

# Humant papillomavirus-infeksjon som risikofaktor for plateepitelkarsinom i hode-hals-regionen



Medisin  
og vitenskap

**Bakgrunn.** Onkogene humane papillomavirus (HPV), spesielt HPV type 16 (HPV-16), forårsaker epitelial anogenitalkreft og har vært mistenkt for å forårsake epitelial kreft i hode-hals-regionen.

**Materiale og metode.** For å studere sammenhengen mellom hode-halskreft og humant papillomavirus utførte vi en nøstet pasient-kontrollstudie i en felles nordisk kohort der serumprøver var samlet fra nesten 900 000 personer. Prøver tatt ved innrullering fra 292 personer som senere utviklet plateepitelkreft i hode-hals-regionen, i gjennomsnitt 9,4 år etter innrullering, og fra 1 568 parede kontrollpersoner ble analysert for antistoffer mot HPV-16, HPV-18, HPV-33 og HPV-73 og for kotininnivå, som en markør for røykevaner. Polymerasekjedereaksjonsanalyse (PCR) for HPV-DNA ble utført i svulstvev fra 160 av pasientene med kreft.

**Resultater.** Etter justering for kotininnivåer var oddsratio for plateepitelkreft i hode-hals-regionen for personer som var seropositive for HPV-16 2,2 (95 % konfidensintervall 1,4–3,4). Ingen økt risiko ble observert for de andre HPV-typene. 50 % av orofaryngeale svulster og 14 % av tungesvulster inneholdt HPV-16-DNA ifølge PCR-analyse.

**Fortolkning.** HPV-16-infeksjon kan være en risikofaktor for plateepitelkreft i hode-hals-regionen.

Onkogene humane papillomavirus (HPV) er etablert som en viktig årsak til anogenitalkreft (2). Fordi man har funnet HPV-DNA i svulstvev fra hode-hals-regionen, har viruset også vært mistenkt for å kunne spille en rolle i utviklingen av hode-halskreft (2, 3). Resultatene fra pasientserier og pasientkontrollstudier har imidlertid ikke vært konsistente (2–8). Positive assosiasjoner i pasientkontrollstudier der biologisk materiale blir innsamlet på diagnosetidspunktet eller senere, kan reflektere at sykdommen i seg selv har aktivert viruset eller påvirket muligheten for å påvise viruset. For epidemiologisk evaluering av årsakssammenhenger er det vesentlig å ha materiale fra friske personer som senere utvikler sykdom.

HPV-infeksjon fastslås vanligvis ved påvisning av virus-DNA i celler eller vevsprøver. Fordi HPV-infeksjoner er lokalisert, er denne metoden imidlertid beheftet med feil-

Jon Mork

jon.mork@ioks.uio.no

Kreftregisteret

Montebello

0310 Oslo

og

Øre-nese-hals-avdelingen

Rikshospitalet

0027 Oslo

A. Kathrine Lie

Eystein Glattre

Sarah Clark

Göran Hallmans

Egil Jellum

Pentti Koskela

Bjørn Møller

Eero Pukkala

John T. Schiller

Zhaohui Wang

Linda Youngman

Matti Lehtinen

Joakim Dillner

Mork J, Lie AK, Glattre E, Clark S, Hallmans G, Jellum E, Koskela P, Møller B, Pukkala E, Schiller JT, Wang Z, Youngman L, Lehtinen M, Dillner J.

**Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck.**

*Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 1544–8

**Background.** Oncogenic human papillomaviruses (HPVs), especially HPV type 16, cause anogenital epithelial cancers and are suspected of causing epithelial cancers of the head and neck.

**Material and methods.** In order to examine the relation between head and neck cancers and HPVs, we performed a nested case-control study in a joint Nordic cohort in which serum samples were collected from almost 900,000 subjects. Samples collected at enrollment from 292 persons in whom squamous-cell carcinoma of the head and neck developed, on average 9.4 years after enrollment, and from 1,568 matched controls were analyzed for antibodies against HPV-16, HPV-18, HPV-33 and HPV-73 and for cotinine levels as a marker of smoking habits. Polymerase chain reaction (PCR) analysis for HPV DNA were performed in tumour tissue from 160 of the study patients with cancer.

**Results.** After adjustment for cotinine levels, the odds ratio for squamous-cell carcinoma of the head and neck in subjects who were seropositive for HPV-16 was 2.2 (95 % confidence interval, 1.4 to 3.4). No increased risk was observed for other HPV types. PCR analysis is revealed HPV-16DNA in fifty percent of oropharyngeal and 14 percent of tongue cancers.

**Interpretation.** HPV-16 infection may be a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck.

Basert på artikkel publisert i *New England Journal of Medicine* (1)

kilder knyttet til prøvetaking, særlig hos asymptomatiske personer. Siden de fleste HPV-infeksjoner er forbigående, vil fravær av HPV-DNA heller ikke kunne utelukke tidligere eksponering (9). Antistoffer mot HPV-kapsidantigener er pålitelige markører for tidligere eller aktuell HPV-infeksjon (10), og seroepidemiologiske metoder har vært brukt i prospektive studier som knyttet HPV-16-infeksjon til livmorhalskreft (11) og anogenital kreft (12).

Hensikten med arbeidet som presenteres var å studere HPV-infeksjon som risikofaktor for utvikling av plateepitelkreft i hodehals-regionen.

## Materiale og metode

Nær 900 000 innbyggere i Norge, Sverige og Finland har donert serum til de fire medvirkende serumbankene:

– *Janus serumbank* (Norge) har serumprøver fra om lag 300 000 menn og kvinner innsamlet i perioden 1973–96. De fleste givene er rekruttert fra Statens helseundersøkelsers kartlegging av risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom. I tillegg er serumprøver blitt samlet inn fra om lag 30 000 blodgivere i Oslo. Prøvene lagres ved  $-25^{\circ}\text{C}$ .

– *Finnish Maternity Cohort* har serumprøver fra om lag 474 000 gravide kvinner innsamlet i perioden 1983–97. Prøvene er blitt tatt fra nesten alle gravide kvinner i Finland ( $> 98\%$ ) i løpet av første trimester. Prøvene lagres ved  $-25^{\circ}\text{C}$ .

– *Helsinki Heart Study* har serumprøver fra om lag 19 000 menn innsamlet i perioden 1981–82 i forbindelse med en randomisert klinisk studie av gemfibrozil i primærforebygging av koronar hjertesykdom (13). Prøvene lagres ved  $-20^{\circ}\text{C}$ .

– *Northern Sweden Health and Disease Study* har plasmaprøver fra om lag 60 000 menn og kvinner innsamlet i perioden 1985–97 fra innbyggere i Västerbotten fylke i Nord-Sverige. De fleste givene er rekruttert fra et populasjonsbasert helsefremmende prosjekt i regionen. Siden 1994 er kvinner som innkalles til populasjonsbasert mammografiscreening også inkludert. Prøvene lagres ved  $-80^{\circ}\text{C}$ .

Personer som hadde donert serum minst en måned før de ble diagnostisert med hodehalskreft ble identifisert ved kobling av serumbankdatafiler med de nasjonale krefregistrene i Norge, Finland og Sverige. Melding av nye kreftilfeller er obligatorisk i alle tre land, og bruken av flere uavhengige informasjonsleverandører sikrer nær 100% kompletthet i krefregistringen (14).

Hodehalskreft ble definert i henhold til følgende ICD-7-koder (15): 140 (lepperødt), 141 (tunge), 143 (munngulv), 144 (munnhule, ikke nærmere spesifisert), 145 (oropharynx), 146 (nasopharynx), 147 (hypopharynx), 148 (pharynx, ikke nærmere spesifisert), 160 (nese og bihuler) og 161 (larynx).

Fra etableringen av de ulike serumbanke-

**Tabell 1** Karakteristika ved 292 pasienter med hodehalskreft

	Alle kohorter N = 292 Antall (%)
<i>Kjønn</i>	
Menn	236 (81)
Kvinner	56 (19)
<i>Alder på diagnose- tidspunkt (år)</i>	
0–39	20 (7)
40–49	60 (21)
50–59	132 (45)
$\geq 60$	80 (27)
<i>Tid mellom inn- rullering og diagnose</i>	
2 måneder–4 år	79 (27)
5–14 år	160 (55)
$\geq 15$ år	53 (18)
<i>Lokalisasjon av hodehalskreft</i>	
Leppe	57 (20)
Tunge	57 (20)
Munngulv	23 (8)
Munnhule, ikke nærmere spesifisert	19 (7)
Oropharynx	26 (9)
Nasopharynx	10 (3)
Hypopharynx	16 (5)
Pharynx, ikke nærmere spesifisert	1 (< 1)
Nese og bihuler	7 (2)
Larynx	76 (26)

ne til og med 1997 var det registrert 301 pasienter med plateepitelkreft og åtte pasienter med ikke-spesifisert karsinom. 17 pasienter ble ekskludert på grunn av enten usikker histologisk diagnose, at den sanne lokalisasjonen av kreften var utenfor de definerte lokalisasjoner, eller fordi serumprøve ikke var tilgjengelig. Av de 292 gjenværende pasientene var 214 fra Janus, 41 fra Helsinki Heart Study, 24 fra Northern Sweden Health and Disease Study og 13 fra Finnish Maternity Cohort (tab 1). Median tid fra serumdonasjon til kreftdiagnose var 9,4 år (fra 2 måneder til 19,3 år).

Fem (Norge og Sverige) eller sju (Finland) parede kontrollpersoner i live og uten hodehalskreft på diagnosetidspunktet for pasienten, ble identifisert for hver pasient. Pasientene og deres parede kontrollpersoner var sammenliknbare for kjønn, alder ved diagnosetidspunkt for den korresponderende pasient ( $\pm 2$  år) og lagringstid av serum ( $\pm 2$  måneder). Matchingsprosedyrene er omtalt i vår primærpublikasjon (1). Kontrollgruppen bestod av 1 568 personer, og det var minst fire matchede kontrollpersoner for hver pasient.

Diagnostisk histologisk materiale fra 228 av de 292 pasientene ble mottatt fra patolo-

giske laboratorier for histopatologisk reeksaminering og polymerasekjedereaksjonsanalyse (PCR).

## Laboratoriemetoder

HPV-antistoffer ble påvist med ELISA-metodikk (standard enzyme linked immunosorbent assay) (1). Man testet på både L1- and L2-proteiner (for de onkogene HPV-typene HPV-16, HPV-18 og HPV-33) eller bare L1 (for HPV-73). Nivået som ble brukt for å bestemme seropositivitet fra kontinuerlige absorpsjonsverdier, var forhåndsbestemt og det samme som i tidligere studier (6, 12, 16).

Serum-kotinin, en biokjemisk markør for eksponering for tobakksrøyk (17), ble målt ved hjelp av ELISA-teknikk (STC Technologies, Bethlehem, Pa, USA). Forhåndsbestemte nivåer, basert på tidligere rapporter (17–19), ble brukt for å indikere ikke-røykere/passive røykere (kotininnivå 0–19,99 ng/ml), personer med lavt/moderat røykenivå (kotininnivå 20–224,99 ng/ml) og storrykere (kotininnivå  $> 225$  ng/ml).

Formalinfiksert parafininnstøpt svulstvev ble undersøkt for HPV-DNA med PCR-teknikk, for detaljer se primærpublikasjon (1). HPV-DNA-positive prøver ble testet med E6- and E7-typespesifikke primere for HPV-6, HPV-11, HPV-16, HPV-18 og HPV-33. Alle vevsprøver som var negative for HPV-DNA, ble også testet med typespesifikke primere for HPV-16.

Alle laboratorieanalyser ble utført med maskerte prøver, hvoretter resultatene ble sendt til det norske krefregisteret for dekodning og statistiske analyser.

## Statistiske analyser

Oddsratioer med 95% konfidensintervaller ble beregnet med betinget logistisk regresjonsanalyse. Den logistiske regresjonsanalysen reflekterer de tre matchvariablene kjønn, alder og lagringstid av serum. Likelihood ratio-tester ble brukt for å evaluere variabler i modellen, deriblant en test av homogenitet i oddsratioer. Pearsons korrelasjonskoeffisient beregnet korrelasjon mellom variabler. Fishers eksakte test ble brukt for å sammenlikne andeler. En tosidig p-verdi mindre enn 0,05 ble valgt for å indikere statistisk signifikans.

## Resultater

Prevalensen av HPV-16-seropositivitet var nesten dobbelt så høy blant pasienter med hodehalskreft som blant kontrollpersoner (12% versus 7%) (tab 2). For HPV-18, HPV-33 og HPV-73 var seroprevalensen tilnærmet lik i de to gruppene. Etter justering for kotininnivåer var risiko for plateepitelkreft i hodehals-regionen signifikant assosiert med HPV-16-seropositivitet (oddsratio = 2,2; 95% konfidensintervall 1,4–3,4), mens ingen signifikant økt risiko kunne observeres for HPV-18, HPV-33 og HPV-73 (tab 2). Ujusterte oddsratioer tilsvarte de justerte verdiene, og justering for kotininni-

**Tabell 2** Oddsratioer for hode-hals-kreft assosiert med seropositivitet for humant papillomavirus (HPV) og med tobakksbruk målt ved kotininnivå

Eksposering	Pasienter Antall (%)	Kontrollpersoner Antall (%)	Ujustert oddsratio (95 % KI)	P-verdi	Justert oddsratio (95 % KI)	P-verdi
<i>Seropositivitet</i>						
HPV-16	35 (12)	102 (7)	2,1 (1,4–3,2)	< 0,001	2,2 (1,4–3,4) <sup>1</sup>	< 0,001
HPV-18	17 (6)	101 (6)	1,0 (0,6–1,6)	0,87	1,0 (0,6–1,8) <sup>1</sup>	0,91
HPV-33	22 (8)	154 (10)	0,8 (0,5–1,3)	0,33	0,8 (0,5–1,3) <sup>1</sup>	0,27
HPV-73	14 (5)	111 (7)	0,7 (0,4–1,2)	0,19	0,6 (0,4–1,2) <sup>1</sup>	0,13
<i>Kotininnivå</i>						
0–19,99 ng/ml <sup>2</sup>	63 (22)	724 (46)	1,0	< 0,001	1,0	< 0,001
20–224,99 ng/ml	23 (8)	184 (12)	1,5 (0,9–2,5)		1,5 (0,9–2,5) <sup>3</sup>	
≥ 225 ng/ml	206 (71)	658 (42)	4,0 (2,9–5,5)		4,0 (2,9–5,6) <sup>3</sup>	

<sup>1</sup> Oddsratio ble justert for tre kotininnivåer. Kotininverdier manglet for to kontrollpersoner

<sup>2</sup> Personer i denne gruppen ble brukt som referanse

<sup>3</sup> Oddsratio ble justert for HPV-16-seropositivitet

vå som en kontinuerlig variabel (dvs. å bruke alle kontinuerlige data uten grupperte nivåer) forandret heller ikke det HPV-16-assosierte risikoestimatet. Likeledes kom HPV-16-infeksjon ut som en risikofaktor når HPV-antistoffnivåer ble behandlet som en kontinuerlig variabel ( $p < 0,001$ ), mens dette ikke var tilfellet for de andre HPV-typene ( $p > 0,5$ ). Dette indikerer at de forhåndsbestemte nivåene som ble brukt i den dikotome analysen var representative. Kotininnivå og HPV-16-seropositivitet var ikke signifikant korrelert ( $r = -0,04$ ,  $p = 0,12$ ).

Stratifiserte analyser i henhold til epiteltype og anatomisk lokalisasjon ble utført med kotininnivå som en dikotom variabel (røykere versus ikke-røykere). For leppekreft (lepperød hud) var det ingen signifikant økt risiko forbundet med HPV-16-seropositivitet (tab 3). Det samme gjaldt kreft i nese-bihuler og nasopharynx, som utgår fra respiratorisk epitel, men antall pasienter var lavt, derfor var konfidensintervallene vide (tab 3). For alle de andre lokalisasjonene, som utgår fra mukosalt plateepitel (og representerte 73 % av alle pasientene), var justert oddsratio forhøyet (tab 3).

Det var signifikant heterogenitet i oddsratioer på tvers av anatomiske lokalisasjoner. Signifikant forhøyede oddsratioer ble påvist for tungekreft og oropharynxkreft (tab 4).

For tonsillkreft alene var oddsratio 10,2 (95 % konfidensintervall 2,4–42,9). Justert oddsratio for tungebasiskreft alene var 20,7 (95 % konfidensintervall 2,7–160,1).

HPV-16-assosiert risiko for hode-halskreft utgått fra plateepitelslimhinne var ikke signifikant forskjellig for menn og kvinner. Det var ingen signifikant forskjell i HPV-16-assosiert risiko i forhold til ulik tid mellom serumdonasjon og diagnose.

Det lyktes å ekstrahere DNA fra 160 av 228 vevsprøver. 15 av disse 160 vevsprøvene (9 %) var positive for HPV-16-DNA ved PCR-analyse (tab 4). Tilsvarende antall for HPV-6, HPV-11, HPV-18 og HPV-33 var henholdsvis en, to, null og en. 14 vevsprøver inneholdt DNA fra andre HPV-typer. De fleste HPV-16-DNA-positive svulster var fra oropharynx (tab 4). Påvisning av HPV-16-DNA i svulstvev korrelerte med prediagnostisk seropositivitet for HPV-16: Åtte av 15 pasienter med svulster positive for HPV-16-DNA var prediagnostisk seropositive for HPV-16, mens bare 16 av 145 pasienter med svulstvev uten HPV-16-DNA var seropositive før diagnose ( $p < 0,001$ ). Risikoen for å ha en hode-hals-kreftsvulst som inneholdt HPV-16-DNA hvis man var HPV-16-seropositiv var signifikant (oddsratio, 37,5; 95 % konfidensintervall 4,0–348,8), mens risikoen for svulst som ikke inneholdt virus-

DNA var mye lavere (oddsratio, 2,1; 95 % konfidensintervall 1,1–3,8).

## Diskusjon

De fleste studier av humant papillomavirus i hode-halskreft er pasientserier med eller uten en sammenlikningsgruppe (2, 3). I flere studier har man funnet høyere forekomst av HPV-DNA i tonsill-/oropharynxkreft enn i kreft fra andre hode-hals-lokalisasjoner (4, 5, 20–22). Sammenliknet med den vanlige befolkningen har pasienter som har hatt anogenital kreft 4,3 ganger økt risiko for tonsillkreft (23). Plateepitelet som kler den Waldeyerske svelggring kan være særlig sårbar for humant papillomavirus på grunn av lett tilgang for viruset til basalceller i tonsillkryptene (21, 23). Slike pasientserier kan imidlertid ikke besvare spørsmålet om HPV-infeksjon øker risikoen for senere utvikling av hode-halskreft.

De vira vi studerte, infiserer primært anogenitalregionen. Siden en serologisk test ikke er lokalisasjonsspesifikk, kan man innvende at infeksjoner utenfor hode-halsregionen kan ha påvirket våre risikoestimater. Vi tror imidlertid at den seropositivitetsassosierte risikoen i hovedsak skyldes infeksjon på det stedet der kreften oppstod, fordi oddsratio var signifikant høyere for svulster som var positive for HPV-16-DNA (oddsratio 37,5) enn for dem som var negative (oddsratio 2,1). Denne konklusjonen må imidlertid sees i lys av det relativt lave antall svulster (åtte av 15 av førstnevnte og 16 av 145 av sistnevnte type) som reflekteres i det vide konfidensintervallet (4,0–348,8).

Det er ikke sikkert fastslått hvordan humant papillomavirus infiserer de øvre luftveier, men epidemiologiske studier antyder seksuell overføring. I tre pasient-kontrollstudier fant man at pasienter med kreft i munnhule og svelg hadde hatt flere seksualpartnere enn kontrollpersonene, men antall pasienter og kontrollpersoner som noensinne hadde hatt oral-genital seksuell kontakt, var ikke signifikant forskjellig (5, 7, 8). Fra en av disse studiene ble det rapportert at as-

**Tabell 3** Oddsratioer for hode-hals-kreft assosiert med seropositivitet for humant papillomavirus type 16 etter epiteltype

Epiteltype	Antall/totalt antall (%)		Ujustert oddsratio (95 % KI)	Justert oddsratio (95 % KI) <sup>1</sup>
	Seropositive pasienter	Seropositive kontrollpersoner		
Hud	2/57 (4)	21/307 (7)	0,5 (0,1–2,4)	0,5 (0,1–2,1)
Respiratorisk epitel	2/17 (12)	5/96 (5)	2,1 (0,4–11,1)	2,8 (0,5–15,9)
Mukosalt flerlaget plateepitel	31/218 (14)	76/1165 (7)	2,5 (1,6–4,0)	2,6 (1,7–4,2)

<sup>1</sup> Oddsratioer ble justert for to kotininnivåer (ikke-røyker, < 20 ng kotinin/ml; røyker, ≥ 20 ng kotinin/ml)

**Tabell 4** Oddsrasioer for hode-hals-kreft assosiert med seropositivitet for humant papillomavirus type 16 etter anatomisk lokalisasjon og sammenholdt med prevalens av virus-DNA i svulstvev

Lokalisasjon	Antall/totalt antall (%)				
	Seropositive pasienter	Seropositive kontrollpersoner	Ujustert oddsratio (95 % KI)	Justert oddsratio (95 % KI) <sup>1</sup>	Pasienter positive for HPV 16-DNA <sup>2</sup> Antall/totalt antall (%)
Leppe	2/57 (4)	21/307 (7)	0,5 (0,1–2,4)	0,5 (0,1–2,1)	0/32 (0)
Tunge	9/57 (16)	22/302 (7)	2,7 (1,2–6,4)	2,8 (1,2–6,6)	4/29 (14)
Munnulv	0/23 (0)	15/125 (12)	–	–	0/15 (0)
Munnhule, ikke nærmere spesifisert	2/19 (11)	2/104 (2)	5,4 (0,8–38,8)	3,6 (0,5–26,3)	0/15 (0)
Oropharynx	10/26 (38)	14/137 (10)	8,6 (2,6–28,5)	14,4 (3,6–58,1)	9/18 (50)
Nasopharynx	0/10 (0)	2/60 (3)	–	–	1/7 (14)
Hypopharynx	0/16 (0)	3/81 (4)	–	–	0/8 (0)
Nese og bihuler	2/7 (29)	3/36 (8)	3,5 (0,6–20,7)	3,4 (0,6–20,8)	0/4 (0)
Larynx	9/76 (12)	20/411 (5)	2,5 (1,1–5,8)	2,4 (1,0–5,6)	1/32 (3)
Alle lokalisasjoner	35/292 (12)	102/1 568 (7)	2,1 (1,4–3,2)	2,1 (1,4–3,2) <sup>3</sup>	15/160 (9)

<sup>1</sup> Oddsrasioer ble justert for to kotininnivåer (ikke-røyker, < 20 ng kotinin/ml; røyker, ≥ 20 ng kotinin/ml)

<sup>2</sup> Svulstvev fra 160 av pasientene

<sup>3</sup> Forskjellen mellom dette estimatet og det som er gitt i tabell 2 (2,1 versus 2,2) skyldes bruken av to versus tre nivåer av kotinin i justeringsprosedyren

sosiasjonen med et høyt antall seksualpartnere og med fire eller flere oralsexpartnere var sterkere for pasienter med svulster som var positive for HPV-16-DNA enn for dem der svulstene var negative for HPV-16-DNA (5).

Antistoffer mot humant papillomavirus har høy spesifisitet for HPV-typer som smitter seksuelt, siden seropositivitet er sjeldent blant jomfruer og monogame kvinner (24). Sensitiviteten av den serologiske testen er derimot suboptimal. Valideringsstudier har konkludert med at bare rundt 50–70 % av genitalt infiserte kvinner (fastslått med PCR) vil serokonvertere (10, 25). Likevel har ikke-differensiell misklassifikasjon av eksponering som følge av moderat sensitivitet sannsynligvis hatt liten innvirkning på våre risikoestimer (50 % sensitivitet ble beregnet til å gi estimater med en konservativ skjevhet på mindre enn 10 %). Verken i vår studie eller i en tidligere populasjonsbasert studie fra vår gruppe var det signifikante kjønnsforskjeller i kreftrisiko assosiert med tilstedeværelse av anti-HPV-antistoffer (12).

Et høyt alkoholkonsum, alene eller i kombinasjon med røyking, er en risikofaktor for kreft i munnhule, svelg og strupe (26, 27). Vi kunne ikke kontrollere for denne mulige konfunderingsfaktoren, men justering for serum-kotininnivå, en biologisk markør for røyking, indikerte ingen konfundering av røyking. Røyking er en uavhengig risikofaktor for hode-hals-kreft. To tidligere rapporter fant ingen korrelasjon mellom alkoholkonsum og tilstedeværelse eller fravær av PCR-påvist HPV-DNA i plateepitelkarsinomer i hode-hals-regionen (28, 29). Vårt funn at en økt risiko kunne observeres for den viktigste onkogene HPV-typen (HPV-16), men ikke for de andre HPV-typene som overføres på samme måte, tyder på at den HPV-asosierte risikoen ikke er konfundert av forskjeller i livsstil. Vår manglende mu-

lighet for å kontrollere for andre risikofaktorer enn røyking i denne studien er imidlertid en viktig begrensning, og muligheten for konfundering kan derfor ikke avskrives.

En kausal sammenheng mellom HPV-16-infeksjon og kreft utgått fra plateepitelslimhinne er biologisk plausibel. HPV-16 kan immortalisere epitelceller fra livmorhals og munnhule in vitro (30, 31). Virusonkoproteinene E6 and E7 binder seg til og inaktiverer tumorsuppressorproteinene p53 og pRb (32, 33). Påvisning av HPV-DNA (hovedsakelig HPV-16) i 11 av 12 tonsillsvulster som manglet pRb-aktivitet, men ikke i noen av ni tonsillesvulster med biologisk aktivt pRb, gir støtte til forestillingen om at HPV-16 kan spille en rolle i oral karsinogenese via E7-mediert inaktivering av pRb (22).

Vår studie beviser ingen årsak-virkningssammenheng mellom HPV-16-infeksjon og plateepitelkreft i hode-hals-regionen. Det faktum at en økt risiko kunne påvises flere år før kreftdiagnosen, indikerer imidlertid at våre funn neppe kan forklares med reaktivering av virus eller en bedret mulighet for å påvise viruset som følge av kreftutviklingen.

En relativ økning i sykdomsrisiko knyttet til en eksponeringsfaktor er uavhengig av absolutt risiko. I de nordiske land er den absolutte risiko for å utvikle hode-hals-kreft meget lav. Funnet av HPV-16-infeksjon som en risikofaktor for hode-hals-kreft betyr således ikke at man kan bruke seropositivitet til å predikere kreftutvikling hos enkeltpersoner.

Kunnskap om risikofaktorer er nyttig for å beregne effekten av mulige forebyggende tiltak, siden risikoen for sykdom vil forventes å falle til risikonivået blant ikke-eksponerte hvis risikofaktoren elimineres, for eksempel ved profylaktisk vaksinerings mot humant papillomavirus. Ev. fremtidige terapeutiske vaksiner rettet mot HPV-positive svulster kan tenkes å komme til å represen-

tere en ny strategi i behandlingen av en selektert gruppe pasienter med hode-hals-kreft.

Vi takker Aage Johansen (Kreftregisteret), Fredrik Wiklund (Northern Sweden Health and Disease Study) og Petri Toivanen (Helsinki Heart Study) for registerkoblinger; Anne Brunsvog og Randi Gislefoss (Janus), Åsa Ågren (Northern Sweden Health and Disease Study) og Maja-Leena Ahonen (Helsinki Heart Study) for fremføring av serumprøver; Carina Eklund and Keng Ling Wallin for assistanse med serologiske HPV-analyser og Svein Erik Sandlien for assistanse med HPV-DNA-typing. Følgende institusjoner bidrog med vevsprøver: Finland: Universitetssykehusene i Helsinki, Kuopio, Tampere and Turku, de odontologiske fakulteter ved universitetene i Helsinki og Turku, sentralsykehusene i Jyväskylä, Kajaani, Kemi, Kokkola, Kotka, Lahti, Lappeenranta, Mikkeli, Pori, Seinäjoki og Vaasa, fylkessykehuset i Hyvinkää, Aurora Hospital; Norge: Ullevål universitetssykehus, Universitetssykehuset Nord-Norge, St. Olavs Hospital, Rikshospitalet, Radiumhospitalet, Det odontologiske fakultet (Oslo), Buskerud Sentralsykehus, Lillehammer Fylkessykehus, Rogaland Sentralsykehus, Vest-Agder Sentralsykehus, Vestfold Sentralsykehus, Sentralsykehuset i Østfold, Laboratorium for Patologi AS; Sverige: Umeå universitetssykehus

Studien fikk finansiell støtte fra Nordisk Cancer Union, Cancerfonden (Sverige) og Nordisk forskerutdanningsakademiet

Litteratur →

Medforfatterne har følgende adresser: A.K. Lie, Avdeling for Patologi, Radiumhospitalet, 0310 Oslo; E. Glattre og B. Møller, Krefregisteret, Montebello, 0310 Oslo; S. Clark og L. Youngman, Clinical Trial Service Unit & Epidemiological Studies Unit, University of Oxford, Oxford, England; G. Hallmans, Västerbottenprojektet, Umeå, Sverige; E. Jellum, Januskomiteen, Den Norske Krefeforening, Postboks 5327 Majorstua, 0304 Oslo; P. Koskela, Folkhälsoinstitutet, avd. Oulu, Finland; E. Pukkala, Det finske krefregisteret, Helsinki, Finland; J.T. Schiller, Laboratory of Cellular Oncology, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, USA; Z. Wang, Center for Mikrobiologi & Tumorbologi, Karolinska Institutet, Stockholm, Sverige; M. Lehtinen, Folkhälsoinstitutet, Helsinki, Finland; J. Dillner, Avd. for Medicinsk Virologi, Lunds Universitet, Universitetssjukhuset Mas, Malmö, Sverige

## Litteratur

1. Mork J, Lie AK, Glattre E, Hallmans G, Jellum E, Koskela P et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *New Engl J Med* 2001; 344: 1125–31.
2. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Human papillomaviruses. Bd. 64. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1995.
3. McKaig RG, Baric RS, Olshan AF. Human papillomavirus and head and neck cancer: epidemiology and molecular biology. *Head Neck* 1998; 20: 250–65.
4. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spaford M, Westra WH, Wu L et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 709–20.
5. Schwartz SM, Daling JR, Doody DR, Wipf GC, Carter JJ, Madeleine MM et al. Oral cancer risk in relation to sexual history and evidence of human papillomavirus infection. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1626–36.
6. Dillner J, Knekt P, Schiller JT, Hakulinen T. Prospective seroepidemiological evidence that human papillomavirus type 16 infection is a risk factor for oesophageal squamous cell carcinoma. *BMJ* 1995; 311: 1346.
7. Smith EM, Hoffman HT, Summersgill KS, Kirchner HL, Turek LP, Haugen TH. Human papillomavirus and risk of oral cancer. *Laryngoscope* 1998; 108: 1098–103.
8. Maden C, Beckmann AM, Thomas DB, McKnight B, Sherman KJ, Ashley RL et al. Human papillomaviruses, herpes simplex viruses, and the risk of oral cancer in men. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 1093–102.
9. Evander M, Edlund K, Gustafsson A, Jonsson M, Karlsson R, Rylander E et al. Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study. *J Infect Dis* 1995; 171: 1026–30.
10. Kirnbauer R, Hubbert NL, Wheeler CM, Becker TM, Lowy DR, Schiller JT. A virus-like particle enzyme-linked immunosorbent assay detects serum antibodies in a majority of women infected with human papillomavirus type 16. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 494–9.
11. Lehtinen M, Dillner J, Knekt P, Luostarinen T, Aromaa A, Kirnbauer R et al. Serologically diagnosed infection with human papillomavirus type 16 and risk for subsequent development of cervical carcinoma: nested case-control study. *BMJ* 1996; 312: 537–9.
12. Bjørge T, Dillner J, Anttila T, Engeland A, Hakulinen T, Jellum E et al. Prospective seroepidemiological study of role of human papillomavirus in non-cervical anogenital cancers. *BMJ* 1997; 315: 646–9.
13. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P et al. Helsinki Heart Study:

primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237–45.

14. Mork J, Thoresen S, Faye-Lund H, Langmark F, Glattre E. Head and neck cancer in Norway. A study of the quality of the Cancer Registry of Norway's data on head and neck cancer for the period 1953–1991. *APMIS* 1995; 103: 375–82.
15. World Health Organisation. International classification of diseases, Seventh Revision. Genève: WHO, 1955.
16. Dillner J, Lehtinen M, Bjørge T, Luostarinen T, Youngman L, Jellum E et al. Prospective seroepidemiologic study of human papillomavirus infection as a risk factor for invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1293–9.
17. Parish S, Collins R, Peto R, Youngman L, Barton J, Jayne K et al. Cigarette smoking, tar yields, and non-fatal myocardial infarction: 14,000 cases and 32,000 controls in the United Kingdom. The International Studies of Infarct Survival (ISIS) Collaborators. *BMJ* 1995; 311: 471–7.
18. Benowitz NL, Henningfield JE. Establishing a nicotine threshold for addiction. The implications for tobacco regulation. *N Engl J Med* 1994; 331: 123–5.
19. Richmond R, Webster I. Blood cotinine, carboxyhaemoglobin, and thiocyanate concentrations and cigarette consumption. *Br Med J Clin Res Ed* 1986; 293: 1280.
20. Snijders PJ, Cromme FV, van-den-Brule AJ, Schrijnemakers HF, Snow GB, Meijer CJ et al. Prevalence and expression of human papillomavirus in tonsillar carcinomas, indicating a possible viral etiology. *Int J Cancer* 1992; 51: 845–50.
21. Paz IB, Cook N, Odom MT, Xie Y, Wilczynski SP. Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. An association of HPV 16 with squamous cell carcinoma of Waldeyer's tonsillar ring. *Cancer* 1997; 79: 595–604.
22. Andl T, Kahn T, Pfuhl A, Nicola T, Erber R, Conradt C et al. Etiological involvement of oncogenic human papillomavirus in tonsillar squamous cell carcinomas lacking retinoblastoma cell cycle control. *Cancer Res* 1998; 58: 5–13.
23. Frisch M, Biggar RJ. Aetiological parallel between tonsillar and anogenital squamous-cell carcinomas. *Lancet* 1999; 354: 1442–3.
24. Af Geijersstam V, Eklund C, Wang ZH, Sapp M, Schiller JT, Diller J et al. A survey of seroprevalence of human papillomavirus types 16, 18 and 33 among children. *Int J Cancer* 1999; 80: 489–93.
25. Kjellberg L, Wang Z, Wiklund F, Edlund K, Angström T, Lenner P et al. Sexual behaviour and papillomavirus exposure in cervical intra-epithelial neoplasia: a population-based case-control study. *J Gen Virol* 1999; 80: 391–8.
26. Tuyns AJ, Estève J, Raymond L, Berrino F, Benhamou E, Blanchet F et al. Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). *Int J Cancer* 1988; 41: 483–91.
27. Rothman K, Keller A. The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx. *J Chron Dis* 1972; 25: 711–6.
28. Snijders PJ, Scholes AG, Hart CA, Jones AS, Vaughan ED, Woolgar JA et al. Prevalence of mucosotropic human papillomaviruses in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Int J Cancer* 1996; 66: 464–9.
29. Cruz IB, Snijders PJ, Steenbergen RD, Meijer CJ, Snow GB, Walboomers JM et al. Age-dependence of human papillomavirus DNA presence in oral squamous cell carcinomas. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996; 32B: 55–62.

30. Pecoraro G, Morgan D, Defendi V. Differential effects of human papillomavirus type 6, 16, and 18 DNAs on immortalization and transformation of human cervical epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 563–7.
31. Park NH, Min BM, Li SL, Huang MZ, Cherrick HM, Doniger J. Immortalization of normal human oral keratinocytes with type 16 human papillomavirus. *Carcinogenesis* 1991; 12: 1627–31.
32. Werness BA, Levine AJ, Howley PM. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science* 1990; 248: 76–9.
33. Münger K, Werness BA, Dyson N, Phelps WC, Harlow E, Howley PM. Complex formation of human papillomavirus E7 proteins with the retinoblastoma tumor suppressor gene product. *EMBO J* 1989; 8: 4099–105.

## Summaries in English



- 1544** Mork J, Lie AK, Glattre E, Clark S, Hallmans G, Jellum E, Koskela P, Møller B, Pukkala E, Schiller JT, Wang Z, Youngman L, Lehtinen M, Dillner J  
**Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck**
- 1549** Dorlöcher L, Røksund OD, Fluge G, Rosendahl K  
**Pulmonal high-resolution computed tomography in cystic fibrosis**
- 1552** Søreide K, Søreide JA, Lærdal Å, Søreide E, Johannessen F  
**Hurler's syndrome – early clinical suspicion**
- 1556** Michaelsen KF, Dyerberg J, Falk E, Hansen HS, Marckmann P, Overvad OK, Schack-Nielsen L, Skovby F, Sørensen KE  
**Children, fat, and cardiovascular disease**
- 1560** Norheim OF, Fougner J, Søreide O, Storm-Mathisen I, Strengehagen E  
**Three years of experience with the Norwegian board of appeals for decision on reimbursement of expenses incurred for medical treatment abroad**
- 1568** Brunvatne R, Blystad H, Hoel T  
**Health hazards for immigrants on vacation to their home countries**
- 1573** Sandbu S, Nøkleby H  
**Young children, pregnant women, and travel**
- 1577** Kjølstad S  
**Appropriate health insurance for travellers**
- 1579** Bendz B, Sandset PM  
**Air travel and venous thrombosis**