælder, at de responderer væsentligt bedre på behandling end tilsvarende HPV- patienter, uanset om behandlingen er kirurgi, kemoterapi eller strålebehandling (23-25). For HPV- patienter med mundsvælgkræft er den vigtigste prognostiske faktor på diagnosetidspunktet tilstedeværelsen af lymfeknudemetastaser på halsen. HPV+ patienter med mundsvælgkræft har på trods af

metastatisk sygdom på diagnosetidspunktet en langt bedre overlevelse end HPV- patienter. Den tilnærmede femårs overlevelse for HPV+ patienter er 60 %, mens den er 30 % for HPV- (23,26,27). Det er ikke fuldt afdækket, hvorfor denne sammenhæng er gældende, men menes bl.a. at skyldes, at sygdommen har en anden biologi, samt at patienterne har en bedre performancestatus.

Forskelle i HPV+ og HPV- mundsvælgræfts biologi giver sig bl.a. til udtryk i deres mikroRNA-profil (28). MikroRNA er små molekyler, som er med til at regulere vigtige funktioner i cellen, og man kan adskille og karakterisere væv vha. dets mikroRNA-profil. mikroRNA-profilen af HPV+ mundsvælgræft ligner mikroRNA-profilen af livmoderhalskræft, hvilket tyder på, at samme virusinducerede årsagsmekanismer ligger til grund for HPV+ mundsvælgræft og livmoderhalskræft (29).

HPV-tilstedeværelse kan påvises indirekte ved p16 immunhistokemi og direkte ved PCR (polymerase chain reaction)-undersøgelse for HPV. I dag farves alle mundsvælgræfttilfælde rutinemæssigt for p16 (Fig. 3). p16 er dels en positiv prognostisk markør (24), og dels er det en screening for tilstedeværelse af aktiv HPV-infektion, som dog skal verificeres endeligt ved HPV PCR (30,31).

Der er i øjeblikket kliniske forsøg i gang med en de-eskalering af behandlingen af HPV+ patienter.

### Forebyggelse

I dag screenes kvinder for celleforandringer og HPV-infektion i livmoderhalsen for at identificere præmaligne stadier til livmoderhalskræft. I HPV+ mundsvælgræft har man ikke kunnet identificere præmaligne læsioner, og samme test i mundsvælget er ikke mulige i den sekundære profylakse af mundsvælgræft (32). Dette efterlader det åbne spørgsmål, om primær profyl-

lakse i form af HPV-vaccination kan forhindre opståen af HPV+ mundsvælgræft. Der eksisterer i dag to profylaktiske vacciner imod HPV. Den bivalente HPV-vaccine Cervarix® imod HPV 16 og 18 og den quadrivalente HPV-vaccine Gardasil® imod HPV 16, 18, 6 og 11 (HPV 6 og 11 er årsag til kønsvorter og larynxpapillomer). Studier har vist, at begge vacciner effektivt forhindrer opståen af maligne forstadier i livmoderhalsen (15) hos kvinder. Studier er igangværende omkring effektiviteten af vaccinen hos mænd. Foreløbige resultater viser effektiv profylakse mod eksterne genitale læsioner hos mænd (33,34). USA har netop indført rutinevaccination af drenge i alderen 11-12 år, catch-up-vaccination af mænd op til 21 år og vaccination af risikogrupper i alderen 22-26 år. Yderligere undersøgelser er nødvendige for at undersøge den profylaktiske effekt af vaccinen ift. HPV+ mundsvælgræft.

## KLINISK RELEVANS



Svælgræft opdeles i henholdsvis næsesvæl, mundsvæl og strubesvæl, da der er tale om individuelle sygdomsenheder med forskellig ætologi, epidemiologi og behandling. Kræftformerne er associeret til virusinfektion, tobak og alkoholmisbrug. Den hyppigste af disse kræftformer i Danmark er mundsvælgræft. Behandlingen er ofte stråleterapi, som fører til xerostomi og cariesudvikling. Ifølge Danish Head and Neck Cancer Group blev der i 2009 diagnosticeret 406 patienter med svælgræft. Sygdommen er 3-5 gange hyppigere blandt mænd i forhold til kvinder. Prognosen for de forskellige kræftformer er meget forskellig.

### p16-farvning

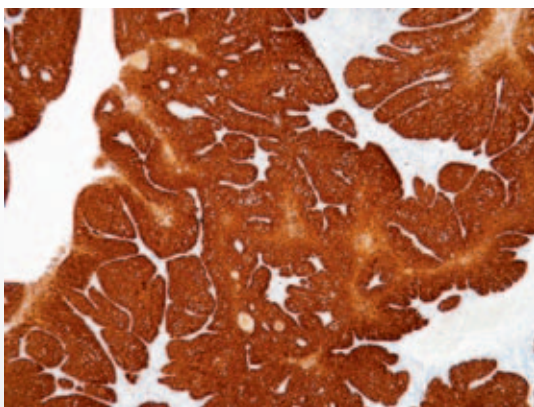


FIG. 3. Positiv p16-farvning, HPV+ tonsilkræft.

FIG. 3. Positive p16 staining, HPV+ tonsillar cancer.

### Næsesvælgræft

Næsesvælgræft forekommer endemisk i det sydlige Kina, Nordafrika, Alaska samt i Grønland, hvor det er en hyppig sygdom med en incidensrate på op til 20-30 pr. 100.000 indbyggere. I Danmark er det en relativt sjælden sygdom med en sygdomsincidens på ca. 20 patienter om året (16). Næsesvælgræft opdeles i keratiniserende planocellulære karcinomer og non-keratiniserende (35). De non-keratiniserende karcinomer er associeret til Epstein-Barr Virus (EBV) og udgør hovedparten af næsesvælgræfttilfældene (er formentlig også genetisk betingede). Patienterne er typisk yngre mænd, og symptomerne er relateret til tumors lokale udbredelse i næsesvælget evt. involverende det eustakiske rør og kraniebasis samt tilstedeværelsen af lymfeknudemetastaser på halsen. 75 % af patienterne har metastatisk sygdom til halsens lymfeknuder på diagnosetidspunktet (3). Hyppige symptomer er blodig nasal sekretion, nasal stenose og énsidige øresymptomer i form af hørenedsættelse, tinnitus og øresmerter. Derudover kan ses neurologiske symptomer. Næsesvælget undersøges med fibroskop, og diagnosticering foregår ved biopsitagning i generel anæstesi. Yderligere udredning af udbredelse af tumor og stadietinddeling fore-



går ved CT- og MR-scanning. Behandling sker jf. det nationale referenceprogram (1). Næsesevælgkræft responderer godt på både kemo- og stråleterapi, og ved recidiv kan tilbydes salva-gekirurgi i udvalgte tilfælde. Femårsoverlevelsen er op til 60 %.

### Strubesvælgkræft

I Danmark diagnosticeres ca. 100 patienter årligt med strubesvælgkræft (16). Det er den type af svælgkræft, som har den dårligste prognose – femårsoverlevelsen er ca. 20 % (3). Strubesvælgkræft er stærkt associeret til tobak og alkoholmisbrug, som i kombination multiplikativt øger risikoen for strubesvælgkræft (36). Strubesvælgkræft diagnosticeres ofte i sene stadier. Visualisering af tumor sker ved fiberlarynxskopi, og de anatomiske forhold i strubesvælgkræft samt hævelse og slimophobning kan vanskeliggøre visualiseringen (3).

### Konklusion

Svælgkræft består af tre separate sygdomsleheder, hvoraf to er associeret til virus.

Mundsvælgkræft er en sygdom i kraftig stigning igennem de sidste 30 år forårsaget af HPV; HPV+ patienter har en god prognose. Næsesevælgkræft er også associeret til virus, nemlig EBV, sygdommen forekommer endemisk i det sydlige Kina, Nordafrika, Alaska samt i Grønland, og patienterne har en femårsoverlevelse på op til 60 %. Strubesvælgkræft er forårsaget af tobak og alkohol, patienterne diagnosticeres ofte i avancerede stadier og har en dårlig prognose.

### ABSTRACT (ENGLISH)

#### *Cancer in pharynx – can be caused by viruses and life style*

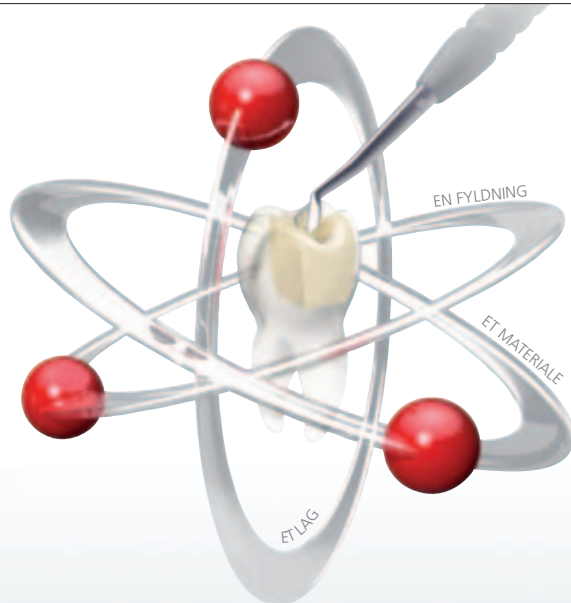
Approximately 400 patients are diagnosed with pharyngeal cancer every year in Denmark. Pharyngeal cancer is divided according to the anatomical location into cancer in the nasopharynx, oropharynx and hypopharynx with different etiology, epidemiology and treatment.

The incidence of oropharyngeal cancer is rising epidemically all over the Western world due to human papillomavirus 16 (HPV). In Denmark the prevalence of oropharyngeal cancer has increased five-fold during the last 30 years and it is currently not known which proportion of these can be attributed to HPV. HPV negative (HPV-) oropharyngeal cancer is associated with tobacco and alcohol abuse, and the most important prognostic factor is the presentation of lymph node metastasis at the time of diagnosis. Patients with HPV positive (HPV+) oropharyngeal cancer constitute a distinct group regarding epidemiology, clinical characteristics, pathology and prognosis. An HPV+ oropharyngeal cancer patient is typically a younger man without a history of tobacco and alcohol abuse who presents with a metastatic tonsillar- or base of tongue cancer and despite this the patient has a better prognosis compared to an HPV-oropharyngeal cancer patient. Nasopharyngeal cancer is endemically present in Southern China, Northern Africa, Alaska and Greenland and is associated to Epstein-Barr Virus (EBV). Hypopharyngeal cancer is caused by alcohol and tobacco consumption. The patients are often diagnosed in advanced stages and have a bad prognosis.

### Litteratur

- Specht L, Kristensen C, Godballe C et al. Nationale retningslinjer for udredning, behandling, rehabilitering og kontrolforløb for patienter med Pharynx- og Larynx-cancer i Danmark. *Dahanca.dk* 2011;1:1-69.
- Sudhoff HH, Schwarze HP, Winder D et al. Evidence for a causal association for HPV in head and neck cancers. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268:1541-7.
- Ovesen T, von Buchwald C. Lærebog i øre-næse-hals sygdomme og hoved-hals-kirurgi. København: Munksgaard, 2011.
- Lajer C, Buchwald C, Nauntofte B et al. Erosive potential of saliva stimulating tablets with and without fluoride in irradiated head and neck cancer patients. *Radiother Oncol* 2009;93:534-8.
- Langendijk JA, Doornaert P, Verdonck-de Leeuw IM et al. Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26:3770-6.
- Braakhuis BJ, Visser O, Leemans CR. Oral and oropharyngeal cancer in The Netherlands between 1989 and 2006: Increasing incidence, but not in young adults. *Oral Oncol* 2009;45:e85-9.
- Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011; in press.
- Conway DI, Stockton DL, Warnakulasuriya KA et al. Incidence of oral and oropharyngeal cancer in United Kingdom (1990-1999) -- recent trends and regional variation. *Oral Oncol* 2006;42:586-92.
- Lajer CB, von Buchwald C. The role of human papillomavirus in head and neck cancer. *APMIS* 2010;118:510-9.
- Näsman A, Attner P, Hammarstedt L et al. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J Cancer* 2009;125:362-6.
- Syrjänen S. HPV infections and tonsillar carcinoma. *J Clin Pathol* 2004;57:449-55.
- Bouvard V, Baan R, Straif K et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009;10:321-2.
- D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007;356:1944-56.
- Gillison ML, D'Souza G, Westra W et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:407-20.
- Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecol Oncol* 2010;117 (Supp 2):S5-10.
- SUNDHEDSSTYRELSEN. Cancerregistret 2009.
- Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P et al. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:467-75.
- Termine N, Panzarella V, Falaschini S et al. HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: a meta-analysis (1988-2007). *Ann Oncol* 2008;19:1681-90.
- Attner P, Du J, Näsman A et al. The role of human papillomavirus in the increased incidence of base of tongue cancer. *Int J Cancer* 2010;126:2879-84.
- Gillespie MB, Rubinchik S, Hoel B et al. Human papillomavirus and oropharyngeal cancer: what you need to know in 2009. *Curr Treat Options Oncol* 2009;10:296-307.
- Goldenberg D, Begum S, Westra WH et al. Cystic lymph node metastasis in patients with head and neck cancer: An HPV-associated phenomenon. *Head Neck* 2008;30:898-903.

22. Mehanna H, Paleri V, West CM et al. Head and neck cancer-part 1: epidemiology, presentation, and preservation. *Clin Otolaryngol* 2011;36:65-8.
23. Fakhry C, Westra WH, Li S et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:261-9.
24. Lassen P, Eriksen JG, Hamilton-Dutoit S et al. Effect of HPV-associated p16INK4A expression on response to radiotherapy and survival in squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2009;27:1992-8.
25. Licitra L, Perrone F, Bossi P et al. High-risk human papillomavirus affects prognosis in patients with surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:5630-6.
26. Ang KK, Harris J, Wheeler R et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363:24-35.
27. Gillison ML. HPV and prognosis for patients with oropharynx cancer. *Eur J Cancer* 2009;45 (Suppl 1):S383-5.
28. Lajer CB, Nielsen FC, Friis-Hansen L et al. Different miRNA signatures of oral and pharyngeal squamous cell carcinomas: a prospective translational study. *Br J Cancer* 2011;104:830-40.
29. Lajer CB, Garnæs E, Friis-Hansen L et al. The role of miRNA in human papilloma virus (HPV)-associated cancers: bridging between HPV-related head and neck cancers and cervical cancers. *Br J Cancer* 2012 Apr 3. doi: 10.1038/bjc2012.109 [Epub ahead of print]
30. Schache AG, Liloglou T, Risk JM et al. Evaluation of human papilloma virus diagnostic testing in oropharyngeal squamous cell carcinoma: sensitivity, specificity, and prognostic discrimination. *Clin Cancer Res* 2011;17:6262-71.
31. Smeets SJ, Hesselink AT, Speel EJ et al. A novel algorithm for reliable detection of human papillomavirus in paraffin embedded head and neck cancer specimen. *Int J Cancer* 2007;121:2465-72.
32. Fakhry C, Rosenthal BT, Clark DP et al. Associations between oral HPV16 infection and cytopathology: evaluation of an oropharyngeal "pap-test equivalent" in high-risk populations. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:1378-84.
33. Garnock-Jones KP, Giuliano AR. Quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6, 11, 16, 18 vaccine: for the prevention of genital warts in males. *Drugs* 2011;71:591-602.
34. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011;364:401-11.
35. Wei WI, Sham JS. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2005;365:2041-54.
36. Wycliffe ND, Grover RS, Kim PD et al. Hypopharyngeal cancer. *Top Magn Reson Imaging* 2007;18:243-58.



## Ny bulk fill - teknik til effektive restaureringer i posteriore tænder

- **1 fyldning:** Fyld og modeller i et trin – der kræves ingen ekstra plastlag
- **1 materiale:** Blød konsistens som fæstner godt mod kaviteten
- **1 lag:** Effektiv bulk-fyldningsteknik med lag på 4 mm



**Tetric EvoCeram® Bulk Fill**

[www.ivoclarvivadent.com](http://www.ivoclarvivadent.com)

Ivoclar Vivadent AB

Repræsentant Clinical: Tina Hedegaard Jensen, tlf: 21 70 18 36 | Helle Thorning, tlf: 31 32 04 85

ivoclar  
vivadent  
passion vision innovation