

Linda Bergkvist

Alle 40-vuotiaiden suun ja suunielun
levyepiteelikarsinomatapausten esiintyvyyden muutokset ja
etiologiset tekijät vuosien 2000 ja 2019 välillä Turun
yliopistollisessa keskussairaalassa.

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Syyslukukausi 2023

Linda Bergkvist

Alle 40-vuotiaiden suun ja suunielun
levyepiteelikarsinomatapausten esiintyvyyden muutokset ja
etiologiset tekijät vuosien 2000 ja 2019 välillä Turun
yliopistollisessa keskussairaalassa.

Hammaslääketieteen laitos, suu- ja leukakirurgian oppiaine

Syyslukukausi 2023

Vastuuhenkilöt: Aaro Turunen, Eeva Haapio

TURUN YLIOPISTO Lääketieteellinen tiedekunta

BERGKVIST, LINDA: Alle 40-vuotiaiden suun ja suunielun levyepiteelikarsinoomatapausten esiintyvyyden muutokset ja etiologiset tekijät vuosien 2000 ja 2019 välillä Turun yliopistollisessa keskussairaalassa

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 16 s.

Suu- ja leukakirurgia

Tammikuu 2024

Tämän syventävien opintojen kirjallisen opinnäytetyön tavoitteena oli selvittää nuorten suun ja suunielun levyepiteelikarsinooman ilmaantuvuutta, ilmaantuvuuden muutosta ja etiologisia tekijöitä.

Opinnäytetyö koostuu kirjallisuuskatsauksesta ja rekisteritutkimuksesta. Aineisto koostuu Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin potilaista vuosilta 2000–2001 sekä 2018–2019, joilla on diagnosoitu suuontelon tai suunielun levyepiteelikarsinooma, eli ICD-10-diagnoosit C02-06 tai C09-10, alle 40-vuotiaana. Tutkimukseen on saatu tutkimuslupa Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiriltä (T277/2021). Aineistossa on 4 potilasta.

Suuontelon ja suunielun levyepiteelikarsinooman ilmaantuvuus on viime vuosikymmenien aikana noussut nuorilla potilailla etenkin länsimaisissa populaatioissa, kun taas samanaikaisesti ilmaantuvuus on vähentynyt iäkkäillä. Nuorilla altistuminen suusyövän tärkeimmille riskitekijöille, alkoholille ja tupakalle, on vähäisempää verrattuna iäkkäämpiin potilaisiin. Erityisesti nuorilla mahdollisia riskitekijöitä ovat virusinfektiot, heikentynyt puolustusjärjestelmän toiminta, ruokavalio, suun mikrobiomin dysbioosi sekä geenimutaatiot. Tutkimusta aiheista tarvitaan lisää. HPV-infektio on suunielun syövän merkittävä riskitekijä ja siihen liittyvien suunielun syöpien ilmaantuvuus on noussut.

Pienessä aineistossa jokaisen neljän potilaan syöpä sijaitti kielessä, ja syöpä uusiutui. Potilaiden syövät todettiin keskimääräistä hoitoresistentimmäksi. Jatkossa selvitetään laajemmalla aineistoilla saman ikäryhmän suusyöpiä histologisisten riskitekijöiden osalta.

Asiasanat: suusyöpä, suunielun syöpä, nuoret

SISÄLLYS

1	JOHDANTO	1
1.1	Suuontelon ja suunielun syöpä	1
1.2	Ilmaantuvuus	1
1.3	Sukupuoli	2
1.4	Etiologia	4
1.5	Ilmaantuvuus nuorilla	5
1.6	Etiologia nuorilla	6
1.7	Geneettinen alttius pään ja kaulan syöville	8
1.8	Diagnosointi ja levinneisyyslukuitus	9
1.9	Ennuste	10
1.10	Hoito	10
2	AINEISTO JA MENETELMÄT	11
3	TULOKSET	12
4	POHDINTA	14
	LÄHTEET	16

1 JOHDANTO

1.1 Suuontelon ja suunielun syöpä

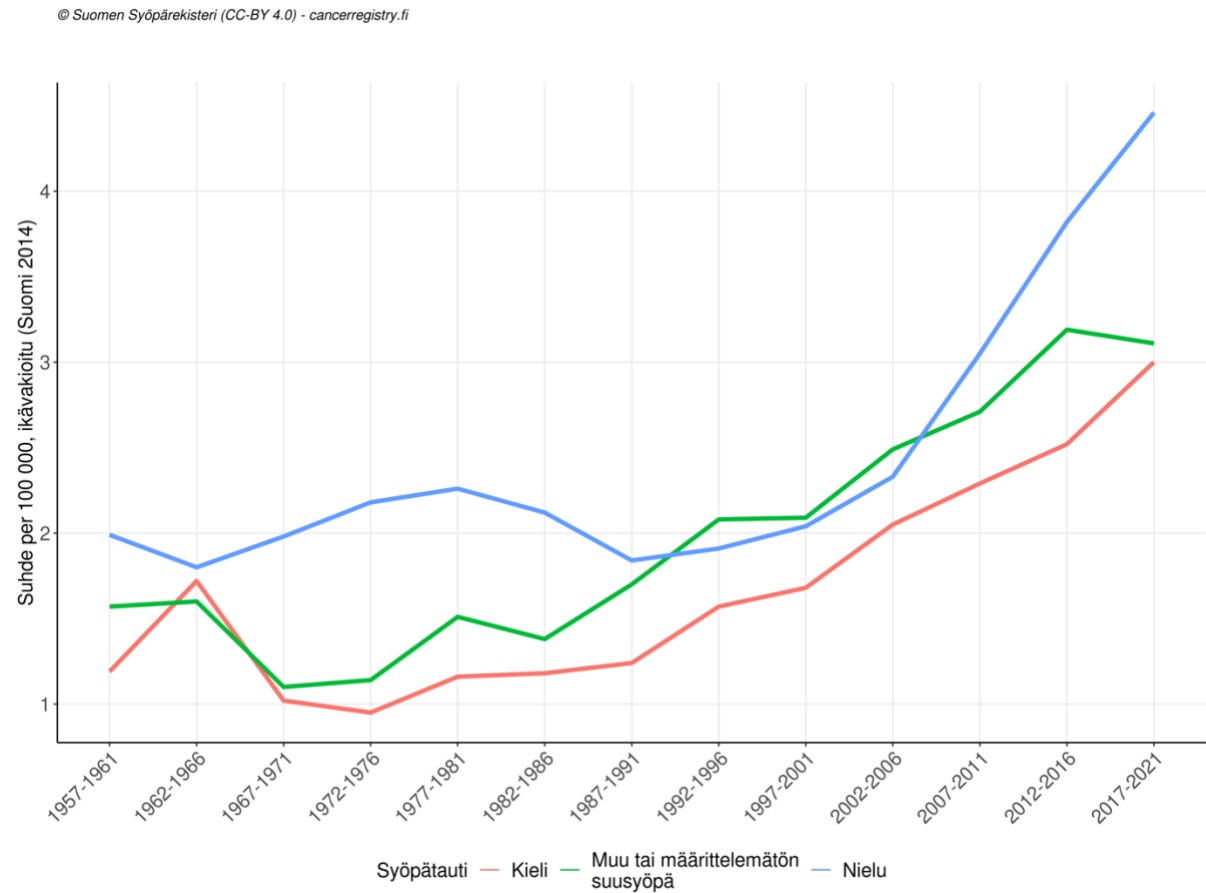
Suuontelon ja suunielun syövät kuuluvat pään ja kaulan alueen syöpiin. Pään ja kaulan alueen syövät ovat ryhmä erilaisia maligniteetteja, joista yli 90 prosenttia on levyepiteelikarsinoomia (Pai ja Westra 2009). Pään ja kaulan alueen levyepiteelikarsinoma (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) luokitellaan sijainnin mukaan suuontelon (oral cavity squamous cell carcinoma, OCSCC), nielun ja kurkunpään levyepiteelikarsinoomiin. Suuontelo on yleisin sijainti pään ja kaulan alueen syöville (Seyed ym. 2023). Suuontelon syövän yleisin sijainti on kieli. Kieli on osa sekä suuonteloa että nielua. Kielen liikkuva osa on suuonteloa, kun taas kielen tyvi kuuluu suunieluun. Nielun alueen levyepiteelikarsinoma jaotellaan edelleen nenänielun, suunielun (oropharyngeal squamous cell carcinoma, OPSCC) ja alanielun levyepiteelikarsinoomiin.

1.2 Ilmaantuvuus

HNSCC:n arvioidaan olevan maailman 6.–9. yleisin syöpä, ja sen ilmaantuvuus on maailmanlaajuisesti nousussa. Vuonna 2020 huulten ja suuontelon syövän ilmaantuvuus oli miehillä 6,0 ja naisilla 2,3, suunielun syövän ilmaantuvuus miehillä 1,8 ja naisilla 0,4 (per 100 000, ikävakioitu). Vuonna 2020 huulten, suuontelon, nielun ja kurkunpään syöpien yhteenlaskettu ilmaantuvuus oli kaikista syöivistä seitsemänneksi suurin. Ilmaantuvuus oli lähes 880 000 tapausta ja kuolleita oli yli 440 000. Huulten ja suuontelon syöpien ilmaantuvuus vuonna 2020 oli 377 713 tapausta ja kuolleita oli 177 757. Suunielun syövän ilmaantuvuus vuonna 2020 oli 98 412 tapausta ja kuolleita oli 48 143. (Ferlay ym. 2020.)

Kuten maailmanlaajuisesti, myös Suomessa suuontelon ja nielun syöpien ilmaantuvuudet ovat nousseet viime vuosikymmenien aikana. Kielen ja nielun syöpien ilmaantuvuus on yhä kasvussa, mutta muualla kuin kielessä sijaitsevan suuontelon

syövän ilmaantuvuus vähentyi viimeisimmässä 5-vuotisjaksossa, 2017–2021 (Kuva 1.)



Kuva 1. Kielen syövän, ei-kielessä sijaitsevan suontelon syövän (muu tai määrittelemätön suusyöpä) ja nielun syöpien ilmaantuvuus Suomessa 5 vuoden ajanjaksoina vuosina 1957–2021 (Suomen Syöpärekisteri 2023).

1.3 Sukupuoli

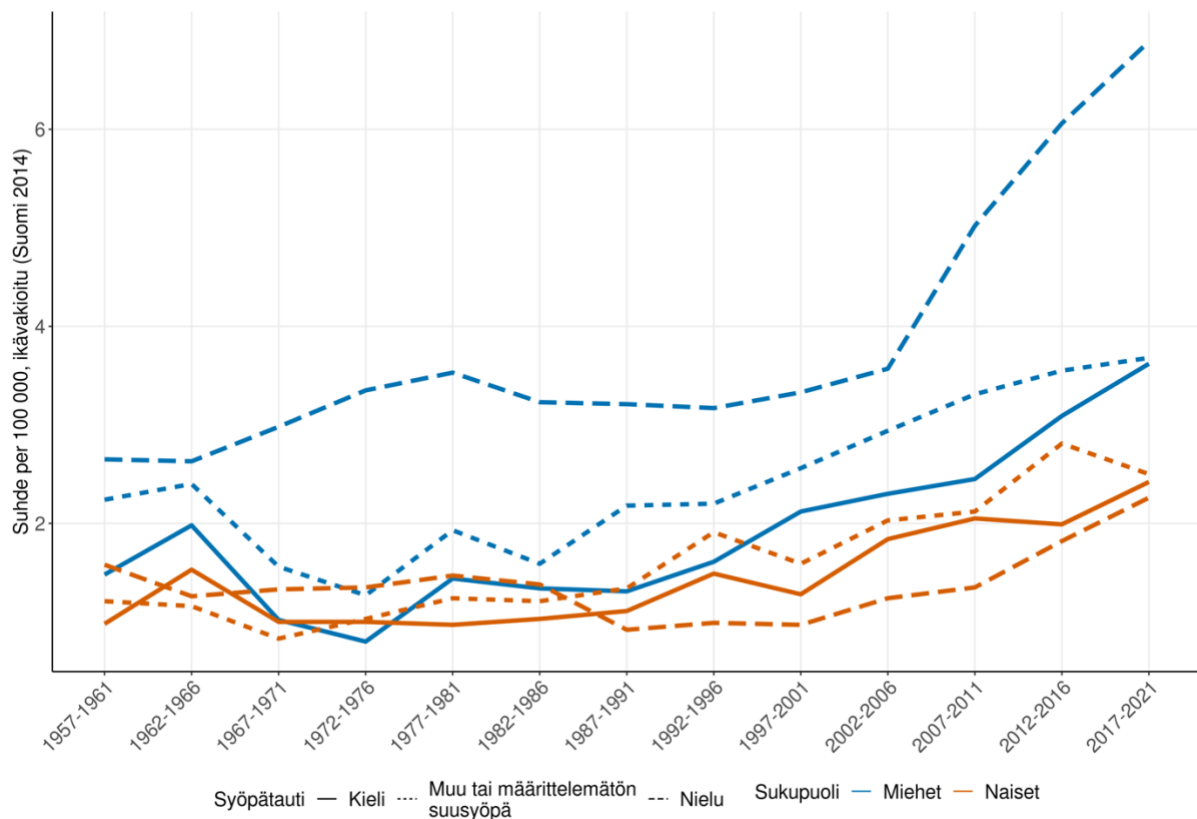
Miehillä HNSCC on yleisempää kuin naisilla. Yli 45-vuotiaista HNSCC-potilaista noin 70 prosenttia on miehiä, mutta alle 45-vuotiaista vain 50–65 prosenttia on miehiä (van Monsjou ym. 2013). Taulukossa 1 on esitetty kielisyövän, nielun alueen syöpien ja muiden alueiden suusyöpien ilmaantuvuudet Suomessa vuonna 2021. Miehillä näiden kolmen syöpätaudin ilmaantuvuus on korkeampi kuin naisilla. Kuvasta 2 nähdään, että

viimeisimmässä 5-vuotisjaksossa 2017–2021 naisten muualla kuin kielessä sijaitsevan suuontelon syövän ilmaantuvuus väheni, mutta miesten vastaava ilmaantuvuus ei ole vähentynyt.

Taulukko 1. Syöpien ilmaantuvuus Suomessa vuonna 2021 per 100 000, ikävakioitu (Suomen Syöpärekisteri 2023).

Syöpätauti			
Sukupuoli	Kieli	Muu tai määrittelemätön suusyöpä	Nielu
Miehet	3,58	4,29	6,74
Naiset	2,48	2,82	2,04

© Suomen Syöpärekisteri (CC-BY 4.0) - cancerregistry.fi



Kuva 2. Kielen syövän, muualla kuin kielessä sijaitsevan suuontelon syövän (muu tai määrittelemätön suusyöpä) ja nielun syöpien ilmaantuvuus sukupuolittain Suomessa 5 vuoden ajanjaksoina vuosina 1957–2021 (Suomen Syöpärekisteri 2023).

1.4 Etiologia

HNSCC:n tärkeimpiä riskitekijöitä ovat tupakointi ja alkoholinkäyttö, jotka lisäävät syöpäriskiä käytetyn ajan ja annosten määrän mukaan (Pezzuto ym. 2015, Hussein ym. 2017). Noin 50–70 % HNSCC-potilaista on altistunut suurelle määrälle tupakkaa ja alkoholia pitkän ajanjakson ajan ennen syöpädiagnoosia. Tyypillisesti nämä potilaat ovat 50–69-vuotiaita miehiä (van Monsjou ym. 2013). Kuitenkin noin 5 % sairastuneista on nuoria 25–40-vuotiaita, jotka eivät ole koskaan käyttäneet merkittäviä määriä tupakkaa tai alkoholia (van Monsjou ym. 2013). Tämän perusteella on syytä epäillä, että HNSCC:n patogeneesi olisi erilainen vanhoilla ja nuorilla potilailla (van Monsjou ym. 2013).

HPV-infektio on merkittävä suunielun levyepiteelikarsinooman riskitekijä ja HPV-infektioon liittyvien suunielun syöpien ilmaantuvuus on viimeisten vuosikymmenien aikana kasvanut merkittävästi (Pezzuto ym. 2015, McDermott ja Bowles 2019). HPV eli ihmisen papilloomavirus tarttuu seksin välityksellä ja aiheuttaa noin 95 prosenttia kohdunkaulan syövistä (van Monsjou ym. 2013). HPV-infektiosta suuontelon levyepiteelikarsinooman riskitekijänä tarvitaan yhä lisää tutkimustietoa (Melo ym. 2020). Satgunaseelan ym. (2022) löysivät vain pieneltä osalta (1,2 %) suusyöpäpotilaita HPV-integraatiota ja tulivat johtopäätökseen, ettei HPV-integraatiolla ole suurta merkitystä suusyövässä.

HPV-tyyppejä on löydetty yli 200, ja ne voidaan lajitella onkogeenisyytensä perusteella korkean riskin ja matalan riskin tyyppeihin. Suunielun levyepiteelikarsinoomista on löydetty ainakin HPV-tyyppejä 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 45, 56, 58, 59, ja 67 (Zamani ym. 2020). HPV-16:n osuus kaikista HPV-tyypeistä HPV-positiivisissa suunielun levyepiteelikarsinoomissa oli Zamanin ym. (2020) kohorttitutkimuksessa 86 prosenttia. Seuraavaksi yleisimmät HPV-tyypit olivat HPV-33 (7,4 %) ja HPV-35 (3,4 %) (Zamani ym. 2020). HPV-positiivisia suunielun levyepiteelikarsinoomista oli 55 prosenttia ja 93

prosenttia näistä sijaitsi tonsillassa tai kielen tyvässä (Zamani ym. 2020). HPV:n syöpää aiheuttava mekanismi on liitetty onkogeenien E6 ja E7 ekspressioon (Pezzuto ym. 2015). Onkogeenien E6 ja E7 ekspressiota sekä p16-proteiinitasoja käytetään HPV-positiivisen suunielun syövän diagnosointiin (Pezzuto ym. 2015).

Muita HNSCC:n riskitekijöitä ovat mm. betel-pähkinän pureskelu, huono suunterveys, parodontiitti, vain vähän kasviksia ja hedelmiä sisältävä ruokavalio sekä immunosuppressio (Guha ym. 2014, Mathur ym. 2019, Tagliabue ym. 2021). Kliemannin ym. (2023) prospektiivisessä kohorttitutkimuksessa minimaalisesti prosessoidun ruuan nauttimisen lisääminen vähensi syöpäriskiä, myös pään ja kaulan syöpien, ja ultraprosessoitujen ruokien nauttimisen lisääminen taas nosti syöpäriskiä, vaikka alkoholin vaikutus poistettiin tutkimuksesta. Immunosuppression epäillään lisäävän HNSCC:n riskiä. Potilaalla voi olla immunosuppressio esimerkiksi elinsiirtoon liittyvän hyljinnänestolääkityksen, biologisen anti-inflammatorisen lääkeytyksen tai eräiden yleissairauksien ja perinnöllisten oireyhtymien seurauksena.

1.5 Ilmaantuvuus nuorilla

Pään ja kaulan levyepiteelikarsinoomaan sairastuvat tyypillisesti iäkkäät miehet, jotka ovat käyttäneet runsaasti tupakkaa ja alkoholia (Hussein ym. 2017). Suuontelon ja suunielun levyepiteelikarsinooman ilmaantuvuus on kuitenkin viime vuosikymmenien aikana kasvanut nuorilla, alle 45-vuotiailla, etenkin länsimaisissa populaatioissa, kun taas samanaikaisesti ilmaantuvuus on vähentynyt iäkkäillä (Hussein ym. 2017).

Tupakan ja alkoholin kulutuksen väheneminen selittää todennäköisesti iäkkäiden potilaiden syöpätapausten ilmaantuvuuden vähenemisen. 15–20 % suusyöpään sairastuvista potilaista ei ole kuitenkaan käyttänyt tupakkaa tai alkoholia (Melo ym. 2020). Lisäksi nuorilla suusyöpään sairastuneilla alkoholin ja tupakan käyttö on ollut huomattavasti lyhytaikaisempaa ja altistus pienempää kuin iäkkäillä potilailla, jotka suusyöpään yleensä sairastuvat (Melo ym. 2020, Batistella ym. 2022). Batistellan ym. (2022) mukaan iäkkäistä suusyöpäpotilaista 48,4 % tupakoi ja 45,8 % käytti alkoholia. Nuorilla potilailla nämä olivat harvinaisempia: 39,5 % tupakoi ja 30,9 % käytti alkoholia (Batistella ym. 2022). Nuorilla potilailla suusyövän riskitekijöiksi onkin ehdotettu muun muassa virusinfektiota, ruokavaliota ja geneettisiä tekijöitä (Melo ym. 2020).

Alle 45-vuotiaiden potilaiden suuontelon levyepiteelikarsinooman yleisin sijainti on kieli (liikkuva osa) (Hussein ym. 2017). Müllerin ym. (2008) mukaan 62,1 prosentilla alle 40-vuotiaista potilaista suusyövän primaarisijainti oli kieli, kun taas yli 40-vuotiailla potilailla vain 27,4 prosentilla primaarisijaintina oli kieli. Alle 45-vuotiaiden naisten kielisyövän ilmaantuvuus on nousussa länsimaisen populaation lisäksi mm. Intiassa, Kiinassa ja Etelä-Koreassa, ja syyksi on pohdittu muun muassa hormonaalisia tekijöitä, stressiä, ympäristötekijöitä ja perimän vaikutusta (Hussein ym. 2017).

Suunielu oli valkoisilla miehillä yleisin HNSCC:n anatominen sijainti ja syyksi arvioidaan HPV-infektion yleistymistä esimerkiksi seksikumppaneiden määrän kasvun seurauksena (Hussein ym. 2017). Udeaborin ym. (2012) Saksassa tehdyn tutkimuksen mukaan yleisin sijainti oli poikkeuksellisesti suunpohja. Kieli oli kaikilla tutkimuksen nuorilla potilailla toiseksi yleisin sijainti, mutta nuorilla naisilla se oli yleisin sijainti (Udeabor ym. 2012). Myös Brasiliassa suunpohja (30 %) oli hieman yleisempi sijainti kuin kieli (28 %) (Ribeiro ym. 2009). Taiwanissa, jossa betel-pähkinän käyttö on yleisempää kuin länsimaissa, yleisin sijainti nuorten suusyövälle Hon ym. (2007) tutkimuksen mukaan oli posken limakalvo (53,6 %).

1.6 Etiologia nuorilla

HPV-infektion rooli suusyövän synnyssä on yhä epäselvä. Lisäksi tupakoimattomilla ja alkoholia käyttämättömällä nuorilla suusyövän, etenkin naisten HPV-negatiivisten suusyöpien, ilmaantuvuus on nousussa. Tämän vuoksi on pohdittu muiden virusten kuin HPV:n mahdollista roolia etiologisena tekijänä suusyövälle nuorilla tupakoimattomilla potilailla. Millään tunnetulla viruksella ei löydetty virusintegraatiota laajassa kielisyöpien genomianalyysissä (Li ym. 2015). Virus voisi kuitenkin käynnistää tai edesauttaa suusyöpää ilman integraatiota genomiin (Foy ym. 2020). Tätä mekanismia kutsutaan "hit and run" -ilmiöksi, jossa virusinfektio voi edesauttaa karsinogeneesissä integroitumatta kuitenkaan isännän genomiin (Li ym. 2015). Tämä virus voisi olla esimerkiksi herpesvirus (Foy ym. 2020). Yli 90 % aikuisista on infektoitunut vähintään yhdellä herpesvirustyyppillä (Foy ym. 2020).

Hit and run -ilmiön lisäksi on muitakin mahdollisia riskitekijöitä tupakoimattomien alkoholia käyttämättömien potilaiden suusyöpään. Krooninen inflammaatio liittyen parodontiittiin voi muuttaa mikrobiomia ja lisätä syöpäriskiä. HPV-positiivisten ja -negatiivisten HNSCC-potilaiden syljen mikrobiomien on todettu olevan erilaiset keskenään (Guerrero-Preston ym. 2016). Myös esimerkiksi ilmansaasteiden vaikutusta on pohdittu, mutta tutkimusta tarvitaan lisää: Vaikka yhteyttä syövän synnylle ei ole, on mahdollista, että ilmansaasteet vaikuttavat onkogeenisten virusten toimintaan (Foy ym. 2020).

Tupakoimattomilla ja alkoholia käyttämättömillä nuorilla miehillä suunielun syövän ilmaantuvuuden nousu on yhdistetty HPV-infektioiden määrän nousuun (Foy ym. 2020). Lisäksi HPV tarttuu todennäköisemmin naiselta miehelle, mikä voisi selittää korkeamman ilmaantuvuuden miehillä, naisiin verrattuna (Giuliano ym. 2015, Foy ym. 2020).

Feresin ym. (2016) tutkimuksessa ei löydetty eroja terveiden ihmisten suun mikrobiomien välillä. Nuorilla ja iäkkäillä suusyöpäpotilailla on kuitenkin todettu keskenään erilaiset suun mikrobiomit (Zhang ym. 2022). Nuorten syöpäkudoksessa oli enemmän *Ochrobactrum*-, *Prevotella*- ja *Ralstonia*-suvun bakteereja, kun taas iäkkäillä *Pedobacter*-suvun bakteereja oli enemmän (Zhang ym. 2022). Nuorten mikrobiomi aiheuttaa tulehdusta ja opportunistista infektiota, jotka saattavat edistää kasvaimen muodostumista (Zhang ym. 2022). Nuorilla yleisemmät bakteerisuvut liittyivät Zhangin ym. (2022) tutkimuksessa syövän varhaiseen levinneisyysasteeseen, kun taas iäkkäämmillä yleiset bakteerisuvut liittyivät syövän levinneempiin vaiheisiin. Suun mikrobiomin dysbioosi on osa tuumorigeneesiä, joten tämän tutkimuksen perusteella voisi olettaa, että suusyövässä tuumorigeneesi on erilainen nuorilla ja vanhoilla. (Zhang ym. 2022.)

Nuorilla suusyöpäpotilailla on löydetty enemmän epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) amplifikaatiota eli monistumaa verrattuna iäkkäisiin potilaisiin (Satgunaseelan ym. 2021). Lisäksi nuorilta löydettiin enemmän LANCL2-amplifikaatiota (Satgunaseelan ym. 2021). EGFR:n ja LANCL2:n ko-amplifikaatio on liitetty nuorilla glioblastoomapotilailla huonoon ennusteeseen (Zhao ym. 2021). Nuorilla tupakoimattomilla naispotilailla on löydetty merkittävästi matalampi tuumorin mutaatiotaakka (tumour mutation burden, TMB) verrattuna tupakoiviin iäkkäisiin

miespotilaisiin (Satgunaseelan ym. 2021). Kimin ym. (2023) tutkimuksessa nuorilla kielisyöpäpotilailla TERT-promoottorin (TERTp) mutaatio oli yleisempää kuin vanhoilla ja se on liitetty huonompaan ennusteeseen.

Heikentyntä puolustusjärjestelmää on tutkittu nuorten tupakoimattomien potilaiden suusyövän mahdollisena etiologisena tekijänä. Tupakoimattomilla nuorilla potilailla todettiin kohonnut neutrofiili-lymfosyyttisuhde verrattuna kontrolliryhmään, mikä saattaa viitata heikentyneeseen puolustusjärjestelmään. Tupakoimattomien nuorten potilaiden heikentynyt puolustusjärjestelmä voi mahdollisesti olla osasyynä suusyövän kehittymiselle ja huonommalle ennusteelle. (Valero ym. 2022.)

Sähkösavukkeiden lisääntynyt käyttö on mahdollisesti yksi suusyövän riskitekijä. Sähkösavukkeiden DNA:ta vaurioittava mekanismi ja mahdollinen onkogeeninen prosessi eivät ole kuitenkaan vielä hyvin tunnettuja. Klawinski ym. (2021) kuvailivat potilastapauksen, jossa aiemmin terve 19-vuotias mies, jolla ei ollut runsaan sähkösavukkeiden käytön lisäksi muita syövän riskitekijöitä, sairastui aggressiiviseen ja huonosti hoitoon tehoavaan HPV-negatiiviseen suusyöpään.

1.7 Geneettinen alttius pään ja kaulan syöville

On kuvailtu tiettyjä oireyhtymiä, joihin liittyy olennaisesti lisääntynyt riski pään ja kaulan levyepiteelikarsinoomille. Näihin oireyhtymiin liittyvät spesifiset geenimutaatiot auttavat toisaalta löytämään syöville altistavia mutaatioita ja niiden tutkimus saattaa siten auttaa syöpähoitojen kehittämisessä. Esimerkiksi Fanconin anemiaa, KID-oireyhtymää ja xeroderma pigmentosumia (XP) sairastavilla riski sairastua suusyöpään on merkittävästi suurentunut ja sairastuminen tapahtuu nuorena. Myös APECED-oireyhtymään liittyy lisääntynyt suusyöpäriski suun kroonisen sieni-infektion vuoksi.

Fanconin anemia (FA) on perinnöllinen sairaus, johon liittyy suurentunut riski sairastua maligniteetteihin, kuten suusyöpään (Furquim ym. 2018). Sairauteen liittyvää etenevää luuydinvauriota hoidetaan hematopoeettisella kantasolusiirrolla (eng. hematopoietic stem cell transplantation, HSCT), joka altistaa potilaan kääntheishyljinnälle (eng. graft versus host disease, GVHD) (Huuukka ja Turunen 2021).

GVHD on riski maligniteettien, kuten suusyövän, kehittymiselle (Huuhka ja Turunen 2021). HSCT-potilailla pään ja kaulan alueen syöpien riski on arviolta 500–700-kertainen muuhun väestöön verrattuna (Furquim ym. 2018). HSCT:tä saaneet Fanconin anemiaa sairastavat potilaat sairastuvat suusyöpään aiemmin, keskimäärin 20-vuotiaana, kuin ne Fanconin anemia -potilaat, jotka eivät ole saaneet HSCT:tä: He sairastuivat vasta keskimäärin 31-vuotiaana suontelon levyepiteelikarsinomaan (Furquim ym. 2018).

KID-oireyhtymä on harvinainen, autosomissa vallitsevasti periytyvä sairaus, jolle tyypillistä on sarveiskalvon tulehdus, heikentynyt kuulo ja ihon iktyoosi eli sarveisaineksen muodostumishäiriö (Dalamón ym. 2016). Arviolta noin 10 % sairastuu ihon tai kielen tuumoreihin, ja syyksi epäillään p53-puutosta (Dalamón ym. 2016). XP puolestaan on harvinainen autosomissa peittyvästi periytyvä ihosairaus, jossa UV-säteilyn aiheuttaman DNA-vaurion korjaus on puutteellista (Best ym. 2020). XP-potilailla on 10000-kertainen riski sairastua ihosyöpään (Best ym. 2020). Ihon lisäksi kielen kärki on yleinen anatominen sijainti levyepiteelikarsinomialle etenkin XP-potilailla, jotka altistuvat runsaalle UV-säteilylle (Xeroderma Pigmentosum 2021).

1.8 Diagnosointi ja levinneisyysluokitus

Suusyöpä diagnosoidaan kudoksenäytteen avulla, joka otetaan suun limakalvolla havaittavan muutoksen epäilyttävimmistä kohdasta välttäen haavan keskialueita ja nekroottisia alueita (Suusyöpä. Käypä hoito -suositus 2019). Jos kudoksenäytteen PAD-vastauksena on levyepiteelikarsinoma, tehdään kiireellinen lähete erikoissairaanhoidon, jossa syöpää hoitavassa yksikössä tehdään syövän levinneisyystutkimukset ja hoidon suunnittelu (Suusyöpä. Käypä hoito -suositus 2019). ICD-10-diagnoosikoodit perustuvat syövän primaarisijaintiin.

Levinneisyystutkimukset tehdään mm. magneettikuvauksen, tietokonetomografian ja vartijaimusolmuketutkimuksen avulla (Blatt ym. 2016, Suusyöpä. Käypä hoito -suositus 2019). Suusyövän ja suunielun syövän levinneisyys luokitellaan TNM-luokittelun avulla (WHO Classification of Head and Neck Tumours 2017). TNM-luokituksessa T tarkoittaa primaarikasvaimen kokoa, N paikallisten (yleensä kaulan)

imusolmukkeiden etäpesäkkeitä ja M kaukana sijaitsevien elinten etäpesäkkeitä, kuten keuhkojen ja maksan (WHO Classification of Head and Neck Tumours 2017). TNM-luokituksessa T:lle, N:lle ja M:lle annetaan numeroarvot, joiden perusteella määritetään kasvaimen levinneisyysaste I–IV (WHO Classification of Head and Neck Tumours 2017).

Suunielun syövässä HPV-infektio on merkittävä riskitekijä. HPV-negatiivisten ja HPV-positiivisten syöpien hoito ja ennuste vaihtelee. HPV-positiivisuus voidaan todeta immunohistokemiallisella p16-proteiinivärjäyksellä, jossa HPV-positiivinen kasvain värjäytyy p16-vasta-aineella. p16 ei kuitenkaan suoraan kerro HPV-infektiosta, mutta tutkimuksissa se korreloi riittävän hyvin toimiakseen ennustetekijänä suunielun syövässä. Muissa syövässä sen ennustearvo ei ole niin hyvä.

1.9 Ennuste

Suomessa vuosina 2017–2021 suun ja nielun syöpäpotilaiden keskimääräinen 5 vuoden eloonjäämisennuste oli naisilla 77 % ja miehillä 65 % (Suomen Syöpärekisteri 2023). Nuorilla kielisyöpäpotilailla on parempi ennuste, mutta suurempi todennäköisyys syövän uusiutumiselle kuin iäkkäämmillä potilailla (Tagliabue ym. 2021). Satgunaseelanin ym. (2022) tutkimuksessa HPV- tai p16-positiivisuus ei vaikuttanut suusyövän ennusteeseen. Sen sijaan suunielun syövässä p16-positiivisilla tapauksilla on parempi ennuste (Fischer ym. 2010). p16-positiivisen suunielun syövän 5 vuoden eloonjäämisennuste oli 59,3 %, kun taas p16-negatiivisella vain 24,5 % (Fischer ym. 2010). Nuorilla tupakoimattomilla suusyöpäpotilailla on todettu suurempi kuolleisuus kuin tupakoivilla nuorilla ja osatekijänä voi olla heikentynyt puolustusjärjestelmä (Valero ym. 2022). Samassa tutkimuksessa todettiin kuitenkin ylipäätään nuorilla potilailla parempi ennuste, kuin iäkkäillä (Valero ym. 2022).

1.10 Hoito

Suusyövän ja suunielun syövän ensisijainen hoitovaihtoehto on kirurgia, jossa leikataan tuumori ja tehdään levinneisyyden sitä vaatiessa kaulan imusolmukkeiden

poisto, kauladissectio, kyseisen tuumorin levinneisyyden edellyttämällä laajuudella. Lisäksi annetaan sädehoitoa, lääkehoidolla tehostettua sädehoitoa eli kemosädehoitoa. Kombinoidussa hoidossa kirurgian lisäksi paranemisvaiheen jälkeen annetaan sädehoito kemotehostuksella, jos potilaan vointi sen sallii. OCSCC:n hoito alle 21-vuotiailla on todennäköisemmin kirurginen kuin iäkkäillä potilailla, jotka taas saivat todennäköisemmin vain sädehoitoa (Morris ja Ganly 2010). Satgunaseelanin ym. (2021) mukaan nuorilla suusyöpäpotilailla on enemmän EGFR:n monistumaa ja EGFR:n ribonukleinihappoja kuin iäkkäillä. Nämä potilaat tunnistamalla voitaisiin mahdollisesti saada parempi ennuste hoidolle, koska he voisivat hyötyä kohdennetusta syöpähoidosta, EGFR-estäjistä (Satgunaseelan ym. 2021).

Laajalti levinneessä taudissa riittävään kirurgiaan liittyy merkittävä morbiditeetti, sillä kudospuutosten korvaamiseksi tarvitaan myös kudossiirteitä. Näistä yleisimpiä ovat kyynärvarsisiirre (radial forearm flap, RFA), reiden ihon varrellinen siirre (anterolateral thigh flap, ALT) ja laajan luupuutoksen korvaamiseksi fibulasiirre, jossa fibulan osa poistetaan jalasta iho- ja lihaskudoksen kanssa ja sillä tehdään esimerkiksi alaleuan rekonstruktio. Nämä siirteet vaativat verisuonten yhdistämistä kaulan suoniin mikrovaskulaarikirurgian avulla.

2 AINEISTO JA MENETELMÄT

Opinnäytetyöhön sisältyvän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, onko nuorten, eli alle 40-vuotiaiden, potilaiden suuontelon ja suunielun levyepiteelikarsinoman ilmaantuvuudessa ja potilaskohtaisissa riskitekijöissä tapahtunut muutosta ajanjaksojen 2000–2001 ja 2018–2019 välillä Turun yliopistollisen sairaalan erityisvastuualueella.

Syventävän opinnäytetyö toteutettiin rekisteritutkimuksena Turun yliopistollisen sairaalan erityisvastuualueen potilaista, joilla on diagnosoitu suuontelon tai suunielun levyepiteelikarsinoma, eli ICD-10-diagnoosit C02-06 tai C09-10, alle 40-vuotiaana. Tutkimukseen on saatu tutkimuslupa Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiriltä (T277/2021). Tutkimukseen poimittiin Auria tietopalvelun avulla kaksi potilasryhmää vuosilta 2000–2001 ja 2018–2019. Ennen aineiston keräämistä potilaiden

kokonaismäärän arvioitiin olevan noin 50–100, mutta poimintapalvelu löysi vain 16 potilasta aineistoon. Lopulta näistä kuudestatoista potilaasta tutkimukseen valikoitui vain neljä potilasta, jotka täyttivät kaikki hakukriteerit. Vuosilta 2000–2001 tutkimukseen valikoitui kolme potilasta ja vuosilta 2018–2019 yksi potilas. Potilaiden pienen määrän vuoksi aineisto on analysoitu deskriptiivisesti.

Tutkimusparametrit kerättiin Uranus-potilaskertomusjärjestelmästä. Saatavuuden mukaan potilaskertomusjärjestelmän avulla kaikista potilaista kerättiin yleistiedot, hoitokertomukset, suun terveydentilaan vaikuttaneet tekijät, laboratoriotutkimukset, radiologiset ja patologian tutkimukset ja niiden lausunnot. Erityisesti huomioitiin tuumorien sijainti, TNM-luokka, HPV-status ja histologiset tutkimukset. Lisäksi selvitettiin potilaille annettu hoito ja sen tulokset.

3 TULOKSET

Aineiston potilaiden ikä levyepiteelikarsinooman diagnoosihetkellä oli 25–34 vuotta. Kaikki potilaat olivat miehiä, syövän primaarisijainti oli kielessä ja syöpä uusiutui. Potilaiden iät diagnoosihetkellä ja ICD-10-diagnoosit on lueteltu tarkemmin taulukossa 2.

Potilas 1 oli aineiston ainoa tupakoiva potilas ja hän oli tupakoinut 10 askivuotta. Potilas oli yleisterve, eikä hänellä ollut säännöllistä lääkitystä. Primaarikasvaimen sijainti oli kielen oikea sivu, sen levinneisyyden TNM-luokitus oli T2N1M0 ja histologinen gradus I eli hyvin erilaistunut. Potilaan primaarikasvain hoidettiin kirurgialla ja sädehoidolla. Potilaalle tehtiin kauladissectio. Syöpä uusiutui 1 vuoden ja 10 kuukauden kuluttua primaarikasvaimen hoidon päättymisestä, jolloin hoitona oli kirurgia ja kemosädehoito. Potilas kuoli syöpään 2 vuoden ja 5 kuukauden kuluttua primaarikasvaimen hoidon päättymisestä eli 7 kuukauden kuluttua syövän uusiutumisesta.

Taulukko 2. Potilaiden sukupuoli, ikä syövän diagnoosihetkellä, ICD-10-diagnoosi ja TNM-luokitus.

Potilas	Sukupuoli	Ikä diagnoosihetkellä	ICD-10-diagnoosi	TNM-luokitus
1	mies	25	C02.1	T2N1M0
2	mies	34	C02.2	T1N0M0
3	mies	31	C02.11	T2N2bM0
4	mies	33	C02.11	T1N0M0

Potilas 2 oli yleisterve, ei tupakoinut, eikä käytössä ollut säännöllisiä lääkityksiä. Potilas oli huomannut vaalean läiskän primaarikasvaimen alueella, lohjenneen viisaudenhampaan kohdalla, alle puoli vuotta ennen syöpädiagnoosia. Primaarikasvaimen sijainti oli kielen vasen sivu. Primaarikasvaimen TNM-luokitus oli T1N0M0 ja sen hoitona oli kirurgia. Kasvain oli histologisesti hyvin erilaistunut, gradus I. Potilaalle 2 ei tehty kauladissektiota. Syöpä uusiutui 7 kuukauden kuluttua, jolloin sen hoitona oli kirurgia ja kemosädehoito. Uusiutuneen syövän TNM-luokitus oli T3N2M0 ja gradus oli III. Potilas kuoli syöpään 6 kuukauden kuluttua syövän uusiutumisesta.

Potilaalla 3 oli kehitysvamma ja epilepsia, johon lääkityksenä oli karbamatsepiini (Neurotol). Potilas ei tupakoinut. Primaarikasvaimen sijainti oli kielen oikea tyvi, ja sen levinneisyyden TNM-luokitus oli T2N2bM0. Primaarikasvain hoidettiin kirurgialla. Potilaalle tehtiin kauladissektio. Syöpä uusiutui, jolloin hoitomuoto oli palliatiivinen, ja potilas kuoli syöpään 4 kuukauden kuluttua primaarikasvaimen hoidon päättymisestä.

Potilas 4 oli yleisterve ja tupakoimaton. Primaarikasvaimen kohdalla oli kaksi kuukautta ennen syöpädiagnoosia todettu sieni-infektiona hoidettu vaalea muutos, johon sienilääkitys ei tehonnut. Primaarikasvaimen sijainti oli kielen oikea sivu, sen TNM-luokitus oli T1N0M0 ja histologisesti se oli hyvin erilaistunut, gradus I. Potilaalle tehtiin vartijaimusolmuketutkimus. Kasvaimen HPV in situ -hybridisaation tulos oli HPV (p16) -positiivinen. Primaarikasvain hoidettiin kirurgialla. Syöpä uusiutui 4 vuoden kuluttua primaarikasvaimen hoidon päätyttyä, jolloin hoitona oli kirurgia. Uusiutuneen syövän histologinen kuva oli verrukoottinen ja invasiivisten alueiden histologinen gradus I. Potilas on seurannassa.

4 POHDINTA

Tähän syventävien opintojen tutkielman tarkoituksena oli selvittää nuorten suusyövän ja suunielun syövän ilmaantuvuuden ja etiologisten tekijöiden muutoksia. Tutkielmaan liittyvä potilasaineisto sisälsi vain neljä potilasta, vaikka tarkoituksena oli saada useiden kymmenien potilaiden tiedot käsiteltäväksi. Tutkimuksen aineisto oli siis paljon pienempi, kuin aluksi oli arvioitu. Valitut vuosiluvut 2000 ja 2001 saattoivat hankaloittaa potilastietojen saamista. Vuodesta 2005 lähtien hoitokertomukset ja potilastiedot ovat paremmin saatavilla nykyään VSSHP:ssä käytössä olevasta Uranus-potilastietojärjestelmästä. Aihetta tulisi tutkia lisää, ja jatkossa voitaisiin tutkia potilaita laajemmalla ajanjaksolla, esimerkiksi kaikkia potilaita vuosilta 2005–2023. Tällöin aineistoon saataisiin enemmän potilaita suuremman aikavälin ja potilastekstien paremman saatavuuden vuoksi ja aineistoa voisi analysoida statistisin menetelmin. Potilaista saatava tieto potilastietojärjestelmästä on kuitenkin rajattua. Rekisteritutkimuksella on vaikea saada tietoa kaikista mahdollisista syövän riskitekijöistä, kuten ruokavaliosta.

Vaikka potilasaineisto oli pieni, kirjallisuutta aiheesta oli saatavilla. Tutkielma rajattiin nuoriin potilaisiin, mutta lähteestä riippuen nuori määritettiin eri tavalla. Potilasaineisto rajattiin alle 40-vuotiaisiin, mutta aiheeseen liittyvässä kirjallisuudessa nuorena on pääasiassa pidetty alle 40-, 45 tai 50-vuotiaita. Lisäksi eri maissa ja maanosissa tehdyt tutkimukset eivät välttämättä ole sovellettavissa Suomen olosuhteisiin yhtä hyvin, jos elintavat ja tottumukset poikkeavat Suomesta. Esimerkiksi käytettyjen ruokien prosessointiaste, iensairauksien diagnosointi, tupakointi, betel-pähkinän tai nuuskan käyttö ja kerralla käytettyjen alkoholiannosten määrä voivat poiketa toisistaan eri maissa. Nämä kaikki ovat tekijöitä, jotka voisivat vaikuttaa syövän ilmaantuvuuteen ja ennusteeseen.

Potilasaineistossa kaikkien syöpien primaarisijainti oli kieli. Kieli on yleisin sijainti nuorten suusyöväälle, mutta valkoisten miesten suusyövän ja suunielun syövän yleisin sijainti on suunielu (Hussein ym. 2017). Kielisyövän ilmaantuvuus on länsimaissa nousussa etenkin nuorilla naisilla, mutta aineiston kaikki potilaat olivat miehiä (Hussein ym. 2017, Foy ym. 2020). Laajempi potilasaineisto olisi ollut edustavampi ja mahdollisesti sisältänyt myös naispotilaita.

Potilaiden 2 ja 4 TNM-luokitukset olivat T1N0M0 ja histologisesti gradus I, mikä viittaa hyvään ennusteeseen. Potilaan 2 syöpä uusiutui jo 7 kuukauden kuluttua, uusiutuneen syövän gradus oli III ja potilas kuoli syöpään. Potilaan 4 syöpä uusiutui vasta 4 vuoden kuluttua ja uusiutuneen syövän gradus oli I. Potilaat 2 ja 4 eivät kumpikaan tupakoineet, ja primaarikasvaimen hoito oli sama, kirurgia. On mahdollista, että potilas 2 oli altistunut jollekin syövän riskitekijälle, joka vaikutti syövän kehittymiseen ja ennusteeseen. Valero ym. (2022) pohtivat heikentyntä puolustusjärjestelmän toimintaa nuorten tupakoimattomien potilaiden kielisyövän huonommalle ennusteelle verrattuna tupakoiviin nuoriin. Ei voida poissulkea sitä, että potilaan 2 syövän taudinkuva olisi ollut aggressiivinen esimerkiksi heikentyneen puolustusjärjestelmän toiminnan seurauksena. Myös ruokavalio ja suun mikrobiomi ovat mahdollisia potilaan 2 riskitekijöitä, jotka ovat voineet vaikuttaa taudinkuvaan (Valero ym. 2022, Zhang ym. 2022).

Potilaan 3 syövän TNM-luokitus oli huonompi kuin muiden. Syöpä diagnosoitiin pidemmälle levinneessä vaiheessa ja ennuste oli siten huonompi verrattuna muihin potilaisiin. Potilaalla 1 oli selkeä riskitekijä syövälle, tupakointi, jolle hän oli altistunut kymmenen askivuoden verran. Potilas oli kuitenkin nuori, ja tavallisesti suusyöpään sairastuvat tupakoivat miehet ovat vanhempia, 50–69-vuotiaita (van Monsjou ym. 2013). Potilaalla saattoi siis olla taustalla myös muita riskitekijöitä, jotka eivät tulleet aineistosta ilmi.

Vain yhden aineiston potilaan HPV-status oli tutkittu ja tiedossa: Potilaan 4 kasvaimen in situ -hybridisaation tulos oli p16-positiivinen. Myös potilaan 4 syöpä uusiutui, mutta vasta 4 vuoden kuluttua ja ennuste on hyvä, koska TNM-luokitus oli T1N0M0. Toisin kuin potilaan 2, jonka uusiutuneen syövän TNM-luokitus oli T3N2M0. HPV-positiivisella suunielun syövällä on tutkimustiedon mukaan parempi ennuste kuin HPV-negatiivisella, joten myös HPV-positiivisella suusyövällä voisi olla parempi ennuste verrattuna HPV-negatiiviseen, vaikkei sitä ole tutkimuksissa vielä todettu (Fischer ym. 2010, Satgunaseelan ym. 2022). HPV-rokote on otettu Suomessa mukaan kansalliseen rokotusohjelmaan vasta vuonna 2013 ja maailmallakin ensimmäinen HPV-rokote on saanut luvan vuonna 2006, joten HPV-rokotteiden vaikutus näkyy vasta, kun rokotettu populaatio on siinä iässä, kun syöpiä alkaa muodostua. On mahdollista, että HPV-positiivisten suusyöpien tai suunielun syöpien ilmaantuvuus tai ennuste muuttuu tulevaisuudessa.

Yhteenvetona voidaan todeta, että tässä syventävien opintojen työssä tarkasteltiin nuorten suun ja suunielun syöpiä TYKS:in aineistosta ja ne todettiin keskimääräistä hoitoresistentimmäksi, vaikka aineisto oli pieni. Jatkossa tullaan selvittämään laajemmalla aineistolla saman ikäryhmän suusyöpien histologisia piirteitä tarkemmin viime aikoina löydettyjen histologisten riskitekijöiden, kuten esimerkiksi solujen silmikoitumisen (cell budding), suhteen. Lisäksi virologisten markkerien avulla voitaisiin saada tietoa ”hit and run” -hypoteesin osalta, tähdäten nuorten suusyövälle spesifisten muutosten havaitsemiseen ja sitä kautta mahdollistaen uusia hoidollisia tai ennaltaehkäiseviä vaihtoehtoja tämän vaikean sairauden ennusteen parantamiseksi.

LÄHTEET

Batistella, E. Â., Gondak, R., Rivero, E. R. C., Warnakulasuriya, S., Guerra, E., Porporatti, A. L. & De Luca Canto, G. 2022. Comparison of tobacco and alcohol consumption in young and older patients with oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 26(12), pp. 6855–6869. doi: 10.1007/s00784-022-04719-z.

Best, D. L., Spresser, W., Shivers, P., Edwards, S. P. & Ward, B. B. 2021. Squamous Cell Carcinoma of the Tongue in Young Patients: A Case Series and Literature Review. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 79(6), 1270–1286. <https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1016/j.joms.2020.12.018>

Blatt, S., Ziebart, T., Krüger, M. ym. 2016. Diagnosing oral squamous cell carcinoma: How much imaging do we really need? A review of the current literature. *Journal of Craniomaxillofacial Surgery*, 44, pp. 538-549.

Dalamón, V. K., Buonfiglio, P., Larralde, M., Craig, P., Lotersztein, V., Choate, K., Pallares, N., Diamante, V. & Elgoyhen, A. B. 2016. Connexin 26 (GJB2) mutation in an Argentinean patient with keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome: a case report. *BMC medical genetics*, 17(1), 37. <https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1186/s12881-016-0298-y>

El-Naggar, A. K., Chan, J. K. C., Grandis, J. R., Takata, T., Slootweg, P. J. (Eds.) 2017. *WHO Classification of Head and Neck Tumours*. 4th ed., Lyon: International Agency for Research on Cancer. ISBN 978-92-832-2438-9.

Feres, M., Teles, F., Teles, R., Figueiredo, L. C. & Faveri, M. 2016. The subgingival periodontal microbiota of the aging mouth. *Periodontology 2000*, 30–53. doi: 10.1111/prd.12136

Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F. ym. 2020. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [30.10.2023].

Fischer, C. A., Kampmann, M., Zlobec, I. ym. 2010. p16 expression in oropharyngeal cancer: Its impact on staging and prognosis compared with the conventional clinical staging parameters. *Annals of Oncology*, 21, pp. 1961–1966.

Foy, J-P., Bertolus, C., Boutolleau, D. ym. 2020. Arguments to Support a Viral Origin of Oral Squamous Cell Carcinoma in Non-Smoker and Non-Drinker Patients. *Frontiers in Oncology*, 10:822. doi: 10.3389/fonc.2020.00822.

Furquim, C. P., Pivovar, A., Amenábar, J. M., Bonfim, C., Torres-Pereira, C. C. 2018. Oral cancer in Fanconi anemia: Review of 121 cases. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 125, pp. 35-40. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.02.013.

Guerrero-Preston, R., Godoy-Vitorino, F., Jedlicka, A., Rodriguez-Hilario, A., Gonzalez, H. ym. 2016. 16S rRNA amplicon sequencing identifies microbiota associated with oral cancer, human papilloma virus infection and surgical treatment. *Oncotarget*, 7, pp. 51320–34. doi: 10.18632/oncotarget.9710.

Guha, N., Warnakulasuriya, S., Vlaanderen, J., Straif, K. 2014. Betel quid chewing and the risk of oral and oropharyngeal cancers: A meta-analysis with implications for cancer control. *International Journal of Cancer*, 135, pp. 1433-1443. doi: 10.1002/ijc.28643.

Ho, H.-C., Lee, M.-S., Hsiao, S.-H., Hwang, J.-H., Hung, S.-K., Chou, P., & Lee, C.-C. 2007. Squamous cell carcinoma of the oral cavity in young patients: a matched-pair analysis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 265(S1), pp. 57–61. doi: 10.1007/s00405-007-0496-5.

Hussein, A. A., Helder, M. N., de Visscher, J. G., Leemans, C. R., Braakhuis, B. J., de Vet, H., & Forouzanfar, T. 2017. Global incidence of oral and oropharynx cancer in patients younger than 45 years versus older patients: A systematic review. *European Journal of Cancer*, 82, pp. 115–127. doi: 10.1016/j.ejca.2017.05.026.

Huuhka, M., & Turunen, A. 2021. Oral Squamous Cell Carcinoma in a Patient with Fanconi Anemia. *Case Reports in Dentistry*, 2021, 5571649. doi: 10.1155/2021/5571649.

Kim, S., Lee, C., Kim, H., & Yoon, S. O. 2023. Genetic characteristics of advanced oral tongue squamous cell carcinoma in young patients. *Oral oncology*, 144, 106466. <https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1016/j.oraloncology.2023.106466>

Kliemann, N., Rauber, F., Bertazzi Levy, R., Viallon, V., Vamos, E. P., Cordova, R., Freisling, H., Casagrande, C., Nicolas, G., Aune, D., Tsilidis, K. K., Heath, A., Schulze, M. B., Jannasch, F., Srouf, B., Kaaks, R., Rodriguez-Barranco, M., Tagliabue, G., Agudo, A., Panico, S., ... Huybrechts, I. 2023. Food processing and cancer risk in Europe: results from the prospective EPIC cohort study. *The Lancet. Planetary health*, 7(3), e219–e232. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(23\)00021-9](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(23)00021-9)

Li, R., Faden, D. L., Fakhry, C., Langelier, C., Jiao, Y., Wang, Y. ym. 2015. Clinical, genomic, and metagenomic characterization of oral tongue squamous cell carcinoma in patients who do not smoke. *Head & Neck*, 37, pp. 1642–1649. doi: 10.1002/hed.23807.

- Mathur, R., Singhavi, H. R., Malik, A., Nair, S., Chaturvedi, P. 2019. Role of Poor Oral Hygiene in Causation of Oral Cancer-a Review of Literature. *Indian Journal of Surgical Oncology*, 10(1), pp. 184–195. doi: 10.1007/s13193-018-0836-5. PMID: 30948897; PMCID: PMC6414580.
- McDermott, J. D., Bowles, D. W. 2019. Epidemiology of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas: Impact on Staging and Prevention Strategies. *Current Treatment Options in Oncology*, 20(5), 43. doi: 10.1007/s11864-019-0650-5. PMID: 31011837.
- Melo, B. A. C., Vilar, L. G., Oliveira, N. R., Lima, P. O., Pinheiro, M. B., Domingueti, C. P., Pereira, M. C. 2021. Human papillomavirus infection and oral squamous cell carcinoma - a systematic review. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 87(3), pp. 346–352. doi: 10.1016/j.bjorl.2020.10.017. PMID: 33339760; PMCID: PMC9422740.
- Morris, L. G. T., & Ganly, I. 2010. Outcomes of oral cavity squamous cell carcinoma in pediatric patients. *Oral Oncology*, 46(4), pp. 292–296. doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.01.005.
- Müller, S., Pan, Y., Li, R. ym. 2008. Changing Trends in Oral Squamous Cell Carcinoma with Particular Reference to Young Patients: 1971–2006. The Emory University Experience. *Head and Neck Pathology*, 2, pp. 60–66. doi: 10.1007/s12105-008-0054-5.
- Pai, S. I., & Westra, W. H. 2009. Molecular Pathology of Head and Neck Cancer: Implications for Diagnosis, Prognosis, and Treatment. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 4(1), pp. 49–70. doi: 10.1146/annurev.pathol.4.1.
- Pezzuto, F., Buonaguro, L., Caponigro, F., Ionna, F., Starita, N., Annunziata, C., Buonaguro, F. M., Tornesello, M. L. 2015. Update on Head and Neck Cancer: Current Knowledge on Epidemiology, Risk Factors, Molecular Features and Novel Therapies. *Oncology*, 89(3), pp. 125-136. doi: 10.1159/000381717. PMID: 25967534.
- Ribeiro, A. C. P., Silva, A. R. S., Simonato, L. E., Salzedas, L. M. P., Sundefeld, M. L. M. M., & Soubhia, A. M. P. 2009. Clinical and histopathological analysis of oral squamous cell carcinoma in young people. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 47(2), pp. 95-98. doi: 10.1016/j.bjoms.2008.05.00.

Satgunaseelan, L., Porazinski, S., Strbenac, D., Istadi, A., Willet, C., Chew, T., Sadsad, R., Palme, C. E., Lee, J. H., Boyer, M., Yang, J. Y. H., Clark, J. R., Pajic, M., & Gupta, R. 2021. Oral Squamous Cell Carcinoma in Young Patients Show Higher Rates of EGFR Amplification: Implications for Novel Personalized Therapy. *Frontiers in Oncology*, 11, 750852. doi: 10.3389/fonc.2021.750852.

Satgunaseelan, L., Strbenac, D., Tadi, S., Nguyen, K., Wykes, J., Palme, C. E., Low, T.-H., Yang, J. Y. H., Clark, J. R., Gupta, R. 2022. Viral Integration Plays a Minor Role in the Development and Prognostication of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cancers*, 14, 5213. doi: 10.3390/cancers14215213.

Suomen Syöpärekisteri, <https://tilastot.syoparekisteri.fi/syovat>, datan päiväys 03.07.2023, sovelluksen versio 2023-08-31-001

Suusyöpä. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Hammaslääkäriseura Apollonian asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2019 (viitattu 13.12.2020). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi

Tagliabue, M., Belloni, P., De Berardinis, R., Gandini, S., Chu, F., Zorzi, S., ... Ansarin, M. 2021. A systematic review and meta-analysis of the prognostic role of age in oral tongue cancer. *Cancer Medicine*, 10(8), pp. 2566-2578. doi: 10.1002/cam4.3795.

Valero, C., Yuan, A., Zanoni, D. K., Lei, E., Dogan, S., Shah, J. P., Morris, L. G. T., Wong, R. J., Mizrachi, A., Patel, S. G., & Ganly, I. 2022. Young non-smokers with oral cancer: What are we missing and why? *Oral Oncology*, 127, 105803. doi: 10.1016/j.oraloncology.2022.105803.

van Monsjou, H. S., Wreesmann, V. B., van den Brekel, M. W., Balm, A. J. 2013. Head and neck squamous cell carcinoma in young patients. *Oral Oncology*, 49(12), pp. 1097-1102. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.09.001. PMID: 24103389.

Xeroderma Pigmentosum. NORD (National Organization for rare disorders). 2021. (Viitattu 16.1.2024) Saatavilla internetissä: <https://rarediseases.org/rare-diseases/xeroderma-pigmentosum/>

Zamani, M., Grønhøj, C., Jensen, D. H., Carlander, A. F., Agander, T., Kiss, K., ... von Buchwald, C. 2020. The current epidemic of HPV-associated oropharyngeal cancer: An 18-year Danish population-based study with 2,169 patients. *European Journal of Cancer*, 134, pp. 52-59. doi: 10.1016/j.ejca.2020.04.027

Zhao, Hf., Zhou, Xm., Wang, J. ym. 2021. Identification of prognostic values defined by copy number variation, mRNA and protein expression of LANCL2 and EGFR in glioblastoma patients. *J Transl Med* 19, 372. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02979-z>