

## Suunielun syövät ja niiden riskitekijät

Anni Sjöblom

Hammaslääketieteen kandidaatti

Hammaslääketieteen laitos

Helsinki 26.3.2014, viimeksi päivitetty 14.10.2015

Tutkielma

[anni.sjoblom@helsinki.fi](mailto:anni.sjoblom@helsinki.fi)

Ohjaajat:

Jaana Hagström, Dos, EHL,

Petri Mattila, Dos, EL,

Jussi Tarkkanen, Dos, EL

HELSINGIN YLIOPISTO

Hammaslääketieteellinen tiedekunta

HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty Lääketieteellinen tiedekunta		Laitos – Institution – Department Hammaslääketiede	
Tekijä – Författare – Author Sjöblom Anni Eeva Elina			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Suunielun syövät ja niiden riskitekijät			
Oppiaine – Läroämne – Subject Patologia			
Työn laji – Arbetets art – Level Syventävät opinnot, tutkielma	Aika – Datum – Month and year 2/2014-10/2015	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 29	
Tiivistelmä – Referat – Abstract <p><b>Tutkimuksen tarkoitus:</b> Tarkoituksena oli tehdä kirjallisuuskatsaus suunielun syövästä, jossa tauti kuvaillaan pääpiirteittäin. Lisäksi viime vuosina Helsingissä hoidetuista suunielun syöpäpotilaista tehtiin analyysi, jonka tavoitteena oli analyysin perusteella kuvata HPV-positiivisen ja toisaalta HPV-negatiivisen suunielun syöpää sairastavan potilaan taudinkuva, riskitekijät, sekä levinneisyyteen vaikuttavat seikat. Tässä tutkimuksessa HPV-infektion yhteyttä suunielun syöpään on arviotu p16-ilmentymisen perusteella, sillä HPV-infektioon liittyy usein p16-yliexpressio.</p> <p><b>Materiaalit ja menetelmät:</b> Kirjallisuuskatsausta varten etsittiin PubMedistä artikkeleita aiheeseen liittyen, käyttäen esimerkiksi hakusanoja ”HPV” ja ”Oropharyngeal cancer”.</p> <p>Analyysejä varten kerätty potilasaineisto koostuu HUS Korva-, nenä- ja kurkkutautien klinikan tuumorimeetingeissä 1.3.2012 – 28.2.2014 diagnostisoiduista uusista suunielusyöpäpotilaista. Potilastietoja kerätään sähköisistä hoitokertomustiedoista, sekä HUSLAB Patologian laitoksen rekistereistä. Aineiston perusteella tehtiin kolme taulukkoa: potilaan kliiniset piirteet (esimerkiksi tupakointi, oireet) tuumorin p16 ilmentymisen mukaan, tuumorin ominaisuudet (esimerkiksi TNM-luokitus) p16 ilmentymisen mukaan ja potilaan ensimmäinen suunniteltu hoito tuumorin p16 ilmentymisen mukaan.</p> <p><b>Tulokset:</b> Potilaista (N=126) suurin osa oli miehiä ja kaikkien potilaiden keski-ikä oli 62.4 vuotta. P16-värjäys tehtiin 110:lle ja niistä positiivisia oli 80.</p> <p>Tupakoimattomilla potilailla todettiin ilmentyvän enemmän p16-positiivisia tuumoreita. Niillä potilailla, joilla alkoholin suurkulutusrajat täyttyivät, todettiin olevan vähemmän p16-positiivisia tuumoreita. P16-positiivisen tuloksen omaavilla potilailla enemmistöllä oireiden laatu oli patti kaulalla ja p16-negatiivisilla potilailla enemmistöllä oireena oli kipu.</p> <p>P16-negatiivisen tuumorin omaavilla potilailla etäpesäkkeiden esiintymistä alueellisissa imusolmukkeissa (N-luokitus) vaikutti olevan vähemmän kuin p16-positiivisen tuumorin omaavilla potilailla. Sekä p16-positiivisilla, että p16-negatiivisilla potilailla yleisin syövän gradus oli 3.</p> <p>Tuumorin yleisin lokaatio oli nielurisa sekä p16-positiivisilla, että p16-negatiivisilla. P16-negatiivisia tuumoreita esiintyi toiseksi eniten pehmeässä suulaessa ja kielen tyvässä, sekä jonkin verran nielun takaseinämässä, kun p16-positiivisia tuumoreita esiintyi vain vähän pehmeässä suulaessa ja jonkin verran kielen tyvässä.</p> <p>P16-positiivisen tuumorin omaavat potilaat saivat enemmän kemosädehoitoa ja vähemmän leikkaushoitoa p16-negatiivisen tuumorin omaaviin potilaisiin verrattuna. Palliatiivista hoitoa sai 14% kaikista potilaista, p16-ilmentyminen ei näyttänyt olevan sidoksissa edelliseen.</p> <p><b>Johtopäätökset:</b> Tutkimuksen perusteella voidaan sanoa, että HPV-lähtöinen syöpä käyttäytyy eri tavalla, kuin HPV-negatiivinen syöpä, ja sitä olisi mahdollisesti hyvä käsitellä ja hoitaa eri sairautena.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords HPV, Nielu, Syöpä			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

# Sisällysluettelo

1 Johdanto.....	1
2 Kirjallisuuskatsaus.....	2
2.1 Pään ja kaulan alueen levyepiteelisyöpien epidemiologia ja riskitekijät.....	2
2.1.1 HPV Riskitekijänä.....	4
2.2 Syövän patogeneesi.....	4
2.2.1 HPV suunielun syöpien patogeneesissä.....	5
2.2.2 Tupakka syöpien patogeneesissä.....	6
2.2.3 Esimerkkejä geenivirheistä suunielun syöpien patogeneesissä.....	6
2.3 Suunielun syöpien hoito.....	7
2.3.1 Kirurginen hoito.....	8
2.3.2 Sädehoito.....	8
2.3.3 Solunsalpaajahoito.....	9
2.3.4 Palliatiivinen hoito.....	9
2.3.5 Hoito uusiutuneessa taudissa.....	10
2.4 Ennuste.....	10
2.5 Ehkäisy.....	11
3 Tutkimuksen tarkoitus.....	11
4 Aineisto ja menetelmät.....	12
5 Tulokset.....	13
5.1 Taulukko 4: Potilaiden kliiniset piirteet tuumorin p16 ilmentymisen mukaan.....	14
5.2 Taulukko 5: Tuumorin ominaisuudet p16 ilmentymisen mukaan.....	16
5.3 Taulukko 6: Potilaan ensimmäinen suunniteltu hoito tuumorin p16 ilmentymisen mukaan.....	18
6 Pohdinta.....	20
6.1 Riskitekijät vs. P16-status.....	20
6.2 P16-statusen vaikutus potilaan oireisiin.....	21
6.3 P16-statusen vaikutus tuumorin lokalisaatioon.....	21
6.4 P16-statusen vaikutus hoitoratkaisuihin.....	22
6.5 Suuhygieniä ja liitännäisairaudet.....	22
7 Päätelmät.....	23
Lähteet.....	24

## 1 Johdanto

Pään ja kaulan alueen syövät ovat kuudenneksi yleisimpiä syöpäsairauksia maailmanlaajuisesti. Syövästä yleisin on limakalvon levyepiteelikarsinooma ja muita syöpätyyppejä ovat sylkirauhasten kasvaimet, lymfoomat, sekä kovakudossarkoomat. Pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövät jaetaan lokalisaaation perusteella alatyyppeihin: kurkunpään syöpä, alanielun syöpä, suunielun syöpä, suusyöpä, nenänielun syöpä ja nenäontelon syöpä. Tässä tutkielmassa käsitellään suunielun levyepiteeli syöpää (1).

Suunielunsyöpä esiintyy useimmiten kielen tyvessä, suunielun takaseinämässä, nielurisoissa, sekä pehmeässä suulaessa. Tärkeimpiä sairastumisen riskitekijöitä ovat tupakointi, alkoholin käyttö ja papilloomavirus (HPV). Kliinisesti suunielun syöpä ilmenee lokaatiosta riippuen limakalvon haavaumana, nielemiskipuna ja -vaikeuksina, sekä mahdollisesti korvaan säteilevänä kipuna. Suunielunsyöpien taudinkuvaan vaikuttaa niiden herkkä leviäminen pään ja kaulan alueen imusolmukkeisiin. Suurentuneet imusolmukkeet pään ja kaulan alueella voivat olla metastaaseja primaarikasvaimesta, ja pitkälle edenneestä syövästä kertovat esimerkiksi potilaan laihtuminen ja ruokahaluttomuus. Usein suunielun syöpä huomataan kaulamestastaasista, jonka löytymisen jälkeen osataan etsiä primaarituumoria esimerkiksi nielurisoista. Hoito riippuu potilaan kunnosta ja kasvaimen tyypistä. Tyypillisimmät hoitomuodot ovat kirurgia, sädehoito ja tarvittaessa solunsalpaajahoito (2, 3, 4, 5, 6).

Tutkielman tarkoituksena on selvittää kirjallisuuskatsauksen muodossa yleisimpien suunielunsyöpien epidemiologiaa ja etiologiaa. Lisäksi kerättiin aineisto Helsingissä 2012-2014 hoidetuista potilaista ja sen perusteella tehtiin selvitys eräiden riskitekijöiden (kuten HPV) vaikutuksista sairauden ominaisuuksiin. HPV:n yhteydestä ja vaikutuksista suunielun syöpään on tehty maailmanlaajuisesti useita tutkimuksia ja HPV-positiivisuuden on esimerkiksi havaittu liittyvän suunielun syöpään ja parantavan potilaan ennustetta. HPV-lähtöisten syöpien määrän on todettu kasvaneen viime

vuosina niin Yhdysvalloissa, Kanadassa, kuin Suomessakin (7, 8, 9).

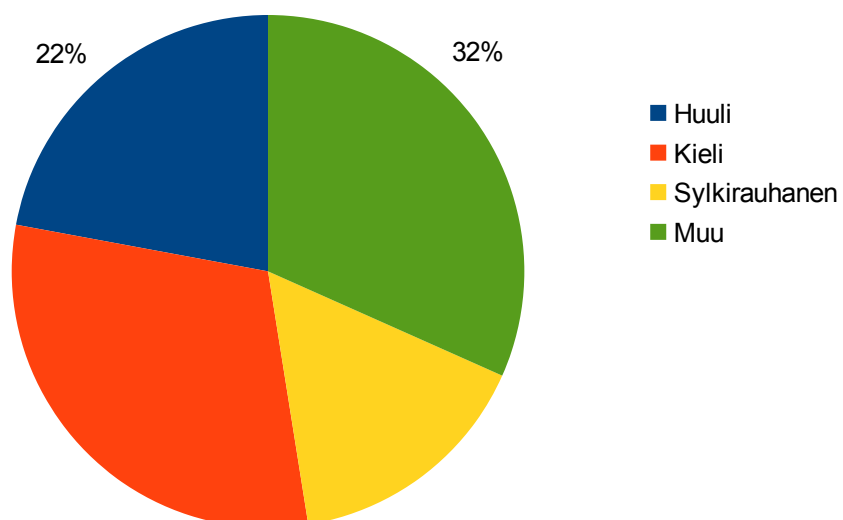
## 2 Kirjallisuuskatsaus

### 2.1 Pään ja kaulan alueen levyepiteelisyöpien epidemiologia ja riskitekijät

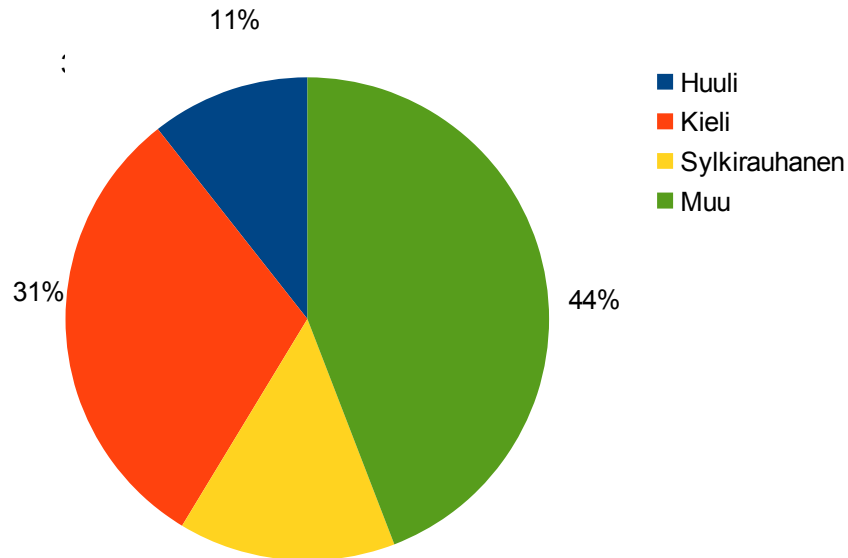
Suomen syöpärekisterin mukaan vuonna 2012 pään ja kaulan alueen syöpiin sairastuneista suurempi osa oli miehiä (Ks. taulukot 1, 2 ja 3). Myös suunielun syöpiin sairastuneista yli 50% oli miehiä, mutta sukupuolijakaumassa voi esiintyä vaihtelua. Viisivuotisennuste suunielun syövissä on keskimäärin 50% ja sairastumisen keski-ikä on noin 60 vuotta (9, 10).

Lokaatio	Miehet	Naiset
Huuli	53	19
Kieli	73	55
Muu	76	79
Sylkirauhanen	38	26
<b>Yhteensä</b>	<b>240</b>	<b>179</b>

Taulukko 1: (9)



Taulukko 2: Miehet (9)



Taulukko 3: Naiset (9) 15%

Pään ja kaulan alueen syöpien tärkeimpiä potilaskohtaisia riskitekijöitä ovat tupakointi ja runsas alkoholin käyttö. Näiden syöpien prevalenssin jatkuva nousu länsimaissa on lisännyt tutkimuksia elinympäristöön ja elintapoihin liittyvien riskitekijöiden löytämiseksi. Tavallisen tupakan lisäksi riskitekijöiksi luokitellaan purutupakka (yleisintä Yhdysvalloissa, Pohjois-Euroopassa ja joissain Aasian maissa), Khat-lehtien pureskelu (Etelä-Amerikka) ja Matén juominen (Itä-Afrikka). Selkeitä tuloksia purutupakan ja syövän yhteyden varmistamiseksi on ollut hankala saada, sillä useimmat esimerkiksi purutupakkaa käyttäneet koehenkilöt ovat jossain vaiheessa elämäänsä myös käyttäneet alkoholia tai polttaneet tupakkaa (11, 12).

Muita tärkeimpien riskitekijöiden joukkoon luokiteltuja tekijöitä ovat huono suuhygienia, ammatilliset syyt, kuten kemikaalisille lannoitteille altistuminen (hengitysilmassa), virusinfektiot (esimerkiksi HPV suunielun syövissä ja EBV

nenänielun syövässä), sekä geneettiset ja ruokavalioon liittyvät syyt. Tärkein suunielun syöväälle altistava ei-virusperäinen tekijä näyttäisi olevan tupakanpoltto (11).

### 2.1.1 HPV Riskitekijänä

HPV eli human papillomavirus on pienikokoinen DNA-virus. Viruksia on löydetty noin 100 eri alatyyppeä, jotka kaikki voivat aiheuttaa papillomaviruksille tyypillisiä epiteelileesioita (esimerkiksi syylät ja kondyloomat). Joillain tartunnan saaneilla muutoksia ei ilmene lainkaan, eli virus voi elää isännässä joko täysin latenttina, tai elimistö kykenee ”puhdistautumaan” viruksesta. Tavallisesti leesiot ovat hyvälaatuisia, mutta tietyt virustyytit voivat aiheuttaa myös pahalaatuisia muutoksia. (13, 14)

HPV on havaittu maailmanlaajuisesti 20-25% pään ja kaulan alueen syöpätapauksissa ja eniten suunielun levyepiteelisyövässä vuonna 2009 tehdyn tutkimuksen mukaan. Suunielusyöpätapauksissa HPV:n on todettu esiintyvän jopa 60% kasvaimista eräiden tutkimusten mukaan, joskin lukemat vaihtelevat suuresti alueittain. Virukseen liittyvä suunielun syöpä eroaa muista suunielun syövästä esimerkiksi ennusteeltaan. HPV leviää iho- ja limakalvokontaktien välityksellä ja tutkimusten mukaan se voi tarttua esimerkiksi synnytyksessä äidiltä lapselle (7, 13, 15, 16, 17).

## 2.2 Syövän patogeneesi

Syövän patogeneesiin eli karsinogeneesiin vaikuttavat useat eri tekijät, ja prosessi on monivaiheinen. Karsinogeneesi sisältää yleisesti ottaen kolme vaihetta; 1) Initiaatio, eli syöpää aiheuttavalle tekijälle altistuminen, 2) promootio, eli suurentunut solunjakautumisaktiivisuus, sekä 3) progression eli pahalaatuisessa solukossa tapahtuvat lisämuutokset.

Initiaatiossa solu altistuu DNA-muutoksille, joka voi johtaa esimerkiksi onkogeeneiden syntyyn proto-onkogeeneista, kasvurajoite-geenien toimintahäiriöihin ja mutaatioihin. Promootiossa solun tytär-solut jakautuvat ja lisääntyvät hallitsemattomasti. Tämä kasvainsolukko voi olla alussa homogeenistä, mutta jakautumisessa syntyvät uudet solut saavat uusia ominaisuuksia, jolloin solukosta voi tulla heterogeeninen (progressio). Useimmiten solukon heterogeenisyys tekee kasvaimesta pahalaatuiseen. Pahalaatuinen kasvain kykenee tunkeutumaan eli infiltroitumaan naapurikudoksiin, sekä muodostamaan etäpesäkkeitä, kun primaarikasvaimesta siirtyy soluja imu-, tai verisuoniin (tyypillistä pään ja kaulan alueen syövässä) (9).

Tavallisimpia DNA-muutoksia valtaosassa syövästä ovat solusyklin säätelijänä toimivan p53-geenin mutaatiot (esimerkiksi HPV vaikuttaa p53:n toimintaan). Alla on esitelty yleisimpien riskitekijöiden vaikutus patogeenisissä, sekä joitain tunnetuimpia pään ja kaulan alueen syövässä esiintyviä geenivirheitä. Allaolevassa käsitellään pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän syntyä, mutta sama pätee yleisluontoisesti myös muiden syöpätautien patogeenisissä (9).

### 2.2.1 HPV suunielun syöpien patogeenisissä

HPV-positiivisia kasvaimia löytyy useimmiten nuorilta potilailta, jotka eivät käytä alkoholia tai tupakkaa suurina määrinä. HPV aiheuttaa muutoksia solun toiminnassa, joskin mekanismeja ei toistaiseksi tunneta täysin. Kyseiset muutokset eivät yksin riitä pahalaatuiseen kasvaimen syntyyn. Viruksen alatyypeistä HPV16 on useimmiten löydetty syöpäkasvaimista (noin 90%) ja HPV:n sisältämistä proteiineista 3 on proto-onkogeeneja; E5, E6 ja E7. (18, 19, 20).

HPV:n onkogeeneistä E5:llä on vähiten merkitystä, sillä sitä koodaava DNA-jakso häviää viruksen yhtyessä isäntäsoluun. E6 voi ubikitinoida p53-proteiinin ja E7 voi



ubikitinoida retinoblastoomaproteiinin (pRb). Ubikitinoidut proteiinit hajotetaan, jolloin niiden toiminta häiriintyy. Normaalitilanteessa p53 säätelee solusykliä monin tavoin, kuten pysäyttämällä sen tarvittaessa vaiheeseen G1, tai ohjaamalla solun apoptoosiin tarvittavien korjauksien aikaansaamiseksi. Retinoblastoomaproteiini kykenee myös pysäyttämään solusyklin G1-vaiheeseen. Jos p53 ja pRb eivät toimi normaalisti, solun kasvun ja jakautumisen säätelytoiminta muuttuu ja tuloksena voi olla pahalaatuinen kasvain. E7 toimii karsinogeneesin aikaisessa vaiheessa ja E6 näyttäisi toimivan myöhemmissä. (19, 20, 21, 22)

### 2.2.2 Tupakka syöpien patogeneesissä

Tupakoinnin syöpää aiheuttava vaikutus perustuu sen sisältämiin karsinogeneeihin, kuten polysyklisiin aromaattisiin hiilivetyihin (esimerkiksi bentsopyreeni), vapaiden happiradikaalien syntyyn, ja näiden metaboliasta syntyneisiin aineenvaihduntatuotteisiin, jotka pääsevät kosketuksiin suun ja nielun limakalvon levyepiteelisolujen kanssa. Tupakansavu vaurioittaa epiteelisolujen DNA:n rakennetta ja voi tuottaa mutaatioita. Useassa tupakan aiheuttamassa syövässä mutaation ajatellaan kohdistuvan p53-geeniin. Myös alkoholi voi vaikuttaa suun limakalvoon, mahdollisesti esimerkiksi sen metaboliassa syntyvän asetaldehydin kautta. Tupakan ja alkoholin riskiannoksina pidetään yli 20 savuketta/vrk:ssa ja yli 100g alkoholia/vrk:ssa. Näiden riskirajojen ylittämisen altistaa epiteelimuutoksille ja niiden syntymiseen vaikuttavat myös alkoholinkulutus- ja askivuodet. Etenkin tupakan osalta käytön tarkkoja turvarajoja on kuitenkin mahdoton määritellä ja lisäksi tupakka ja alkoholi yhdessä potentioivat toisiaan riskitekijänä (14, 23, 24, 25).

### 2.2.3 Esimerkkejä geenivirheistä suunielun syöpien patogeneesissä

CDKN2A-geenivirheet on yhdistetty erityisesti melanoomiin, sekä pään ja kaulan

alueen levyepiteelisyöpiin. P16-proteiini (INK4a) on CDKN2A-geenin koodaama proteiini, joka on tärkeä tekijä solusyklin G1-vaiheen säätelyssä. P16-proteiinin lisääntynyt aktiivisuus estää solusyklin etenemisen S-vaiheeseen. Virheet CDKN2-geenissä voivat johtaa solujen hallitsemattomaan jakautumiseen ja pahalaatuisiin neoplasioihin (25, 26, 27).

Yleisimpiä potentiaalisia onkogeneja ovat muun muassa MYC-proteiiniperhe, sekä H-Ras. Molempien toiminta häiriintyy esimerkiksi pistemutaatiosta, ja tuloksena voi olla geenin yliekspressio tai sen toiminnan vahvistuminen. MYC ja H-Ras ovat molemmat tärkeitä solun kasvuun ja jakautumiseen vaikuttavia tekijöitä; H-Ras-geenin tuote p21-proteiini indusoi mitoosia Raf/MAPK-signaalireitin kautta ja MYC-proteiinit vaikuttavat sekä jakautumiseen, lisääntymiseen, että apoptoosiin ja niillä on merkitystä myös muissa syöpätaudeissa. Edellämainittujen geenien tuotteiden aktiivisuuden tai määrän lisääntyessä solunjakautuminen ja proliferaatio kiihtyvät. Toimiva p53-proteiini pystyy estämään molempien aiheuttamat muutokset (27, 28, 29).

### 2.3 Suunielun syöpien hoito

Syöpätautien yleisimmät hoitomuodot ovat sädehoito, sytostaattihoidot, hormonihoidot, sekä harvinaisemmat täsmähoidot, kuten kasvutekijöiden toimintaan vaikuttavat vastaaineet ja lääkkeet. Syövän hoito toteutetaan tiimityönä eri erikoisalojen kanssa ja siihen vaikuttaa syöpätyypin (TNM-luokka, histologinen tyyppi), koon, leviämistason ja esiintymispaikan lisäksi potilaan ikä, aiempi hoito ja yleiskunto. Suunielun syöpien yleisimmät hoitomuodot ovat kirurgia, sädetys ja sytostaatit ja/tai näiden yhdistelmät, sekä tarvittaessa palliatiivinen eli oireenmukainen hoito. HPV-positiiviset kasvaimet vastaavat hoitoon keskimäärin eri tavalla kuin HPV-negatiiviset, ja tämän vuoksi hoitoja pyritään räätälöimään HPV-statuksen perusteella (9, 14, 18).

### 2.3.1 Kirurginen hoito

Kirurginen hoito toimii ensisijaisena hoitona useimpiin pään ja kaulan alueen kasvaimiin, joskaan se ei välttämättä jää ainoaksi hoitomuodoksi. Histologinen tyyppi ja TNM-luokitus selvitetään pre-operatiivisten tutkimusten avulla ja hoitopäätökset riippuvat näistä tuloksista: Kirurgisen hoidon jälkeen annetaan usein sädehoitoa ja mikäli leikkauksessa otetuissa imusolmuke-etäpesäkkeissä todetaan imusolmukkeen kapselin läpäisevää kasvua, suositellaan usein sädehoitoon yhdistettyä solunsalpaajahoitoa. Pieniin, aikaisen vaiheen kasvaimiin saattaa kirurginen hoito olla yksin riittävä. (30)

Leikkauksessa kasvain poistetaan tervettä kudosta mahdollisimman paljon säilyttäen, joskin tuumori pyritään poistamaan terve kudos marginaalein. Leikkaus voidaan tehdä joko avoleikkauksena tai endoskopiana. Mikäli imusolmukkeissa ovat etäpesäkkeitä, tehdään tarvittaessa samassa toimenpiteessä avoleikkauksena imusolmukkeiden poisto kaulalta eli kauladissektio. Jos tärkeitä kudoksia joudutaan poistamaan kasvaimen kanssa, voidaan tehdä rekonstruktioleikkaus. Rekonstruktioleikkauksissa käytetään usein kudossiirteitä, joiden olisi hyvä vastata mahdollisimman hyvin alkuperäistä kudosta (4, 30).

### 2.3.2 Sädehoito

Sädehoito voi toimia suunielun syövässä primaarihoitona, palliatiivisena, tai adjuvanttina hoitona ennen tai jälkeen leikkauksen. Sädehoidon annostus riippuu kasvaimen koon, histologisen sekä TNM-luokituksen ja lokaation lisäksi hoidon luonteesta ja antoaikataulusta. Sädehoitoa voidaan antaa ulkoisesti, tai intrakavitaarisesti eli kudosten sisällä. Kokonaisannos on yleensä 50-80 Gy (4).

Ensisijaisena hoitona sädehoito toimii pieniin, varhaisen vaiheen kasvaimiin. Adjuvanttihoitona sitä käytetään isoihin, pitkälle edenneisiin ja imusolmukkeisiin levinneisiin kasvaimiin, ja tähän yhdistetään tarvittaessa myös solunsalpaajahoito. Tutkimusten mukaan HPV-positiiviset kasvaimet näyttäisivät reagoivan paremmin sädehoitoon verrattuna HPV-negatiivisiin kasvaimiin, joskaan mekanismeja tähän ei vielä tunneta (25, 30).

### 2.3.3 Solunsalpaajahoito

Sytostaatteja ei tulisi antaa ainoana hoitona suunielun syöpiin, vaan se yhdistetään kirurgiseen- ja sädehoitoon. Etenkin HPV-positiivisiin kasvaimiin käytetään tätä yhdistelmähoitoa, ja sytostaattina toimii esimerkiksi sisplatiini. Potilaan yleiskunto ja muut sairaudet ovat tärkeitä tekijöitä kemoterapiaa harkittaessa, sillä oman toksisuutensa lisäksi se pahentaa sädehoidosta johtuvia haittavaikutuksia (esimerkiksi mukosiitti). Kuten sädehoito, HPV-positiiviset kasvaimet vastaavat paremmin myös sytostaatteihin verrattuna HPV-negatiivisiin kasvaimiin. Sädehoidon ja solunsalpaajahoidon yhdistelmä on tuottanut hyviä tuloksia pään ja kaulan alueen syöpien hoidossa. (4, 7, 30).

### 2.3.4 Palliatiivinen hoito

Pitkälle edenneissä suunielun syövissä palliatiivinen hoito voi tulla kyseeseen ainoana hoitovaihtoehtona. Riippuen taudin ja kasvaimen tilasta, palliatiivinen hoito voi olla kirurgista, sädehoitoa, tai jopa solunsalpaajahoitoa potilaan ollessa tarpeeksi hyväkuntoinen. Kipulääkitys on tärkeää kaikilla potilailla, ja lisäksi on huolehdittava potilaan riittävästä ravinnonsaannista ja suuhygieniasta (4).

### 2.3.5 Hoito uusiutuneessa taudissa

Mikäli syöpä uusiutuu aiemmin saadun säde- ja solunsalpaajahoidon jälkeen, kirurginen hoito on usein potilaan ainoita vaihtoehtoja, sillä aiemmat hoidot ovat kontraindikaatioita uudelle kemosädehoidolle. Aiemmin saatu hoito myös huonontaa kirurgisen hoidon ennustetta ja leikkauksesta parantumista. Etenkin uusiutuvissa suunielun syövässä potilas voi menettää puhekykynsä, tarvita pysyvän trakeostomian tai letkuruokinnan (4, 31, 32).

### 2.4 Ennuste

Kuten kaikissa pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövissä, suunielun syöpien ennuste on lähtökohtaisesti huono. Viisivuotisennuste on noin 40-80% potilailla, joilla ei ole etäpesäkkeitä, mutta tämä on melko harvinaista helposti leviävässä syövässä. Tärkeimpiä ennusteeseen vaikuttavia tekijöitä ovat syövän levinneisyyden (T- ja N-luokka) lisäksi askivuodet/tupakointi ja HPV-status. Useat tutkimukset ovat osoittaneet HPV-positiivisten kasvainten olevan parempiennusteisia (4, 7, 21, 33).

Tutkimukset ovat osoittaneet HPV:n tärkeimmäksi itsenäiseksi potilaan ennustetta parantavaksi tekijäksi. Sen toimintamekanismia ei toistaiseksi tunneta, mutta osittain sen arvellaan johtuvan muunmuassa HPV-positiivisen primaarituumorin paremmasta vasteesta hoitoon, mutatoitumattomasta p53-proteiinista (HPV:n onkogeeneit estävät toiminnan, mutta eivät vaikuta proteiinin synteesiin), sekä siitä, että useimmiten HPV-positiiviset potilaat ovat nuoria, perusterveitä ja savuttomia. HPV-positiivisuuden jälkeen tärkein ennusteeseen vaikuttava tekijä on tupakointi, joskin sen vaikutusta HPV-positiiviseen tuumorin ei tarkasti tunneta. Jo olemassa olevaan kasvaimeen se voi vaikuttaa ennustetta huonontavasti (7, 33).

Tärkeimpien yllä esiteltyjen ennusteeseen vaikuttavien tekijöiden lisäksi useat tutkimukset ovat osoittaneet ennustetta parantaviksi potilaan nuoren iän (alle 45-vuotiailla parempi ennuste) ja yleiskunnon, rodun (valkoihoisuus parantaa ennustetta), muiden pään ja kaulan alueen sairauksien puuttuminen, varhainen diagnoosi, mahdollisimman vähäinen alkoholinkulutus, sekä mahdollisesti alhainen EFGR-ekspressio tuumorisoluisissa (7, 21, 33, 34).

Yllä ei ole eritelty kokonaisvaltaista ennustetta (overall survival), edistysvapaata ennustetta (progression-free survival), tai tautivapaata ennustetta (disease-free survival) toisistaan, vaan ennusteisiin vaikuttavat tekijät on esitelty yleisluontoisesti.

## 2.5 Ehkäisy

Suunielun syöpää voi yrittää ehkäistä välttämällä tupakkaa, alkoholia ja suojaamatonta seksiä, sekä suojautumalla muilta edellämainituilta riskitekijöiltä. Tietoisuutta HPV-tartunnasta ja sen ehkäisystä tulisi lisätä. (7, 12).

HPV:n ehkäisyyn on kehitetty kaksi rokotetta: Gardasil, joka on kvadrivalentti rokote ja ehkäisee HPV:n tyyppjä 6, 11, 16 ja 18, ja Cervarix, joka on bivalentti rokote ja ehkäisee HPV:n tyyppjä 16 ja 18. Molemmat estävät teoriassa myös suunielun HPV:n tartunnan ja täten viruksesta johtuvan malignit muutokset, mutta tutkimuksia tämän osoittamiseen ei vielä ole riittävästi. Jo olemassa olevaa HPV-tartuntaa ja tästä aiheutuvaa kohonnutta syöpäriskiä rokotteet eivät estä (21, 33, 35).

## 3 Tutkimuksen tarkoitus

Tutkielman tarkoitus on perehtyä suunielusyövän syntymekanismeihin ja -tekijöihin,

sekä tehdä sen tukemana analyysi viime vuosina Helsingissä hoidetuista suunielun syöpäpotilaista. Analyysiä varten on selvitetty potilaiden hoitohistoriasta ikä, sukupuoli, oireiden kesto ja laatu ennen diagnoosia, tupakointi, askivuodet, alkoholinkäyttö, suuhygienian laatu ja liitännäissairaudet. Tuumorikohtaisista tiedoista on selvitetty lokalisaatio (nielurisa, kielen tyvi, tai pehmeä suulaki), kliininen ja patologinen TNM-luokka, stage ja gradus, mahdollinen HPV-status (p16-immunopositiivisuuteen perustuen), imusolmukemetastaasien määrä, koko, lokalisaatio ja mahdollinen kapselien ulkoinen kasvu ja syöpäsolujen hermoinvaasio metastaaseissa. Lopuksi kirjataan tuumorikokouksen suosittama hoito, sekä muita mahdollisia tietoja.

Tavoitteena on edellämainittujen tietojen perusteella kuvata HPV-positiivisen ja toisaalta HPV-negatiivisen suunielun syöpää sairastavan potilaan taudinkuva, riskitekijät, sekä levinneisyyteen vaikuttavat seikat. Näitä tietoja voidaan mahdollisesti käyttää hyväksi kliinisessä työssä.

## 4 Aineisto ja menetelmät

Potilasaineisto koostuu HUS Korva-, nenä- ja kurkkutautien klinikan tuumorimeetingeissä 1.3.2012 – 28.2.2014 diagnostisoiduista uusista suunielusyöpäpotilaista. Potilastietoja kerätään sähköisistä hoitokertomustiedoista, sekä HUSLAB Patologian laitoksen rekistereistä.

Analyysia varten edellämainittuja tiedot on kirjattu taulukoihin 4 (potilaiden kliiniset piirteet tuumorin p16 ilmentymisen mukaan), 5 (tuumorin ominaisuudet p16 ilmentymisen mukaan) ja 6 (potilaan ensimmäinen suunniteltu hoito tuumorin p16 ilmentymisen mukaan). Taulukoissa on kaikkien potilaiden (kaikki) lisäksi eritelty p16-positiivisen potilaat (p16+ kaikki), p16-positiiviset savuttomat potilaat (p16+ ei tupakoinut), p16-positiiviset tupakoivat potilaat (p16+ tupakoinut), p16- negatiiviset potilaat, sekä ne potilaat, joilta p16 värjäystä ei otettu/värjäyksestä ei ole tietoa (p16 ei tietoa).

Alkoholin käyttö on kirjattu sovitusti seuraavasti: Ei käyttöä = potilas ei käytä lainkaan alkoholia, Satunnainen käyttö = suurkulutuksen rajat eivät täyty, Suurkulutus = suurkulutuksen rajat täyttyvät (Suurkulutus tarkoittaa riskirajan ylitse menevää alkoholin kulutusta, joka miehillä on 40g/vrk ja naisilla 20g/vrk (4)). Lisäksi merkitään alkoholin käyttövuodet. Suuhygienian laatu kirjataan seuraavasti: Hyvä = potilaan suu on terve, ei merkittävää parodontiittia tai useita karioituneita hampaita, Keskiknkertainen, Huono = potilaalla on jonkinasteinen parodontiitti ja/tai useita karioituneita hampaita ja endodonttisia ongelmia. Tupakoinnista kirjataan käyttö muodossa Kyllä/Ei/Lopettanut (milloin lopettanut) ja erikseen askivuosien määrä. Potilaan ensioireista vaihtoehtoiksi on annettu kaulatumori ja kipu (yleisimmät oireet kaikilla potilailla), sekä nielutuntemus/muu, joka käsittää käytännössä kaikki muut aineiston potilailla esiintyneet oireet (esimkerkiksi nielemisvaikeudet).

Liitännäissairauksien osalta on kirjattu Charlson komorbidity-indeksi. Jokaisesta liitännäissairauksista tulee pisteitä 1, 2, 3 tai 6 riippuen sairauden kuolleisuusriskistä; yhden pisteen sairauksia ovat esimerkiksi sydäninfarkti ja diabetes ja kuuden pisteen sairauksia ovat pahalaatuinen tumorit ja AIDS. Myös potilaan iästä tulee pisteitä yhdestä neljään; yli 71-vuotiailla potilailla pistemäärä on korkein. Pisteet lasketaan yhteen ja tästä saadaan Charlson-indeksi (36, 37).

Joukossa on potilaita, joilta osaa halutuista tiedoista ei löytynyt, joten n vaihtelee taulukon ja halutun tiedon mukaan.

## 5 Tulokset

Potilaista (N=126) suurin osa oli miehiä (77%) ja kaikkien potilaiden keski-ikä oli 62.4. P16-värjäys tehtiin 110:lle ja niistä positiivisia oli 80. Potilasaineistosta tehtiin 3 taulukkoa (taulukot 4, 5 ja 6), joiden tulokset on eritelty alla.



## 5.1 Taulukko 4: Potilaiden kliiniset piirteet tuumorin p16 ilmentymisen mukaan

Merkittäviä tuloksia oireiden keston, iän, sukupuolen, tai suuhygienian suhteen ei ole todettavissa. Tupakoimattomilla potilailla voidaan todeta ilmentyvän enemmän p16-positiivisia tuumoreita. Niillä potilailla, joilla alkoholin suurkulutusrajat täyttyivät, voidaan todeta olevan vähemmän p16-positiivisia tuumoreita. P16-positiivisen tuloksen omaavilla potilailla enemmistöllä oireiden laatu oli patti kaulalla ja p16-negatiivisilla potilailla enemmistöllä oireena oli kipu.

Taulukko 4

	<b>Kaikki</b>	<b>p16+ kaikki</b>	<b>p16+ ei tupakoinut</b>	<b>p16+ tupakoinut</b>	<b>p16-</b>	<b>p16 ei tietoa</b>
<b>Ikä</b>	62,4	61,5	63	60,8	63,4	65,3
<b>Miehiä potilaista</b>	97/126 (77%)	65/80 (81%)	18/24 (75%)	44/52 (85%)	21/30 (70%)	11/16 (69%)
<b>Tupakoinut</b>	71/123 (58%)	52/76 (68%)*	0/24 (0%)	52/52 (100%)	27/30 (90%)*	13/17 (76%)
<b>Alkoholin käyttö:</b>	n=95	n=57	n=20	n=35	n=26	n=12
<b>Ei/n</b>	15/95 (16%)	11/57 (19%)	4/20 (20%)	6/35 (17%)	3/26 (12%)	1/12 (8%)
<b>Satunnainen/n</b>	55/95 (58%)	37/57 (65%)	15/20 (75%)	21/35 (60%)	9/26 (34%)	9/12 (75%)
<b>Suurkulutus/n</b>	25/95 (26%)	9/57(16%)*	1/20 (5%)	8/35 (23%)	14/26 (54%)*	2/12 (17%)
<b>Suuhygienia:</b>	n=112	n=73	n=24	n=47	n=25	n=16
<b>Hyvä/n</b>	25/112 (22%)	20/73(27%)	7/24 (26%)	12/47 (26%)	3/25 (12%)	2/16 (13%)
<b>Keskinkertainen/n</b>	65/112 (58%)	43/73 (59%)	16/24 (67%)	26/47 (55%)	16/25 (64%)	6/16 (38%)
<b>Huono/n</b>	22/112 (20%)	10/73 (14%)	1/24 (4%)	9/47 (19%)	6/25 (24%)	6/16 (38%)
<b>Oireiden kesto (kk)</b>	3,98	3,95	3,54	4,14	3,57	4,83
<b>Oireiden laatu:</b>	n=124	n=79	n=24	n=51	n=29	n=16
<b>Kaulatumori/n</b>	53/124 (43%)	42/79 (53%)*	11/24 (46%)	28/51 (55%)	8/29 (28%)*	3/16 (19%)
<b>Kipu/n</b>	47/124 (38%)	24/79 (30%)*	8/24 (33%)	16/51 (31%)	17/29 (59%)*	6/16 (38%)
<b>Nielutuntemus, muu/n</b>	24/124 (19%)	13/79 (16%)	5/24 (21%)	7/51 (14%)	4/29 (14%)	7/16 (44%)
<b>Charlton indeksi</b>	3,91	3,64	3,5	3,73	4,13	4,81
<b>N</b>	126 (100%)	80 (63%)	24 (19%)	52 (41%)	30 (24%)	16 (13%)

\*p&lt;0.05

## 5.2 Taulukko 5: Tuumorin ominaisuudet p16 ilmentymisen mukaan

Syövän asteen tai tuumorin koon (T-luokitus) suhteen merkittäviä tuloksia ei ole osoitettavissa. Myöskään tupakointi ei näyttäisi vaikuttavan tuumorin ominaisuuksiin. P16-negatiivisen tuumorin omaavilla potilailla etäpesäkkeiden esiintymistä alueellisissa imusolmukkeissa (N-luokitus) vaikuttaisi olevan vähemmän kuin p16-positiivisen tuumorin omaavilla potilailla. Sekä p16-positiivisilla, että p16-negatiivisilla potilailla yleisin syövän gradus oli 3 (positiivisista 91% ja negatiivisista 55%). Tuumorin lokalisaation suhteen nielurisa oli yleisin sekä p16-positiivisilla (79%), että p16-negatiivisilla (47%). P16-negatiivisia tuumoreita esiintyi toiseksi eniten pehmeässä suulaessa (27%) ja kielen tyvessä (20%), sekä jonkin verran nielun takaseinämässä (7%), kun p16-positiivisia tuumoreita esiintyi vain vähän pehmeässä suulaessa (1%) ja jonkin verran kielen tyvessä (20%).

Taulukko 5

	<b>Kaikki</b>	<b>p16+ kaikki</b>	<b>p16+ ei tupakoinut</b>	<b>p16+ tupakoinut</b>	<b>p16-</b>	<b>p16 ei tietoa</b>
<b>T-luokka:</b>	n=121	n=77	n=23	n=50	n=29	n=15
<b>T1/n</b>	25/121 (21%)	18/77 (23%)	2/23 (9%)	15/50 (30%)	4/29 (14%)	3/15 (20%)
<b>T2/n</b>	39/121 (32%)	25/77 (33%)	7/23 (30%)	17/50 (34%)	8/29 (28%)	6/15 (40%)
<b>T3/n</b>	20/121 (17%)	12/77 (16%)	5/23 (22%)	6/50 (12%)	7/29 (24%)	1/15 (7%)
<b>T4A/n</b>	25/121 (21%)	15/77 (20%)	6/23 (26%)	8/50 (16%)	6/29 (21%)	4/15 (27%)
<b>T4B/n</b>	12/121 (10%)	7/77 (9%)	3/23 (13%)	4/50 (8%)	4/29 (14%)	1/15 (7%)
<b>N-Luokka:</b>	n=121	n=77	n=23	n=50	n=29	n=15
<b>N0/n</b>	29/121 (24%)	10/77 (13%)*	4/23 (17%)	6/50 (12%)	9/29 (31%)*	10/15 (67%)
<b>N1/n</b>	12/121 (10%)	6/77 (8%)	1/23 (4%)	4/50 (8%)	6/29 (21%)	0/15 (0%)
<b>N2A/n</b>	9/121 (7%)	6/77 (8%)	1/23 (4%)	5/50 (10%)	2/29 (7%)	1/15 (7%)
<b>N2B/n</b>	52/121 (43%)	42/77 (55%)	13/23 (54%)	28/50 (56%)	7/29 (24%)	3/15 (20%)
<b>N2C/n</b>	18/121 (15%)	12/77 (16%)	3/23 (13%)	7/50 (14%)	5/29 (17%)	1/15 (7%)
<b>N3/n</b>	1/121 (1%)	1/77 (1%)	1/23 (4%)	0/50 (0%)	0/29 (0%)	0/15 (0%)
<b>Aste:</b>	n=119	n=75	n=23	n=52	n=28	n=16
<b>I/n</b>	6/119 (5%)	2/75 (3%)	0/23 (0%)	2/52 (4%)	1/28 (4%)	3/16 (19%)
<b>II/n</b>	14/119 (12%)	5/75 (7%)	1/23 (4%)	4/52 (8%)	5/28 (18%)	4/16 (25%)
<b>III/n</b>	11/119 (9%)	7/75 (9%)	3/23 (13%)	3/52 (6%)	3/28 (11%)	1/16 (6%)
<b>IVA/n</b>	69/119 (58%)	50/75 (67%)	14/23 (61%)	34/52 (71%)	12/28 (43%)	0/16 (0%)
<b>IVB/n</b>	15/119 (13%)	11/75 (15%)	5/23 (22%)	5/52 (10%)	4/28 (14%)	7/16 (44%)
<b>IVC/n</b>	4/119 (3%)	0/75 (0%)	0/23 (0%)	0/52 (0%)	3/28 (11%)	1/16 (6%)
<b>Gradus:</b>	n=118	n=76	n=23	n=49	n=29	n=13
<b>I/n</b>	3/118 (3%)	0/76 (0%)	0/23 (0%)	0/49 (0%)	2/29 (7%)	1/13 (8%)
<b>II/n</b>	27/118 (23%)	7/76 (9%)	2/23 (9%)	5/49 (10%)	11/29 (38%)	9/13 (69%)
<b>III/n</b>	88/118 (75%)	69/76 (91%)*	21/23 (91%)	44/49 (90%)	16/29 (55%)*	3/13 (23%)
<b>Lokalisaatio:</b>	n=124	n=79	n=24	n=52	n=30	n=15
<b>Nielurisa/n</b>	79/124 (64%)	62/79 (79%)*	17/24 (74%)	42/52 (81%)	14/30 (47%)*	3/15 (20%)
<b>Kielen tyvi/n</b>	27/124 (22%)	16/79 (20%)	6/24 (26%)	9/52 (17%)	6/30 (20%)	5/15 (33%)
<b>Pehmeä suulaki/n</b>	15/124 (12%)	1/79 (1%)*	0/24 (0%)	1/52 (2%)	8/30 (27%)*	6/15 (40%)
<b>Nielun takaseinä, muu/n</b>	3/124 (2%)	0/79 (0%)	0/24 (0%)	0/52 (0%)	2/30 (7%)	1/15 (7%)

\*p&lt;0,05

### 5.3 Taulukko 6: Potilaan ensimmäinen suunniteltu hoito tuumorin p16 ilmentymisen mukaan

P16-positiivisen tuumorin omaavat potilaat ovat saaneet enemmän kemosädehoitoa ja vähemmän leikkaushoitoa p16-negatiivisen tuumorin omaaviin potilaisiin verrattuna. Palliativista hoitoa on saanut 14% kaikista potilaista, p16-ilmentyminen ei näyttäisi olevan millään tavalla sidoksissa tähän.

Taulukko 6

	<b>Kaikki</b>	<b>p16+ kaikki</b>	<b>p16+ ei tupakoinut</b>	<b>p16+ tupakoinut</b>	<b>p16-</b>	<b>p16 ei tietoa</b>
<b>n</b>	125	79	23	52	30	16
<b>Kemosädehoito/n</b>	77/125 (62%)	59/79 (75%)*	18/23 (78%)	38/52 (73%)	12/30 (40%)*	6/16 (38%)
<b>Leikkaus/n</b>	30/125 (24%)	12/79 (15%)*	2/23 (9%)	10/52 (19%)	13/30 (43%)*	5/16 (31%)
<b>Palliativinen hoito/n</b>	18/125 (14%)	8/79 (10%)	3/23 (13%)	4/52 (8%)	5/30 (17%)	5/16 (31%)

\*p&lt;0.05

## 6 Pohdinta

Meidän tutkimuksemme mukaan HPV-infektio on suunielun syövän riskitekijä ja lisäksi tuumorin p16-status näyttäisi vaikuttavan useisiin suunielun syövän ominaisuuksiin, kuten tuumorin lokalisaatio ja potilaan oireisiin. Tutkimuksia, joissa on pyritty osoittamaan HPV:n ja pään ja kaulan alueen syöpien yhteyttä tutkimalla HPV:tä on runsaasti. Gillison et al (2000) on tarkastellut HPV-lähtöistä syöpää PCR- ja hybridisaatiomenetelmillä ja heidän tutkimuksensa mukaan HPV:tä löytyy pään ja kaulan alueen syöivistä useimmiten suunielun syövässä. Lisäksi Gillison et al mukaan HPV-positiiviset kasvaimet eroavat piirteiltään HPV-negatiivisista kasvaimista. D'Souza et al (2007) ovat vertailleet näytteitä terveistä ja syöpää sairastavista potilaista ja tutkineet HPV:tä in situ-hybridisaatiomenetelmällä. He havaitsivat suunielun syövän liittyvän HPV-infektioon; terveistä potilaista vain pienellä osalla oli HPV-positiivisia (38, 39).

HPV-infektioon liittyy p16 yliekspressio (p16-positiivisuus), kun HPV:n onkogeeni E7 ubikitinoid pRb:n kappaleessa 2.2.1 selitetyn mekanismin mukaan (normaalisti pRb estää p16:n transkription). P16 ekspressio voi olla koholla myös silloin, kun HPV-infektiota ei todeta, mutta ilmiön merkitys on epäselvä. Tässä tutkimuksessa on arvioitu HPV-infektion yhteyttä syöpään p16 ekspression perusteella, sillä tutkimusta varten ei ollut saatavissa HPV:n dektektiomenetelmiä, joita siihen yleensä käytetään (40).

### 6.1 Riskitekijät vs. P16-status

Meidän tutkimuksemme mukaan suusyövän riskitekijöillä (tupakointi, alkoholi) näyttäisi olleen suurempi vaikutus p16-negatiivisen kasvaimen syntyyn verrattuna p16-positiiviseen kasvaimeen. P16-positiivisten potilaiden joukossa oli selvästi vähemmän tupakoitsijoita verrattuna p16-negatiivisiin potilaisiin (taulukko 4). P16-positiivisista

potilaista tupakoi kuitenkin myös yli 50%. P16-positiivisista potilasta alkoholin suurkuluttajia oli prosentuaalisesti vähemmän (16%) ja p16-negatiivisista heitä oli enemmän (54%) (taulukko 4). Toisaalta kirjaukset alkoholin käytön suhteen voivat olla epäluotettavia. Joukossa on yhteensä 32 potilasta (25%), joiden kohdalla alkoholin käytöstä ei ole saatu tietoa lainkaan.

Tulosten perusteella HPV-infektiolla (tässä tutkimuksessa p16-positiivisuudella) näyttäisi siis olevan onkogeenisia potentiaalia ja samankaltaisia tuloksia ovat saaneet esimerkiksi Correnti, M et al (2004). Teorialle, jonka mukaan HPV-positiiviset suunielunsyöpää sairastavat potilaat olisivat lähtökohtaisesti nuorempia, ei saatu tukea taulukoista, sillä potilaiden keski-ikä oli suhteellisen korkea (18, 19, 41, 42).

## 6.2 P16-statuksen vaikutus potilaan oireisiin

Tutkimuksemme mukaan yleisimpiä suusyövän oireita olivat kipu ja patti kaulalla, vähemmän yleistä oli esimerkiksi nielemisvaikeus. Potilaan ensimmäisiä tuumoriin liittyviä oireita tarkasteltiin tuumorin p16-ilmentymisen mukaan. P16-negatiivisten kasvainten yleisin oire oli kipu (59% potilaista) ja p16-positiivisilla kasvaimilla yleisin oire oli patti kaulalla (etäpesäke alueellisessa imusolmukkeessa) (taulukko 4). Tulosten perusteella HPV-negatiiviset ja -positiiviset kasvaimet näyttäisivät mahdollisesti oireilevan eri tavoilla. Samankaltaisia tutkimustuloksia ei juurikaan löytynyt.

## 6.3 P16-statuksen vaikutus tuumorin lokalisaatioon

Meidän aineistomme perusteella (taulukko 5) p16-positiiviset tuumorit näyttäisivät sijaitsevan useimmiten nielurisassa verrattuna muihin suunielun alueisiin. Samankaltaisia tuloksia ovat saaneet esimerkiksi Venuti, A et al, 2004, jossa suurin osa p16-positiivisista kasvaimista on löytynyt nielurisassa ja tässä tutkimuksessa



primaarikasvaimet ovat lisäksi olleet lähtökohtaisesti pienempiä verrattuna p16-negatiivisiin kasvaimiin. Toisaalta on tutkimuksia, joissa HPV-positiivisten ja HPV-negatiivisten primaarituumorien kokojen välillä ei ole ollut merkittäviä eroja (esimerkiksi Upko, O et al, 2009). Meidän aineistollamme saatiin vastaavia tuloksia viimeksi mainittuun verrattuna; P16-status ei näyttäisi vaikuttaneen primaarituumorin kokoon. Lisäksi tutkimuksemme mukaan p16-positiiviset tuumorit näyttäisivät muodostavan enemmän etäpesäkkeitä alueellisiin imusolmukkeisiin verrattuna p16-negatiivisiin tuumoreihin, joskaan tulokset eivät olleet merkittäviä (p16-positiivisilla potilailla imusolmuke-etäpesäkkeitä oli 87%:lla ja p16-negatiivisilla niitä oli 69%:lla) . Edelliseen sopivia tuloksia ovat saaneet myös esim. Ang, K et al, 2010 (33, 43, 44, 45).

#### 6.4 P16-statuksen vaikutus hoitoratkaisuihin

Tutkimuksemme mukaan tuumorin p16-ilmentyminen näyttäisi vaikuttavan hoitoratkaisuihin. Aineistomme kaikista potilaista suurin osa hoidettiin kemoterapialla (62%) verrattuna leikkaus- ja sädehoitoa saaneisiin (taulukko 6). Tämä voi olla seurausta siitä, että potilaista suurempi osa oli p16-positiivisia p16-negatiivisiin verrattuna ja useiden tutkimusten mukaan (esimerkiksi Lewis, J et al 2013) p16-positiivisten tuumorien ajatellaan vastaavan paremmin kemoterapiaan p16-negatiivisiin tuumoreihin verrattuna. Tupakoinnilla ei näyttäisi olleen vaikutusta hoitopäätökseen (taulukko 6) (7, 30, 38, 46).

#### 6.5 Suuhygienian ja liitännäissairaudet

Selkeää osoitusta huonon suuhygienian ja suunieläinsyövän yhteydelle ei löytynyt, mutta taulukkoon kirjattuja tietoja ei voida pitää täysin luotettavina. Kirjaaja ei ole nähnyt kliinistä tilannetta tai hammaskarttoja, vaan arvio on tehty hoitavan hammaslääkärin tekstien perusteella. Potilaan liitännäissairauksien vaikutusta ei tarkasteltu.

## 7 Päätelmät

Tutkimuksen perusteella voidaan sanoa, että HPV-lähtöinen syöpä käyttäytyy eri tavalla, kuin HPV-negatiivinen syöpä, ja sitä olisi mahdollisesti hyvä käsitellä ja hoitaa eri sairautena.

## Lähteet

1. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. Warnakulasuriya S. *Oral Oncol.* 2009 Apr-May;45(4-5):309-16. doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.06.002. Epub 2008 Sep 18.
2. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell cancer: key imaging findings for staging and treatment planning. Trotta BM, Pease Cs, Rasammy JJ, Raghavan P, Mukherjee S. *Radiographics.* 2011 Mar-Apr;31(2):339-54. doi: 10.1148/rg.312105107.
3. Human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: An observation study of diagnosis, prevalence and prognosis in a UK population. Mererid Evans, Robert Newcombe, Alison Fiander, James Powell, Martin Rolles, Selvam Thavaraj, Max Robinson, Ned Powell. *BMC Cancer* 2013, 13:220 doi:10.1186/1471-2407-13-220
4. Duodecim: Syöpätaudit. Joensuu et al, 3. painos, 2007
5. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi) Suusyöpä.
6. Prevalence of human papillomavirus and survival in oropharyngeal cancer other than tonsil or base of tongue cancer. Anders Näsman, Torbjörn Ramqvist, Tina Dalianis, Eva Munck-Wikland, Linda Marklund. *Cancer medicine* 08/2012; 1(1):82-8. DOI:10.1002/cam4.2.
7. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, Jiang B, Goodman MT, Sibug-Saber M, Cozen W, Liu L, Lynch CF, Wentzensen N, Jordan RC, Altekruse S, Anderson WF, Rosenberg PS, Gillison ML. *J Clin Oncol.* 2011 Nov 10;29(32):4294-301. doi: 10.1200/JCO.2011.36.4596. Epub 2011 Oct 3.
8. The epidemic of human papillomavirus and oropharyngeal cancer in Canadian population. Nichols AC, Palma DA, Dhaliwal SS, Tan S, Theuer J, Chow W,

- Rajakumar C, Um S, Mundi N, Berk S, Zhou R, Basmaji J, Rizzo G, Franklin JH, Fung K, Kwan K, Wehrli B, Salvadori MI, Winqvist E, Ernst S, Kuruvilla S, Read N, Venkatesan V, Todorovic B, Hammond JA, Koropatnick J, Mymryk JS, Yoo J, Barrett JW. 2013 Aug *Curr Oncol* ;20(4):212-9. doi: 10.3747/co.20.1375.
9. [Http://www.cancer.fi/syoparekisteri/tilastot/ajantasaiset-perustaulukot/koko-maa/](http://www.cancer.fi/syoparekisteri/tilastot/ajantasaiset-perustaulukot/koko-maa/)
  10. Increased incidence of oropharyngeal cancer and p16 expression. Lundberg M, Leivo I, Saarilahti K, Mäkitie AA, Mattila PS. *Acta Otolaryngol*. 2011 Sep;131(9):1008-11. doi: 10.3109/00016489.2011.575796. Epub 2011 May 4.
  11. Hereditary and environmental risk factors; clinical and laboratory risk matters for head and neck, especially oral, cancer and precancer. Johnson NW, Warnakulasuriy S, Tavassoli M. *Eur J Cancer Prev*. 1996 Feb;5(1):5-17. Review
  12. Habitual risk factors of head and neck cancer. Goldenberg D et al. *Otolaryngol Head Neck Surg*. (2004)
  13. Human papillomavirus infections in the oral mucosa. Rautava J, Syrjänen S. *J Am Dent Assoc*. 2011 Aug ;142(8):905-14.
  14. Incidence of etiologic factors in squamous cell carcinoma of head and neck in Ahvaz. Nikakhlagh S, Saki N, Shoar MH, Sartipipor A, Saki S. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2012 Spring; 24(67):85-90.
  15. Minireview: Classification of papillomaviruses. Ethel-Michele de Villiersa, Claude Fauquetb, Thomas R Brokerc, Hans-Ulrich Bernard, Harald zur Hausena. *Virology*, Voluem 324, Issue 1, 20 June 2004, Pages 17-27
  16. Human Papillomavirus in Head and Neck Cancer: Its Role in Pathogenesis and Clinical Implications. CH Chug, ML Gillison - *Clinical cancer research*, 2009 - AACR
  17. HPV-associated head and neck cancer: A virus-related cancer epidemic. Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. *Lancet Oncol*. 2010 Aug; 11(8):781-9. Epub 2010 May 5.

18. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma in young adults: a review of the literature. Majchrzak E, Szybiak B, Wegner A, Pienkowski P, Pazdrowski J, Luczewski L, Sowka M, Golusinski P, Malicki J, Golusinski W. *Radiol Oncol*. 2014 Mar; 48(1):1-10. Epub 2014 Jan 22.
19. The role of human papillomavirus in the increased incidence of base of tongue cancer. Attner P, Du J, Näsman A, Hammarstedt L, Ramqvist T, Lindholm J, Marklund L, Dalianis T, Munck-Wikland E. *Int J Cancer*. 2010 Jun 15 ; 126(12):2879-84. doi: 10.1002/ijc.24994.
20. p53-dependent G1 arrest involves pRB-related proteins and is disrupted by the human papillomavirus 16 E7 oncoprotein. Slebos RJ, Lee MH, Plunkett BS, Kessis TD, Williams BO, Jacks T, Hedrick L, Kastan MB, Cho KR. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 Jun 7;91(12):5320-4.
21. Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. Pytynia KB, Dahlstrom KR, Sturgis EM. *Oral Oncol*. 2014 May;50(5):380-386. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.12.019. Epub 2014 Jan 22. Review.
22. HPV-related oropharyngeal cancers: From pathogenesis to new therapeutic approaches. Tornesello ML, Perri F, Buonaguro L, Ionna F, Buonaguro FM, Caponigro F. *Cancer Lett*. 2014 Sep 1;351(2):198-205. doi:10.1016/j.canlet.2014.06.003. Epub 2014 Jun 2014
23. Tobacco smoke carcinogens, DNA-damage and p53 mutations in smoking-associated cancers. Pfeifer GP, Denissenko MF, Olivier M, Tretyakova N, Hecht SS, Hainaut P. *Oncogene*. 2002 Oct 21; 21(48):7435-51.
24. Tobacco use and oral cancer: a global perspective. Johnson N. *J Dent Educ*. 2001 Apr; 65(4):328-39.
25. p53: The ultimate tumor suppressor gene? Oren M. *FASEB J*. 1992 Oct; 6(13):3169-76
26. The INK4 family of cell cycle inhibitors in cancer. Roussel MF (Sep 1999) *Oncogene* 18 (38): 5311-5317. PMID 10498883

27. Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancers. Pytynia KB, Dahlström KR, Sturgis EM. *Oral Oncol.* 2014 May;50(5):380-386. Doi:10-1016/j.oraloncology.2013.12.019. Epub 2014 Jun. Review.
28. Cancer genes alterations and HPV infection in oral squamous cell carcinoma. Popović B, Jekić B, Novaković I, Luković L, Konstantinović V, Babić M, Milasin J. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Sep;39(9):909-15. doi: 10.1016/j.ijom.2010.05.007. Epub 2010 Jun 26.
29. Transcriptional regulation and transformation by Myc proteins. Adhikary S, Eilers M. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2005 Aug; 6(8):635-45.
30. Staging and treatment of oropharyngeal cancer in the HPV ERA. Ward MJ, Mellows T, Harris S, Webb A, Patel NN, Cox HJ, Piper K, Ottensmeier CH, Thomas GJ, King EV. *Head Neck.* 2014 Apr 3. doi: 10.1002/hed.23697. [Epub ahead of print]
31. Surgically treated oropharyngeal cancer: Risk factors and tumor characteristics. Baumeister P, Reiter M, Welz C, Becker S, Betz C, Harréus U. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014 Mar 11. [Epub ahead of print]
32. Surgical salvage of recurrent cancer of the head and neck. Zafereo M. *Curr Oncol Rep.* 2014 May;16(5):386. doi: 10.1007/s11912-014-0386-0.
33. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, Westra WH, Chung CH, Jordan RC, Lu C, et al. *N Engl J Med.* 2010 Jul 1; 363(1):24-35. Epub 2010 Jun 7.
34. *Therapia Odontologica*, Meurman et al, 3. painos
35. Human papillomavirus (HPV)-associated oral cancers and treatment strategies. Sathish N, Wang X, Yuan Y. *J Dent Res.* 2014 Mar 24. [Epub ahead of print]
36. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994 Nov;47(11):1245-51.
37. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies:

- Development and validation. Charlson, Mary E.; Pompei, Peter; Ales, Kathy L.; MacKenzie, C.Ronald (1987) *m Journal of Chronic Diseases* 40 (5): 373–83.
38. Evidence for a Causal Association Between Human Papillomavirus and a Subset of Head and Neck Cancers. Gillison, Maura L.; Koch, Wayne M.; Capone, Randolph B.; Spafford, Michael; Westra, William H.; Wu, Li; Zahurak, Marianna L.; Daniel, Richard W.; Viglione, Michael; Symer, David E.; Shah, Keerti V.; Sidransky, David. *J Natl Cancer Inst* Volume: 92, Issue: 9, Date: 2000 May 3, Pages: 709-20.
  39. Case–Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. Gypsyamber D'Souza, Ph.D., Aimee R. Kreimer, Ph.D., Raphael Viscidi, M.D., Michael Pawlita, M.D., Carole Fakhry, M.D., M.P.H., Wayne M. Koch, M.D., William H. Westra, M.D., and Maura L. Gillison, M.D., Ph.D. *N Engl J Med* 2007; 356:1944-1956, May 10, 2007, DOI: 10.1056/NEJMoa065497
  40. P16 Positive Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: An Entity With a Favorable Prognosis Regardless of Tumor HPV Status. Lewis, JS Jr et al, *Am J Surg Pathol.* 2010 Aug;34(8):1088-96. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181e84652
  41. Detection of human papillomaviruses of high oncogenic potential in oral squamous cell carcinoma in a Venezuelan population. M, Correnti et al, 6 APR 2004, DOI: 10.1046/j.1601-0825.2003.00989.x
  42. Tobacco use in human papillomavirus-positive advanced oropharynx cancer patients related to increased risk of distant metastases and tumor recurrence. Jessica H Maxwell et al, *Clin Cancer Res* February 15, 2010, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2350
  43. Presence of HPV in Head and Neck Tumours: High Prevalence in Tonsillar Localization. Venuti, A et al, *J Exp Clin Cacer Res.* 2004 Dec;23(4):561-6.
  44. Radiographic Imaging of Human Papillomavirus Related Carcinomas of the Oropharynx. Corey, A & Hudgins, P, *Publ. online* 2012 Jul 3. doi: 10.1007/s12105-012-0374-3
  45. Human Papillomavirus—Associated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinomas: Primary Tumor Burden and Survival in Surgical Patients. Upko, O

et al, *Ann Otol Rhinol Laryngol* May 2009 vol. 118 no. 5 368-373, doi:  
10.1177/000348940911800509

46. Prognostic Significance of p16<sup>INK4A</sup> and Human Papillomavirus in Patients With Oropharyngeal Cancer Treated on TROG 02.02 Phase III Trial. Danny Rischin et al, *Publ.* August 9, 2010, doi: 10.1200/JCO.2010.29.2904