



بررسی ۶ ساله‌ی انواع زخم‌های دهانی در مراجعین به بخش بیماری‌های دهان دانشکده‌ی دندانپزشکی مشهد

دکتر مجید صنعت‌خانی^۱، *دکتر آتسسا پاک فطرت^۲، دکتر علی‌رضا شیرزاده^۳

^۱استادیار گروه آموزشی بیماری‌های دهان دانشکده‌ی دندانپزشکی مشهد، ^۳دانشکده دندانپزشک

خلاصه

مقدمه: زخم‌های دهانی همواره یکی از شایع‌ترین ضایعات دهانی و علل مراجعه‌ی بیماران به بخش بیماری‌های دهان می‌باشد. این مطالعه با هدف تعیین میزان شیوع انواع مختلف زخم‌های دهانی در بیماران مراجعه کننده به بخش بیماری‌های دهان دانشکده‌ی دندانپزشکی مشهد انجام پذیرفت.

روش کار: این مطالعه‌ی توصیفی و گذشته‌نگر بر روی پرونده‌ی ۲۹۴ بیمار مبتلا به زخم دهانی که مابین سال‌های ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۶ به بخش بیماری‌های دهان دانشکده‌ی دندانپزشکی مشهد مراجعه نموده بودند صورت پذیرفت. اطلاعات از پرونده‌ی بیماران استخراج شده و با استفاده از آمار توصیفی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

نتایج: آفت شایع‌ترین زخم دهانی را در افراد مراجعه کننده تشکیل می‌داد (۴۴٪). میزان بروز زخم‌های دهانی در زنان بیشتر از مردان بود. شایع‌ترین محل زخم‌های دهان (۴۴٪) در زبان بود و بیشترین زخم‌های دهانی در سن ۲۱ تا ۴۰ سال دیده شد. هم‌چنین زخم‌های دهانی بیشتر به صورت متعدد (۷۶٪) در دهان دیده شد.

نتیجه‌گیری: زخم‌های دهانی از شایع‌ترین علل مراجعه‌ی بیماران به بخش بیماری‌های دهان می‌باشد. با توجه به تفاوت‌های جغرافیایی، مطالعات اپیدمیولوژیک می‌تواند کمک شایانی به تشخیص این دسته از ضایعات نماید.

واژه‌های کلیدی: اپیدمیولوژی، زخم‌های دهانی، فراوانی

مقدمه

اپدرمال از بین رفعه است به صورت یک ضایعه‌ی مختصری تورفته با حدود مشخص دیده می‌شود (۱). زخم‌های دهانی به ۴ شکل Aphthous like, Map like, Crater, Snaile track دیده می‌شوند. دقت به شکل زخم هم در بسیاری از مواقع راهنمای مناسبی برای تشخیص می‌باشد. در گرفتن تاریخچه، سه نکته مهم وجود دارد که در طبقه‌بندی سریع بیماری و تشخیص آسان آن به پزشک کمک می‌کند. این سه نکته عبارتند از:

۱- مدت زمان ایجاد ضایعه: بر اساس حاد یا مزمن بودن آن مطرح می‌شود. به ضایعاتی که کمتر از ۲ هفته از تشکیل شدن آنها می‌گذرد، حاد و به ضایعاتی که بیشتر از ۲ هفته از ایجاد شدن آنها می‌گذرد، مزمن می‌گویند.

زخم‌های دهانی از شایع‌ترین علل مراجعه‌ی بیماران به بخش بیماری‌های دهان می‌باشند. اگرچه علل آنها می‌تواند از یک ترومای ساده تا یک بدحیمی نظیر کارسینوم سلول سنتگفرشی یا بیماری ناتوان‌کننده‌ای مثل پمفیگوس متفاوت باشد، اما تظاهر بالینی آنها در بسیاری از موارد شبیه یکدیگر است، به طوری که تشخیص آنها را مشکل می‌سازد.

زخم نوعی نقص در اپی‌تلیوم است که در ناحیه‌ای که لایه‌ی

* مولف مسئول: ایران، مشهد، دانشکده‌ی دندانپزشکی، مرکز تحقیقات دانشکده‌ی دندانپزشکی مشهد

pakfetrata@mums.ac.ir

تلفن تماس: ۰۵۱-۸۸۲۹۵۰۱

تاریخ تایید: ۸۸/۴/۲۵

تاریخ وصول: ۸۸/۱/۲۰

هم‌چنین لازم به یادآوری است که بروز برخی از زخمهای مخاط دهان می‌تواند وابسته به شرایط محیطی، اقلیمی و عادات متفاوت باشد که باعث تنوع یک‌سری از اطلاعات اپیدمیولوژیک در جوامع مختلف می‌گردد.

روش کار

این مطالعه از توصیفی مقطعی و گذشته‌نگر بر روی پرونده‌ی بیماران مبتلا به زخمهای دهانی مراجعه کننده به بخش بیماری‌های دهان دانشکده‌ی دندان‌پزشکی مشهد از سال ۱۳۸۰ الی ۱۳۸۶ می‌باشد.

اطلاعات استخراج شده از پرونده‌ها شامل اطلاعات دموگرافیک، شکل زخم و تعداد آن محل و تشخیص نهایی شامل بررسی‌های بافت شناسی جمع‌آوری و با استفاده از آنالیز آماری، واریانس تست تی، Chi-square و جداول و نمودارهای مربوط بیان گردیدند.

نتایج

از میان ۲۳۵۵ بیمار مراجعه کننده، ۲۹۴ بیمار مبتلا به زخم دهانی بوده‌اند. شیوع انواع زخمهای دهانی در جدول (۱) آمده است.

از بین افرادی که دارای زخم دهانی بودند ۶۲/۹ درصد زن و ۳۷/۱ درصد موارد مرد بودند. میزان شیوع تمام زخمهای دهانی در زنان بیشتر از مردان بود به جز هرپس حاد اولیه که ۶۲/۵ درصد در مردان و سندرم بهجهت که در مردان و زنان به طور مساوی ایجاد شده بود.

فراوانی انواع زخمهای دهانی بر اساس سن در نمودار (۱) نشان داده شده است.

بیشترین سن شیوع آفت (۵۲/۶٪)، پمفیگوس (۵۱/۷٪)، واکنش لیکنویید (۸۰٪) و سندرم بهجهت (۶۰٪) مابین سنین ۲۱ تا ۴۰ سال بود.

بیشترین محل زخم دهانی (۴۴٪) در زبان و پس از زبان بیشترین زخم در گونه (۴۰٪) دیده شد.

جدول ۱- فراوانی انواع زخمهای دهانی بر اساس تشخیص نهایی

۲- اطلاع از وجود ضایعات مشابه آن در گذشته: که بر اساس آن بیماری اولیه یا ثانویه مطرح می‌شود. اگر بیمار سابقه‌ی این ضایعات در گذشته داشته باشد، به آن ضایعه‌ی عود کننده یا ثانویه می‌گویند و اگر سابقه‌ی حضور ضایعات مشابه آن‌ها را ندارد، به آن اولیه اطلاق می‌شود.

۳- تعداد ضایعات: اگر یک ضایعه وجود دارد به آن منفرد و اگر بیشتر از یک ضایعه وجود دارد به آن متعدد گویند که بر این اساس، بیماران دارای ضایعات زخمی مخاط دهان به ۴ دسته زخم‌های حاد و متعدد، زخم‌های دهانی راجعه، زخم‌های متعدد و مزمن، زخم‌های منفرد تقسیم می‌شوند (۱).

نازکی مخاط دهان باعث پاره شدن سریع و وزیکول‌ها و پاپول‌ها و تبدیل آن‌ها به زخم می‌شود. این زخم‌ها نیز به آسانی توسط غذا و دندان‌ها تروماتیزه شده و تحت تاثیر فلور دهان دچار عفونت ثانویه می‌شوند و این مسئله باعث شbahat اکثر زخم‌های دهانی به یکدیگر می‌گردد.

اگرچه زخم‌های مخاط دهان می‌تواند گاهی فقط توسط تاریخچه و معاینات بالینی به درستی و سریع تشخیص داده شوند، ولی هم‌چنان اهمیت اخذ تاریخچه‌ی کامل کمتر مورد توجه قرار می‌گیرد. در تشخیص زخم برای هر بیمار، معاینه‌ی کلی بدن، شامل بررسی ظاهر پوست، چشم و مخاط تناسلی و مقعدی، ضروری است.

این بررسی هم‌چنین باید شامل علایم سیستمیک همراه با ضایعات دهانی باشد. وجود هر گونه علامتی در بیماران از قبیل درد مفاصل، ضعف عضلات، تنگی نفس و درد قفسه‌ی سینه باید مورد توجه قرار گیرد.

تنوع جغرافیایی در زمینه‌ی اطلاعات دموگرافی زخمهای شایع دهانی، هم‌چنین فقدان اطلاعات در زمینه‌ی عوامل همراه و مستعد کننده‌ی آن‌ها لزوم یک بررسی گذشته‌نگر را بر روی این دسته از بیماران مشخص می‌کند تا شاید بتوان با بررسی اطلاعات ثبت شده به الگوهای جدیدی در تشخیص و درمان زخمهای دهانی دست پیدا کرد و زمینه‌ی مناسبی برای برنامه‌ریزی در مورد پیش‌گیری، درمان و آموزش بهتر و تشخیص زودرس آن‌ها فراهم نمود.

اکثر زخم‌های دهانی (۷۶٪) به صورت متعدد بودند و در ۵۹٪ درصد موارد اندازه کمتر از ۱ سانتی‌متر داشتند.

زخم‌های دهانی در ۵۲٪ درصد موارد به صورت مزمن دیده شدند و در ۵۲٪ درصد موارد به صورت ثانویه بودند.

اکثر زخم‌های دهانی (۹۲٪) همراه با علایمی هم‌چون درد و سوزش بودند و فقط در ۷٪ درصد موارد فقد علامت بودند و در اکثر موارد (۹۴٪) همراه با سایر ضایعات پوستی نبودند.

اکثر بیماران دارای زخم‌های دهانی (۹۴٪) سابقه‌ی مصرف دخانیات را ذکر نمی‌کردند. البته قابل ذکر است که در کارسینوم سلول سنگفرشی تعداد بیماران با سابقه‌ی مصرف دخانیات قابل توجه بود به طوری که در ۲۵٪ درصد موارد سابقه‌ی مصرف دخانیات مثبت بود.

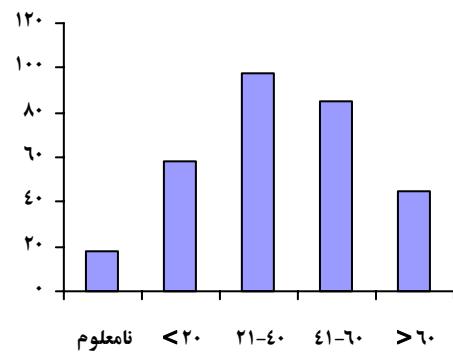
بحث

بررسی‌های اپیدمیولوژیک محدودی در زمینه‌ی زخم‌های دهانی صورت گرفته است و اکثر مطالعات در زمینه‌ی بررسی کل ضایعات دهانی، آن هم در گروه‌های خاص مثلاً اطفال و سالمندان و یا مبتلایان به بیماری خاص سیستمیک مثل ایدز می‌باشد (۳، ۲).

در مطالعه‌ی ما میزان شیوع زخم‌های دهانی در زنان بیشتر از مردان بود که این موضوع می‌تواند به دلیل توجه بیشتر زنان به گیری و توجه به سلامت بدن خود باشد. در ضمن مطالعات قبلی بر روی مراجعین به دانشکده مشخص نموده است که تعداد مراجعه کنندگان زن بیشتر می‌باشد (۴). البته ممکن است استرس و فشار روحی روانی بیشتر در زنان نسبت به مردان به خصوص در مورد زخم‌هایی آفت و یا هرپس عود کننده باعث بروز بیشتر این ضایعات در زنان شود (۵).

در مطالعه‌ی ما شایع‌ترین زخم دهانی در هر دو جنس آفت بوده که از این نظر با اطلاعات قبلی مشابه است (۷، ۶). مطالعات اپیدمیولوژیک، شیوع آفت را ۵-۲۵ درصد (به طور متوسط ۱۷٪) در کل جمعیت و ۵۰-۶۵ درصد در گروه‌های منتخب (مثل دانشجویان پزشکی) می‌دانند (۹، ۸). بر اساس تحقیقی در ۱۳ استان کشورمان میزان شیوع آن ۱۷/۴

تشخیص نهایی	تعداد	درصد
آفت	۸۲	۲۷/۹
هرپس حاد اولیه	۱۷	۵/۷
هرپس عود کننده	۹	۳/۰
پمفیگوس	۳۴	۱۱/۵
پمفیگوئید	۱۲	۴/۰
زخم ترومایک	۳۰	۱۰/۲
کارسینوم سلول سنگفرشی	۱۷	۵/۷
اپیدرموئید بولوز	۳	۱/۰
اریتم مالتی فرم	۴	۱/۳
لیکن پلان	۵۵	۱۸/۷
زخم‌های ویروسی	۴	۱/۳
زخم ناشی از جویدن عادتی گونه	۲	۰/۶
واکنش لیکنوئید	۵	۱/۷
زخم ناشی از شیمی درمانی	۳	۱/۰
سندرم بهجت	۶	۲/۰
لوپوس	۲	۰/۶
بیماری کراون	۱	۰/۳
مونوکلولوز عفونی	۱	۰/۳
استووماتیت نیکوتینی	۳	۱/۰
عفونت قارچی	۱	۰/۳
هرپاژن	۱	۰/۳
وروکوکارسینوما	۱	۰/۳
التهاب لب ناشی از نور خورشید	۱	۰/۳
کل	۲۹۴	۱۰۰



نمودار ۱- فراوانی زخم‌های دهانی بر اساس سن

بیشترین شکل زخم‌های دهانی Aphthous like بود که حدود ۵۶ درصد موارد را شامل می‌شد. پس از آن به ترتیب Map like و Crater liker (۱۰٪) موارد را شامل می‌شدند.

بیانگر این نکته باشد که در بیماران میان سال هم احتمال در گیری پمفیگوس وجود دارد و تفاوت‌های جغرافیایی در این زمینه وجود دارد که باید در هنگام تشخیص ضایعات دهانی به این نکته توجه نمود.

در این مطالعه شکل اکثر زخم‌ها مشابه آفت بوده است (حدود ۵۶٪) یعنی همان‌طور که اشاره شد ضایعات زخمی دیگر مثل استوماتیت ویرال می‌توانند نمای آفت را در دهان تقلید کنند گرچه روش درمانی کاملاً متفاونی دارند. بنا بر این شاید بتوان گفت علت آن که در اکثر موارد "آفت" به عنوان تنها تشخیص ضایعات زخمی دهان توسط مردم و حتی گاهی پزشکان مطرح می‌گردد، شbahat بسیار اکثر زخم‌ها به یکدیگر و شیوع بالاتر زخم‌های شیوه آفت می‌باشد. به هر حال توجه به این نکته حائز اهمیت است که شکل زخم تنها یکی از عوامل کمک کننده‌ی تشخیص نهایی می‌باشد.

از طرفی گرچه سیر زخم و زمان آن یکی از گزینه‌های مهم برای رسیدن به تشخیص بالینی است، گاهی برخی ضایعات زخمی مزمن دهان به صورت حاد تظاهر یافته و نتایج این مطالعه موید آن است که از آن جمله می‌توان به بیماری پمفیگوس اشاره نمود و دقت لازم در این زمینه در هنگام تشخیص بالینی را طلب می‌کند. در مورد برخی زخم‌های مزمن مثل لیکن پلان اروزیو به جهت احتمال عود ضایعات زخمی و پسرفت آن، باید توجه شود که با ضایعات عود کننده اشتباہ نشوند.

در این مطالعه اکثر زخم‌های دهانی به صورت منتشر در چند جای حفره‌ی دهان تظاهر یافتد و بیشترین محل زخم دهانی در زبان دیده شد که نظر به احتمال بالای تغییرات پیش بدخیم، باید به اهمیت معاینه‌ی دقیق در این ناحیه از دهان تاکید نمود. در مورد محل شایع بروز زخم به تفکیک هر کدام از انواع زخم‌ها، نتایج مطالعه در اکثر موارد با سایر مطالعات هم خوانی دارد، به طور مثال در این مطالعه، بیشترین مکان آفت در مخاط لب، در مورد زخم تروماتیک کف دهان و در لیکن پلان، گونه بوده است (۸،۵،۱)، بنا بر این مکان زخم می‌تواند عامل مهمی در تشخیص باشد.

در صد گزارش شده است (۹). بیشترین و کمترین شیوع آفت به ترتیب در ۴۴-۳۵ و ۷-۱۲ سالگی گزارش شد و شیوع آفت در زنان، شایع‌تر از مردان بود (۹). بنا بر این می‌توان گفت که نتایج مطالعه‌ی حاضر از نظر گروه سنی تقریباً با سایر مطالعات کشوری تطابق دارد.

در مطالعه‌ی دیگر در آمریکا در بین دانش‌آموزان ۵ تا ۱۷ ساله شیوع آفت ۳۷ درصد بوده است (۷). اما در ترکیه در مطالعه‌ی انجام شده در گروه سنی تقریباً مشابه، فراوانی آفت ۳/۶ درصد بوده است (۱۰). در سایر مطالعات از این قبیل هم فراوانی در جمعیت‌های متفاوت بسیار متغیر می‌باشد (۱۱،۱۲). در این مطالعه شایع‌ترین زخم دهانی در گروه سنی ۴۱ تا ۶۰ سال، لیکن پلان و زخم تروماتیک بود. شایع‌ترین سن در گیری لیکن پلان دهانی در میان سالگی و دهه‌ی ۵ و ۶ مطرح شده است (۱۱،۵)، که از این جهت هم با نتایج مطالعه مشابه می‌باشد.

مطابق این مطالعه در دهه‌ی اول و دوم، شایع‌ترین زخم دهانی، زخم‌های با منشا ویروس و به خصوص ویروس HSV می‌باشد، که از این نظر و به جهت شbahat زخم‌های ویروسی و آفتی (هردو گروه مهم از ضایعات زخمی حفره‌ی دهان نمای افتوز مانند دارند) باید در گروه سنی پایین تر به این نکته توجه شده و در تشخیص و درمان مدد نظر قرار گیرد. سایر مطالعات نیز موید شیوع بالای زخم‌های ویروسی در اطفال و در دهه‌ی اول زندگی می‌باشند (۱،۵).

بیشترین سن شیوع کارسینوم سلول سنگفرشی (۵/۶۲٪) بالای ۶۰ سال بود. لازم به ذکر است که در مطالعه‌ی ما در صد قابل توجهی از بیماران مبتلا زیر ۶۰ سال (۵/۱۲٪) و در ۲ مورد بیماران در گروه سنی ۲۱ تا ۴۰ سال قرار داشتند (۵/۱۲٪) و شیوع بالای آن در دهه‌ی ۴ و ۵ (۵٪ و ۲۵٪ موارد)، می‌تواند بیانگر کاهش سن ابتلا به این بیماری مهلک در جامعه‌ی ما باشد. هم‌چنین طبق بعضی نتایج تحقیقاتی اخیر در مناطق مختلف دنیا گزارشاتی از کاهش سن بروز این بیماری وجود دارد (۱۳،۱۴). بیشترین سن شیوع پمفیگوس دهه‌ی ۵ و ۶ می‌باشد (۱). ولی در مطالعه‌ی ما دهه‌ی ۳ و ۴ شایع‌ترین سن در گیری پمفیگوس بود که این می‌تواند

نتیجه‌گیری

با توجه به این که زخم‌های دهانی جزو شایع‌ترین ضایعات دهانی می‌باشند و علایم و نشانه‌های همراه با آن‌ها در بسیاری از موارد مشابه هم است، ثبت دقیق تاریخچه در مراجعه‌ی بیمار و دقت کامل در جزئیات و مشاهده‌ی بالینی و کامل کردن دقیق پرونده، نیازی اساسی می‌باشد. هم‌چنین ثبت دقیق‌تر جزئیات اطلاعات بالینی مثل شکل زخم، اندازه‌ی زخم و .. در مورد بیماران جهت تهیه الگوریتم در هر جامعه‌ی خاص برای تشخیص، مفید خواهد بود.

تشکر و قدردانی

به این وسیله از زحمات اساتید محترم آقای دکتر جوادزاده و خانم دکتر دلاوریان و هم‌چنین از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد جهت حمایت مالی طرح، تشکر می‌نماییم.

در مورد همراهی زخم‌های دهانی با ضایعات پوستی، با توجه به این که انتظار می‌رود حدود ۲۸ درصد بیماران لیکن پلان دهانی دارای ضایعات پوستی باشند (۱،۵)، اما نتیجه‌ی به دست آمده در مطالعه‌ی ما یعنی $1/3$ درصد موارد (در بین کل افراد دارای زخم لیکن پلان فقط ۱ مورد دارای ضایعه‌ی پوستی بوده است)، ممکن است بیانگر این مطلب باشد که افراد مبتلا به لیکن پلان که دارای ضایعات پوستی هستند معمولاً به متخصصین بیماری‌های دهان مراجعه نکرده بلکه به متخصص پوست برای درمان مراجعه می‌کنند. از طرفی این نکته قابل توجه است که با توجه به کثرت مراجعین مبتلا به لیکن پلان دهانی، در این بیماری حتی بدون درگیری پوستی نیاز به برنامه‌ریزی گسترده از جهت تشخیص و درمان دارد. هم‌چنین در این مطالعه تنها بیماران مبتلا به لیکن پلان اروزیو وارد شدند که درصدی از بیماران مبتلا لیکن پلان دهانی را شامل می‌شوند. در مطالعه‌ی دیگر در میان مراجعین به همین مرکز که بر روی کل بیماران لیکن پلان صورت گرفته این درصد حدود ۱۷ درصد است که با سایر مطالعات هم خوانی دارد (۱۵).

References

- 1- Greenberg M, Glick M, Ship JA. Burkett's oral medicine. 11th ed. BC Decker; 2008: 41-6, 84-94.
- 2- Kleinman DV, Swango PA, Niessen LC. Epidemiologic studies of oral mucosal conditions methodologic issues. Community Dent Oral Epidemiol 1991; 19(3): 129-40.
- 3- Kleinman DV, Swango PA, Pindborg JJ. Epidemiology of oral mucosal lesions in United States schoolchildren: 1986-87. Community Dent Oral Epidemiol 1994; 22(4): 243-53.
- 4- Zavar S, Delavarian Z. [Assessment of patterns, refers and prevalence of maxillofacial lesions in patients referred to oral disease department of faculty of dentistry, Mashhad]. DDS. Dissertation. Mashhad: Mashhad University of Medical Sciences, College of dentistry, 2000-2001: 55-64. (Persian)
- 5- Nevile BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and maxillofacial pathology. 2nd ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2002: 152-65.
- 6- Rioboo-Cvespo Mdel R, Planells-Delpozo P, Rioboo-Garcia R. Epidemiology of the most common oral mucosal disease in children. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2005;10(5): 376-87.

- 7- Kleinman DV, Swango PA, Pindborg JJ. Epidemiology of oral mucosal lesions in U.S school children: 1986-87. *Community Dent Oral Epidemiol* 1994; 22(4): 243-53.
- 8- Scully C. Oral and maxillofacial Medicine. The basis of diagnosis and treatment. 2nd ed. Philadelphia: Churchil Livingstone; 2008: 151.
- 9- Davatchi F, Tehrani Baninoshami A, Jamshidi AR, Chams-Davatchi C, Gholani J, Moyadi M, et al. The prevalence of oral aphthosis in normal population in Iran: A WHO-ILAR Copcor study. *Arch Iran Med* 2008; 11(2): 207-9.
- 10- Parlak AH, Koybasi S, Yavuz T, Yesildal N, Anul H, Aydogan I, et al. Prevalence of oral lesions in 13 to 16years old students in Duzce, Turkey. *Oral Dis* 2006; 12(6): 553-8.
- 11- Noorolazadeh E, Samadi F, Haji-Aliloo M, Ghaznavi K, Soroojh M, Khabazi A, et al. The prevalence of oral aphtosis in normal population in Iran: A WHO-ILAR Copcor study. *Arch Iran Med* 2008; 11(2): 207-9.
- 12- Scully C, Carrozzo M. Oral mucosal disease: Lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; 46: 15-21.
- 13- Kovac-Kovacic M, Skaleric U. The prevalence of oral mucosal lesions in a population in Ljubljana, Slovenia. *J Oral Pathol Med* 2000; 29(7): 331-5.
- 14- Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people: A comprehensive literature review. *Oral Oncol* 2001; 37(5): 402- 8.
- 15- Llewellyn CD, Linklater K, Bell J. Squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients aged 45 years and under: A descriptive analysis of 116 cases diagnosed in south east of England from 1990- 1997. *Oral Oncol* 2003; 39: 106-14.