



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet

## **Hode- og halskreft i Tromsøundersøkelsen**

– En deskriptiv studie

**Regine Mari Bolsøy**

Masteroppgave, profesjonsstudiet i medisin, MED-3950, MK-15, September 2020



## Forord

Tromsøundersøkelsen er en av Norges mest omfattende befolkningsundersøkelser, og har samlet inn data om levevaner fra tusenvis av borgere i Tromsø kommune gjennom flere tiår. Det er aldri tidligere undersøkt hvor mange av deltakerne i Tromsøundersøkelsen som har utviklet kreft i hode- og halsregionen, så hensikten med denne rapporten er å kartlegge og presentere forekomsten av hode- og halskreft i Tromsøundersøkelsen. Dette vil åpne for muligheten om å bruke datamaterialet fra Tromsøundersøkelsen til å forske på sammenhengen mellom livsstilsfaktorer og utvikling av hode- og halskreft.

Oppgaven er en del av en større studie finansiert av Helse Nord, og finansiering av datautlevering fra Tromsøundersøkelsen inngår i det prosjektet.

Jeg ønsker å rette en stor takk til hovedveileder Oddveig Rikardsen, overlege øre-nese-halsavdeling UNN, og førsteamanuensis ved Institutt for klinisk medisin UiT, for grundig og god veiledning underveis i hele prosessen. For hjelp til gjennomgang og tolkning av journaler, for bidrag med litteratur, og for uvurderlig hjelp i skriveprosessen. Ønsker å takke biveileder Sonja Steigen, overlege patologisk avdeling UNN/post.doc tumorbiologisk gruppe MB, ved Institutt for medisinsk biologi, UiT, for veiledning og hjelp spesielt tidlig i prosessen, og for bidrag med litteratur. I tillegg vil jeg takke Maria Hagerup-Jensen ved Norsk Helsearkiv og Solfrid Gamst ved ØNH UNN Tromsø, for hjelp med å innhente journaler for oss. Jeg vil også takke Jarle Kristian Mathiassen ved Tromsøundersøkelsen for å ha utført kryssøk opp mot Kreftregisteret og utlevert lister over deltakere som skulle inkluderes, noe som var helt avgjørende for å få til dette arbeidet.

30. august 2020



Regine Mari Bolsøy

# Innholdsfortegnelse

Forkortelser .....	4
1 Innledning.....	5
1.1 Formål med studien.....	5
1.2 Tromsøundersøkelsen.....	5
1.3 Kreftregisteret.....	5
1.4 Hode- og halskreft.....	6
1.5 Epidemiologi .....	6
1.6 Risikofaktorer.....	7
1.7 Lokalisasjoner .....	8
1.8 TNM.....	10
2 Material og metode.....	11
2.1 Arbeidsprosess .....	11
2.2 Studiepopulasjon .....	12
2.3 Gjennomgang av pasientjournaler.....	12
2.4 Variabler.....	12
2.5 Statistiske analyser .....	17
2.6 Etikk og godkjenninger .....	17
3 Resultater.....	17
4 Diskusjon.....	20
4.1 Funn i liknende studier.....	20
4.2 Begrensninger ved denne studien.....	21
4.3 Styrker ved denne studien .....	22
4.4 Mulige implikasjoner av funn .....	22
5 Konklusjon .....	22
Referanseliste .....	23
Vedlegg: Samling av kvalitetsvurderte artikler: GRADE.....	29

## Tabelliste

Tabell 1 – Forekomst; histologi, kjønn og alder fordelt på lokalisasjon.....	25
Tabell 2 – Forekomst; T-status og N-status fordelt på lokalisasjon.....	26
Tabell 3 – Forekomst; residiv, spm og sykdomsspesifikk død fordelt på lokalisasjon.....	27

## Figurliste

Figur 1 – Farynx. Kilde: Kreftlex.no.....	28
Figur 2 – Munnhule. Photo: R. Bolsøy .....	28

# Sammendrag

## Bakgrunn og formål

Kreft i hode- og halsregionen (HNC, head and neck cancer) er på topp 10-listen av de mest dødelige kreftformene på verdensbasis. Insidensen varierer betydelig mellom ulike områder i verden, og i Norge utgjør kreftgruppen kun en liten andel av den totale kreftforekomsten. Ifølge Kreftregisteret var det 820 nye tilfeller HNC i Norge i 2018, noe som utgjorde vel 2 % av alle nye krefttilfeller. Vi ønsket med denne studien å kartlegge forekomsten av hode- og halskreft i en av Norges største befolkningsundersøkelser, Tromsøundersøkelsen. Målet var å gi en deskriptiv fremstilling av fordelingen av kreft i de ulike lokalisasjoner i hode- og halsregionen, histologiske karakteristika, sykdomsstadium, alders- og kjønnsfordeling, samt forekomst av tilbakefall og sykdomsspesifikk død.

## Metode

Data er samlet inn ved gjennomgang av pasientjournaler for alle deltakere i Tromsøundersøkelsen («Tromsø 4–7») som er registrert hos Kreftregisteret med en kreftdiagnose i hode- og halsregionen. Etter datainnsamling ble det gjort deskriptive analyser i SPSS.

## Resultater

Kreft i orofarynx, munnhule og larynx var omtrent likt fordelt og utgjorde til sammen tre fjerdedeler av alle kreftdiagnosene i materialet. Plateepitelcarcinom utgjorde som forventet den største histopatologiske gruppen i materialet med 82 % tilfellene. Cirka 70 % av pasientene hadde lav T-status (T1/T2) ved diagnose, og omtrent en tredel hadde spredning til regionale lymfeknuter. Gjennomsnittsalderen varierte fra 58 år for orofarynxkreft til 70 år for hypofarynx. Det var omtrent to tredeler menn og en tredel kvinner i materialet.

## Konklusjon

Forekomsten av kreft i hode- og halsregionene blant deltakere i Tromsøundersøkelsen er sammenlignbar med andre tilsvarende nasjonale og internasjonale studier med tanke på tumorlokalisasjon, morfologi, alder og kjønnsfordeling.

## **Forkortelser**

CRN – Cancer Registry of Norway (Kreftregisteret)

DPU – Datatilgangs- og publikasjonsutvalget (for Tromsøundersøkelsen)

HNC – Head and Neck Cancer (hode- og halskreft)

HPV – Humant papilloma virus

ICD-10 – International Classification of Diseases, 10. Utgave

KI – Konfidensintervall

MDT – Multidisiplinært team

NHA – Norsk Helsearkiv

OR – Odds ratio

REK – Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk

SCC – Squamous cell carcinoma (plateepitelcarcinom)

SPM – Second primary malignancy

TNM – Tumor-Node-Metastasis (tumor-glandel-metastase)

cTNM – clinical TNM (klinisk TNM-status)

pTNM – pathological TNM (patologisk TNM)

UICC – Union for International Cancer Control

ØNH – Øre-nese-hals

# 1 Innledning

## 1.1 Formål med studien

Vi ønsket å kartlegge forekomsten av hode- og halskreft (HNC, Head and neck cancer) i Tromsøundersøkelsen. Gjennom kryssøk mellom Tromsøundersøkelsen og Krefregisteret har vi identifisert alle deltakere i de fire siste utgavene av Tromsøundersøkelsen (Tromsø 4–7) som har blitt meldt til Krefregisteret med en eller flere hode- og hals-kreft-diagnoser. Vi mottok krypterte filer med personidentifiserbar informasjon fra Tromsøundersøkelsen, og benyttet sykehusjournal for å validere kreftdiagnosen og innhente nødvendig informasjon tilknyttet diagnose og sykdomsforløp.

## 1.2 Tromsøundersøkelsen

Tromsøundersøkelsen er en populasjonsbasert studie av innbyggere i Tromsø kommune. Studien ble initiert første gang av Universitetet i Tromsø i 1974 under navnet «Tromsø Heart Study». Målet den gang var å bekjempe den høye mortaliteten av kardiovaskulære sykdommer i Norge. Undersøkelsen ble utført som spørreundersøkelse tilsendt per brev. Den innsamlede data omfattet blant annet deltakernes selvrapporterte tobakk- og alkoholvaner, symptomer fra hjerte- og karsystemet, arbeidsforhold, aktivitetsnivå og en rekke andre livsstilsfaktorer. Studien har siden blitt revidert i flere omganger, og utvidet til å samle inn data for forskning på en rekke kroniske og alvorlige sykdommer og tilstander. Fra utgivelsen av «Tromsø 1» (Tromsø Heart Study) i 1974 til den siste «Tromsø 7» ble gjennomført i 2015–2016, har Tromsøundersøkelsen utviklet seg til å bli Norges mest omfattende befolkningsundersøkelse (1). Til sammen har 45 473 personer deltatt i minst en av de syv spørreundersøkelsene (2).

## 1.3 Krefregisteret

Det norske Krefregisteret (CRN, Cancer Registry of Norway) ble opprettet i 1951, og har siden da samlet inn og systematisert data om kreftforekomsten i Norge (3). I 1952 kom et direktiv fra Helse- og sosialdepartementet om at alle nye krefttilfeller skulle meldes til Krefregisteret, og registreringen er ansett å være nær komplett fra og med 1953 (4). Dette ble lovfestet i 2002, i «Krefregisterforskriften», hvor det framkommer at klinikere, så vel som radiologer, patologer og andre laboratorieleger som yter helsehjelp ved kreftsykdom er pliktige å melde inn opplysninger om kreft til Krefregisteret. Alle personer som har eller har

hatt kreft skal meldes til Kreftregisteret. Andre meldepliktige tilstander inkluderer enkelte forstadier til kreft og godartede svulster i sentralnervesystemet (5).

## 1.4 Hode- og halskreft

I sekkebetegnelsen hode- og halskreft inngår ondartede svulster i munnhule, leppe, spyttkjertler, farynx, larynx, nasalkaviteten og paranasale sinus (6). I tillegg behandles kreft i hud i ansikt og halsregionen av hode hals-kirurger med øre-nese-hals-faglig (ØNH) bakgrunn, men disse er ikke inkludert i denne oppgaven. Over 90 % av alle maligne svulster i regionene er såkalte plateepitelcarcinomer (squamous cell carcinoma, SCC) som utgår fra overflateepitel (7, 8). De øvrige inkluderer blant annet ulike varianter av adenocarcinom utgått fra kjertleepitel, samt melanomer, lymfomer og enkelte sarkomer (9).

## 1.5 Epidemiologi

Hvert år oppstår over 650 000 nye krefttilfeller i hode- og hals på verdensbasis, og diagnosen forårsaker årlig over 330 000 dødsfall (10), noe som gjør den til verdens åttende største årsak til kreftdød (11, 12). Insidensen varierer betydelig mellom ulike områder i verden, og i enkelte land er det den hyppigst forekommende kreftformen blant menn. Høyriskoområder er Melanesia og sentrale Sør-Asia, etterfulgt av Australia og New Zealand. Det er også den ledende årsaken til kreftdød hos menn i India og på Sri Lanka (10).

I Europa er det estimert at hode- og halskreft står for 3,3 % av kreftdød og nesten 4 % av alle nye krefttilfeller. Det er cirka fire ganger flere europeiske menn enn kvinner som får HNC (13), og insidensen er høyest i vest- og Sør-Europa (6).

I Norge var det ifølge Kreftregisteret 820 nye tilfeller hode- og halskreft i 2018. Av totalt 34190 rapporterte nye krefttilfeller, utgjør dette ca 2,4 %. Totalt sett er det i Norge litt over dobbelt så mange menn som kvinner som får hode- og halskreft, men kjønnsratio varierer mellom lokalisasjoner, og forskjellen er størst ved larynxkreft, det vil si kreft i strupen. På 1980-tallet var det 12 ganger flere menn enn kvinner som fikk påvist kreft i strupen, men dette har jevnet seg noe ut, og de siste årene har det vært omtrent 5 ganger flere menn enn kvinner som har fått diagnosen larynxkreft (4). Ifølge Kreftregisteret har 5-års overlevelse av HNC generelt har steget betydelig fra 1980-tallet og fram til i dag, både for lokalisert kreft, og for kreft med spredning til regionale lymfeknuder. For kreft i munn og svelg (farynx) har



relativ 5-års overlevelse i denne tidsperioden steget fra 24 % til 68 % (4). En vesentlig del av denne bedringen kan tilskrives tumorbiologi relatert til endringer i etiologiske faktorer heller enn bedret behandling. For eksempel har det vært en betydelig økning i HPV-induserte svulster i den vestlige verden (14), og disse responderer bedre på behandling enn HPV-negative svulster (15).

## 1.6 Risikofaktorer

Den store forskjellen i insidens globalt kan ses i sammenheng med kulturforskjeller og livsstil. Et eksempel på dette er bruk av betelnøtter fra arecapalmen i Sør-Asia, som er svært utbredt. Nøttene tygges enten alene, eller i en blanding sammen med tobakk og andre stoffer, bundet sammen i et blad fra arecapalmen. Med flere hundre millioner «tyggere», er dette en av de mest brukte psykoaktive stoffene i verden (16). Denne blandingen inneholder flere ulike carcinogener og er antatt å være den viktigste årsaken til de høye insidenstillene av spesielt munnhulekreft i disse områdene (16, 17).

For verden for øvrig, er de to mest kjente risikofaktorene tobakk og alkohol (9).

Tobakksrøyking øker risikoen for kreftutvikling i alle lokalisasjoner av HNC, men den største økningen i risiko sees i larynx og hypofarynx. En større meta-analyse utført på epidemiologisk data fra INHANCE, viste at sigarett røyking økte risikoen for larynxkreft med en Odds ratio (OR) på 8,33 (Konfiansintervall (KI) 95 % 7,07–9,81) sammenliknet med ikke-røykere, og for hypofarynxcancer var OR 6,48 (KI 95 % 4,94–8,51) (18).

Når det gjelder munnhulekreft har man sett at alkohol sammen med tobakk har en synergisk onkogen effekt. Det er også bevist at høyt alkoholinntak alene (definert som >35 enheter per uke) er en betydelig risikofaktor for utvikling av munnhulecancer, også hos ikke-røykere (19, 20). Denne gruppen, både de med høyt alkoholforbruk og røykere, er mest utsatt for å utvikle kreft i munngulvet. Dette kan forklares med at eksponeringstiden blir lengst her ved at carcinogenene blir liggende i spyttsjøen i munngulvet, slik at slimhinnen her blir mer eksponert (21). Hos beteltyggere er det mer vanlig å få cancer langs alveolarkammen, trolig fordi det er den som kommer i kontakt med de carcinogene stoffene i tobakken (22). Eksponering for ulike carcinogener er vist å potensere hverandre, og risikoen økes ytterligere ved svekkelse av slimhinne som følge av dårlig munnhygiene og tannhelse, ernæringsdefekter og genetisk disposisjon (23, 24). Et kosthold med mye frukt og grønt er derimot assosiert med mindre utvikling av kreft i munnhule og farynx (25).

I senere år er det også funnet en sammenheng mellom humant papillomavirus (HPV) og utvikling av enkelte subgrupper HNC (26). Denne sammenhengen ble først sett ved orofarynxcancer, hvor man fant evidens for at et høyt antall seksualpartnere og HPV-positivitet økte risikoen for kreftutvikling i hode- og hals, og da spesielt orofarynx (27). Når det gjelder de øvrige lokalisasjonene av HNC, er forskningsresultatene sprikende og ofte inkonklusive når det kommer til virusets rolle i kreftutviklingen. Hvor stor andel av HNC som er direkte forårsaket av HPV-infeksjon har vært utfordrende å bestemme, dels på grunn av konfundere som alkohol- og tobakksbruk, og dels på grunn av mangel på kunnskap om prevalens av persisterende HPV-infeksjon i samfunnet for øvrig. En stor internasjonal multisentrisk studie utført i 2015 med en pasientserie på 3680 HNC-pasienter gjorde forsøk på kvantifisering av antall HNC som skyldtes HPV-infeksjon. Det ble konkludert med at HPV stod for opp mot 22 % av alle orofarynxcancer, mens det kun stod for ca. 3 % av krefttilfeller i munnhule og knappe 1,5 % larynxcancer (28). Det som går igjen i de ulike studiene er at den største andelen HPV-induserte svulster finnes i orofarynx, men også her sees stor geografisk variasjon, med tall opp mot 90% i den vestlige verden (29, 30).

## **1.7 Lokalisasjoner**

### **Leppe (ICD-10: C00)**

Som leppecancer regnes svulster oppstått på lepperødt i overleppe, underleppe og kommissurer (munnviker) (31). I 2018 var det totalt registrert 79 nye tilfeller av leppecancer i Norge, for perioden (2014–2018) med en medianalder 75 år, og en kjønnsratio menn : kvinner på 1,4. Leppecancer skiller seg ut fra resten av hode- halskreft blant annet hva gjelder prognose, og de nyest publiserte mortalitetsdataene fra CRN viste at ingen i Norge døde av leppekreft det siste året (4).

### **Munnhule (ICD-10: C02–C06)**

Cancer i munnhule inkluderer buccale slimhinner (slimhinnene på innsiden av over- og underleppe og kinnslimhinner), i det retromolare område samt øvre og nedre buccalveolare sulci, øvre- og nedre alveolarkam og gingiva, harde gane, fremre to-tredeler av tunge (mobile tunge), og munn-gulv (31), se figur 2. Om man ser på munnhulecancer som en samlet gruppe, er det den største subkategorien av hode- og halskreft (32). I 2018 fikk 244 personer diagnosen munnhulekreft i Norge, med en medianalder på 68 år (4).

## **Orofarynx**

Det anatomiske området orofarynx defineres anteriort av papillae vallate og omfatter tungebasis (bakre tredjedel av tunge) ned til og med vallecula. Lateral utgjøres orofarynx av tonsiller, tonsilleseng og ganebuer. Posteriort omfatter orofarynx bakre svelgvegg opp til nivået i høyde med festet for uvula og inferiore del av bløte gane, caudalt til overgangen mot hypofarynx (31), se figur 1. I Norge var det 226 nye tilfeller av kreft i oropharynx i 2018, med medianalder på 63 år (4). Insidensraten av orofarynxkreft hos menn i Norge har steget betydelig i løpet av de siste 60 år; fra en insidensrate på 1,6 per 100 000 personår i 1960, til 6,1 i dag, og er dermed den lokalisasjonen i hode- halsregionen som har hatt størst økning i insidens (4).

## **Nasopharynx**

Nasofarynx er området baktill i svelget cranielt for orofarynx, og overgangen mellom disse avgrenses caudalt av nivået hvor harde og bløte gane møtes. Nasofarynx utgjøres av området derfra og opp til skallebasis. Anteriort begrenses nasofarynx av choana (bakre del av nesecaviteten). Laterale vegg inkluderer ostiet til tuba auditiva og fossa Rosenmüller. Den superiore del av bløte gane/bakre flate regnes som nasofarynx nedre begrensnings fremover (31). Det var i 2018 registrert 15 nye tilfeller av kreft i nasofarynx med median alder 58,5 år (4).

## **Hypopharynx**

Det anatomiske området hypofarynx ligger caudalt for orofarynx, og beskriver den lavere delen av svelget som omslutter strupen. Området har i axialplanet hesteskoform, hvor de laterale delene utgjøres av sinus piriformis, og den bakre delen av det postcricoidale område som omfatter området bak arytenoid bruskene, øsofagusinngangen og bakre faryngealvegg. I craniocaudal retning strekker hypofarynx seg fra superior på os hyoid til inferiore grense av cricoidbrusken (31). I Norge var det 18 nye tilfeller kreft i hypofarynx i 2018, med medianalder på 69 år (4).

## **Larynx**

Larynx (strupen) er øvre begrensnings av lufttrøret, og er bygd opp av et bruskskjelett som omslutter stemmebåndene. Larynxkreft inndeles i supraglottisk cancer, det vil si tumor lokalisert over stemmebåndsnivå, glottiscancer som innbefatter svulster lokalisert på selve plica vocalis (stemmebåndene), og subglottisk cancer, altså svulster under stemmebåndsnivå. Glottiscancer kan man igjen dele anatomisk i svulster i anteriore og posteriore kommissurer,

det vil si fremre og bakre del av selve stemmebåndene (31). I 2018 var det 127 nye tilfeller av strupeskreft i Norge, med medianalder på 69 år (4).

### **Spyttkjertler**

Vi har tre store parede spyttkjertler; glandula parotis (ørespyttkjertelen), gl. submandibularis og gl. sublingualis. I tillegg er det en rekke små spyttkjertler lokalisert submucøst i slimhinnen i munnhulen og svelget. For kreft lokalisert til en av de store spyttkjertlene finnes det spesifikk ICD-10 kode (International Classification of Diseases, 10. Utgave), mens tumor oppstått i mindre spyttkjertler klassifiseres ut fra deres respektive lokalisasjon med samme ICD-10-koder som plateepitelcarcinomene (31). I 2018 var det 73 nye tilfeller av spyttkjertelkreft, og medianalder var 66 år (4).

## **1.8 TNM**

TNM-systemet (Tumor-Node-Metastasis) benytter tre prinsipper for å klassifisere en tumor anatomisk: T (tumor) beskriver den anatomiske utbredelsen av primærtumor. N (nodes) beskriver hvorvidt det er spredning til regionale lymfeknuter og i hvilken grad. M (metastases) beskriver tilstedeværelse av fjerne metastaser. Man skiller mellom klinisk TNM (cTNM) og patologisk TNM (pTNM). Førstnevnte bestemmes ut fra klinisk undersøkelse, billeddiagnostikk, biopsi, og andre relevante undersøkelser som bidrar med informasjon om tumors utbredelse i forkant av behandling. cTNM brukes blant annet for å planlegge behandlingsopplegg. pTNM bestemmes postoperativt, og er en histopatologisk beskrivelse av tumor som brukes til å vurdere adjuvant terapi, estimert prognose og resultater. TNM-klassifisering etableres ved diagnose, og følger deretter sykdomsforløpet. Den primære TNM-klassifiseringen skal ikke endres ved recidiv eller om det tilkommer metastaser senere i forløpet. Om man reklassifiserer ved påvist ny sykdomsaktivitet, skal det i henhold til retningslinjene for klassifisering foran den nye klassifiseringen benyttes prefiks «R» ved residual (gjenværende) tumor tilstede etter fullført behandling, eller «r» ved residiv (tilbakefall) etter et sykdomsfritt intervall (31).

Frem til den 7. utgaven av TNM var det kun minimale justeringer i kapittelet om hode- og halskreft. I den 8. utgaven ble det gjort store endringer, spesielt i klassifiseringen av kreft i orofarynx, som følge av ny kunnskap knyttet til HPV som etiologisk faktor. De HPV-indiserte svulstene i orofarynx viser bedre respons på radio- og kjemoterapi, med signifikant høyere overlevelse og mindre sykdomsprogresjon enn HPV-negative (15). Man har derfor

innført en egen tabell for definering av N-stadium ved HPV-positiv svulst i orofarynx i den 8. utgaven av Union for International Cancer Controls (UICCs) retningslinjer. Begrunnelsen for dette er at TNM-klassifiseringen i størst mulig grad skal gjenspeile prognose. En annen betydelig endring, er at man for svulster i munnhulen har tatt med tumors infiltrasjonsdybde i vurderingen av T-stadium. Denne endringen er også begrunnet i at infiltrasjonsdybde har vist seg å ha stor prognostisk betydning (31).

## **2 Material og metode**

### **2.1 Arbeidsprosess**

Vinteren 2019 kontaktet jeg biveileder som satte meg i kontakt med hovedveileder. Hovedveileder kom med forslag til oppgave, basert på mitt ønske om å skrive om hode- og halskreft. Deretter begynte arbeidet med søknader til Datatilgangs- og publikasjonsutvalget for Tromsøundersøkelsen (DPU) og fornyelse av REK-godkjenning (Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk), samt innhenting av litteratur innen tema hode- og halskreft. Prosjektbeskrivelse var ferdigstilt april 2019. Søknad til DPU ble sendt 6. juni 2019, og ble innvilget 28. juni 2019.

Statistiker ved Tromsøundersøkelsen utførte kryssøk mellom kreftregisteret og Tromsøundersøkelsen for å finne alle deltakere av Tromsøundersøkelsen meldt til kreftregisteret med en kreftdiagnose fra hode- halsregionen. Resultatet var et datasett i form av en SPSS-fil med 183 personnumre samt deres respektive ICD-koder registrert i kreftregisteret, denne fikk vi utlevert medio desember 2019.

Medio mars 2020 startet arbeidet med å gå gjennom pasientjournaler i DIPS for å hente inn data for å komplettere datasettet. Jeg har under hele perioden hatt god veiledning av hovedveileder som har bistått med datainnhenting og vurdering av journaldata hvor det har vært vanskelig å fastslå ICD-10-kode eller andre variabler grunnet mangelfull eller dårlig dokumentasjon i journal, samt med gjennomgang av papirjournaler. En rekke av de eldre journalene var videresendt til Norsk helsearkiv (NHA) for skanning, og vi måtte søke NHA om tilgang til disse. Disse filene mottok vi primo juli, og det komplette datasettet ble ferdig ultimo juli 2020. Etter ferdigstilt datasett, fulgte deskriptive statistiske analyser av datasettet, dokumentasjon og fullføring av oppgaven.

## 2.2 Studiepopulasjon

Studien tar utgangspunkt i Tromsøundersøkelsens 4., til og med 7. utgave («Tromsø 4 – 7»), og populasjonen er definert som de av deltagerne i Tromsø 4-7 som i henhold til Krefregisteret har hode- og halskreft. Til sammen har 36748 personer deltatt i minst en av disse 4 undersøkelsene, og av disse var det 183 som hadde registrert en kreftdiagnose fra hode- og halsregion hos Krefregisteret, og følgelig er inkludert i vårt datamateriale.

## 2.3 Gjennomgang av pasientjournaler

Vi har gjennomgått 183 pasientjournaler, i hovedsak bestående av elektroniske journaler i DIPS, men i 47 av pasientjournalene i DIPS manglet det tilstrekkelig informasjon om den aktuelle kreftsykdommen. Dermed ble det nødvendig å få tak i eldre papirjournaler for å komplettere datasettet. Vi kontaktet journalarkivet ved UNN som bidro med 8 fysiske papirjournaler, tillegg fikk vi etter søknad tilsendt 39 elektronisk skannede journaler fra NHA. Fem journaler var ikke ferdig scannet og sortert hos NHA før ferien, og disse mottok vi ultimo august, etter det var satt strek for datainnsamlingen. Disse er derfor i datasettet registrert som «missing».

Alle notater som inneholdt informasjon om aktuelle kreftsykdom er gjennomgått systematisk, fra første notat som inneholdt mistanke om sykdom, til siste tilgjengelige notat fra kontrollopplegg. Dette for å være sikker på at diagnosen som ble registrert i datasettet var riktig, samt registrere eventuelle residiv og sykdomsspesifikk død. I all hovedsak dreier dette seg om notater fra ØNH-avdelingen samt kreftavdelingen, da spesielt stråleplanleggingsnotater. Der patologisvar har vært tilgjengelig, har vi også hentet informasjon derfra.

## 2.4 Variabler

Personnummer og diagnosekode ble utlevert i kryptert SPSS-fil fra Tromsøundersøkelsen. Videre gjorde vi manuell registrering fra pasientjournal av kjønn, diagnosetidspunkt, alder ved diagnose, ICD-10-kode i DIPS, cT, cN, cM, residiv, andre kreftsykdommer i hode og halsregionen («second primary») og dødsårsak (sykdomsspesifikk-/uspesifikk død). Etter fullført innsamling, ble variablene gruppert utfra lokalisasjon primærsvulst, alder ved diagnose, T-stadium uten subindeks, N-stadium uten subindeks og morfologi. Personnummeret som ble utdelt fra Tromsøundersøkelsen ble fjernet etter

journalgjennomgangen var fullført, og i datafilen brukt ved de statistiske analysene var kun løpenummeret beholdt.

### **Diagnosetidspunkt og alder**

Nøyaktig dato for diagnose ble registrert fra journal. Så langt det var mulig, er dette datoen for biopsitaking hvis histologisvar viste cancer. I enkelte journaler har dette ikke vært mulig å finne, eksempelvis i tilfeller hvor biopsi er tatt av tannlege, og hvor en ikke finner patologisvar som eget dokument i DIPS. Dersom eksakt dato for biopsi ikke er beskrevet, er det registrert måned og årstall fra første journalnotat som beskriver patologifunnet. I SPSS-filen brukt til de statistiske analysene er det lagt inn måned og år for diagnosetidspunkt. Ut fra alder ved diagnose har vi gruppert de inkluderte basert på dekadere definert slik: 3 = < 40 år, 4 = 40–49 år, 5 = 50–59 år, 6 = 60–69 år, 7 = 70–79 år, 8 = 80–89 år, 9 = > 90 år.

### **TNM-klassifisering**

Data om kreftsykdommens TNM-klassifisering er hentet fra journalnotater i DIPS. Den endelige TNM-klassifiseringen fant vi oftest i notater fra «Kreftmøtet», dvs de tverrfaglige møtene mellom ØNH-avdelingen og kreft/stråleavdelingen hvor videre behandlingsplan diskuteres. Disse møtene tilsvarer det som nå kalles MDT-møter (Multidisiplinært team, for hode- og halskreft bestående av ØNH-lege, onkolog, stråleterapeut, kreftsykepleier, radiolog og evt patolog). I enkelte journaler så vi at pasienten fikk en preliminær cTNM-klassifisering, som senere ble justert når alle svar fra radiologiske undersøkelser forelå. Dersom denne oppgraderingen skjedde i forkant av behandlingsstart, er det den justerte cTNM som er registrert i studiematerialet. Vi så også at N-status i journal enkelte ganger ble endret i etterkant av fullført behandling, men i disse tilfellene har vi valgt å la den opprinnelige cTNM stå som gjeldende, da det er denne som har vært lagt til grunn ved beslutning om behandlingsplan. I tilfeller hvor TNM har vært manglende/tvetydig/inkonklusiv, har vi gått inn i operasjonsbeskrivelser, patologisvar samt CT/røntgensvar for å innhente mest mulig informasjon, og beregnet TNM-status ut fra dette i henhold til internasjonale retningslinjer for TNM-klassifisering (31). Vi fant ikke en eneste journal hvor prefiksene «R» eller «r» ble benyttet ved residualtumor etter gjennomgått behandling eller recidiv.

Ved journalgjennomgang har vi sett at det kan være mange årsaker til feilregistreringer i TNM-status. Som eksempel kan nevnes en pasient med supraglottisk SCC, først klassifisert som T4N0M0. Dette var gjennomgående dokumentert i operasjonsnotater, journalnotater og polikliniske epikriser. Elleve måneder etter diagnosetidspunkt ble det i en poliklinisk epikrise

av dikterende lege beskrevet som T4N2M0. Ved senere kontroll ble det videre beskrevet som T4N2bM0. Pasienten var da ferdigbehandlet og i kontrollopplegg. Selv etter grundig journalgjennomgang, inkludert røntgensvar, fant vi ingen dokumentasjon som tydet på at det faktisk var tilkommet lymfeknutemetastaser. Dette er et eksempel på en liten menneskelig glipp som etterhvert ble en følgefeil, ettersom det i alle påfølgende notater ble brukt klassifiseringen T4N2bM0, selv om det aldri var dokumentert lymfeknuteaffeksjon.

Det bemerkes at det i vårt materiale er pasienter hvor cancerdiagnosen ble stilt fra 1970-tallet og fram til og med 2017. Flere av pasientene er altså klassifisert etter eldre utgaver av UICCs retningslinjer for TNM-klassifisering. Det har ikke framkommet i pasientjournaler hvilken utgave av retningslinjer som har vært brukt til klassifisering, vi har dermed kun tatt utgangspunkt i den data som forelå i journal. Endringene mellom 7. og 8. versjon vil ikke ha noen betydning i det aktuelle prosjektet, i og med at selv om TNM 8. etd ble lansert i 2017, ble den ikke implementert i klinisk praksis i Norge før i 2018.

### **ICD-10-kode**

I elektroniske pasientjournaler i DIPS ble det observert nær konsekvent bruk av ICD-koder, spesielt fra omkring år 2006. I de eldre papirjournalene (både fysiske og elektronisk scannede fra NHA fant vi i liten grad ICD-koder, og de koder fantes var fra ICD-7-9. I nyere elektroniske journaler forelå som oftest ICD-10 kode. Det ble observert at ICD-kodene kunne endre seg mange ganger gjennom et sykdomsforløp, og også at ulike leger benyttet ulike koder. Ofte så vi at også dette kunne endre seg litt over tid, og at det forelå eksempler på følgefeil. Dersom det i journal var inkonsekvent bruk av ICD-kode er det i samråd med veileder vurdert hva som er mest korrekte og presise ICD-10-kode ut fra beskrivelse av primærtumors lokalisasjon, sammenholdt med patologisvar. Hvis det er gjort en skriftlig vurdering av tumorutbredelse i journal, for eksempel: «tumor strekker seg fra orofarynx og ned mot, og over i hypofarynx, men vurderes å utgå fra orofarynx», brukes denne. I tilfeller hvor det ikke forelå ICD-kode, eller hvor den ICD-kode ikke stemte overens med øvrig beskrivelse av tumors lokalisasjon, patologi og/eller røntgensvar, ble det i samråd med veileder gjort en vurdering og reklassifisering av tumor ut fra gjeldende internasjonale retningslinjer (31).

En generell observasjon både med hensyn til TNM-klassifisering og diagnosekoding, er at journaldokumentasjonen av dette har bedret seg betydelig i den undersøkte tidsperioden.



## **Residiv og second primary cancer**

Ved journalgjennomgang registrerte vi om pasienten fikk residiv eller ikke.

Observasjonstiden varierte utfra år for diagnose. Diagnosene var stilt fra 1970 og frem til 2017, så korteste observasjonstid var 3 år etter diagnose. En ny kreftsvulst i samme område som primærtumor, etter fullført behandling, ble registrert som residiv. I flere journaler var det beskrevet at pasienten hadde residiv, hvor en ved journalgjennomgang fant at primærtumor aldri var eksidert med patologisk frie render, og svulsten aldri hadde vært helt borte etter gjennomgått behandling. I disse tilfellene er sykdomsaktiviteten dermed en residualtumor. Disse er ikke registrert som residiv i vårt materiale.

En ny kreftsykdom i hode- og halsregion, men anatomisk på et annet sted enn primærtumor, ble registrert som second primary malignancy (SPM). I de fleste tilfeller forelå det egen TNM-klassifisering ved SPM. Enkelte ganger er SPM betegnet som residiv, og residiv betegnet som SPM. Også her er det gjort en selvstendig vurdering, i samråd med veileder: Dersom tumor har oppstått i samme anatomiske område (innen 2 cm fra) primærsvulst, og er av samme morfologi, er det definert som et residiv.

Ved synkrone HNC, det vil si at pasienten ved diagnosetidspunktet får påvist flere adskilte kreftsvulster i hode- og halsregionen med ulikt anatomisk utgangspunkt har vi valgt å definere primærtumor som den av de synkrone kreftsykdommene med høyest T- og N-status. Eksempel: En pasient hadde tre synkrone kreftilfeller i hode- og hals, én T1N1M0 i munngulv, én T1N0M0 i hypofarynx og én T1N0M0 i larynx. De framstod i journal som tre synkrone kreftsykdommer, og det var ved diagnosetidspunktet ikke mulig å avgjøre hvilken som oppstod først. Da registrerte vi den svulsten med mest avansert TNM-status som primærsvulst. I dette tilfellet var alle T1, men munngulvsvulsten var registrert N1, dermed ble dette primærsvulst jamfør internasjonale retningslinjer (31).

## **Død, sykdomsspesifikk død**

For variabelen «død» ble det registrert dødstidspunkt med årstall og årsak (sykdomsspesifikk/sykdomsuspesifikk død). I de videre statistiske analyser er de levende og de som har dødd av andre årsaker enn den aktuelle kreftsykdommen (sykdomsuspesifikk død) slått sammen. I tillegg har vi en gruppe med ukjent dødsårsak. For å finne ut hvorvidt en pasient hadde en sykdomsspesifikk død, ble journalnotater tilknyttet dødsfallet gjennomgått. Dersom det klart framgikk av epikrise at pasienten døde på grunn av sin cancer, ble det

registrert som sykdomsspesifikk. Dersom dødsfallet skjedde utenfor sykehus, og det framgikk av de siste journalnotater at pasienten var i siste fase av et palliativt forløp av sin HNC, er det antatt å foreligge sykdomsspesifikk død. Dersom pasienten døde utenfor sykehus, og det manglet dokumentasjon for dødsårsak, og heller ikke framkom at pasienten var i palliativ fase av sin HNC, er det registrert ukjent dødsårsak. For enkelte pasienter forelå dokumentasjon for starten av et behandlingsforløp, men pasienten flyttet til en annen region, og kontinuerte behandling der. Dersom pasienten døde i etterkant av dette, og der ikke forelå noen dokumentasjon for dødsårsak i DIPS, er dette registrert som ukjent dødsårsak. Dersom pasienten døde av HNC som var en second primary, er det registrert som sykdomsspesifikk død, da pasienten ikke døde av det som i dette materialet er registrert som den primære kreftsykdommen. Dette gjelder tre pasienter: en munnulvskreft som senere utviklet hypofarynxkreft, én med glottiskreft som utviklet hypofarynxkreft, og en person munnhulekreft som senere døde av orofarynxkreft. Vi har innenfor rammene av dette prosjektet ikke hatt tilgang til dødsårsaksregisteret.

### **Lokalisasjon av primærsvulst og morfologi**

Variabelen lokalisasjon er definert ut fra hvor primærsvulst var oppstått, basert på ICD-10-koden registrert i datasettet. I de statistiske analysene har vi delt opp svulster oppstått i munnhulen i tre grupper; mobile tunge («Tunge»), «Munnulv» og de svulstene som har oppstått i munnhulen forøvrig i en gruppe («Munnhule»). De øvrige gruppene basert på lokalisasjon er leppe, orofarynx, nasofarynx, hypofarynx, larynx, nasalkavitet og paranasale sinus, ukjent primærfokus og spyttkjertler.

Den desidert største gruppen basert på morfologi var som forventet plateepitelcarcinom. Gruppen «plateepitelcarcinom» ble behandlet som en gruppe, og ikke ytterligere delt utfra differensieringsgrad, grad av keratinisering eller om det var verrucøst vekstmønster. Adenocarcinom, adenocystisk carcinom, mukoepidermoid carcinom, acinær celleg carcinom og onkocytært adenocarcinom, ble alle samlet i gruppen «adenocarcinom». «Udifferensierte carcinom» ble definert som en egen gruppe, og inkluderte blant annet småcellet anaplastisk carcinom og sinonasalt udifferensiert carcinom (SNUC). De øvrige histologiske variantene ble på grunn av lavt antall samlet i en gruppe, «andre typer». Denne besto av blant annet adenoskamøst carcinom, chondrosarkom, epitelialt-myoepitelialt carcinom.

## 2.5 Statistiske analyser

Alle analyser deskriptive, og utført i SPSS. Resultatene er oppgitt i eksakte tall og prosent av totalen, med standardavvik.

## 2.6 Etikk og godkjenninger

Prosjektet er en del av et større prosjekte «HPV i munnhulen», en nested case control-studie som tar utgangspunkt i Tromsøundersøkelsen. Prosjektet er godkjent av REK (ref.nr. 2015/1821). Det ble i forbindelse med vår studie søkt om utvidet godkjenning til å omfatte gjennomgang av sykehusjournaler for å kartlegge spesifikk forekomst av de ulike subgrupper av HNC. Søknad ble innvilget 25.06.2019. Datamaterialet fra min oppgave skal benyttes til ytterligere studier, og er også planlagt utvidet med inkluderte fra Helseundersøkelsen i Trøndelag (HUNT). Prosjektet har anbefalingsbrev fra PVO datert 10.12.19 (prosjektnummer 02379) og utleveringen av datamaterialet ble godkjent av Tromsøundersøkelsens data- og publikasjonsvalg (DPU) 28.juni 2019.

## 3 Resultater

Det totale materialet bestod av 183 pasienter. Seks pasienter hadde carcinoma in situ, altså ikke diagnostisert invasiv cancer, og ble derfor ekskludert fra videre analyser. Vi satt da igjen med 177 med histologisk verifisert hode- og halskreft. Av disse manglet vi lokalisasjon for 5 pasienter (2,8 %). I analyser basert på lokalisasjon er dermed  $n=172$ , med fordeling som følger: 44 av de inkluderte hadde orofarynxcancer, 42 hadde svulst lokalisert i munnhulen, 41 i strupe, 20 pasienter hadde leppecancer, hos 11 var svulsten oppstått i spyttkjertler, 8 i nesekaviteten og paranasale sinus, 4 i hypofarynx og én i nasofarynx (Tabell 1). I tillegg var det et tilfelle av plateepitelcarcinom med ukjent primærfokus hvor sykdommen kun var påvist som spredning til regionale lymfeknuter. Totalt bestod materialet av 82 % SCC, 6 % adenocarcinomer, 2 % udifferensierte carcinomer, og 3 % «andre typer». Vi manglet histopatologisk diagnose for 12 pasienter (7 %).

### Leppe

Av de 20 svulstene oppstått på leppa var 16 (80 %) plateepitelcarcinom, i tillegg var det et adenocarcinom (5 %), og manglende histologisk diagnose for 15 % (3 pasienter). Av personene med leppecancer var 60 % menn og 40 % kvinner, og 40 % var mellom 60–80 år

ved diagnose. Kun en av pasientene fikk residiv, og det var ingen som døde av leppekreft i vårt materiale.

### **Munnhule**

Av 42 krefttilfeller i munnhule, var 14 lokalisert til mobile tunge. All tungekreft var plateepitelcarcinom, med kjønnsratio 1:1. Gjennomsnittlig alder ved diagnose var 59,6 år (SD=12,8) for menn og 69,4 år (SD=12,9) for kvinner. Over 90 % var små svulster (T1 eller T2), og kun 21 % hadde spredning til regionale lymfeknuter. Recidiv oppstod hos 21 %, og 14% utviklet second primary. Forekomsten av sykdomsspesifikk død var 14%.

Av de 12 som hadde kreft med utgangspunkt i munngulvet, var det 83 % plateepitelcarcinom. Tre fjerdedeler var menn og en fjerdedel kvinner. Gjennomsnittsalder ved diagnose var 71 år (SD=12,8) for menn, og 59 år (SD=5,6) for kvinner. Hele 33 % av de med munngulvskreft fikk residiv, og 25 % utviklet regional second primary cancer. Slått sammen betyr dette altså at 58 % av personene med munngulvskreft enten fikk tilbakefall eller ny cancersykdom i hode- og halsregionen i etterkant av fullført behandling. En tredjedel (33 %) døde av sin munngulvskreft.

Blant de øvrige 16 tilfellene kreft i av munnhulen med utgangspunkt andre steder enn mobile tunge eller munngulv, var det 15 med plateepitelcarcinom og 6 en pasient med adenocarcinom. Denne gruppen bestod av 31 % menn og 69 % kvinner, med gjennomsnittsalder på 57,6 år (SD=15,0) for menn, og 71,9 år (SD=11,8) for kvinner. Relativt mange (37,5 %) hadde T-stadium 4 ved diagnose, resten var T1/T2. Under 20 % hadde spredning til regionale lymfeknuter, 12,5 % residiverte, 12,5 % utviklet second primary cancer. I denne gruppen med lokalisasjon andre steder enn mobile tunge eller munngulv, døde 12,5 % av sin munnhulekreft.

Ser man på alle lokalisasjoner av munnhulekreft samlet, var det 19 % med sykdomsspesifikk døde i dette materialet.

### **Orofarynx**

I orofarynx var det 95 % plateepitelcarcinom. Det var 70 % menn og 30 % kvinner, med en gjennomsnittsalder ved diagnose på rundt 58 år (SD=7,45) for begge kjønn. De fleste pasientene var altså mellom 50–70 år gamle, og orofarynxcancer utgjør dermed den gruppen med de yngste pasientene i denne studien. Over 70 % hadde spredning til regionale

lymfeknuter ved diagnose, 6,8 % fikk residiv og 2,3 % utviklet second primary cancer. Av de med orofarynxkreft døde 13,6 % av sykdommen.

### **Nasofarynx**

Kun én pasient i materialet hadde kreft i nasofarynx, og av personverngrunner presenteres derfor ikke deskriptive funn.

### **Hypofarynx**

Vi hadde fire krefttilfeller i hypofarynx, hvorav alle svulstene var plateepitelcarcinom og alle pasientene var menn. Gjennomsnittsalder var 70 år (SD=8,0). Tre av svulstene var T2, en var T4. Alle hadde spredning til regionale lymfeknuter ved diagnose. Ingen fikk påvist residiv eller second primary cancer, men halvparten døde av sin hypofarynxkreft.

### **Larynx**

Totalt var det 41 med påvist kreft i strupen hvorav 85 % var plateepitelcarcinom og 5 % annen histologi. For 10 % manglet vi informasjon om histologi. Det var stor kjønnsforskjell, med 88 % menn og bare 12 % kvinner. Gjennomsnittsalderen for menn var 65,4 år (SD=10,4), og 54,7 år for kvinner (SD=8,7). Hos 60 % ble sykdommen oppdaget i lavt tumorstadium (T1/T2), mens 32 % hadde T3/T4. Resten hadde ukjent T-status. En fjerdedel hadde verifisert regional spredning ved diagnose, 71 % var N0 og 10 % hadde ukjent/manglende N-status. Av de 41 krefttilfellene i larynx, fikk 12 % residiv, 7 % utviklet second primary cancer i hode- og halsregionen og 12 % døde av sin larynxcancer.

### **Nasalkaviteten og paranasale sinus**

Totalt var det åtte krefttilfeller i nese og paranasale sinus, hvorav seks plateepitelcarcinom og to udifferensierte carcinom. Det var like mange menn og kvinner, med en gjennomsnittsalder på 62,5 år for menn (SD=10,4) og 60,0 år (SD=5,7) for kvinner. Halvparten var T1/T2 og 3 hadde T4. To av pasienter hadde spredning til regionale lymfeknuter. Halvparten av pasientene fikk residiv, men det var ingen som utviklet second primary cancer. To av pasientene døde av sin kreft i nese eller paranasale sinus.

### **Spyttkjertler**

Av totalt 11 svulster oppstått i spyttkjertler var det åtte adenocarcinom, ett udifferensiert carcinom, og 2 var andre histologiske typer. Ingen var plateepitelcarcinom. Av pasientene imed spyttkjertelcancer var det tre menn, med en gjennomsnittsalder på 73,3 år (SD=8,0) og åtte kvinner, med gjennomsnittsalder 63,1 (SD=20,0). Det var lav T-status (T1/T2) hos seks

pasienter, to pasienter hadde T3, og to hadde T4-svulst. Kun én pasient hadde spredning til regionale lymfeknuter ved diagnose. Det var også bare én pasient som fikk påvist residiv, ingen utviklet second primary, og to døde av sin spyttkjertelkreft.

### **Cancer med ukjent primærfokus**

Det var bare én pasient som hadde kreft med ukjent primærfokus. Denne beskrives derfor ikke nærmere av personvern hensyn.

## **4 Diskusjon**

### **4.1 Hovedfunn**

Av 36748 deltakere i Tromsø 4 – Tromsø 7, var det 177 som fikk påvist kreft i hode- og halsregionen. Det var registrert 20 tilfeller (11 %) av leppekreft, 42 (24 %) hadde munnhulekreft, 44 (25 %) orofarynxkreft, en med kreft i nasofarynx, 4 hypofarynxkreft, 41 (23 %) larynxkreft, 8 krefttilfeller i nese/bihuler, 11 (6 %) var utgått fra spyttkjertler og ett krefttilfelle med ukjent primærfokus. Vi manglet lokalisasjonsdata for 12 (3 %) av de inkluderte. Pasientene med orofarynxkreft var yngst ved diagnose, med gjennomsnitt på 58 år (SD=7,45). Størst kjønnsforskjell fant vi i gruppen med larynxkreft, hvor 88 % var menn.

### **4.2 Funns i liknende studier**

Fordelingen av lokalisasjoner i denne studien er sammenlignbar med funn i studier av HNC i Norge, i Vest-Europa og i vestlige verden for øvrig (4, 32). Det er også velkjent at HNC histologisk i all hovedsak er plateepitelcarcinomer (9). Gjennomsnittsalder ved diagnose av orofarynxcancer var omtrent 10 år lavere enn de øvrige lokalisasjoner i denne studie. Vi vet fra andre studier at pasienter med HPV-positiv tumor i orofarynx har en lavere gjennomsnittsalder ved diagnose enn de med HPV-negativ tumor (28). Det er også kjent at de fleste orofarynxsvulster i vestlige verden er HPV-positive (29, 30), så dette kan forklare den relativt sett lavere gjennomsnittsalderen i denne gruppen. Vi har ikke sett på andelen HPV-induserte svulster i orofarynx i dette materialet.

Videre var det langt flere menn enn kvinner som fikk larynxcancer i vår studie. Hvis man tar i betraktning at det i tidsperioden for vår studie også var langt flere menn enn kvinner som røykte (33), er kjønnsforskjellen som forventet ettersom tobakk røyk regnes som den viktigste etiologiske faktoren for strupekreft (18). Tall fra CRN viser at kjønnsforskjellen er i ferd med

å jevne seg ut over de siste tiår, men fortsatt er betydelig (4). Dette er sammenfallende med at kjønnsforskjellene med tanke røyking har jevnet seg ut over samme periode.

### **4.3 Begrensninger ved denne studien**

Tromsøundersøkelsen har invitert personer fra utvalgte aldersgrupper til å delta i spørreundersøkelser, og det er heller ikke alle inviterte som møter opp. Materialet er dermed ikke et tverrsnitt av befolkningen i Tromsø, men en selektert populasjon. Dette gjør det vanskelig å bruke vårt materiale til å si noe generelt om forekomsten av hode- og halskreft i befolkningen. Generelt har Tromsøundersøkelsen et godt oppmøte hvor anslagsvis 3 av 4 innkalte møter opp (2), men likevel kan vår studie utelukkende si noe om forekomst blant deltakere i Tromsøundersøkelsen. Resultatene i studien er heller ikke aldersjustert.

Utvalget på 177 er i utgangspunktet ikke lite, men når en deler videre inn i subgrupper av HNC, blir flere av gruppene for små til å gjøre fornuftig analyse av disse. For eksempel har vi 4 tilfeller hypofarynxkreft, tre menn og én kvinne; disse tallene stemmer med kjønnsfordelingen påvist i andre studier, men tallene fra vår populasjon isolert er for små til å si noe generelt om kjønnsfordeling av hypofarynxkreft.

Journalene er i hovedsak gjennomgått av 5. års medisinstudent. Datainnsamlingen krevde tolkning av journalinnhold, og tolkning muliggjør feiltolkning. Å vurdere hvorvidt det er kreftsykdomsspesifikk død er utfordrende, og det er rom for skjønsmessige vurderinger. Et av mange eksempler var en pasient som utviklet osteoradionekrose som komplikasjon til strålebehandling av sin HNC. Det oppstod en blødning i området for strålefeltet, og pasienten døde. Pasienten hadde fra før en sykdom som disponerer for blødninger. Her blir det utfordrende å vurdere: Dersom pasienten ikke hadde hatt kreft, ville han likevel fått en blødning som fikk døden til følge? Og dersom pasienten ikke hadde denne hematologiske sykdommen, ville han likevel dødd av andre komplikasjoner etter behandlingen av sin HNC? Dette er bare en av svært mange problemstillinger som dukket opp i løpet av datainnsamlingen. Det ble tydelig at vurderinger og beslutninger som gjøres underveis i diagnostisering, forløp og behandling av HNC, både av klinikere og patologer, får betydning for det videre forløpet for pasienten og for hva som dokumenteres i journal. Hvis journalinnholdet senere skal brukes til forskning, er man avhengig av den enkelte forskers fortolkning av dokumentasjonen. Dette er faktorer som påvirker resultatene både i denne

studien, og i studier den refererer til, og etter all sannsynlighet påvirker kvaliteten av kreftforskning for øvrig.

#### **4.4 Styrker ved denne studien**

All informasjon som omhandler den aktuelle kreftdiagnosen er nøye gjennomgått fra første journalnotat med informasjon om kreftmistanke, til siste tilgjengelige kreftkontrollnotat. De 30 første pasientjournalene ble gjennomgått på nytt etter endt datainnsamling, for å se om innholdet ble tolket på en annen måte ved slutten av datainnsamlingen enn ved begynnelsen. Under hele prosessen har en ved tvil vedrørende tolkning av journalinnhold og definering av variablene i datasett, konferert overlege i øre-nese-hals for vurdering. Denne grundige gjennomgangen gir et solid datasett.

#### **4.5 Mulige implikasjoner av funn**

Studien gjør det mulig å bruke datasettet i videre forskning på årsakssammenhenger for utvikling av HNC ved å relatere dette til øvrige variabler registrert i Tromsøundersøkelsen. Det er planlagt å slå dette sammen med et større materiale fra Helseundersøkelsen i Trøndelag for å øke den statistiske styrken.

### **5 Konklusjon**

Av 36748 deltakere i befolkningsundersøkelsene Tromsø 4–7, var det 177 som fikk påvist kreft i hode- og halsregionen. Av disse var omtrent en fjerdedel munnhulekreft, en fjerdedel orofarynxkreft, en fjerdedel larynxkreft, og svulster utgått fra de øvrige lokalisasjonene utgjorde til sammen den siste fjerdedelen av materialet. Materialet bestod totalt av over 80 %, plateepitelcarcinomer, og inneholdt cirka dobbelt så mange menn som kvinner. Fordelingen av lokalisasjon, morfologi og kjønn er sammenfallende med funn i liknende studier fra vår del av verden. Denne studien gir økt kunnskap om forekomst av HNC i Tromsø, men kan ikke direkte overføres til den generelle befolkningen, da oppmøtet til Tromsøundersøkelsen antas å være noe selektert.



## Referanseliste

1. Jacobsen BK, Eggen AE, Mathiesen EB, Wilsgaard T, Njølstad I. Cohort profile: The Tromsø Study. *International Journal of Epidemiology*. 2012;41(4):961-7.
2. UiT The Arctic University of Norway. The Tromsø Study [Available from: [https://en.uit.no/forskning/forskningsgrupper/gruppe?p\\_document\\_id=453582](https://en.uit.no/forskning/forskningsgrupper/gruppe?p_document_id=453582)].
3. Cancer Registry of Norway. Om Kreftregisteret 2020 [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Om-Kreftregisteret/>].
4. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2018 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Larsen IK, editor. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2019.
5. Kreftregisterforskriften. Forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Kreftregisteret.: Helse- og omsorgsdepartementet; 2001 [updated FOR-2019-03-01-169. Available from: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2001-12-21-1477>].
6. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *The Lancet*. 2008;371(9625):1695-709.
7. Davies A, Epstein J. Oral Complications of Cancer and its Management: Oxford University Press; 2010.
8. Barnes L, International Agency for Research on C. Pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon: IARC Press; 2005.
9. Radosevich JA. Head & Neck Cancer: Current Perspectives, Advances, and Challenges. Dordrecht: Springer Netherlands : Imprint: Springer; 2013.
10. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424.
11. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncology*. 2009;45(4):309-16.
12. Shibuya K, Mathers CD, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray C. Global and regional estimates of cancer mortality and incidence by site: II. Results for the global burden of disease 2000. *BMC Cancer*. 2002;2.
13. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018;103:356-87.
14. Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, Curado MP, Ferlay J, Franceschi S, et al. Worldwide Trends in Incidence Rates for Oral Cavity and Oropharyngeal Cancers. *J Clin Oncol*. 2013;31(36):4550-9.
15. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(1):24-35.
16. World Health O. Betel-quid and areca-nut chewing and some areca-nut derived nitrosamines : IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human. Place of publication not identified: World Health Organization; 2004.
17. Guha N, Warnakulasuriya S, Vlaanderen J, Straif K. Betel quid chewing and the risk of oral and oropharyngeal cancers: A meta-analysis with implications for cancer control: Betel Quid Chewing and the Risk of Oral/Oropharyngeal Cancer. *International journal of cancer*. 2014;135(6):1433-43.
18. Wyss A, Hashibe M, Chuang S-C, Lee Y-CA, Zhang Z-F, Yu G-P, et al. Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *American journal of epidemiology*. 2013;178(5):679-90.

19. Franceschi S, Levi F, La Vecchia C, Conti E, Dal Maso L, Barzan L, et al. Comparison of the effect of smoking and alcohol drinking between oral and pharyngeal cancer. *International Journal of Cancer*. 1999;83(1):1-4.
20. Talamini R, La Vecchia C, Levi F, Conti E, Favero A, Franceschi S. Cancer of the oral cavity and pharynx in nonsmokers who drink alcohol and in nondrinkers who smoke tobacco. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(24):1901-3.
21. Koch WM, Lango M, Sewell D, Zahurak M, Sidransky D. Head and neck cancer in nonsmokers: A distinct clinical and molecular entity. *Laryngoscope*. 1999;109(10):1544-51.
22. Sheno R, Chaudhuri, Sapre SB, Devrukhkar V, Sharma BK, Chikhale A. Demographic and clinical profile of oral squamous cell carcinoma patients: A retrospective study. *Indian journal of cancer*. 2012;49(1):21-6.
23. Worsham MJ, Stephen JK, Lu M, Chen KM, Havard S, Shah V, et al. Disparate molecular, histopathology, and clinical factors in HNSCC racial groups. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2012;147(2):281-8.
24. Guha N, Boffetta P, Wunsch Filho V, Eluf Neto J, Shangina O, Zaridze D, et al. Oral Health and Risk of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck and Esophagus: Results of Two Multicentric Case-Control Studies. *Am J Epidemiol*. 2007;166(10):1159-73.
25. Bravi F, Bosetti C, Filomeno M, Levi F, Garavello W, Galimberti S, et al. Foods, nutrients and the risk of oral and pharyngeal cancer. *Br J Cancer*. 2013;109(11):2904-10.
26. Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D. Head and Neck Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2001;345(26):1890-900.
27. apos, Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, et al. Case-Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1944-56.
28. Castellsagué X, Alemany L, Quer M, Halc G, Quirós B, Tous S, et al. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(6):d5v403.
29. Marur SD, apos, Souza GP, Westra WHP, Forastiere AAP. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol*. 2010;11(8):781-9.
30. Budu VA, Decuseară T, Balica NC, Mogoantă CA, Rădulescu LM, Chirilă M, et al. The role of HPV infection in oropharyngeal cancer. *Rom J Morphol Embryol*. 2019;60(3):769.
31. Brierley J.D. GMK, Wittekind C., O'Sullivan B., Mason M., Asamura H., Lee A., Van Eycken E., Denny L., Amin M.B., Gupta S. *TNM Classification of malignant Tumours Eight Edition*. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2017. 241 p.
32. Shield KD, Ferlay J, Jemal A, Sankaranarayanan R, Chaturvedi AK, Bray F, et al. The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017;67(1):51-64.
33. Statistisk sentralbyrå. Statistikkbanken –Røyk, alkohol og andre rusmidler 2020 [Available from: <https://www.ssb.no/statbank/table/05307/tableViewLayout2/>].

Tabell 1 – Forekomst: histologi, kjønn og alder fordelt på lokalisasjon

Lokalisasjon primærsvulst	Munnhule							Nasalkavititet og paranasale sinus n=8 (%)	Spyttkjertler n=11 (%)
	Leppe n=20 (%)	u/tunge og munn-gulv n=16 (%)	Tunge n=14 (%)	Munn-gulv n=12 (%)	Orofarynx n=44 (%)	Hypofarynx n=4 (%)	Larynx n=41 (%)		
<b>Morfologi</b>									
SCC	16 (80,0)	15 (93,8)	14 (100,0)	10 (83,3)	42 (95,5)	4 (100,0)	35 (85,4)	6 (75,0)	-
Adenocarcinom	1 (5,0)	1 (6,3)	-	1 (8,3)	-	-	-	-	8 (72,7)
Andre	1 (5,0)	-	-	1 (8,3)	-	-	2 (4,9)	-	2 (18,2)
Udifferensierte	-	-	-	-	1 (2,3)	-	-	2 (25,0)	1 (9,1)
Mangler	2 (10,0)	-	-	-	1 (2,3)	-	4 (9,8)	-	-
<b>Kjønn</b>									
Menn	12 (60,0)	5 (31,6)	7 (50,0)	9 (75,0)	31 (70,5)	3 (75,0)	36 (87,8)	4 (50,0)	3 (27,3)
Kvinner	8 (40,0)	11 (68,8)	7 (50,0)	3 (25,0)	13 (29,5)	1 (25,0)	5 (12,2)	4 (50,0)	8 (72,7)
<b>Alder v/ diagnose</b>									
Under 40 år	-	-	1 (7,1)	-	-	-	-	-	1 (9,1)
40-49 år	1 (5,0)	2 (12,5)	1 (7,1)	-	4 (9,1)	-	5 (12,1)	-	-
50-59 år	5 (25,0)	4 (25,0)	3 (21,4)	4 (33,3)	31 (47,7)	-	7 (17,1)	3 (37,5)	2 (18,2)
60-69 år	4 (20,0)	4 (25,0)	2 (14,3)	3 (25,0)	16 (36,4)	2 (50,0)	13 (31,7)	2 (25,0)	2 (18,2)
70-79 år	4 (20,0)	2 (12,5)	6 (42,9)	3 (25,0)	2 (4,5)	2 (50,0)	12 (29,3)	2 (25,0)	4 (36,4)
80-89 år	3 (15,0)	3 (18,8)	1 (7,1)	1 (8,3)	-	-	2 (4,9)	-	2 (18,2)
90 år og over	1 (5,0)	1 (6,3)	-	1 (8,3)	-	-	-	-	-
Mangler	2 (10,0)	-	-	-	1 (2,3)	-	2 (4,9)	1 (12,5)	-
<b>Gj.snittsalder</b>									
Menn [SD]	65,9 <sup>a</sup> [13,2]	57,6 [15,0]	59,6 [12,8]	71,1 [12,3]	57,7 <sup>b</sup> [7,6]	70,0 [8,0]	65,4 <sup>a</sup> [10,4]	62,5 [11,1]	73,3 [8,0]
Kvinner [SD]	69,9 <sup>b</sup> [16,5]	71,0 [11,8]	69,4 [12,9]	59,0 [5,6]	59,1 [7,2]	-	54,7 <sup>a</sup> [8,7]	60,0 <sup>a</sup> [5,7]	63,1 [20,0]

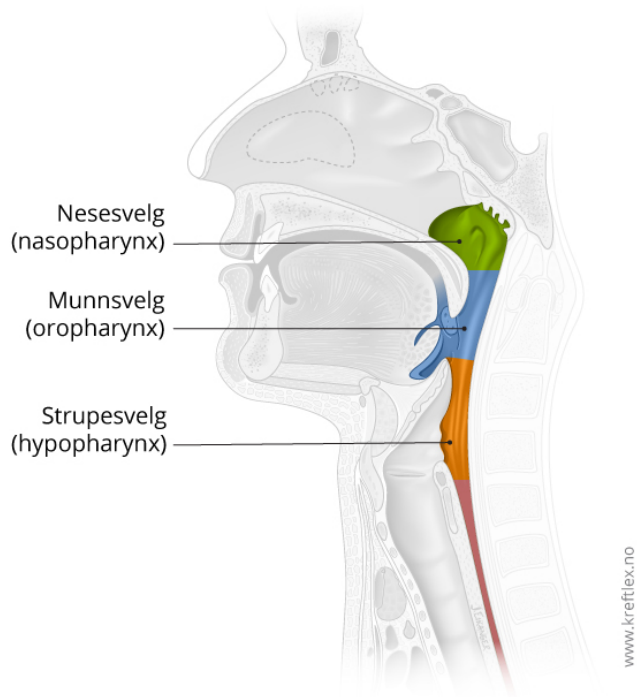
Mangler alder for a) to pasienter, b) én pasient.

Tabell 2 – Forekomst; T-status og N-status fordelt på lokalisasjon

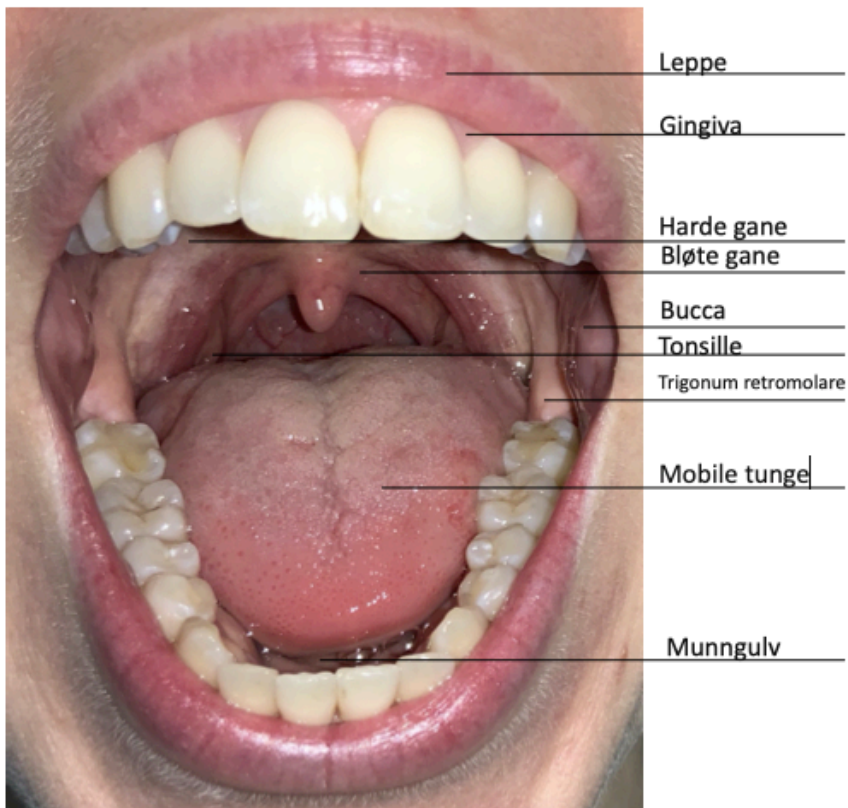
Lokalisasjon primærsvulst	Munnhule				Nasalkavitert og paranasale				
	Leppe N=20 (%)	u/tunge og munn-gulv n=16 (%)	Tunge n=14 (%)	Munn-gulv n=12 (%)	Orofarynx n=44 (%)	Hypofarynx n=4 (%)	Larynx n=41 (%)	sinus n=8 (%)	Spyttkjertler n=11 (%)
<b>T-stadium v/ diagnose</b>									
T1	16(80,0)	9 (56,3)	6 (42,9)	6 (50,0)	14 (31,8)	-	14 (34,1)	2 (25,0)	4(36,4)
T2	2(10,0)	1 (6,3)	7 (50,0)	3(25,0)	13 (29,5)	3 (75,0)	11 (26,8)	2 (25,0)	2(18,2)
T3	-	-	-	1 (8,3)	6 (13,6)	-	9 (22,0)	-	2(18,2)
T4	-	6 (37,5)	1(7,1)	2 (16,7)	10 (22,7)	1 (25,0)	4 (9,8)	3 (37,5)	2(18,2)
Tx	-	-	-	-	-	-	1 (2,4)	-	-
Mangler	2(10,0)	-	-	-	1 (2,3)	-	2 (4,9)	1 (12,5)	1 (9,1)
<b>N-stadium v/ diagnose</b>									
N0	18 (90,0)	13 (81,3)	11 (78,6)	8 (66,7)	12 (27,3)	-	29 (70,7)	5 (62,5)	9 (81,8)
N1	-	1 (6,3)	2 (14,3)	3 (25,0)	8 (18,2)	-	4 (9,8)	1 (12,5)	-
N2	-	2 (12,5)	1 (7,1)	1 (8,3)	22 (50,0)	3 (75,0)	4 (9,8)	1 (12,5)	1 (9,1)
N3	-	-	-	-	1 (2,3)	1 (25,0)	2 (4,9)	-	-
Nx	-	-	-	-	-	-	2 (4,9)	-	-
Mangler	2 (20,0)	-	-	-	1 (2,3)	-	2 (4,9)	1(12,5)	1 (9,1)

Tabell 3 – Forekomst; residiv, spm og sykdomsspesifikk død fordelt på lokalisasjon.

Lokalisasjon primærsvulst	Munnhule				Nasalkavitert og paranasale sinus				
	Leppe N=20 (%)	u/tunge og munn n=16 (%)	Tunge n=14 (%)	Munn n=12 (%)	Orofarynx n=44 (%)	Hypofarynx n=4 (%)	Larynx n=41 (%)	Nasalkavitert og paranasale sinus n=8 (%)	Spyttkjertler n=11 (%)
<b>Residiv</b>									
Påvist	1 (5,0)	2 (12,5)	3 (21,4)	4 (33,3)	3 (6,8)	-	5 (12,2)	4 (50,0)	1 (9,1)
Ikke påvist	14 (70,0)	14 (87,5)	10 (71,4)	8 (66,7)	38 (86,4)	4 (100,0)	33 (80,5)	4 (50,0)	10 (90,9)
Mangler	5 (10,0)	-	-	-	1 (2,3)	-	3 (7,3)	-	-
<b>SPM</b>									
Påvist	-	2 (12,5)	2 (14,3)	3 (25,0)	1 (2,3)	-	3 (7,3)	-	-
Ikke påvist	16 (80,0)	14 (87,5)	10 (71,4)	9 (75,0)	40 (90,9)	4 (100,0)	37 (90,2)	8 (100,0)	11 (100,0)
N/A/mangler	4 (20,0)	-	2 (14,3)	-	3 (6,8)	-	1 (2,4)	-	-
<b>SSD</b>									
SSD	-	2 (12,5)	2 (14,3)	4 (33,3)	6 (13,6)	2 (50,0)	5 (12,2)	2 (25,0)	2 (18,2)
SUSD	17 (85,0)	14 (87,5)	11 (78,6)	7 (58,3)	37 (84,1)	2 (50,0)	35 (85,4)	5 (62,5)	9 (81,8)
Mangler	3 (15,0)	-	1 (7,1)	1 (8,3)	1 (2,3)	-	1 (2,4)	1 (12,5)	-



Figur 1 – Farynx. Kilde: Kreftlex.no



Figur 2 – Munnhule. Photo: R. Bolsøy



## Vedlegg: Samling av kvalitetsvurderte artikler: GRADE

<p><b>Referanse:</b> Guha N, Boffetta P, Wunsch Filho V, Eluf Neto J, Shangina O, Zaridze D, et al. Oral Health and Risk of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck and Esophagus: Results of Two Multicentric Case-Control Studies. Am J Epidemiol. 2007;166(10):1159-73.</p>		<p><b>Studiedesign:</b> Metaanalyse av 19 case-control-studier</p>	
<p><b>Formål</b></p> <p>Bruke en stor daatbase med flere case-control-studier til å lage overførbare risikoscorer for cigar og pipe som etiologisk faktor til utvikling av HNC.</p>		<p><b>Grade - kvalitet</b></p> <p>Ila –Middels</p>	
<p><b>Konklusjon</b></p> <p>Økt risiko for HNC hos sigarettrøykere er konsistent med funn fra tidl. studier. Økt risiko for HNC hos piperøykere og sigarettrøykere var økt ca tilsvarende den for sigarettrøyking.</p>		<p><b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b></p> <p>Er formålet klart formulert? Ja          Er kontrollene rekrutterte på en «god» måte? Framkommer ikke i metastudien.          Kan det utelukkes at kontrollgr. fri for aktuelle sykdom? (classific. Bias) Nei.          Var kasus-kontrollgruppene hentet fra sammenlignbare befolkningsgrupper?* Studiene var hentet fra mange ulike befolkningsgrupper, men forskjellene innad i studiene mellom casus og controls var ikke oppgitt.          Er gruppene sammenlignbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?* Ja.          Er main exposure validert? (Classific. Bias?) Vanskelig å vurdere deteksjonsbias i en metastudie over case control studier          Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse? Til dels, blant annet har de tatt hovedfunn for cigar og pipe ved å bruke data fra »never-cigarett-smokers», som fjerner en stor konfunder. Dog er her mange mulige flere konfundere, og i en metaanalyse med så stort datamateriale vil det være svært utfordrende å fjerne alle potensielle konfundere.          Tror du på resultatene? Ja.          Resultatene stemmer overens med øvrig litteratur på området.          Diskusjon:          Største oppgitte styrke: Hittil største evaluering av multiple tobakksprodukters effekt ved innsamling og arbeid med store internasjonale datasett.          Oppgitt svakhet: Null OR for cigar og piperøyking hos sigarettrøykere var vanskelig å forklare. Misclassifikasjon og umålte konfundere ble også oppgitt som svakheter.</p>	
<p><b>Materiale og metode</b></p> <p>Pasientdata fra 13 case-control studier ved ulike center, i tillegg til 6 multisenter case-control-studier, pasientdata fra INHANCE (International Head and Neck Cancer Epidemiology).</p> <p>Stuidepopulasjon          Kasus: 13 935          Kontroll: 18691</p> <p>Inklusjons-/eksklusjonskriter.          Datainnsamling gjennom INHANCE Consortium, over case-controlstudier som har sett på sigarett, pipe og cigarøyking og utvikling av HNC. Studier med manglende data om cigar- eller pipe-røyk ble ekskludert, som utgjorde (cigar: 811 case, 1095 control; pipe: 625 case og 735 control).</p> <p>Viktige konfunderende faktorer          Alder, kjønn, etnisitet, utdanningsnivå, alkoholbruk feilklassifisering.</p> <p>Statistiske metoder          NLMIXED i SAS.</p>		<p><b>Resultater</b></p> <p><b>Hovedfunn</b>          Risikoen for utvikling av HNC hos «never-smokers» økte sammenliknet med «never-smokers», med OR: 3,46, (95% CI 3,24–3,70).</p> <p>Nullfunn hva gjelder økt risiko for HNC hos cigar- og piperøykere som også var sigarettrøykere (utover den risiko her tilskrevet sigaretter).</p> <p>Økt risiko for HNC hos «never-cigarett-smokers:          –Som røykte cigar: OR 2,54 (95 % CI 1,93–3,34)          –Som røykte pipe: OR 2,08 (95 % 1,55–2,81)</p>	
<p><b>Land/geografisk område</b></p> <p>USA, Italia, Sveits, Puerto Rico, Sentral-Europa (multisenter)</p>			
<p><b>Ar data innsamling</b></p> <p>1981–2007</p>			

<p><b>Referanse:</b> Franceschi S, Levi F, La Vecchia C, Conti E, Dal Maso L, Barzan L, et al. Comparison of the effect of smoking and alcohol drinking between oral and pharyngeal cancer. International Journal of Cancer. 1999;83(1):1-4.</p>		<p><b>Studiedesign:</b> Case-control</p>	
<p><b>Formål</b> Sammenlikne de separate og samlede effektene av alkoholinntak og røyking for utvikling av farynxkreft og munnhulekreft.</p>		<p><b>Grade - kvalitet</b> IIa – Middels</p>	
<p><b>Formål</b> Sammenlikne de separate og samlede effektene av alkoholinntak og røyking for utvikling av farynxkreft og munnhulekreft.</p>		<p><b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b></p>	
<p><b>Populasjon</b> Menn under 75 år med en første histologiske verifiserte diagnose av kreft i: munnhule (ekskl. leppe og spyttkjertler), farynx (inkl orofarynx og hypofarynx, men ikke nasofarynx). Totati: 274 kasus munnhulekreft, 364 kasus case orofarynxkreft, 1254 kontroll</p> <p><b>Konklusjon</b> OR for munnhulekreft var større enn OR for farynxkreft for pasienter med moderat til høyt alkoholinntak, uavhengig av tobakkstatus.</p>		<p><b>Resultater</b> <b>Hovedfunn</b> Risikoen for spesielt munnhulekreft økte signifikant i flere grupper. Største noterte økning var OR 228 (CI 95 % 54,6–950,7) for utvikling av munnhulekreft hos de pasientene som hadde det høyeste alkoholinntaket og samtidig var storrykere. Hos «never-smokers» var det også kommentert med økt risiko for de med høyt alkoholinntak, men her er CI 0,8–24,2, og burde således vært forkastet. For farynxkreft hos de som røykte mest og rapporterte høyest alkoholinntak var OR 100 (CI 95 % 30,8–328) Det ble konkludert med at risikoen for munnhulekreft var dobbelt så høy hos de med høyest alkoholforbruk i forhold til risikoen farynxkreft.</p>	
<p><b>Land/geografisk område</b> Italia og Sveits</p> <p><b>Ar data innsamling</b> 1992–1997</p>		<p>Er formålet klart formulert? Ja. Er kasus-kontroll design egnet for formålet? Ja. Er kasus rekruttert på en «god» måte? (Alle i en tidspriode/grader av sykd.) (seleksjonsbias)* Ja. Diagnosen validert? (Classific. bias (previinsi kasus?)) Ja Er kontrollene rekrutterte på en «god» måte? Ja. Kan det utelukkes at kontrollgr. fri for aktuelle sykdom? (Classific. Bias) Nei Var kasus-kontrollgruppene hentet fra sammenlignbare befolkningsgrupper?* Ja, de bla matchet på område og alder. Non-responders/inektet å delta – frifalls analyser? Forskjeller kasus/kontroll-gruppe?* Når ingen fratfall. Er gruppene sammenlignbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?* Ja Er main exposure validert? (Classific. Bias?) Er gruppene «behandlet» likt – kan påvirke «exposure»? (seleksjonsbias?) Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfundierende faktorer i design/analyse? Var den som målte eksponering/samlet inn data blindt mht hvem som var kasus/kontroll? (Classific bias) Nei Tror du på resultatene? Funnene som har konfidensintervall som er signifikante synes pålitelige. Støtter litteratruen resultatene? Ja Styrke: Høy deltakelsesrate som følge av at intervju foregikk i sykehussammenheng med innlagte pasienter. Svakheter: Forfatterne diskuterer ikke studiens svakheter</p>	



Studiedesign: Nested case-control	
Grade - kvalitet	lia –Middels
Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
<p><b>Referanse:</b> apos, Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, et al. Case-Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2007;356(19):1944-56.</p>	<p><b>Resultater</b></p> <p>Hovedfunn Seropositivitet for HPV-16 L1-capsid (et tegn på tidligere eksposisjon for HPV-16), gav økt risiko for orofarynkkreft med OR: 32.2 (95 % CI: 14.6–71.3).</p> <p>En aktiv/persisterende HPV-16 ifeksjon var sterkt assosiert med orofarynkkreft, med OR 14.6 (95 % CI: 6.3–36.6)</p> <p>Det samme gjaldt munnhule/orofaryngeal infeksjon med en av 37 andre HPV typer (OR 12.3, 95 % CI: 5.4–26.4).</p> <p>Andre assosiasjoner, svakere: Mer enn 26 «lifetime» vaginal-sex-partnere, eller mer enn 6 «lifetime» oralsexpartnere, gav signifikant økt risiko for orofarynkkreft. SCHNC i en førstegradslektning, kreftshistorie hos søsken, anamnese med munnhulepapillomer og dårlig langdags munnhulehygiene var alle assosiert med orofarynkkreft.</p> <p>Andre faktorer var stor tobakkbruk, stort alkoholbruk samt jevnlig marihuanaabruk.</p>
<p><b>Formål</b></p> <p>Å undersøke sammenhengen mellom humant papillomavirus og utvikling av orofarynkkreft.</p>	<p><b>Materiale og metode</b></p> <p><b>Populasjon</b> Kasus – 100 pasienter med nydiagnostisert orofarynxcancer. Kontroll – 200 pasienter u/kreft.</p> <p><b>Inklusjons-/eksklusjonskriter.</b> Pasientene ble selektert ut fra en langsgående kohort-studie av alle HNC-pasienter ved John Hopkins Hospital i Baltimore mellom 2000–2005, fra denne hentet man pasienter med bekreftet SCC i orofarynx.</p> <p>Kontrollgruppen bestod av pasienter uten kreft i sykehistorie, men som var til behandling for benigne tilstander i samme tidsperiode, ved samme klinikk. Det ble samlet vevsprøver fra slimhinne for å detektere HPV. For kasusgruppen ble formalinfiksert tumorvev testet for HPV.</p> <p>Begge grupper fullførte audio- og dataassisterte intervjuer som samlet inn data om demografiske karakteristika, munnhelse, tidligere sykdommer, arveditet for kreft, seksualanamnese, historie for bruk av marihuana, tobakk og alkohol.</p> <p><b>Statistiske metoder</b> A uavhengige og uavhengige multivariat logistisk regresjonsmodeller ble brukt for å estimere OR og tilhørende 95% CI.</p>
<p><b>Konklusjon</b></p> <p>HPV er sterkt assosiert med orofarynxcancer både hos pasienter med og uten risikofaktorene alkohol og tobakk.</p>	
<p><b>Land</b></p> <p>USA</p>	
<p><b>Ar data innsamling</b></p> <p>2000–2005</p>	
<p>Er formålet klart formulert? Ja Er kasus-kontroll design egnet for formålet? Ja. Er kasus rekruttert på en «god» måte? (Alle i en tidspriode/grader av sykkl.) (seleksjonsbias)* Ja Diagnosen validert? (Classific. bias) (previinsi kasus?) Ja Er kontrollene rekrutterte på en «god» måte? Ja Kan det utelukkes at kontrollgr. fri for aktuelle sykdom? (Classific. Bias) Nei Var kasus-kontrollgruppene hentet fra sammenlignbare befolkningsgrupper?* Ja Non-responders/injekter å delta – frafålls analyser? 30/130: 23% Forskjeller kasus/kontroll-gruppe?* Er gruppene sammenlignbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?* Ja Er gruppene «behandlet» likt – kan påvirke «exposure»? (detsleksjonsbias?) Ja Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse? Ja, det er undersøkt for alle de viktigste andre konfundere som alkohol, tobakk, cancerhistorie, og arveditet for kreft. Er eksponering for fare, skade, tiltak målt og gradert likt i begge gruppene? (Classific bias) Var den som målte eksponering/samlet inn data blinda mht hvem som var kasus/kontroll? (Classific bias) Ja, det framstår som at intervjuene ble utført i hovedsak digitalt vha data. Tror du på resultatene? Ja Kan resultatene overføres til praksis? ja Støtter litteraturen resultatene? ja Hva diskuterer forfatterne som: Styrke – De patologiske funnene av HPV-negativitet og HPV-positivitet styrkes av dataen samlet om seksuell atferd. Funnene støtter tidligere liknende studier. Svakheter Forfatterne diskuterer i liten grad svakheter. Men det kommenteres at studien ikke kan utelukke genetiske årsaker ettersom man ikke har isolert gener som disponerer for HPV-assosiert kreft. Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja</p>	

Studiedesign: Multisenter pooled analyse	
Grade - kvalitet	IIa – Middels
Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
<p><b>Referanse:</b> Castellsagué X, Alemany L, Quer M, Halc G, Quirós B, Tous S, et al. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. J Natl Cancer Inst. 2016;108(6):d1v403.</p>	<p><b>Resultater</b></p>
<p><b>Formål</b></p> <p>Å estimere andel av HNC som skyldes HPV, ved bruk av HPV-relaterte biomarkører for viral deteksjon, og celletransformasjon.</p>	<p><b>Hovedfunn</b></p> <p>Funn av HPV-DNA var høyest i orofarynx (24,9 %), dernest farynx, uspesifisert (21,4 %), nasofarynx (7,9 %), oralkaviteten (7,4 %), larynx 5,7 % og hypofarynx 3,9 %).</p>
<p><b>Konklusjon</b></p> <p>HPV's rolle i utvikling av HNC er svært heterogen mhb lokalisasjon, kjønn og geografisk område. Studien bekrefter HPV's viktige rolle i orofarynxkreft, og nedgraderer HPV's rolle i utvikling av andre HNC.</p>	<p>18,5–22,4 % av orofarynxkreft var ifølge studien drevet av HPV-infeksjon. Det samme gjaldt 3–4,4 % av munnhulekreft og 1,5–3,5 % av larynxkreft.</p>
<p><b>Land</b></p> <p>29 land i Europa, Afrika, Asia, Sør-Amerika og Nord-Amerika.</p>	<p>Da denne data er deskriptive resultater fra analyser av tumores ved hjelp avbiomarkører for å finne og uttrykke «HPV-attributable HNC», er der ingen konfidensintervall eller OR, men deskriptive resultater.</p>
<p><b>År data innsamling</b></p> <p>Det er uklart når analysene er gjennomført. Men vevsprøvene er hentet fra diagogser stilt fra 1990 til 2012.</p>	<p>99,1 % av HNC-ene som hadde adekvat DNA for analyse, var SCC, 65,3 % av keratiniserende type.</p>
	<p><b>Materiale og metode</b></p> <p><b>Populasjon</b></p> <p>Data ble samlet fra patologiavdelinger ved 44 sentre/sykehus fra 29 forskjellige land. Dette endte med 3680 HNC-tumores for analyse.</p> <p><b>Inklusjons-/eksklusjonskriterier</b></p> <p>Histologisk verifisert HNC etter 1990. Material og metode er inngående og godt beskrevet. Det ble tatt FFPE (formalin-fixed paraffin-embedded) fra hver tumor, som alle ble analysert etter samme oppskrift etter hvor i tumor blokken var hentet fra. Noen av analysene ble gjort med immunohistokjemi, og andre med PCR og videre med mer avanserte analyser av DNA. Det ble i tillegg gjort ny klassifisering av alle tumores av patologer, dette ble utført blindet. De tumores som var vanskelig å klassifisere ble vurdert på nytt av mer erfarne patologer.</p> <p><b>Statistiske metoder</b></p> <p>HPV-DNA og HPV-mRNA positivitet ble definert som gullstandard for å undersøke de øvrige 4 surrogatmarkørens validitet med henblikk på å markere cellulær transformasjon, ved statistiske indikatorer som sensitivitet, spesifisitet, OR og ROC kurver.</p> <p>Alle analyser i STATA.</p>
	<p><b>Er formålet klart formulert? Ja</b></p> <p><b>Var inklusjonskriteriene klart definert? * Ja</b></p> <p><b>Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen? * Nei</b></p> <p><b>Var responderaten høy nok? * Frafallsanal.? Ja</b></p> <p><b>Ble det brukt objektive kriterier for å vurdere/validere endepunktene? (Classifc. Bias) Ja</b></p> <p><b>Ved sammenligninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet? * Ja</b></p> <p><b>Er prognostiske/konfunderende faktorer beskrevet? tatt hensyn til i design/analyse? Ja</b></p> <p><b>Var registreringen prospektiv? Nei</b></p> <p><b>Stoler du på resultatene? Ja</b></p> <p><b>Kan resultatene overføres til praksis? Ja</b></p> <p><b>Annen litteratur som støtter resultatene? Ja</b></p> <p><b>Hva diskuterer forfatterne som:</b></p> <p><b>Styrke</b> Studien er den smest fokuserte og mest robuste forsøkte på å estimere fraksjonen av HNC som er drevet av HPV-infeksjon.</p> <p><b>Svakhet</b> De markørene studien har brukt for estimering av HPV's rolle i HNC er beskrevet å ha både fordeler og ulemper med tanke på testegenskaper.</p> <p><b>Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja</b></p>



Studiedesign: To kasus-kontroll-studier	
Grade - kvalitet	
Ila – Middels	
Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
<p><b>Referanse:</b> Guha N, Boffetta P, Wunsh Filho V, Eluf Neto J, Shangina O, Zaridze D, et al. Oral Health and Risk of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck and Esophagus: Results of Two Multicentric Case-Control Studies. Am J Epidemiol. 2007;166(10):1159-73.</p>	<p><b>Resultater</b></p> <p><b>Hovedfunn</b></p> <p>Øst- og mellom-Europa: Dårlig eller gjennomsnittlig munntatus var en sterk risikofaktor for alle subgrupper HNC+ øso.ca., men spesielt for OCSCC (munnhule) med OR 4,51, 95 % CI: 1,95–10,44 og p &lt; 0,0001. I farynx var OR 7,66, 95 % CI: 2,94–19,97 med p &lt; 0,0001. Manglende tenner, protesebruk og tannpussfrekvens virket ikke å være assosiert med HNC.</p> <p>Latin-Amerika: Generelt redusert munnehelsestatus v inspeksjon økte risiko for HNC i alle subgrupper, men størst økning i munnhule: OR 2,91, 95 % CI: 1,87–4,52, p&lt;0,0001.</p> <p>Hyppig bruk av munnskyllevann gav risikøkning med OR 5,86, 95 % CI: 2,91–11,77, p &lt; 0,0001</p>
<p><b>Formål</b></p> <p>Studien har som formål å samle og analysere data om munnhelse og utvikling av SCHNC + SCC øsofagus fra to multisentrisk kasus-kontrollstudier.</p> <p><b>Konklusjon</b></p> <p>Indikatorer for generell munnehelse synes å være sterke, uavhengige risikofaktorer i utvikling av SCHNC og SCC i øsofagus.</p>	<p><b>Materiale og metode</b></p> <p><b>Populasjon</b></p> <p>924 kasus 928 kontroll i øst- og mellom-Europa og 2286 kasus og 1824 kontroll i Latin-Amerika.</p> <p><b>Inklusjon/eksklusjon:</b></p> <p>Kasuser var pasienter med histologisk eller cytologisk verifisert SCHNC eller SCC i øsofagus.</p> <p>Kontrollene måtte ha bodd i samme området som studien pågikk i minst ett år. De var pasienter som var innlagt for tilstander som var antatt å ikke ha noe med alkohol eller tobakk å gjøre, eksempelvis infeksjoner, parasittsykdommer, blodsykdommer, endokrine sykdommer, med flere.</p> <p><b>Hovedeksponering:</b></p> <p>Spørreskjema med blant annet munnhyggiene (frekvens tannpuss), bruk av munnskyllevann, frekvens bløddringer i tannkjøtt og frekvens tannlegebesøk. Det ble benyttet trent intervjuer for å utføre intervjuene, og det ble samtidig registrert antall manglende tenner, protesebruk, eventuelle synlige lesjoner i munn, og generell munnehelsestatus. I tillegg ble det registrert alder, kjønn, tobakksbruk, alkoholbruk, utdanning, med mer.</p> <p>Konfundere: Røyk, tobakk</p> <p><b>Statistiske metoder</b></p> <p>Multivariat logistisk regresjonsmodeller vha SAS software.</p>
<p><b>Land/geografisk område</b></p> <p>Russland, Romania, Polen, Argentina, Cuba og Brasil.</p> <p><b>År data innsamling</b></p> <p>1998–2003</p>	<p>Er formålet klart formulert? Ja</p> <p>Er kasus-kontroll design egnet for formålet? Ja</p> <p>Er kasus rekruttert på en «god» måte? (Alle i en tidsperiode/grader av syk.) (seleksjonsbias)* Ja</p> <p>Diagnosen validert? (Classific. bias (prev/insi kasus?) Ja</p> <p>Er kontrollene rekrutterte på en «god» måte? Ja</p> <p>Kan det utelukkes at kontrollgr. fri for aktuelle sykdom? (Classific. Bias) Nei</p> <p>Var kasus-kontrollgruppene hentet fra sammenlignbare befolkningsgrupper?* Ja</p> <p>Er gruppen sammenlignbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?* Ja</p> <p>Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse? Ja, det er justert for tobakk og alkohol.</p> <p>Men ikke for HPV, sannsynligvis pga tidspunkt for studien.</p> <p>Var den som målte eksponering/samlet inn data blinda mht hvem som var kasus/kontroll? (Classific bias) Uvisst.</p> <p>Tror du på resultatene? Tenker at denne type retrospektive studier med spørreskjema ang variabler som munnehelse kan være mindre troverdige, så ville ønsket større befolkningsstudier som var prospektive. Men studien i seg selv virker troverdig.</p> <p>Kan resultatene overføres til praksis? Nei, til det er risikøkning for liten, CI for bredt og materialet for lite.</p> <p>Støtter litteratruen resultatene? Usikkert, har ikke sett større analyser av samme slag.</p> <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <p>Styrke: Samling av informasjon om munnehelseindikatorer på et stort antall studiesubjekter intervjuet av trente intervjuere.</p> <p>Største undersøkelse av sitt slag ved publikasjon.</p> <p>Svakhet: Det diskuteres blant annet at siden tannhelsestjenester i Latin-Amerika er forbeholdt en liten, rik del av befolkningen, og at tanntrekking er utbredt som behandling mot tannverk, betyr at man ikke uten videre kan bruke manglende tenner som indikator for tidligere periodontal sykdom, slik det i noen grad er gjort i denne studie.</p>

