

Riskfaktorer för skivepitelcancer i munhåla och svalg

Autoreferat

Den 11 november 2005 försvarade tandläkare Kerstin Rosenquist sin avhandling "Risk factors in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. A population-based case-control study in southern Sweden" vid avdelningen för oral kirurgi och oral medicin, odontologiska fakulteten, Tandvårdshögskolan, Malmö.

Fakultetsopponent var professor Isaïc van der Waal, Vrije Universiteit, Amsterdam. Huvudhandledare under avhandlingsarbetet var docent Gunilla Andersson, odontologiska fakulteten, Malmö högskola.

Förekomsten av cancer i munhåla och svalg (oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma, ooscc) varierar i olika delar av världen. I Sverige svarar sjukdomen för omkring 1 procent av all cancer. Detta är lågt jämfört med förekomsten i exempelvis Indien och andra delar av Asien där den är en av de vanligaste formerna av cancer. Ökad förekomst av tungcancer, särskilt hos unga individer, har rapporterats från många delar av Europa. År 2002 drabbades omkring 275 000 individer runt om i världen av cancer i munhålan. Mer än hälften av dessa kommer att dö av sin sjukdom inom fem år. Eftersom prognosen är dålig är det viktigt att kunna identifiera riskfaktorer för att skapa ökade möjligheter att förebygga sjukdomen.

Avhandlingen är baserad på 132 (80 %) konsekutiva patienter i Södra sjukvårdsregionen som under perioden september 2000–januari 2004 fick primärdiagnosen ooscc. Fler män än kvinnor drabbas (Tabell 1). Fördelningen av cancerfallen efter lokalisering, ålder och stadium framgår av tabell 2. Ur befolkningsregistret identifierades tre ålders-, kön- och länsmatchade cancerfria kontrollpersoner per cancerfall. 320 (81 %) av kontrollpersonerna samtyckte till att medverka. Ett protokoll som var speciellt designat för studien användes. Både fall och kontroller genomgick en standardiserad intervju och en identisk undersökning av munhåla inklusive panoramaröntgen. Exfolierade celler från munslemhinnan samlades upp för bestämning av humant papillomvirus (HPV).

Syftet med studien var att utvärdera potentiella riskfaktorer för skivepitelcancer i munhåla och svalg (munhygien, tandstatus, munslemhinneförändringar, alkohol- och tobaksvanor, virus och vissa livsstilsfaktorer) och att analysera i vilken grad de, enskilt eller tillsammans, ökar risken för cancer i munhåla och svalg. Ytterligare ett syfte var att bedöma om dessa faktorer påverkar antalet återfall under de första 3 åren.

Delarbete 1

I det inledande arbetet bedömdes sambandet mellan munhålecancer, oral hygien, tandstatus, munslemhinneförändringar, ålder, kön, utbildning, civilstånd och orala sexualvanor.

63 procent av fallen respektive 86 procent av kontrollpersonerna rapporterade att de hade regelbunden tandvård. De kontrollpersoner som avböjde att delta i studien angav samma regelbundna tandvård (86 %).

Resultaten visade att medelmåttig och dålig munhygien ökade risken för ooscc, men även fler än 20 förlorade tänder och dåligt fungerande/defekta helproteser var enskilda riskfaktorer. Univariatanalys visade att individer med universitetsutbildning löpte lägre risk för ooscc jämfört med lägre utbildade. Att vara skild, änka eller änklingsmedförde också en ökad risk jämfört med att vara gift eller ogift. Varken utbildningsnivå eller civilstånd visade emellertid signifikant ökad risk vid multianalys där det även ingick dentala faktorer samt regelbunden tandvård.

KERSTIN ROSENQUIST
vårdslärore, tandläkare, odont dr



Regelbundna tandläkarbesök kan däremot vara förenat med minskad risk för ooscc.

Delarbete II

Målet med delarbete II var att slå fast riskbedömningar för konsumtionen av alkohol och röktaobak samt att utvärdera om svenskt snus medför ökad risk för munhålecancer. Analyserna baseras på livstidskonsumtionen av alkohol, röktaobak och snus.

Studien bekräftar att mycket hög alkoholkonsumtion (mer än 350 gram/vecka=4½ flaskor vin) ökar risken för ooscc. Resultaten visar också att 11–20 cigaretter/dag eller mer är dosberoende riskfaktorer. Mängden röktaobak var lägre för kvinnor än för män men trots detta var risken för ooscc högre för kvinnor än för män. Någon ökad risk kunde inte visas bland snusanvändare. Nivån av tobaksspecifika nitrosaminer (TSNA) är mycket låg i svenskt snus vilket troligtvis var förklaringen.

Delarbete III

Förekomsten av HPV bland cancerfall och cancerfria kontrollpersoner bestämdes, liksom typen av hög- respektive lågrisk-HPV. Syftet var också att utvärdera om HPV-infektion medförde ökad risk för ooscc.

47 ooscc-patienter var infekterade med högrisk-HPV (36 %) och 7 med lågrisk-HPV (5,3 %). Motsvarande siffror för kontrollpersonerna var 3 (0,94 %) respektive 13 (4,1 %). Det fanns ingen signifikant skillnad i förekomsten av högrisk-HPV-infektion mellan män och kvinnor. Högrisk-HPV-infektion var signifikant associerad med oralsex. Resultaten visade på ett starkt samband mellan ooscc och infektion med HPV av så kallad högrisktyp.

Delarbete IV

Målet med arbete IV var att utvärdera om någon av de riskfaktorer som studerats i delarbete I–III hade någon påverkan på recidivfrekvensen eller uppkomsten av en ny primär tumör (SPT). Eventuella recidiv/SPT i sjukdomen bedömdes tre år efter primärdiagosen ooscc (range 0–36 månader).

Resultaten visade att högrisk-HPV-infekterade pa-

tienter, framför allt patienter med tonsillcancer, löpte större risk för återfall/SPT jämfört med lågrisk-HPV-infekterade, men dödligheten är lägre. Utbildning, civilstånd, munhygien, tandstatus och dåligt fungerande helproteser påverkade inte frekvensen av recidiv/SPT. Hög alkoholkonsumtion ökade risken för recidiv/SPT, medan rökning inte medförde ökad risk. De flesta recidiven/SPT inträffade under det första året efter primär diagnos.

Konklusion

I överensstämmelse med tidigare studier bekräftas att rökning och alkohol är riskfaktorer för uppkomsten av cancer i munhåla och svalg. Resultaten visar att användning av svenskt snus inte medför ökad risk. Ett viktigt skäl är att svenskt snus innehåller låga nivåer av tobaksspecifika nitrosaminer, i motsats till rökfria tobaksprodukter som tillverkas i andra länder. Av övriga undersökta faktorer framstår högrisk-HPV-infektion som den enskilt starkaste. Detta är samma typ av virus som är associerat med livmoderhalscancer. Statistiskt säkerställda riskfaktorer är också dålig munhygien, dåligt tandstatus och dåligt fungerande helproteser. Preventiva åtgärder är viktiga: 1) undvik exponering för riskfaktorer, 2) bedriv aktiv intervention 3) följ upp premaligna förändringar. Egenvård och förebyggande tandvård ökar möjligheterna för tidig diagnos, vilket minskar risken för utveckling av cancer i munhåla och svalg.

Tabell 1. Ålders- och könsfördelning, patienter med diagnostiserad ooscc

Ålder	Män	Kvinnor
<55	28	9
55–64	36	7
65–74	13	13
>74	14	12
Totalt	91	41

Tabell 2. Antal patienter, åldersfördelning och tumörstadium för olika tumörlokalisationer (International union against cancers, uicc, klassifikationssystem för cancer)

Lokalisation (ICD-7 kod)	Antal fall	Medianålder (range)	Stadium			
			I	II	III	IV
Tunga (141)	29 (22%)	63 (33–83)	12	6	6	5
Munbotten (143)	25 (19%)	63 (42–86)	6	11	1	7
Munhåla, ej specificerad (144)	32 (24%)	70 (36–87)	6	10	3	13
Oropharynx (145)	46 (35%)	58 (33–87)	4	7	15	20
Totalt antal	132 (100%)		28 (21%)	34 (26%)	25 (19%)	45 (34%)

Adress:

Kerstin Rosenquist,
Lerkroksgatan 7,
216 21 Malmö
E-post: Kerstin.
Rosenquist@
od.mah.se

Delarbeten

- I. Kerstin Rosenquist, Johan Wennerberg, Elsy-Britt Schildt, Anna Bladström, Bengt Göran Hansson, Gunilla Andersson. Oral status, oral infections and some lifestyle factors as risk factors for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. A population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Otolaryngol* 2005; 125: 1327–36.
- II. Kerstin Rosenquist, Johan Wennerberg, Elsy-Britt Schildt, Anna Bladström, Bengt Göran Hansson, Gunilla Andersson. Use of Swedish moist snuff, smoking and alcohol consumption in the aetiology of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. A population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Otolaryngol* 2005; 125: 991–8.
- III. Bengt Göran Hansson, Kerstin Rosenquist, Annika Antonsson, Johan Wennerberg, Elsy-Britt Schildt, Anna Bladström, Gunilla Andersson. Strong association between infection with human papillomavirus and oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. A population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Otolaryngol* 2005; 125: 1337–44.
- IV. Kerstin Rosenquist, Johan Wennerberg, Karin Annertz, Elsy-Britt Schildt, Bengt Göran Hansson, Anna Bladström, Gunilla Andersson. Recurrence in relation to human papillomavirus infection and other risk factors in patients with oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma included in a population-based case-control study. Manuscript.

Risikfaktorer för skivepitelcancer i munhåla och svalg

Opponenten har ordet

Dr Kerstin Rosenquist defended her thesis on "Risk factors in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma; a population-based case-control study in southern Sweden" successfully on November 11, 2005 at Malmö University. Her perspective, well-designed study focused on a group of 165 consecutive patients with oral or oropharyngeal squamous cell carcinoma diagnosed in the Southern health care region of Sweden between September 2000 and January 2004. In addition, three controls for each patient were identified, matched for age and sex. Patients and controls all underwent a thorough oral examination, and all were interviewed on various aspects that are possibly related to the development of oral and oropharyngeal cancer and treatment outcome. Items such as education and marital status, medical history and medication, oral hygiene, dental status, oral sexual habits, use of Swedish moist snuff, smoking and alcohol consumption were dealt with in a structured interview. The oral examination included a mouthwash sample and exfoliated cells from the tonsillar fossa, and in the patients with oral cancer also from the tumour itself. These were examined for the possible presence of human papillomavirus, particularly the so-called high-risk types HPV16 and HPV18.

The results of this study were quite interesting. For instance, increased tobacco habits and increased alcohol consumption were significantly higher in cancer patients than in controls, but, in contrast to the findings in many other studies no synergistic

effect between these two lifestyle habits could be demonstrated and no proper explanation could be given why not. Furthermore, poor oral hygiene was identified as a risk factor for oral cancer, even after adjusting for tobacco and alcohol consumption. It remains unclear in which way poor oral hygiene, as a single factor, could play a role in the development of oral cancer. Dr Rosenquist speculated that poor oral hygiene might cause damage to the oral mucosa, just providing a portal of entrée for viral and chemical carcinogens.

No increased risk of oral cancer in current users of Swedish moist snuff was found, although one patient had developed a carcinoma at the site where he had put his snuff quid for many years. However, he also had smoked 20 cigarettes per day for the past ten years. Perhaps, the use of snuff has conditioned the mucosa for the carcinogenic effect of the smoking habit.

Interestingly, 36% of the cancer patients were HPV-positive, while less than 1% of controls were positive, suggesting that HPV infection, particularly HPV16 and HPV18, plays a key role in carcinogenesis. Another interesting observation was the higher risk of local recurrence and the development of a second primary tumour in HPV-infected patients compared to non-infected patients. This finding, too, is in contrast with the results of some other studies on this subject.

Dr Kerstin Rosenquist and all the colleagues who have been involved in this study, particularly her supervisor Dr Gunilla Andersson, are to be congratulated with this interesting and meticulous performed study. ○

OPPONENT

Isaac van der Waal,
professor i oral
patologi,
ACTA/VUMc
Amsterdam,
Nederländerna

