

Tweede primaire tumoren na behandeling van een plaveiselcelcarcinoom van de mondholte*

I.G.H. van der Tol, tandarts¹
 A. Jovanovic, kaakchirurg i.o.¹
 E.A.J.M. Schulten, kaakchirurg i.o.¹
 P.J. Kostense, biostatisticus²
 N. de Vries, KNO-arts³
 G.B. Snow, KNO-arts³
 I. van der Waal, kaakchirurg¹

* Een Nederlandse bewerking van 'Second respiratory and upper digestive tract cancer following oral squamous cell carcinoma', verschenen in: Oral Oncology 30B 1994; 4: 255-9.

Uit 'de afdeling Mondziekten en Kaakchirurgie en Orale Pathologie van het Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit/Academisch Centrum voor Tandheelkunde Amsterdam (ACTA), ²de vakgroep Theorie der Geneeskunde, Epidemiologie en Biostatistiek van het AZVU en ³de afdeling Keel- Neus- en Oorheelkunde van het AZVU te Amsterdam.

Trefwoorden: Oncologie – Plaveiselcelcarcinoom – Tweede primaire tumoren

Datum van acceptatie: 17 februari 1994.

Adres: Prof. dr I. van der Waal, AZVU, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam.

Samenvatting. Uit een onderzoek onder 727 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de lip en de mondholte blijkt dat bij 74 patiënten (10,2%) tijdens de controleperiode een tweede tumor zich in de luchtweg en/of bovenste voedselweg heeft ontwikkeld. Het voorkomen van tweede primaire tumoren blijkt significant toe te nemen met de intensiteit van het rookgedrag.

VAN DER TOL IGH, JOVANOVIĆ A, SCHULTEN EAJM, KOSTENSE PJ, DE VRIES N, SNOW GB, VAN DER WAAL I. Tweede primaire tumoren na behandeling van een plaveiselcelcarcinoom van de mondholte. Ned Tijdschr Tandheelkd 1994; 101: 403-5.

1 Inleiding

Het voorkomen van het plaveiselcelcarcinoom (PCC) van de lip en mondholte varieert wereldwijd en wordt mede bepaald door geografische ligging, ras en gewoonten.¹ In Nederland vormt kanker van de lip en mondholte 1 à 2% van alle maligniteiten in het menselijk lichaam.² Jaarlijks worden er gemiddeld 550 gevallen van een plaveiselcelcarcinoom van de lip en mondholte geregistreerd.³ Patiënten in hun zevende decennium worden het meest aangedaan waarbij het PCC bij mannen tweemaal zo vaak voorkomt als bij vrouwen.³

Na behandeling van een PCC van de lip en mondholte (de primaire tumor wordt ook wel *index-tumor* genoemd) bestaat er een kans dat patiënten een volgende tumor krijgen (*tweede primaire tumor*), soms pas jaren later. Ook een derde of vierde tumor is mogelijk. Verder wordt onderscheid gemaakt tussen *synchrone tumoren*, waarbij de diagnose wordt gesteld binnen zes maanden na het optreden van de eerste tumor, en *metachrone tumoren*, waarbij de tumor later dan zes maanden optreedt (afb. 1 en 2).

De literatuur geeft aan dat in 10 tot 27% van de patiënten met een PCC van de lip en mondholte een tweede primaire tumor wordt gediagnostiseerd.^{4,5} Het merendeel van deze tweede tumoren is gelegen in de luchtweg en bovenste voedselweg.

In het huidige onderzoek is bij 727 patiënten nagegaan hoe vaak tweede primaire tumoren in de luchtweg en bovenste voedselweg voorkomen. Tevens is daarbij de mogelijke rol van rook- en/of drinkgewoonten onderzocht.

2 Patiënten en methode

Voor de analyse zijn de gegevens van 727 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de lip en de mondholte gebruikt.

Deze patiënten zijn in de periode van 1 januari 1971 tot 1 januari 1991 in het VU-ziekenhuis te Amsterdam behandeld. De patiëntengroep bestaat uit 464 mannen en 263 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 62 respectievelijk 69 jaar. Een gedetailleerde beschrijving van deze patiënten is elders gegeven.⁶ Additionele primaire tumoren zijn gedefinieerd volgens de criteria van Warren en Gates:⁷ 1. Door middel van histopathologisch onderzoek moet worden aangetoond dat beide tumoren kwaadaardig zijn. 2. De tumoren dienen van elkaar gescheiden te zijn door normale, gezonde mucosa. 3. De ene tumor mag geen metastase zijn van de andere.

Tumoren die zijn opgetreden na de index-tumor, binnen een gebied van 2 cm van de tumor, werden als recidief-tumoren aangemerkt en zijn in dit onderzoek buiten beschouwing gelaten.

Naar rook- en drinkgewoonten is gevraagd op het tijdstip van de diagnose. Bij het definiëren van het rookgedrag zijn de patiënten verdeeld in drie groepen, te weten niet-rokers, middelmatige rokers (1 tot 20 sigaretten per dag) en zware rokers (meer dan 20 sigaretten per dag). Het alcoholgebruik is uitgedrukt in eenheden alcohol per dag, waarbij aangenomen is dat een consumptie sterke drank, wijn of bier gelijke hoeveelheden alcohol bevat (10 g per eenheid). De patiënten zijn verdeeld in niet- of incidentele gebruikers van alcohol, gemiddelde gebruikers (1 tot 4 eenheden per dag) en zware gebruikers (meer dan 4 eenheden per dag).

De controleperiode is voortgezet tot: 1. het moment van diagnose van de tweede tumor; 2. tot het overlijden van de patiënt; of 3. tot maximaal tien jaar na de behandeling van de primaire tumor, tot uiterlijk 1 januari 1992. De incidentie van tweede primaire tumoren werd gedefinieerd als het totale aantal tweede tumoren gedeeld door het aantal persoonsjaren van de controleperiode en uitgedrukt in aantal per 1.000 persoonsjaren.⁸

Om het voorkomen van tweede primaire tumoren over de tijd te bepalen werd de Kaplan-Meier-schatter gebruikt. De

subgroepen werden vergeleken met behulp van de log-rank-toets (Mantel-Haensel-toets voor overlevingsduren).

3 Resultaten

De gemiddelde controleperiode van de 727 patiënten bedroeg 3,63 jaar, hetgeen een totaal van 2.638 persoonsjaren van follow-up betekent. In tabel I zijn de incidentie en lokalisatie weergegeven van 74 tweede primaire tumoren die tijdens de controleperiode werden ontdekt in de luchtweg en bovenste voedselweg.

Het blijkt dat 26 van de 74 patiënten (28,5%) opnieuw een tumor in de mondholte hebben gekregen. Dit betekent dat gedurende 1.000 follow-up persoonsjaren 28 tweede primaire tumoren zijn opgetreden. Afbeelding 3 geeft het voorkomen van tweede primaire tumoren over de tijd weer. Hieruit blijkt dat patiënten een constant risico hebben van 2,8% per jaar op het krijgen van een tweede tumor gedurende ten minste 10 jaar (Kaplan-Meier-schatter).

In afbeelding 4 is het rookgedrag gerelateerd aan het voorkomen van tweede primaire tumoren weergegeven. Het voorkomen van tweede primaire tumoren blijkt significant toe te nemen met de intensiteit van het rookgedrag (log-ranktoets; $p = 0,045$). Een soortgelijke trend is te zien voor het alcoholgebruik (log-ranktoets; $p = 0,07$).

4 Discussie

In dit onderzoek werd 28 keer per 1.000 persoonsjaren een tweede primaire tumor vastgesteld. Anders gezegd betekent dit dat gedurende 1 jaar follow-up van 1.000 patiënten zich gemiddeld bij 28 een tweede primaire tumor manifesteert in de luchtweg en/of bovenste voedselweg. Dit is vele malen hoger dan in de algemene populatie zou mogen worden verwacht. Daarentegen blijkt dat deze patiënten geen verhoogd risico hebben op een kwaadaardige afwijking buiten deze gebieden.⁹

De verklaring voor het ontstaan van tumoren in de luchtweg en bovenste voedselweg is in de theorie van 'field cancerization' beschreven.¹⁰ Daarbij wordt verondersteld dat in het epitheel van de luchtwegen en bovenste voedselwegen veranderingen optreden (door carcinogene effecten van tabak en alcohol) die aanvankelijk klinisch niet herkenbaar zijn en pas na enkele maanden of jaren tot uiting komen als premaligne of maligne afwijkingen.

Roken en/of alcoholgebruik verhogen de kans op het krijgen van een PCC in de mondholte met een factor 3 tot 15.¹¹

Tabel I. De incidentie en lokalisatie van 74 tweede primaire tumoren in de luchtweg en/of bovenste voedselweg bij 727 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de lip en mondholte.

Lokalisaties	N	Incidentie*
Lip	3	1,1
Mondholte	26	9,9
Pharynx	13	4,9
Larynx	5	1,9
Long	19	7,2
Slokdarm	8	3,0
Totaal	74	28,8

*Incidentie per 1.000 persoonsjaren van follow-up



1



2a



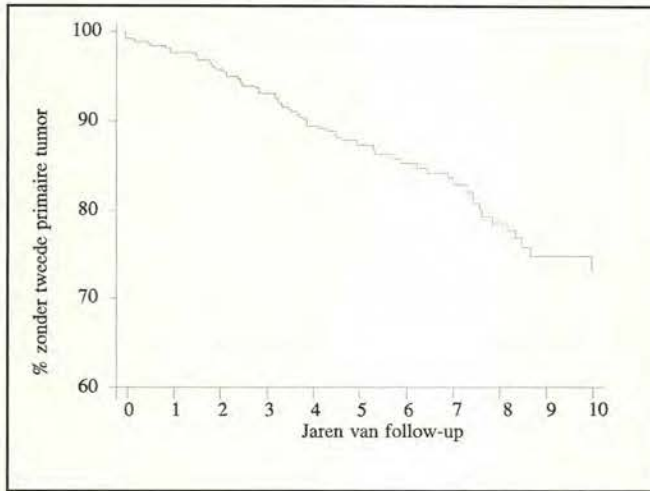
2b

Afb. 1. Een 72-jarige vrouw met een gelijktijdig (synchroon) plaveiselcelcarcinoom van het wangslimvlies en het tuber maxillare.

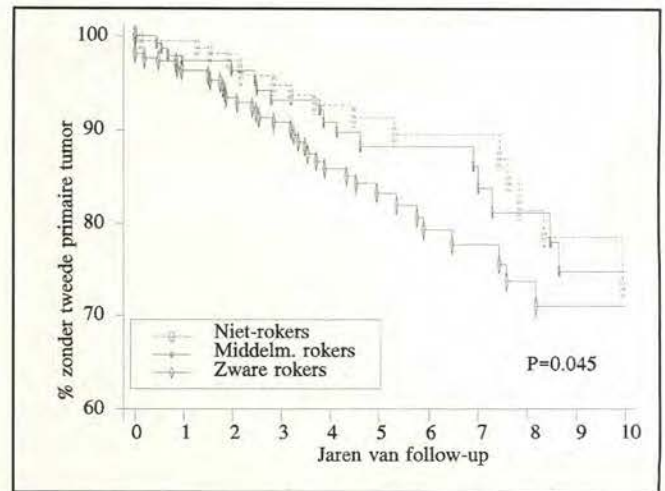
Afb. 2. Een 76-jarige vrouw met een wrachtig plaveiselcelcarcinoom van de tongrand (a). Zes jaar na excisie werd een tweede plaveiselcelcarcinoom gediagnostiseerd in het trigonum retromolare (b).

Het gebruik van tabak en/of alcohol blijkt ook een verhoogde kans te geven op een tweede primaire tumor. In de literatuur wordt wel vermeld dat pas 10 jaar na het stoppen met roken het risico op het ontstaan van een tweede primaire tumor gelijk is aan het risico bij de niet-rokende patiënt.¹²

Uit het huidige onderzoek blijkt dat patiënten met een PCC van de lip en de mondholte een constant risico van 2,8% per jaar hadden op het krijgen van een tweede tumor in de luchtweg en/of bovenste voedselweg, gedurende ten minste 10 jaar. Een significant verschil tussen mannen en vrouwen kon niet worden aangetoond.



Afb. 3. Percentage patiënten zonder tweede primaire tumor in de luchtweg en/of bovenste voedselweg als functie van de controleperiode.



Afb. 4. Percentage patiënten zonder tweede primaire tumor in de luchtweg en/of bovenste voedselweg gerelateerd aan het rookgedrag, als functie van de controleperiode.

Behalve roken en gebruik van alcohol spelen ook andere etiologische factoren een rol, zoals genetische factoren, dieet, beroep en virusinfecties met het humaan papillomavirus. Naast identificatie van risicofactoren en vroege opsporing lijkt chemopreventie een mogelijkheid om het optreden van tweede primaire tumoren te voorkómen.¹³ Met chemopreventie wordt bedoeld het stoppen of vertragen van de carcinogenese met vitamine A (retinol) en haar voorloper β -caroteen, vitamine E, vitamine C en het mineraal selenium. Positieve resultaten zijn reeds gemeld, terwijl verscheidene chemopreventie-onderzoeken bij patiënten met een PCC gaande zijn.¹⁴

Literatuur

- 1 PARKIN DM, MUIR CS, WHELAN SL, GAO YT, FERLAY J, POWELL, eds. Cancer incidence in five continents, Volume VI (IARC Scientific publication No.120). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1992.
- 2 DE WINTER GA, COEBERGH JW, VAN LEEUWEN FE, SCHOUTEN LJ ed. Incidence of cancer in the Netherlands 1989. Netherlands Cancer Registry, Utrecht 1992.
- 3 NEDERLANDSE KANKER REGISTRATIE, data verkregen uit de periode 1989-1990. Utrecht: Netherlands Cancer Registry 1992: 126-9
- 4 DE VRIES N, VAN DER WAAL I, SNOW GB. Multiple primary tumors in oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1986; 15: 85-7.
- 5 FRANCO EL, KOWALSKI LP, KANDA JL. Risk factors for second

cancers of the upper respiratory and digestive systems: a case control study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 615-25.

- 6 JOVANOVIĆ A, SCHULTEN EAJM, KOSTENSE PJ, SNOW GB, VAN DER WAAL I. Squamous cell carcinoma of the lip and oral cavity in the Netherlands: an epidemiological study of 740 patients. *J Craniomaxillofac Surg* 1993; 21: 149-52.
- 7 WARREN S, GATES O. Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer* 1932; 16: 1358-414.
- 8 SCHOENBERG BC, MYERS MH. Statistical methods for studying multiple primary malignant neoplasms. *Cancer* 1977; 40: 1892-98.
- 9 SCHOU G, STORM HH, JENSEN OM. Second cancer following cancers of the buccal cavity and pharynx in Denmark 1943-1980. *Nat Cancer Inst Monogr* 1985; 68: 253-76.
- 10 SLAUGHTER DP, SOUTHWICK HW, SMEJKAL W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium. *Cancer* 1953; 6: 963-8.
- 11 MARSHALL JR, GRAHAM S, HAUGHEY BP et al. Smoking, alcohol, dentition and diet in the epidemiology of oral cancer. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1992; 28B: 9-15.
- 12 FRANCO EL, KOWALSKI LP, OLIVEIRA BV, et. al. Risk factors for oral cancer in Brazil: a case-control study. *Int J Cancer* 1989; 42: 992-1000.
- 13 SNOW GB. Follow-up in head and neck cancer: How frequent, how thorough and for how long? *Eur J Cancer* 1992; 28: 315-6.
- 14 DE VRIES N, VAN ZANDWIJK N, PASTORINO U. Chemoprevention in the management of oral cancer: Euroscan and other studies. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1992; 28B: 153-7.

Summary

SECOND PRIMARY TUMORS FOLLOWING TREATMENT OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE ORAL CAVITY

Key words: Oncology – Squamous cell carcinoma – Second primary tumor

In the hospital of the Free University in Amsterdam (the Netherlands) 727 patients with primary squamous cell carcinoma of the oral cavity and lip have been studied for the incidence of second primary tumors occurring in the respiratory and upper digestive tract. Out of the 727 patients, 74 (10,2%) developed a second primary tumor in these tracts. The incidence of second primary tumors was expressed per 1.000 person-years of follow-up; 28 second primary tumors per 1.000 person-years of follow-up were seen in the respiratory and upper digestive tract. The patients ran the risk of developing a second primary tumor at a steady rate of approximately 2,8% per year during at least ten years. Furthermore, an increasing incidence of second primary tumors could be observed in case of increasing use of tobacco.