



UiT Norges arktiske universitet

Institutt for klinisk odontologi

## **Munnhulekreft og alkohol: kartlegging av karsinogene effekter av alkohol – en litteraturstudie**

Hansen, Malin., Warzuszczak, Marta., Palo, Michelle.

Masteroppgave i odontologi ODO-3901, mai 2023

## Innholdsfortegnelse

<b>Forord</b> .....	<b>2</b>
<b>Sammendrag</b> .....	<b>2</b>
<b>1. Introduksjon</b> .....	<b>3</b>
1.1 Hva er munnhulekreft? .....	5
1.2 Risikofaktorer for munnhulekreft .....	7
<b>2. Målsetninger</b> .....	<b>8</b>
<b>3. Metode</b> .....	<b>8</b>
<b>4. Resultater</b> .....	<b>8</b>
4.1 Hvordan oppstår kreft? .....	8
4.2 Hva er et karsinogen? .....	9
4.3 Sammenhengen mellom alkoholkonsum, type alkoholholdig drikke og risiko for munnhulekreft .....	9
4.4 Alkoholmetabolisme og effekter på munnslimhinnen .....	11
4.5 Acetaldehyd som et karsinogen .....	14
4.5.1 Acetaldehyd og DNA-addukter .....	14
4.6 ADH og ALDH polymorfisme .....	15
4.6.1 Alkohol dehydrogenase (ADH) .....	16
4.6.2 Aldehyd dehydrogenase (ALDH) .....	17
4.6.3 ADH og ALDH polymorfisme og kreftrisiko .....	18
4.6.4 Mikrober i munnhulen som produserer acetaldehyd .....	21
4.7 Direkte effekter av alkohol på munnslimhinnen .....	21
4.7.1 Oppbyggingen av oral mukosa .....	21
4.7.2 Hvordan kan alkohol påvirke slimhinnen? .....	22
<b>5. Diskusjon</b> .....	<b>24</b>
5.1 Svakheter med denne masteroppgaven .....	24
<b>6. Konklusjon og klinisk overførbarhet</b> .....	<b>25</b>
<b>7. Referanser</b> .....	<b>26</b>

## Forord

Denne masteroppgaven er skrevet som en del av mastergradsprogrammet i odontologi ved Universitetet i Tromsø (UiT). Bakgrunnen for valg av tema ble gjort basert på at det finnes lite tilgjengelig informasjon vedrørende alkohols påvirkning på munnhulen. Utforming av problemstilling, planlegging av arbeidet og vurdering av kilder har blitt gjort i samråd med veileder. Studentene har fordelt arbeidet jevnt mellom seg under skriveprosessen. Oppgaven har fortløpende blitt vurdert og korrigert av veileder.

Vi ønsker å takke vår veileder Elin Hadler-Olsen for inspirasjonen til tematikken vi har valgt i vår masteroppgave, samt for den uvurderlige hjelpen underveis i prosessen – både i form av raske tilbakemeldinger og rådgiving.

## Sammendrag

*Innledning:* Alkohol er det vanligste rusmidlet i den vestlige verden og 82% av befolkningen i Norge har drukket alkohol det siste året. Alkoholbruk er den tredje ledende risikofaktoren for dårlig helse globalt, da alkohol fører med seg flere negative helseeffekter – noen studier viser at alkoholinntak er assosiert med økt risiko for utvikling av munnhulekreft, men vi opplever at mekanismene bak den karsinogene effekten er dårlig kartlagt. Det finnes mye tilgjengelig informasjon om tobakk og munnhulekreft, og den negative effekten er allment kjent – noe som skaper gode grunnlag for samtaler rundt tobakksbruk. Etter vår kliniske erfaring som studenter, synes vi at samtaler rundt alkoholforbruk er mer tabubelagt.

*Hensikt og problemstilling:* Hensikten med masteroppgaven er å belyse de mulige årsakssammenhengene mellom inntak av alkohol og utvikling av munnhulekreft. Vi ønsker at den karsinogene virkningen av alkohol skal være mer tilgjengelig og lettere å forstå for tannhelsepersonell, slik at samtaler rundt denne tematikken kan bli vanligere i møte med pasienter.

*Metode:* Oppgaven er en narrativ oversiktsartikkel basert på totalt 70 kilder, derav 45 fagfelleurderte artikler. Resterende kilder er hentet fra nettsider som Helsedirektoratet, WHO

og SSB, i tillegg til at vi har hentet informasjon fra totalt 7 bøker. Søkeordene som er benyttet er blant annet «oral cancer», «risk factors», «alcohol», «acetaldehyde», «ALDH» og «ADH».

*Resultater:* Mange studier finner at høyt alkoholkonsum øker risikoen for munnhulekreft, men kreftrisikoen kan ikke tilskrives én spesifikk type alkohol. Munnhulen blir eksponert for acetaldehyd gjennom inntak av alkohol. IARC har konkludert med at acetaldehyd er «mulig karsinogent» for mennesker. Acetaldehyd har en genotoksisk effekt grunnet dets reaktivitet og produksjon av DNA-addukter. Studier har vist økt kreftforekomst hos personer med varianter av ADH og ALDH enzymene som gir økt acetaldehyd eksponering, i tillegg til dårlig munnhygiene.

Alkohol kan også gi morfologiske forandringer i munnslimhinnen, noe som bl.a. kan føre til en økt permeabilitet av andre karsinogener. Dette kan til dels forklare den synergistiske effekten mellom tobakk og alkohol.

*Konklusjon:* Alkohol kan anses som en risikofaktor for munnhulekreft. Det er flere sannsynlige årsakssammenhenger som kan understøtte denne teorien, men det er ikke én tydelig mekanisme som fullt kan forklare den karsinogene effekten – det ser ut til å være en kompleks sammenheng. Funnene i denne masteroppgaven kan anses som verdifulle i møte med fremtidige pasienter.

## 1. Introduksjon

Alkohol er det vanligste rusmidlet i den vestlige verden, og på verdensbasis er det gjennomsnittlige alkoholforbruket i året omtrent 6,18 liter ren alkohol per person over 15 år (1). Til sammenligning, var det i Norge omsatt 7,44 liter ren alkohol per innbygger i 2021, og dette er tall unntatt turistimport og taxfree (2). I undersøkelsene gjort i årene 2012-2022 i regi av Statens institutt for rusmiddelforskning (SIRUS) i samarbeid med Statistisk sentralbyrå (SSB) og Folkehelseinstituttet (FHI), oppga over 90% av deltakerne at de har drukket alkohol noen ganger, og i 2022 oppga 82% at de hadde drukket alkohol det siste året (3).

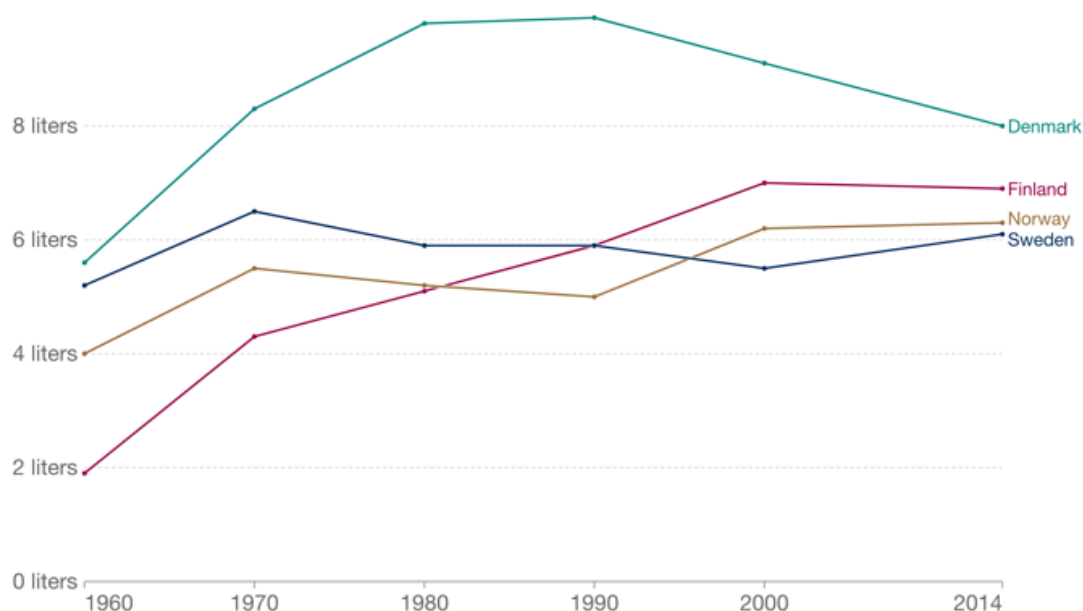
Den 9. mai 2022 publiserte World Health Organization (WHO) en artikkel om alkohol og dens påvirkning på helsen vår, hvor de konkluderte med at vi hvert år kan regne med at tre millioner dødsfall verden over er knyttet til alkohol. Hos 20-39 åringer er hele 13,5% av alle

dødsfall knyttet til alkohol (4, 5). Alkoholbruk er den tredje ledende risikofaktoren for dårlig helse globalt, men det er også en modifierbar og forebyggbar risikofaktor for ikke-smittsomme sykdommer (1, 5). Den skadelige effekten til alkohol kan blant annet tilskrives vold, økonomiske og sosiale skader, samt fysiske og psykiske helsefølger. Alkohol har blitt påvist til å være en årsaksfaktor for flere enn 200 sykdommer (1, 4).

Mellom 1960 og 2014 har alkoholkonsumet per innbygger økt med 57% i Norge (Figur 1), og det er bare to land i Europa som har hatt en reduksjon i alkoholkonsumet disse årene (Figur 2) (6).

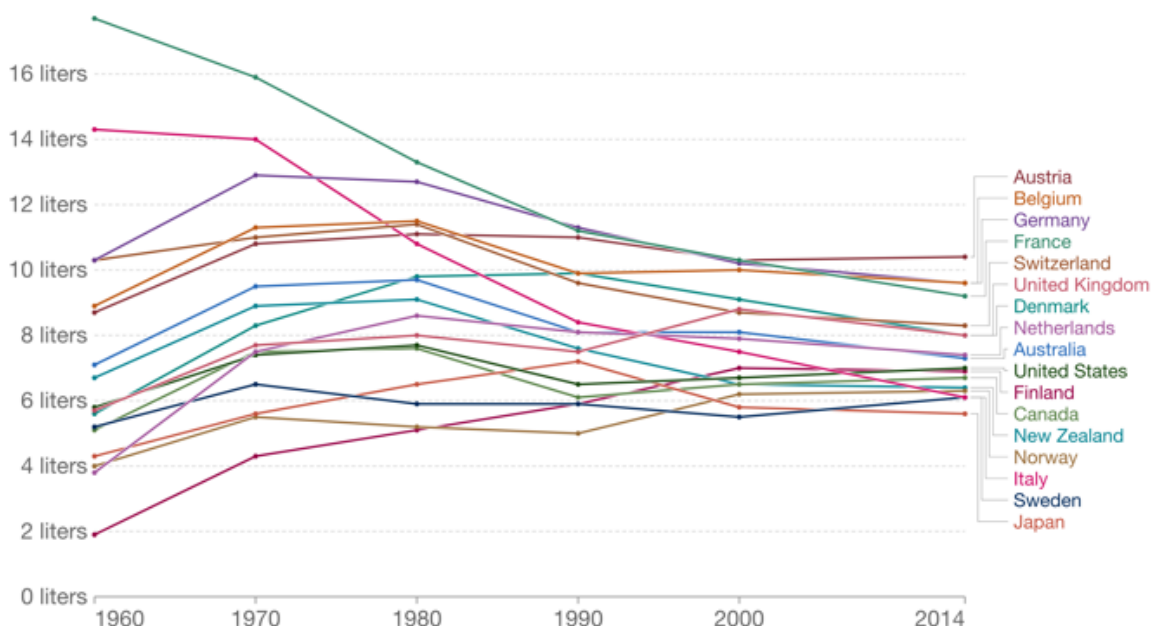
### **Figur 1**

*Alkoholkonsum per innbygger, 1960 - 2014*



*Figuren illustrerer alkoholkonsum per innbygger fra 4 nordiske land i perioden 1960 – 2014.*

Figur hentet fra Our World in Data (7).

**Figur 2***Alkoholkonsum per innbygger, 1960 – 2014*

Figuren illustrerer alkoholkonsum per innbygger fra 17 land, deriblant 4 nordiske land, i perioden 1960 – 2014. Figur hentet fra Our World in Data (7).

Til tross for at det foreligger tydelige bevis på de alvorlige folkehelseeffektene som alkohol gir, blir forebygging og reduksjon av skadelig bruk av alkohol i liten grad prioritert (5). På bakgrunn av de momentene vi har presentert her, mener vi at denne problemstillingen bør gis økt oppmerksomhet. Vi ønsker å belyse dette gjennom å presentere og diskutere alkohols påvirkning på munnhelse, og hvordan alkohol kan virke som en risikofaktor for munnhulekreft.

### 1.1 Hva er munnhulekreft?

Kreft er definert som ukontrollert celledeling og spredning som fører til opphopning, en svulst, av denne celletypen på ett eller flere steder i kroppen (8). Kreftsvulster fortrenger det normale vevet og forstyrrer normal funksjon. Dersom kreftsvulstene får vokse uhemmet, eller påvirker viktige funksjoner i kroppen, kan de gi fatale utfall. Munnhulekreft omfatter kreft som oppstår i området fra leppene og bak til ganeseilet, steder man kan se og inspisere i speilet (8, 9).

Tallet på nye tilfeller av munnhulekreft i Norge per år varierer mellom kilder, fra ca. 250 (10), til 500 (9) og 600 (8). Hos Kreftregisteret blir kreft i leppe, munnhule, spyttkjertler, orofarynks, nasofarynks og hypofarynks registrert separat, og i 2021 ble det for disse lokalisasjonene diagnostisert til sammen 686 kasus, mens det i 2022 ble registrert 692 kasus (11). Menn blir hyppigere rammet enn kvinner (8, 9, 11). I Norge oppstår munnhulekreft oftest på leppene, etterfulgt av tunge, gingiva og munngulv.

For å kunne stille en sikker kreftdiagnose, må man ta en biopsi av svulsten, og mikroskopere vevsprøven (8, 9). Ofte blir det også gjort flere undersøkelser for å avdekke om det foreligger spredning – disse undersøkelsene omfatter blant annet røntgen av lungene, CT og MR av svulstområdet i hals og svelg, samt celleprøve av lymfekjertler (9).

Prognosen ved diagnostisert munnhulekreft avhenger av diagnosebildet: størrelse på svulsten, om den har spredd seg til lymfeknuter eller andre organer, modningen til kreftcellene og hvor kreftsvulsten er lokalisert (12). Leppesvulster har en bedre prognose enn andre munnhulesvulster (8). Siden en stor kreftsvulst og spredning til lymfeknuter eller andre organer reduserer prognosen for å overleve, er det viktig med tidlig diagnose og identifisering av risikopasienter (9, 13). En norsk studie fra 2020 viste at 5-års sykdomsspesifikk overlevelse for pasienter med munnhulekreft i stadium I var på 80%, mot 33% for de med stadium IV (12).

Behandling av munnhulekreft består ofte av en kombinasjon av kirurgisk fjerning av svulsten og eventuelle lymfeknutemetastaser, samt strålebehandling. Noen ganger benyttes også cellegift i behandlingen. Av og til er strålebehandling alene foretrukket fremfor kirurgisk fjerning, da en operasjon kan være så omfattende at den fører til funksjonstap, eller at beliggenheten eller størrelsen på svulsten gjør kirurgi vanskelig eller umulig (9). For å forebygge senere orale komplikasjoner etter kreftbehandling, bør det om mulig utføres en sanering av tenner 2-4 uker før kreftbehandlingen starter (14).

Utstrekning, stadium og beliggenhet av svulsten påvirker omfanget av behandlingen, og behandling av munnhulekreft kan få store konsekvenser for pasientens livskvalitet, talefunksjon og ernæring (15, 16). Ved hode-halsbestråling der munnhulen er involvert i strålefeltet, vil man i 100% av tilfellene få orale komplikasjoner (14). Nedsatt spyttproduksjon er en av de hyppigste bivirkningene etter strålebehandling, noe som igjen gir økt fare for karies, betennelse i gingiva og kan predisponere for smaksforstyrrelser (14, 16-

18). Andre komplikasjoner som overlevende av munnhulekreft ofte møter på er taleproblemer, orale infeksjoner, osteonekrose, osteoradionekrose, trismus og smerter i munnhulen (14, 16, 18).

Plateepitelkarsinom utgjør 90-95% av alle ondartede svulster i munnhulen (19-21). Denne krefttypen oppstår fra epitelet i munnslimhinnen (20). Plateepitelkarsinomer viser varierende grad av differensiering, fra høy til moderat og lav differensiering, og de fleste er moderat differensierte (22). De høyt differensierte plateepitelkarsinomene ligner i stor grad på normalt plateepitel, har mye keratinisering og platedannelse, med modne celler som organiserer seg i lag med uregelmessig keratinisering og klassiske «keratinperler» (22, 23). De lavt differensierte plateepitelkarsinomene viser minimal keratinisering med umodne celler som viser atypisk og høy mitotisk aktivitet (22, 23).

## 1.2 Risikofaktorer for munnhulekreft

Kjente risikofaktorer for utviklingen av munnhulekreft er tobakksbruk (enten røyking eller tygging) og høyt alkoholforbruk. Det er velkjent at røyking øker risikoen for utvikling av munnhulekreft, i tillegg til en rekke andre krefttyper. Vi vet at tobakk inneholder flere kjente karsinogener (tobakksspesifikke nitrosaminer), noe som forklarer hvorfor tobakk utgjør en risiko for munnhulekreft. Det å kombinere risikofaktorene tobakk og høyt alkoholforbruk gir høyere risiko enn summen av hver enkelt risikofaktor (24), noe som illustrerer en betydelig synergistisk effekt.

Sammenlignet med røyking, er de karsinogene mekanismene for alkohol dårligere dokumentert, da etanol ikke er klassifisert som et karsinogen i seg selv. I tillegg kan den karsinogene effekten til alkohol være vanskelig å undersøke, fordi mange av de som drikker mye alkohol også røyker. Likevel foreligger det flere teorier som beskriver mulige årsakssammenhenger. Disse innebærer blant annet lokale forandringer i munnhulens slimhinne og produksjon av acetaldehyd (både gjennom nedbrytning av etanol, samt acetaldehyd-produksjon av ulike mikroorganismer som streptokokker og candida). Det er nettopp disse mekanismene vi ønsker å gå mer i dybden på i denne masteroppgaven.



## 2. Målsetninger

Målsetningene for denne masteroppgaven er å finne ut og belyse hvilke mekanismer som kan forklare sammenhengen mellom alkoholbruk og utviklingen av munnhulekreft. Med denne informasjonen ønsker vi å øke bevisstheten rundt de skadelige effektene av alkoholbruk, og håper å kunne bruke kunnskapen i møte med pasienter i vår kliniske praksis.

## 3. Metode

For å forsøke å nå de målsetningene vi har satt for oppgaven, skriver vi en narrativ oversiktsartikkel. Innhenting av informasjon har hovedsakelig blitt gjort gjennom litteratursøk i søketjenestene Oria og PubMed. Søkeord som har blitt benyttet omfatter blant andre «oral cancer», «risk factors», «alcohol», «acetaldehyde», «ALDH» og «ADH». Publikasjonene har blitt valgt på grunnlag av deres titler og sammendrag, samt måtte være skrevet på, eller oversatt til engelsk eller norsk. Oppgaven er basert på totalt 70 kilder, hvorav 45 av disse er publikasjoner hentet fra fagfelleverderte tidsskrift. 18 kilder er hentet fra nettsider som Helsedirektoratet, SSB og WHO. Vi har også hentet informasjon fra totalt 7 bøker.

## 4. Resultater

### 4.1 Hvordan oppstår kreft?

Kreft skyldes hovedsakelig forandringer eller skader i cellens DNA. DNA-skader kan oppstå som resultat av eksponering for karsinogener (kreftfremkallende stoffer). I tillegg vil forekomsten av DNA-skader bli høyere ved økende alder. Dette skyldes at man med årene får svekkede reparasjonsmekanismer i cellene, noe som kan medføre at skadede celler som i utgangspunktet skulle blitt reparert, overlever og deler seg videre. På sikt kan dette medvirke til utviklingen av en kreftcelle.

Kreftceller har ikke de samme egenskapene som våre normale, friske celler. Det er flere karakteristika som skiller disse fra hverandre: blant annet at kreftceller er resistente mot veksthemmende signaler, er selvforsynte med vekstsignaler, unngår apoptose, lager nye

blodårer (angiogenese), har ubegrenset replikasjonespotensiale og har evne til vevsinvasjon og metastasering (25).

## 4.2 Hva er et karsinogen?

Definisjonen på et karsinogen er ifølge Store medisinske leksikon «kjemiske eller fysiske faktorer som kan fremkalle kreft» (26). International Agency for Research on Cancer (IARC) beskriver et karsinogen som «et middel som er i stand til å øke forekomsten av ondartede neoplasmer, redusere deres latenstid eller øke alvorlighetsgraden eller mangfoldet av neoplasmene» (27). Man kan dele karsinogener inn i genotoksiske og ikke-genotoksiske. De genotoksiske karsinogenene fører til forhøyet mutagenese/økt antall mutasjoner og dermed økt risiko for karsinogenese/kreftutvikling. Et eksempel på dette er ultrafiolett lys. De ikke-genotoksiske karsinogenene fører ikke til direkte DNA-ødeleggelse, men virker gjennom indirekte mekanismer som kan gi DNA-ødeleggelse. Eksempelvis vil det kunne være inflammasjon som utløser inflammatoriske mediatorer som indirekte kan føre til DNA-ødeleggelse (28). Karsinogenese forteller oss hvilke mekanismer eller prosesser som står bak omdannelsen av en normal celle til en kreftcelle. Karsinogenese forklarer altså hvordan kreft blir til (26).

## 4.3 Sammenhengen mellom alkoholkonsum, type alkoholholdig drikke og risiko for munnhulekreft

Når man vurderer den karsinogene effekten til alkoholholdige drikker, er det naturlig å vurdere hvor mye alkohol man må konsumere for at det skal utgjøre en risiko, og om det er en forskjell mellom ulike typer alkoholholdig drikke, som f.eks. øl, vin, sider og sprit når det gjelder karsinogen effekt.

I en studie som undersøkte hvor høyt alkoholinntak som skal til for å øke risikoen for munnhulekreft, ble det konkludert med at det finnes en signifikant økt risiko for munnhulekreft allerede etter inntak av én drink daglig etter et alkoholkonsum med varighet på 20 år (29). Kreftrisikoen økte jevnt og markant med varighet på alkoholvanen. Et opphør i alkoholforbruket reduserte kreftrisikoen betydelig etter 3 år, men først 14 år etter å ha sluttet å

drikke alkohol, var risikoen på nivå med risikoen for en som aldri har drukket alkohol. De påviste også en forskjell i om man inntok alkohol i sammenheng med måltider, eller utenom måltider. Det å kun drikke alkohol sammen med måltider viste seg å være assosiert med en redusert risiko for munnhulekreft, sammenlignet med å drikke mellom måltider (29).

I en kasus-kontroll-studie utført i Italia i årene 1982-1984, konkluderte de med at bruk av 120g etanol eller mer daglig, var assosiert med en høyere kreftrisiko. Det var en statistisk signifikant høyere risiko for å utvikle munnhule- og svelgkreft dersom man var en øl-drikker fremfor å være en vin-drikker. Det har likevel blitt diskutert i studien om inntakstidspunktet kunne ha noe å si for risikoen – da vin blir ofte drukket til måltider i Italia, mens halvparten av øl ble drukket mellom måltider. I denne studien klarte de heller ikke å påvise at alkohol kan virke karsinogent på munnhulekreft, i fravær av røyking. Man måtte altså være en røyker for å få økt risiko for munnhulekreft pga. alkoholinntak (30).

Noen studier viser at inntak av ekstremt høye alkoholmengder ved enkle anledninger er assosiert med kreftrisiko, men det er ikke alle studier som støtter denne påstanden. En studie har funnet at kreftrisikoen kun er relatert til kvantitet av det daglige alkoholinntaket, uavhengig av hvilken alkoholtype som inntas (31).

Forskjellige typer alkoholholdige drikker har vist seg å inneholde spesifikke urenheter eller kontaminanter som kan ha en karsinogen effekt. I noen typer øl og whisky kan man finne N-nitrosdietylamin, en substans som er assosiert med en økt risiko for oral kreft. Noen polysykliske aromatiske hydrokarboner som antageligvis har en karsinogen effekt har blitt registrert i flere typer whisky (32). De fleste studiene vi har vurdert, har imidlertid undersøkt et totalt alkoholinntak, og ikke tatt hensyn til ulike former for alkoholholdige drikker, som vin, sprit, øl og sider. En sannsynlig årsak til dette er at de fleste som jevnlig drikker alkohol, inntar ulike typer alkoholholdige drikker i stedet for kun én. Dette vil gjøre det vanskelig å skille effektene av de forskjellige drikkene. Det er derfor vanskelig å trekke en konklusjon om hvorvidt typen drikke har noe å si for den karsinogene effekten, selv om noen studier rapporterer at kreftrisiko-nivået varierer for forskjellige alkoholtyper.

I en kasus-kontroll-studie fra 1989, undersøkte de om det finnes en sammenheng mellom hvilken type alkoholholdig drikke man inntar og risikoen for utvikling av oral kreft (33). I denne studien ble deltakerne delt i grupper basert på hva som var dominerende drikkevarer for dem. I denne studien fant de at individer som for det meste drakk øl og brennevin med

sammenlignbart inntak av etanol, hadde odds ratio av tilsvarende omfang. Tallene ble også justert for flere faktorer, som f.eks. totalt alkoholinntak, røykestatus og alder. Odds ratio for utvikling av munnhulekreft for de som hovedsakelig drakk øl, økte med økende inntaksnivå. Det samme ble observert for individer som hovedsakelig drakk brennevin. Dermed klarte de ikke å påvise en forskjell i utviklingen av munnhulekreft mellom øl eller brennevin. Ulempen med studien var at flere av deltakerne var forbrukere av flere enn én type alkoholholdig drikke (33).

I årene 1992-1997 ble det utført en kasus-kontroll-studie i Italia og Sveits hvor 749 pasienter med munnhule- og svelgkreft deltok (34). Her så de at det var en korrelasjon mellom økende risiko for å utvikle munnhule- eller svelgkreft og økende mengde drinker. Denne korrelasjonen ble likevel observert kun for drikkere av vin, og det ble ikke observert en slik korrelasjon for individer som drakk både vin, øl og brennevin. Denne studien bekrefter ikke funn fra andre studier som viser en dominerende rolle av øl og brennevin i induksjon av munnhule- og svelg neoplasmer. Denne diskrepansen kan forklares i forskjellig prevalens og inntaksnivå til forskjellige typer alkoholholdige drikker i disse populasjonene. Man kan altså konkludere at alle typer alkoholholdige drikker bidrar til å øke risiko for munnhule- og svelgkreft, og at det er etanol som bestemmer risikoen for disse krefttypene. Dermed viser det seg at det er den hyppigst konsumerte drikkevaren i hvert område som er en avgjørende faktor for disse tumorer; og ikke en spesiell drikkevare (34).

#### **4.4 Alkoholmetabolisme og effekter på munnslimhinnen**

Som avsnittet over viser, er det mange studier som finner en sammenheng mellom alkoholkonsum og risiko for munnhulekreft. For å forstå mekanismene som ligger bak, må vi vite hva som skjer i kroppen når vi drikker alkohol. Alkoholen kan øke risikoen for kreft gjennom nedbrytning/metabolisering av etanol, men også ha direkte effekter på munnslimhinnen som øker risikoen for å utvikle kreft. Vi skal først se på opptak og nedbrytning av alkohol i kroppen og hvordan det kan påvirke risiko for kreftutvikling.

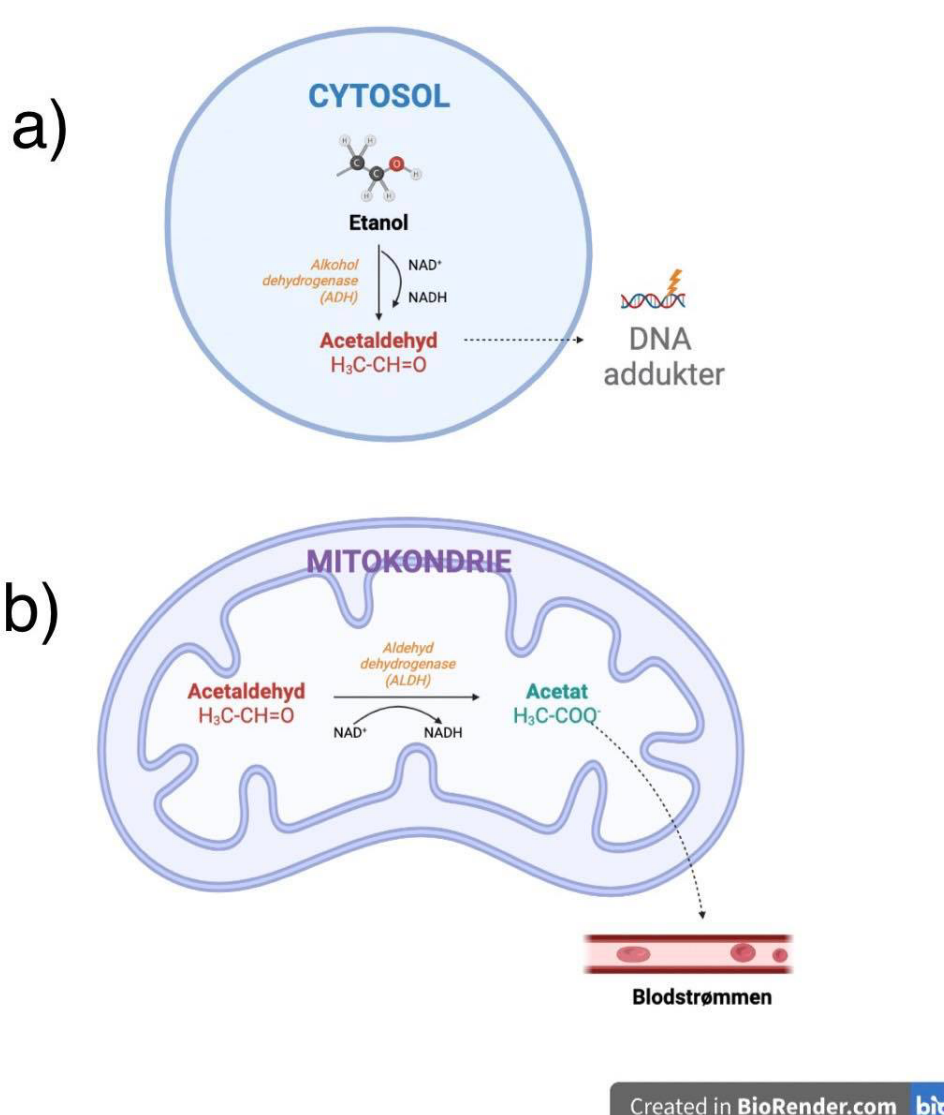
Ved inntak av alkohol er det ulike faktorer som påvirker både opptak og konsentrasjon av etanol i blodet (35). Etanol transporteres gjennom fordøyelsessystemet ned til magesekken, slik som alt annet vi inntar i form av mat eller væske, men etanol absorberes på ulike steder,

avhengig av om alkoholen blir konsumert med mat eller ikke. Ved inntak av etanol på en full mage vil mesteparten absorberes allerede i magesekken, mens på en tom mage skjer etanolabsorpsjonen hovedsakelig i tynntarmen (35, 36).

Etter at etanol har blitt tatt opp av kroppen og overført til blodbanen vil den derifra transporteres videre til leveren. Leveren er det organet i kroppen som metaboliserer ca. 90% av all etanolen som kroppen inntar, men metaboliseringen kan også foregå på andre steder i kroppen, som f.eks. mucosa i magesekken (37, 38). Metabolisering av etanol i mucosa kan eksempelvis skje rett etter inntak av alkohol, når konsentrasjonen av etanol i magesekken er veldig høy (38).

I leveren oksideres og omdannes etanol først til acetaldehyd. Den viktigste mekanismen for oksidering av etanol til acetaldehyd er gjennom en gruppe enzymer kalt alkohol dehydrogenaser (ADH) (35). Disse finnes i ulike varianter, kalt isoenzymer, noe som gjør at enzymene kan være aktive ved et bredt spekter av etanolkonsentrasjoner (35). Disse isoenzymene av ADH har forskjellige grader av affinitet til etanol, dvs. hvor raskt de oksiderer etanol videre til acetaldehyd (35). Metaboliseringen som katalyseres av ADH-enzymene er også avhengige av tilgangen på kofaktoren  $\text{NAD}^+$  som under oksideringen omdannes til  $\text{NADH}$  (39) (Figur 3, a).

I det andre steget av metaboliseringen oksideres acetaldehyd videre til acetat. Denne prosessen katalyseres av aldehyd dehydrogenase enzymene (ALDH), som i likhet med ADH-enzymene består av flere isoenzymer som også er avhengige av kofaktoren  $\text{NAD}^+$  ved metaboliseringen (37) (Figur 3, b). Sluttproduktet acetat vil senere transporteres videre med blodet til andre vev og omdannes til  $\text{H}_2\text{O}$  og  $\text{CO}_2$  (37).

**Figur 3***Alkoholmetabolismen i kroppen.*

Figuren viser metabolisme av etanol. I cytosol blir etanol omdannet til acetaldehyd ved hjelp av enzymer kalt alkohol dehydrogenaser (figur 3, a)). I mitokondriene blir acetaldehyd videre omdannet til acetat ved hjelp av enzymer kalt aldehyd dehydrogenaser (figur 3, b)). Figur lagd i BioRender, modifisert fra «Alcohol metabolism and oesophageal cancer: a systematic review of the evidence» (40).

## 4.5 Acetaldehyd som et karsinogen

Acetaldehyd er et mellomprodukt i metabolismen av etanol og sukkerarter, og forekommer dermed i spormengder i menneskeblod. Det finnes også i små mengder i alle alkoholholdige drikker, i plantejuice og brent kaffe (41). Gjennom inntak av alkohol, blir munnhulen derved eksponert for acetaldehyd – både via drikken i seg selv, og via de metabolske prosessene (42). Det har blitt påvist at alkoholikere og røykere har høyere og mer langvarige acetaldehyd-nivå i saliva enn ikke-drikkere (13).

Det finnes tilstrekkelig med bevis for å kunne konkludere med at acetaldehyd virker karsinogent hos dyr, men inadekvate bevis for å dokumentere det samme hos mennesker. Likevel konkluderer IARC i sin rapport at det er «mulig karsinogent for mennesker» (41). Selv om acetaldehyd i seg selv kun anses som «mulig karsinogent», ble det i 2009 konkludert av IARC at «acetaldehyd assosiert med inntak av alkoholholdige drikker er karsinogent for mennesker» (42). I en studie av kjemiske arbeidere eksponert for forskjellige aldehyder, ble det påvist en økt frekvens av svulster i bronkiene og i munnhulen (41).

### 4.5.1 Acetaldehyd og DNA-addukter

Acetaldehyd har en genotoksisk effekt pga. dets reaktivitet og produksjon av DNA-addukter (28, 43). DNA-addukter er stoffer som binder seg til DNA-baser og hindrer at DNA-et kan kopiere seg nøyaktig (Figur 3, a)). Disse adduktene gir opphav til mutasjoner og er ofte karsinogene (43, 44).

N<sup>2</sup>-ethylidenedeoxyguanosine (videre omtalt som N<sup>2</sup>-ethyl-dG) er den mest studerte DNA-addukten dannet av acetaldehyd. In vitro studier gjort på N<sup>2</sup>-ethyl-dG har ikke lyktes i å bevise dens mutagene rolle, men in vivo studier på pattedyrceller har vist at denne addukten er svakt mutagen (28). Det har blitt påvist at acetaldehyd forårsaker forandringer i DNA i form av genmutasjoner, søsterkromatid utvekslinger, mikrokjerner og aneuploidi i dyrkede pattedyrceller (28). En annen måte acetaldehyd kan fremme karsinogenesen på, er ved å hemme DNA-reparasjonsenzymene (45). DNA-addukter dannet fra acetaldehyd har også blitt funnet i hvite blodceller hos alkoholmisbrukere (41).

I 2016 ble det gjort en studie på 29 rhesusaper, hvor det ble det målt nivå av N2-ethyl-dG i deres munnhule-, spiserørs- og brystkjertelceller (43). Nivåene av N2-ethyl-dG addukter i disse tre slimhinnene ble sammenlignet mellom en gruppe individer som drakk ca. 2,3 g/kg alkohol daglig i ett år (noe som tilsvarer cirka ni enheter per dag), og en gruppe kontrollindivider som ikke drakk alkohol. Det ble konkludert med at nivåene av N2-ethyl-dG addukten var signifikant høyere i munnslimhinne-DNA-et hos gruppen som drakk alkohol. I spiserørs-DNA-et var nivået også høyere, men ikke statistisk signifikant, og i brystkjertel-DNA-et ble det ikke påvist en økning av N2-ethyl-dG. I denne studien undersøkte de også om det var en sammenheng mellom nivå av N2-ethyl-dG i DNA-et i munnslimhinnen og alkoholkonsum per dag. Selv om nivåene av N2-ethyl-dG økte i takt med økende alkoholinntak, var ikke denne korrelasjonen statistisk signifikant (43). Denne studien ble ikke gjort på mennesker, men man kan tenke seg at funnene er overførbare siden aper og mennesker er nært beslektet.

Resultater fra studiene ovenfor kan støtte hypotesen om at acetaldehyd fører til endringer i eller ødeleggelse av DNA-et i munnhulen, som igjen spiller en rolle i den alkohol-induserte karsinogene prosessen.

## 4.6 ADH og ALDH polymorfisme

Som tidligere nevnt spiller enzymer en viktig rolle i metabolismen av etanol i kroppen. Aktiviteten til ADH og ALDH-enzymene har en direkte innvirkning på mengden acetaldehyd som dannes, samt eksponeringstiden som kroppen blir utsatt for (46). ADH-enzymet tar hånd om omdannelsen av etanol til acetaldehyd og påvirker derfor mengden acetaldehyd som blir produsert, mens ALDH-enzymet påvirker mengden som blir fjernet og omdannet til acetat (47). Av både ADH- og ALDH-enzymene finnes det isozymer som er mer «effektive» og mer «ineffektive» når det gjelder katalysering av substrater. Ulike kombinasjoner av ADH- og ALDH-enzymene vil derfor påvirke acetaldehyd-konsentrasjonen. I teorien ville derfor en kombinasjon av et «effektivt» ADH-enzym og et «ineffektivt» ALDH-enzym kunne gi en økt eksponering av acetaldehyd i kroppen. For å forstå hvordan kombinasjoner av ulike ADH og ALDH-enzymene påvirker acetaldehyd-konsentrasjonen i kroppen til ulike individer, må man først forstå de forskjellige kinetiske egenskapene til allelene av disse enzymer.



### 4.6.1 Alkohol dehydrogenase (ADH)

Det første trinnet i alkoholmetabolismen, katalyseres av ADH-enzymet som det finnes sju varianter/isoenzymer av. Isoenzymene katalyserer samme prosess, men med variasjon i omsetningshastighet og sted i kroppen hvor de er mest aktive (46, 48). I leveren finner man bl.a. enzymene ADH1A, ADH1B, ADH1C og ADH4, som er spesielt viktige fordi de står for den største delen av etanol-omsetningen som skjer i kroppen (46, 49). Genene som koder for enzymene ADH1B og ADH1C, er påvist å kunne ha polymorfisme, og har derfor vært av særlig interesse i studier av alkoholisme og alkoholrelaterte sykdommer som hode- og halskreft (47, 50).

Av ADH1B-genet har man funnet 3 forskjellige alleler og som er navngitt ADH1B\*1, ADH1B\*2 og ADH1B\*3 (50). I eldre artikler blir dette genet ofte omtalt som ADH2, mens i nyere publikasjoner brukes betegnelsen ADH1B (51). Det er derfor viktig å notere at begge betegnelsene blir brukt om samme gen, men avhengig av artiklens publiseringsår og når studiene har blitt utført vil betegnelsen variere. I denne masteroppgaven benyttes den offisielle betegnelsen ADH1B.

Det har blitt gjort flere studier på ADH1B-enzymet, både når det kommer til egenskaper og påvirkningen dette enzymet har på kroppen (47, 50, 52). I en studie gjort av Shih-Jiun og medarbeider i 1984, ble det påvist at ved nøytral pH hadde ADH1B\*2-allelet ca. 40 ganger høyere oksideringshastighet av etanol, sammenlignet med ADH1B\*1-allelet (53). Likeså har ADH1B\*3-allelet ca. 30 ganger høyere oksideringshastighet sammenlignet med ADH1B\*1-allelet (37). Dette betyr at individer med ADH1B\*2 og ADH1B\*3 raskere omdanner etanol til acetaldehyd, enn hva individer med ADH1B\*1 gjør. Dette vil kunne ha en påvirkning på både konsentrasjon og eksponeringstid av acetaldehyd som ulike individer utsettes for som resultat av ulike allelvarianter av ADH1B.

I artikkelen «*Genetic Polymorphism of Human Liver Alcohol and Aldehyde Dehydrogenases, and their Relationship to Alcohol Metabolism and Alcoholism*» ble det fra forskjellige studier sammenfattet en tabell med prevalensen av de ulike ADH-allelene i ulike befolkningsgrupper (54). I tabellen kan man se at ADH1B\*1-allelet (dvs. det ADH1B-allelet med den laveste oksideringshastigheten) er det ADH1B-allelet som er vanligst blant både den hvite og svarte befolkningen i Amerika, men også blant den hvite befolkningsgruppen i Europa. Blant japanerne kan man se en mye lavere prevalens av ADH1B\*1, mens ADH1B\*2-allelet (også

kalt «*fast ADH1B*») er det vanligste allelet blant denne befolkningsgruppen (39, 47, 54). I den samme tabellen ser man også at ADH1B\*3 allelet er det ADH-allelet som har lavest prevalens hos alle befolkningsgrupper, men som i litt større grad kan ses blant den svarte befolkningen i Amerika.

De to allelene man har funnet av ADH1C-genet, som også spiller viktig rolle i metabolismen av etanol, har man navngitt ADH1C\*1 og ADH1C\*2 (47). I studier gjort av Bosron og medarbeider (1983) har det blitt påvist at ADH1C\*1-allelet har ca. 2.5 ganger raskere metabolismeshastighet av etanol enn ADH1C\*2-allelet har (ved nøytral pH-verdi) (55). Den kinetiske forskjellen mellom disse to allelene til ADH1C-genet er mye mindre enn for allelene til ADH1B, og man antar derfor at disse påvirker etanolmetabolismen i mindre grad enn polymorfismer i ADH1B-genet (39).

#### **4.6.2 Aldehyd dehydrogenase (ALDH)**

Den andre delen av etanolmetabolismen, der acetaldehyd blir omdannet til acetat, katalyseres av ALDH-enzymene. I likhet med ADH-enzymene, finnes det også flere isoenzymer av ALDH-enzymene (37). De ALDH-isoenzymene som man tenker har størst betydning for eliminering av acetaldehyd, har fått betegnelsen ALDH1 og ALDH2, og av disse to er det ALDH2-varianten som står for mesteparten av oksidering av acetaldehyd som skjer i kroppen (35, 47, 56). Det har blitt gjort flere studier hvor man har undersøkt sammenhengen mellom ALDH2-alleler og alkohol-relaterte kreftformer som f.eks. oropharyngeal kreft (51, 56, 57). Derfor vil vi først og fremst fokusere på ALDH2-enzymet og dets allelvarianter.

**Tabell 1**

*Betegnelser og varianter til de humane ALDH2-isoenzymene.*

Humant ALDH enzym	Alleler	Variant	Aktivitet
<b>ALDH2</b>	ALDH2*1	Normal	Aktiv
	ALDH2*2	Mutant	Inaktiv
Dominant allel			

*Data innhentet fra (39, 58).*

ALDH2-enzymene er mitokondrielle enzymer som man har påvist å ha to ulike allelvarianter av, og som fått betegnelsene ALDH2\*1 og ALDH2\*2 (tabell 1) (57). ALDH2\*1-allelet regnes som den aktive varianten, mens ALDH2\*2 regnes som den inaktive varianten (57). Et individ med redusert ALDH-aktivitet, antas å ha større risiko for mutasjoner siden man får en høyere og mer langvarig påvirkning av acetaldehyd, siden omdanningen av acetaldehyd til acetat går langsommere (57). Det er funnet at ALDH\*2 er en dominant autosomal allelvariant, noe som betyr at både homo- og heterozygote for varianten får en defekt ALDH-aktivitet (58).

#### **4.6.3 ADH og ALDH polymorfisme og kreftrisiko**

I studier der man har undersøkt ADH og ALDH polymorfismens sammenheng med alkoholrelaterte kreftformer, har man spesielt sett på de ADH-enzymene som raskest oksiderer etanol videre til acetaldehyd (f.eks. ADH1B\*2-allelet) og de ALDH-enzymene med defekt eller nedsatt metabolisering av acetaldehyd videre til acetat (f.eks. ALDH2\*2-allelet). I studier har man bl.a. undersøkt hvorvidt det finnes en sammenheng mellom alkoholrelaterte kreftformer og de individer som man tenker at blir utsatt for en større mengde og en lengre eksponeringstid av acetaldehyd, grunnet disse individers genotype av ADH- og ALDH-enzymene (47).

Som tidligere nevnt kan acetaldehyd fungere som et karsinogen som under metaboliseringen av ALDH-enzymene blir detoksifisert. Man finner en høyere andel av individer med et inaktivt ALDH-enzym i Øst-Asia sammenlignet med ikke-asiatiske etniske grupper (59). De som er heterozygote for den inaktive ALDH-varianten har bare 10% enzymaktivitet, noe som gjør at de akkumulerer acetaldehyd, og det er funnet at de også har høyere risiko for å utvikle spiserørs-, hode- og halskreft sammenlignet med individer med funksjonelle enzymer (42).

Også andre studier har vist at individer som akkumulerer acetaldehyd grunnet polymorfisme eller mutasjon i genene som er ansvarlige for acetaldehyd-akkumulering og detoksifikasjon, har høyere risiko for å utvikle kreft (51, 56). Det har også blitt observert høyere acetaldehydnivå i saliva produsert av mikroorganismer fra alkohol hos alkoholikere (60).

I en studie som ble utført av Yokoyama og medarbeider (1998), undersøkte man om det var assosiasjoner mellom varianter av ALDH2-genet og alkoholrelaterte kreftformer blant mannlige alkoholikere i Japan. I studien deltok 237 menn som var diagnostisert med kreft, hvorav 34 hadde kreft i munn, svelg eller strupe. Av disse 34, ble 16 diagnostisert med kreft lokalisert i munn eller svelg. I studien hadde man også en kontrollgruppe som bestod av 487 individer uten en kreftdiagnose. Alle deltakerne som deltok i denne undersøkelsen var alkoholikere med en alder på 40 år eller mer (56). Frekvensen av den heterozygote ALDH2\*1/ALDH2\*2 genotypen (med nedsatt aktivitet) ble påvist å være 11.6% blant hele studiepopulasjonen og 9.0% blant kontrollgruppen uten kreft. Når man sammenlignet frekvensen i kontroll og casegruppen, kunne man se en signifikant økning av denne genotypen blant de som hadde kreft lokalisert i munn/svelg (50%), spiserør (52,9%) samt i magesekken (22,4%) og tykktarmen (21,7%). Det ble også sett at frekvensen var 78,6% blant de deltakere som hadde kreft i både spiserør, i tillegg til munn/svelg og/eller magesekk. Svakheten med studien var at man ikke kunne forklare sammenhengen mellom dose-respons (alkoholforbruk og kreft), siden alle deltakere var alkoholiker med et høyt alkoholforbruk. Blant studiens deltakere fantes også røykere både i case- og kontrollgruppen, som i tillegg kan ha påvirket resultatene (56).

I en annen studie utført av Tsai og medarbeider (47) undersøkte man hvorvidt det foreligger en assosiasjon mellom risiko for hode-hals kreft og alkoholforbruk, oral hygiene, samt ADH1B- og ALDH2-genotypene. Hypotesen for studien var at individer med en rask oksidering av etanol til acetaldehyd i kombinasjon med en langsom oksidering av acetaldehyd videre til acetat ville ha en større risiko for å få hode-hals kreft, mens individer med både en

rask etanoloksidering og en rask acetaldehydoksidering ville ha den laveste risikoen.

Mikrobiell oksidering av etanol i munnhulen ble også undersøkt gjennom å se på oral hygiene til deltakerne. Hypotesen her var at det ville være en økt risiko også for hode-hals kreft blant de individene som i tillegg til dårligere oral hygiene, også hadde en nedsatt ADH-aktivitet, fordi man da ville få mikrobiell oksidering av etanol i munnhulen (47).

I studien nevnt ovenfor deltok 436 pasienter som var diagnostisert med hode-hals kreft.

Studien hadde også en kontrollgruppe som bestod av 514 pasienter som før studien hadde gjennomgått kirurgisk behandling som ikke var relatert til kreft. I studien ble deltakerne delt inn i følgende kategorier basert på alkoholbruk; (1) de som aldri eller sjelden konsumerte alkohol (< 1 gang/uke), (2) de som tidligere hadde konsumert alkohol regelmessig (> 1 gang /uke) og (3) de som ved undersøkelsestidspunktet konsumerte alkohol regelmessig.

Deltakerne ble også vurdert etter en skala på hvor god eller dårlig deres orale hygiene var (47).

Resultatet fra studien viste at individer som regelmessig konsumerte alkohol hadde en økt risiko for å få hode-hals kreft sammenlignet med de som aldri eller mer sjeldent konsumerte alkohol. Studien viste også at individer med rask etanolmetabolisering (aktivt ADH1B) og en langsom acetaldehydmetabolisering (nedsatt ALDH-aktivitet) hadde økt risiko for hode-hals kreft, mens individer med rask etanolmetabolisering og rask acetaldehydmetabolisering (aktivt ALDH) ikke hadde økt kreftrisiko. Når man tok i betraktning deltakernes orale hygiene, kunne man også se at det var en økt risiko for hode-hals kreft blant den gruppen med regelmessig alkoholforbruk og dårlig oral hygiene, men spesielt blant dem med den dårligste orale hygien i kombinasjon med en nedsatt ADH1B-aktivitet. Studien viste altså at både individer med en rask ADH1B-aktivitet, men også en nedsatt ADH1B-aktivitet kunne ha økt risiko for hode-hals kreft i kombinasjon med en annen faktor. Resultatet fra denne studien indikerer at en god oral hygiene kan være et forebyggende tiltak for utviklingen av hode-hals kreft blant de individene som har nedsatt ADH1B-aktivitet, dvs. nedsatt metabolisering av alkohol (47).

#### 4.6.4 Mikrober i munnhulen som produserer acetaldehyd

I tillegg til de momentene som allerede har blitt presentert, er det en annen viktig faktor som er sentral når man vurderer mengden acetaldehyd i munnhulen, nemlig mikroorganismer som er til stede i munnhulen. Den vanligste typen bakterier i munnhulen er streptokokker, og flere av disse har potensiale til å produsere acetaldehyd fra etanol gjennom deres metabolisme. Det har også blitt observert aktivitet av alkohol dehydrogenase i orale streptokokker (45).

Bakterier til stede i den vanlige bakteriefloraen i munnen, slik som *Streptococcus salivarius* og *Neisseria*, bidrar vesentlig til produksjonen og akkumuleringa av acetaldehyd fra oksidasjonsprosessen til etanol (43). I tillegg har det blitt demonstrert at dårlig dental status resulterer i en økt acetaldehyd-produksjon i saliva fra alkohol. De høye acetaldehydnivåene kommer av at mikroorganismer omdanner etanol til acetaldehyd. Dette kan gi pre-neoplastiske forandringer i øvre del av fordøyelseskanalen (13).

#### 4.7 Direkte effekter av alkohol på munnslimhinnen

I tillegg til å kunne gi mulige karsinogene effekter gjennom omsetning av etanol, kan alkoholholdige drikker også påvirke kreftrisiko gjennom direkte påvirkning av munnslimhinnen når vi inntar alkoholholdig drikke.

##### 4.7.1 Oppbyggingen av oral mukosa

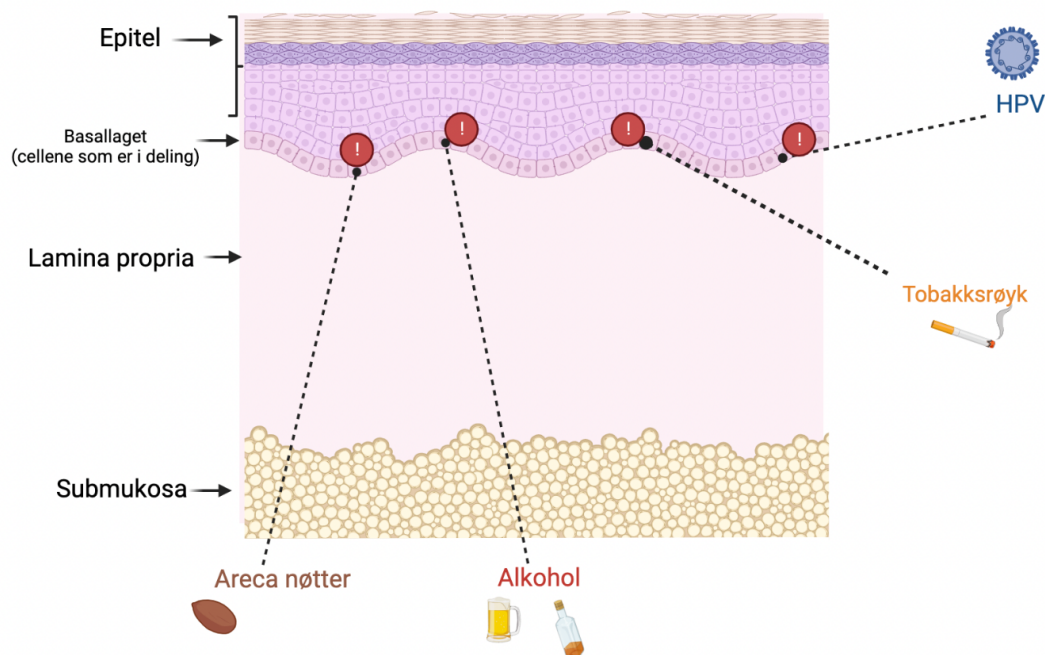
Slimhinnen i munnhulen kalles også oral mukosa. Oral mukosa har mange viktige funksjoner – blant annet å fungere som en barriere for fysiske og kjemiske irritanter og patogener, og hindre deres passasje inn i kroppen. Munnslimhinnen beskytter også mot mekanisk belastning i form av abrasjon og strekk.

Histologisk består oral mukosa av to hoveddeler: overflateepitel og bindevev som er skilt av en basalmembran (61). Epitelet man finner i munnhulen er et flerlaget plateepitel, som har varierende oppbygging på ulike lokasjoner i munnhulen (61). I de områdene som er mest utsatt for friksjon, gane, gingiva og tungerygg, er epitelet keratinisert mens det ellers i munnen vanligvis er ikke-keratinisert (61). Det dypeste laget av det flerlagede plateepitelet

kalles basallaget, og det er her celledelingen skjer (61). Et karsinogen må nå ned til disse cellene for å kunne gi mutasjoner som kan gi opphav til kreft (Figur 4).

#### **Figur 4**

*Oralt epitel og karsinogener.*



Figuren viser en skjematisk tegning av oralt epitel med eksempler på karsinogener (areca nøtter, alkohol, tobakksrøyk og HPV virus) som kan føre til utvikling av munnhulekreft gjennom påvirkning av cellene i basallaget. Figur lagd i BioRender.

#### **4.7.2 Hvordan kan alkohol påvirke slimhinnen?**

Det er funnet at permeabiliteten til humant tungevev økte etter topikal eksponering med 15% alkohol, sammenlignet med ubehandlet vev. I studien undersøkte de permeabiliteten av tritert vann ( $T_2O$ ). I tillegg økte permeabiliteten ytterligere etter behandling med 40% alkohol (62). Studien viste også at alkoholeksponering vil øke permeabiliteten for proteinet albumin. Dette kan tyde på at også andre større molekyler/karsinogener slipper enklere gjennom og kan nå

celler i basallaget. Dette kan medvirke til den synergistiske effekten av alkohol og tobakk, ved at alkohol gjør slimhinnen mer mottakelig for karsinogener til stede i tobakk (Figur 4).

Alkohol i konsentrasjoner fra 25% og høyere, har vist å medføre en signifikant økning i permeabiliteten for karsinogenet N-nitrosornicotine (NNN) i munnslimhinnen (63). Ved 15% alkohol var likevel lipidinnholdet i cellemembranene konstant, noe som kan indikere at molekylær rearrangering er en mer sannsynlig årsak til økt permeabilitet.

Permeabiliteten til oral mukosa blir påvirket av epitelets tykkelse, grad av keratinisering og lipidinnhold. Alkoholinntak har vist seg å kunne medføre både epitelial hyperplasi, hyperkeratinisering og atrofi (64, 65). Hyperplasi er definert som en unormal økning av antall celler, og er beskrevet som et av de første stegene i karsinogenesen, selv om hyperplasi ikke i seg selv regnes som forstadium til kreft. Det er nærliggende å tenke at en hyperplasi vil kunne ha en positiv og beskyttende effekt på slimhinnen, men en studie viste at kinnslimhinne med hyperplasi hadde høyere grad av permeabilitet for N-nitrosornicotine (NNN) enn normal kinnslimhinne (66).

Fosfolipidmembranen i celler, som fungerer som en barriere mellom cellen og miljøet rundt, blir trolig påvirket av alkohol. En studie fant at alkohol kan ha en direkte effekt på lipidstrukturene i cellemembranen, ved at man både så en betydelig forandring i strukturen og tykkelsen etter eksponering for alkohol (67). Ved at lipidmembranen i cellene får en endret struktur, kan dens fysiske forsvar bli redusert og dermed gjøre cellen mer mottakelig (permeabel) for skadelige substanser.

Det har også blitt foreslått at økt permeabilitet etter inntak av alkohol kan være forårsaket av systemiske effekter på levermetabolismen. Dette gjelder særlig for keratinisert slimhinne, som trenger linolsyre (linoleic acid) for å danne lipidbarrieren. Oljesyre (oleic acid) er en fettsyre som har blitt vist å syntetiseres i leveren til rotter som inntar alkohol. En hypotese er at fettsyrer som oljesyre kan «konkurrere» med linolsyre om å inngå i lipidbarrieren, noe som kan gi en høyere permeabilitet grunnet forandret struktur av lipidbarrieren (68).

Keratinocytter er den vanligste celletypen i oralt epitel. Dersom keratinocytter eksponeres for alkoholkonsentrasjoner på > 20% i 30 sekunder, har det vist seg at man ser cytotoksiske effekter på cellen (69). Cytotoksiske effekter skader celler og kan korte ned deres levetid. Celleskade- og død vil promotere celledeling i dypere vevslag. Hyppig alkoholforbruk kan på



denne måten indusere en hyppigere celledeling, noe som øker risikoen for mutasjoner, og dermed øker risikoen for kreftutvikling.

## 5. Diskusjon

### 5.1 Svakheter med denne masteroppgaven

Vi har ikke utført systematiske litteratursøk i oppgaven vår fordi dette er en narrativ oversiktsartikkel, og dermed er det stor sannsynlighet for at vi ikke har fått med alle relevante studier. Vi har kun brukt databasene Oria og PubMed, og ofte måtte studier bli valgt bort grunnet manglende tilgang til studier i fulltekst, eller fordi de var skrevet på et annet språk enn norsk eller engelsk. Det har også vært utfordrende å finne frem til originalartikler. Oftest fant vi oversiktsartikler først, for så å prøve å finne originalartikler som disse oversiktsartiklene baserte seg på. Mange av disse originalartiklene var skrevet for over 30 år siden og dermed er det lite ny informasjon på dette feltet.

På vårt utdanningsnivå er det også vanskelig å vurdere den vitenskapelige kvaliteten på artiklene som vi baserer oppgaven vår på, selv om vi har vært opptatt av å bruke fagfelleverderte artikler når vi utførte søkene i Oria og PubMed.

Det er også svakheter i studiene som har blitt gjort på dette temaet, som er vanskelig å unngå. Alkoholkonsum er som regel selvrapporert, og ofte underrapporterer mange forbruket sitt siden det i en del miljøer og land kan være stigma knyttet til et høyt alkoholkonsum, kanskje særlig blant kvinner. Data på reelt inntak er derfor ofte beheftet med mye usikkerhet. I tillegg er det vanskelig å finne gode kontrollgrupper i studier gjort på mennesker, og man kan ikke utelukke en synergistisk effekt av andre karsinogene midler eller inntak av alkohol fra forskjellige kilder.

En del studier som vi baserer oppgaven vår på, er gjort kun på dyr og disse resultatene kan selvfølgelig heller ikke overføres til mennesker med full sikkerhet.

## 6. Konklusjon og klinisk overførbarhet

For å sammenfatte de poengene og funnene som har blitt presentert i denne masteroppgaven, kan vi konkludere med at konsumering av alkohol kan anses som en risikofaktor for utviklingen av munnhulekreft. Vi kan ikke fastslå en tydelig karsinogen mekanisme som kan understøttes av litteraturen og forskningen, men det er flere sannsynlige årsakssammenhenger, og sammenhengen ser ut til å være kompleks. Acetaldehyd som dannes ved omsetning av etanol i kroppen kan trolig virke som et karsinogen. Dette støttes blant annet av studier som viser økt kreftforekomst hos personer med genetiske varianter av ADH- og ALDH enzymene som medfører økt eksponering for acetaldehyd. I tillegg vil andre mekanismer som medfører akkumulering av acetaldehyd, som endret mikroflora i munnhulen kunne bidra til å øke risikoen for kreftutvikling. Videre har man funnet morfologiske endringer og økt permeabilitet i munnslimhinnen etter alkoholinntak. Dette kan øke eksponeringen av andre karsinogene stoffer i epitelets basalcellelag – noe som kan bidra til å forklare den synergistiske effekten av alkohol og tobakksrøyk på risiko for munnhulekreft.

Studier som har undersøkt sammenheng mellom alkoholkonsum, type alkoholholdig drikke og risiko for munnhulekreft, har vist forskjellige resultater. Noen studier har vist at det er mengden alkohol som er assosiert med økt kreftrisiko, men kreftrisikoen kan ikke tilskrives én spesifikk type alkohol. I andre europeiske land har myndighetene definert en grenseverdi for risikabelt inntak av alkohol, men en slik grense finnes ikke i Norge. I Australia har de gått ut med en nasjonal anbefaling om at voksne ikke bør drikke mer enn ti standard-enheter ukentlig, og ikke mer enn fire standard-enheter daglig (70). Slike grenser er også fastsatt for land som Sverige, Sveits og Italia. At en slik anbefaling ikke er gitt i Norge, kan ha sammenheng med at man tenker at det ikke finnes en tydelig nedre grense, da det er vanskelig å fastslå hvor grensen går når man vurderer risiko. Likevel tror vi en slags «anbefalt grense» kunne vært hjelpsomt for helsearbeidere i samtaler med pasienter.

I vår daglige kliniske praksis, er det etter vår erfaring en slags konsensus rundt anbefaling av snus- og røykeslutt, men vi opplever at samtaler rundt alkoholbruk er mer tabubelagt, og at det ikke nødvendigvis inngår som samtaleemne i pasientmøter, slik som snus og tobakk gjør. Vi ønsker at denne masteroppgaven kan medvirke til en tydeliggjøring av alkohols påvirkning på munnhulen, og forhåpentligvis belyse temaet slik at informasjonen om den karsinogene effekten til alkohol kan nå ut til flere.

## 7. Referanser

1. Bachs L, Jensen ALB. Alkohol - rusmiddel 2022 [Internet] [updated 06.05.2022; cited 09.01.2023]. Available from: [https://sml.snl.no/alkohol\\_-\\_rusmiddel](https://sml.snl.no/alkohol_-_rusmiddel).
2. SSB. Alkoholomsetning 2022 [Internet] [updated 07.12.2022; cited 09.01.2023]. Available from: <https://www.ssb.no/varehandel-og-tjenesteyting/varehandel/statistikk/alkoholomsetning>.
3. Bye EK, Rossow IM. Alkoholbruk i den voksne befolkningen [Internet]. 2018 [updated 20.12.2022; cited 05.01.2023]. Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/alkoholinorge/omsetning-og-bruk/alkoholbruk-i-den-voksne-befolkningen/?term=&h=1>.
4. WHO. Alcohol 2022 [Internet] [updated 09.05.2022; cited 09.01.2023]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>.
5. Poznyak V. Global strategy to reduce the harmful use of alcohol [Guideline]. WHO; 2010 [updated 31.05.2010; cited 05.01.2023]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241599931>.
6. Ritchie H, Roser M. Alcohol consumption [Internet]. OurWorldInData.org; 2018 [updated January 2022; cited 09.01.2023]. Available from: <https://ourworldindata.org/alcohol-consumption>.
7. Holmes AJ, Anderson K. Convergence in national alcohol consumption patterns: New global indicators [Internet]. 2017 [updated January 2022; cited 09.01.2023]. Available from: <https://ourworldindata.org/alcohol-consumption>.
8. NHI.NO. Munnhulekreft [Internet]. 2021 [updated 04.05.2021; cited 05.01.2023]. Available from: <https://nhi.no/sykdommer/kreft/ore-nese-hals-kreft/munnhulekreft/>.
9. Munn- og halskreftforeningen. Munnhulekreft [Internet]. [updated 2022; cited 05.01.2023]. [Available from: <https://www.munnoghalskreft.no/hva-er-munn-og-halskreft/munnhulekreft/>].
10. Klepp O, Hofslie E. Munnhulekreft [Internet]. Store medisinske leksikon. [updated 06.05.2021; cited 05.01.2023]. Available from: <https://sml.snl.no/munnhulekreft>.
11. Larsen IK. Cancer in Norway 2021 [Internet]. Oslo: Kreftregisteret; 2022 [updated 2022; cited 05.01.2023]. Available from: [https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2021/cin\\_report.pdf](https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2021/cin_report.pdf).
12. Bjerkli I-H, Jetlund O, Karevold G, Karlsdóttir Á, Jaatun E, Uhlin-Hansen L, et al. Characteristics and prognosis of primary treatment-naïve oral cavity squamous cell carcinoma in Norway, a descriptive retrospective study. PloS one. 2020;15(1):e0227738-e.

13. Homann N, Tillonen J, Rintamäki H, Salaspuro M, Lindqvist C, Meurman JH. Poor dental status increases acetaldehyde production from ethanol in saliva: a possible link to increased oral cancer risk among heavy drinkers. *Oral Oncol.* 2001;37(2):153-8.
14. Helsedirektoratet. Seneffekter etter kreftbehandling [Internet]. 2020 [updated 21.04.2020; cited 05.01.2023]. Available from: [https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/seneffekter-etter-kreftbehandling/Seneffekter%20etter%20kreftbehandling.pdf/\\_attachment/inline/3d984c2a-7926-4d1a-a5f0-06d48fe7c95f:f3e498d059734ff34b013c1c206877e488e95600/Seneffekter%20etter%20kreftbehandling.pdf](https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/seneffekter-etter-kreftbehandling/Seneffekter%20etter%20kreftbehandling.pdf/_attachment/inline/3d984c2a-7926-4d1a-a5f0-06d48fe7c95f:f3e498d059734ff34b013c1c206877e488e95600/Seneffekter%20etter%20kreftbehandling.pdf).
15. Kreft i munnhule [Internet]. Kreflex.no; 2023. [updated 2023; cited 05.01.2023]. Available from: <https://kreflex.no/Hodehals%20Munnhule>.
16. Andreassen R, Jönsson B, Hadler-Olsen E. Oral health related quality of life in long-term survivors of head and neck cancer compared to a general population from the seventh Tromsø study. *BMC Oral Health.* 2022;22(1):100-.
17. Munn- og halskreftforeningen. Etter behandling [Internet]. [updated 2022; cited 05.01.2023]. [Available from: <https://www.munnoghalskreft.no/hva-er-munn-og-halskreft/etter-behandling/>].
18. Andreassen R, Hadler-Olsen E. Eating and speech problems in oral and pharyngeal cancer survivors – Associations with treatment-related side-effects and time since diagnosis. *Special care in dentistry.* 2022.
19. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2008;45(4):309-16.
20. Warnakulasuriya S, Greenspan JS. *Textbook of Oral Cancer : Prevention, Diagnosis and Management.* Cham: Springer International Publishing : Imprint: Springer; 2020.
21. Moore SR, Johnson NW, Pierce AM, Wilson DF. The epidemiology of mouth cancer: a review of global incidence. *Oral Dis.* 2000;6(2):65-74.
22. Ramadas K, Lucas E, Thomas G, Mathew B, Balan A, Thara S, Sankaranarayanan R. A digital manual for the early diagnosis of oral neoplasia [Internet]. 2023 [updated 2023; cited 05.03.2023]. Available from: [https://screening.iarc.fr/atlasoral\\_list.php?cat=B2&lang=1](https://screening.iarc.fr/atlasoral_list.php?cat=B2&lang=1)
23. Johnson DE, Burtneis B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma (Primer). *Nature reviews Disease primers.* 2020;6(1):92.

24. Helsedirektoratet. Risikogrupper [Internet]. Oslo: Helsedirektoratet; 2015 [updated 16.04.2015; cited 25.01.2023]. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/nasjonale-forlop/hode-halskreft/inngang-til-pakkeforlop-for-hode-halskreft/risikogruppe>.
25. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100(1):57.
26. Klepp O. Karsinogen [Internet]. Store medisinske leksikon; 2022 [updated 2022; cited 13.09.2022]. Available from: <https://sml.snl.no/karsinogen>
27. The Preamble to the IARC Monographs. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304358/>.
28. Balbo S, Brooks PJ. Implications of Acetaldehyde-Derived DNA Adducts for Understanding Alcohol-Related Carcinogenesis. *Biological Basis of Alcohol-Induced Cancer*. 2014;815:71-88.
29. Castellsagué X, Quintana MJ, Martínez MC, Nieto A, Sánchez MJ, Juan A, et al. The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. *Int J Cancer*. 2004;108(5):741-9.
30. Merletti F, Boffetta P, Ciccone G, Mashberg A, Terracini B. ROLE OF TOBACCO AND ALCOHOLIC BEVERAGES IN THE ETIOLOGY OF CANCER OF THE ORAL CAVITY OROPHARYNX IN TORINO, ITALY. *Cancer Res*. 1989;49(17):4919-24.
31. Petti S, Scully C. Oral cancer: The association between nation-based alcohol-drinking profiles and oral cancer mortality. *Oral Oncol*. 2005;41(8):828-34.
32. Ogden GR, Wight AJ. Aetiology of oral cancer: alcohol. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1998;36(4):247-51.
33. Kabat GC, Wynder EL. Type of alcoholic beverage and oral cancer. *International journal of cancer*. 1989;43:190-4.
34. Altieri A, Bosetti C, Gallus S, Franceschi S, Dal Maso L, Talamini R, et al. Wine, beer and spirits and risk of oral and pharyngeal cancer: a case-control study from Italy and Switzerland. *Oral Oncol*. 2004;40(9):904-9.
35. Bosron W, Ehrig T, Li T-K, editors. Genetic factors in alcohol metabolism and alcoholism. *Seminars in liver disease*; 1993: © 1993 by Thieme Medical Publishers, Inc.
36. Cortot A, Jobin G, Ducrot F, Aymes C, Giraudeau V, Modigliani R. Gastric emptying and gastrointestinal absorption of alcohol ingested with a meal. *Dig Dis Sci*. 1986;31(4):343-8.
37. Bosron WF, Lumeng L, Li T-K. Genetic polymorphism of enzymes of alcohol metabolism and susceptibility to alcoholic liver disease. *Mol Aspects Med*. 1988;10(2):147-58.

38. Crabb DW, Bosron WF, Li TK. Ethanol metabolism. *Pharmacol Ther.* 1987;34(1):59-73.
39. Thomasson HR, Crabb DW, Edenberg HJ, Li TK. ALCOHOL AND ALDEHYDE DEHYDROGENASE POLYMORPHISMS AND ALCOHOLISM. *Behav Genet.* 1993;23(2):131-6.
40. Matejic M, Gunter MJ, Ferrari P. Alcohol metabolism and oesophageal cancer: a systematic review of the evidence. *Carcinogenesis.* 2017;38(9):859-72.
41. World Health Organization, International Agency for Research on cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. 1999;71.
42. Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglianò V. A review of human carcinogens—Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *The Lancet Oncology.* 2009;10(11):1033-4.
43. Balbo S, Juanes RC, Khariwala S, Baker EJ, Daunais JB, Grant KA. Increased levels of the acetaldehyde-derived DNA adduct N 2-ethyldeoxyguanosine in oral mucosa DNA from Rhesus monkeys exposed to alcohol. *Mutagenesis.* 2016;31(5):553-8.
44. Børresen-Dale A-L. DNA-addukter [Internet]. Store medisinske leksikon. [updated 31.07.2019; cited 06.01.2023]. Available from: <https://sml.snl.no/DNA-addukter>.
45. Tao L, Pavlova SI, Gasparovich SR, Jin L, Schwartz J. Alcohol Metabolism by Oral Streptococci and Interaction with Human Papillomavirus Leads to Malignant Transformation of Oral Keratinocytes. *Biological Basis of Alcohol-Induced Cancer.* 2014;815:239-64.
46. Zakhari S, Vasiliou V, Guo QM. Alcohol and Cancer. New York, NY: Springer New York : Imprint: Springer; 2011.
47. Tsai ST, Wong TY, Ou CY, Fang SY, Chen KC, Hsiao JR, et al. The interplay between alcohol consumption, oral hygiene, ALDH2 and ADH1B in the risk of head and neck cancer. *Int J Cancer.* 2014;135(10):2424-36.
48. Peters ES, McClean MD, Liu M, Eisen EA, Mueller N, Kelsey KT. The ADH1C Polymorphism Modifies the Risk of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Associated with Alcohol and Tobacco Use. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(2):476-82.
49. Hurley TD, Edenberg HJ, Li TK. Pharmacogenomics of Alcoholism. Weinheim, FRG: Weinheim, FRG: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2002. p. 417-41.

50. Ehlers CL, Liang T, Gizer IR. ADH and ALDH Polymorphisms and Alcohol Dependence in Mexican and Native Americans. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2012;38(5):389-94.
51. Asakage T, Yokoyama A, Haneda T, Yamazaki M, Muto M, Yokoyama T, et al. Genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenases, and drinking, smoking and diet in Japanese men with oral and pharyngeal squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis*. 2007;28(4):865-74.
52. Weng H, Weng Z, Lu Y, Nakayama K, Morimoto K. Effects of alcohol-drinking behaviour and ADH1B and ALDH2 polymorphisms on basal DNA damage in human mononuclear cells as determined by the comet assay. *Mutation research Genetic toxicology and environmental mutagenesis*. 2010;701(2):132-6.
53. Shih-Jiun YIN, Bosron WF, Magnes LJ, Ting-Kai LI. Human liver alcohol dehydrogenase: purification and kinetic characterization of the  $\beta_2\beta_2$ ,  $\beta_2\beta_1$ ,  $\alpha\beta_2$ , and  $\beta_2\gamma_1$  oriental isoenzymes. *Biochemistry (Easton)*. 1984;23(24):5847-53.
54. Bosron WF, Li TK. Genetic polymorphism of human liver alcohol and aldehyde dehydrogenases, and their relationship to alcohol metabolism and alcoholism. *Hepatology*. 1986;6(3):502-10.
55. Bosron WF, Magnes LJ, Li TK. Kinetic and electrophoretic properties of native and recombined isoenzymes of human liver alcohol dehydrogenase. *Biochemistry*. 1983;22(8):1852-7.
56. Yokoyama A, Muramatsu T, Ishii H, Ohmori T, Yokoyama T, Okuyama K, et al. Alcohol-related cancers and aldehyde dehydrogenase-2 in Japanese alcoholics. *Carcinogenesis*. 1998;19(8):1383-7.
57. Ishikawa H, Yamamoto H, Tian Y, Kawano M, Yamauchi T, Yokoyama K. Effects of ALDH2 gene polymorphisms and alcohol-drinking behavior on micronuclei frequency in non-smokers. *Mutation research Genetic toxicology and environmental mutagenesis*. 2003;541(1):71-80.
58. Crabb DW, Edenberg HJ, Bosron WF, Li T-K. Genotypes for aldehyde dehydrogenase deficiency and alcohol sensitivity. The inactive ALDH2 super(2) allele is dominant. *The Journal of clinical investigation*. 1989;83(1):314-6.
59. Chen S-H, Zhang M, Scott CR. Gene frequencies of alcohol dehydrogenase sub(2) and aldehyde dehydrogenase sub(2) in Northwest Coast Amerindians. *Human genetics*. 1992;89(3):351-2.

60. Homann N, Tillonen J, Meurman JH, Rintamäki H, Lindqvist C, Rautio M, et al. Increased salivary acetaldehyde levels in heavy drinkers and smokers: a microbiological approach to oral cavity cancer. *Carcinogenesis*. 2000;21(4):663-8.
61. Nanci A. *Ten Cate's Oral Histology: Development, Structure, and Function*. Philadelphia: Philadelphia: Elsevier; 2017.
62. Howie NM, Trigkas TK, Cruchley AT, Wertz PW, Squier CA, Williams DM. Short-term exposure to alcohol increases the permeability of human oral mucosa. *Oral Dis*. 2001;7(6):349-54.
63. Du X, Squier CA, Kremer MJ, Wertz PW. Penetration of N-nitrosornicotine (NNN) across oral mucosa in the presence of ethanol and nicotine. *J Oral Pathol Med*. 2000;29(2):80-5.
64. Feng L, Wang L. Effects of alcohol on the morphological and structural changes in oral mucosa. *Pak J Med Sci*. 2013;29(4):1046-9.
65. Ligia Gonzalez-Lopez L, Morales-Gonzalez A, Sosa-Gomez A, Osiris Madrigal-Santillan E, Anguiano-Robledo L, Madrigal-Bujaidar E, et al. Damage to Oral Mucosae Induced by Weekend Alcohol Consumption: The Role of Gender and Alcohol Concentration. *Applied sciences*. 2022;12(7):3464.
66. Bánóczy J, Squier CA, Kremer M, Wertz PW, Kövesi G, Szende B, et al. The permeability of oral leukoplakia. *Eur J Oral Sci*. 2003;111(4):312-5.
67. Carvalho LFCS, Dos Santos L, Bonnier F, O'Callaghan K, O'Sullivan J, Flint S, et al. Can ethanol affect the cell structure? A dynamic molecular and Raman spectroscopy study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020;30:101675.
68. Squier CA, Kremer MJ, Wertz PW. Effect of ethanol on lipid metabolism and epithelial permeability barrier of skin and oral mucosa in the rat. *J Oral Pathol Med*. 2003;32(10):595-9.
69. Calderón-Montaña JM, Jiménez-Alonso JJ, Guillén-Mancina E, Burgos-Morón E, López-Lázaro M. A 30-s exposure to ethanol 20% is cytotoxic to human keratinocytes: possible mechanistic link between alcohol-containing mouthwashes and oral cancer. *Clin Oral Investig*. 2018;22(8):2943-6.
70. Council National Health and Medical Research Council. *Australian Guidelines to Reduce Health Risks from Drinking Alcohol*. In: Council NHaMR, editor. 2020.



