

Undersøgelse af næsesvælgkræft (Rhino-Pharyn) i Grønland, Kina og Maghreb

Ernærings og socialkulturelle faktorer

Af Annie Hubert

– CNRS Den videnskabelige gruppe »Cancer – virus – prevention«

Næsesvælgkræft eller Rhino-Pharyn har en meget speciel geografisk udbredelse. Områder med høj hyppighed er Sydkina, især hos indbyggerne i Canton (30 nye tilfælde om året pr. 100.000 personer), det arktiske område, hvor Inuit eskimoerne udviser en hyppighed, der kan sidestilles med Cantonesernes, samt Maghreb, hvor man finder et gennemsnitstal på 9 nye tilfælde om året pr. 100.000 personer. Denne spredning hænger sammen med en kulturel og ikke en geografisk situation (Hubert og de Thé 1982).

3 faktorer er forbundet med denne svulst:

a. En virusfaktor: Epstein-Barrs virus er snævert forbundet hermed, men da den findes overalt i verden kan den alene ikke forklare den ejendommelige udbredelse af denne kræftform.

b. En formodet genetisk faktor, knyttet til HLA-systemet (Williams og de Thé 1974, Hawkins m. fl. 1974).

c. En eller to miljøfaktorer, højst sandsynligt knyttet til ernæringstraditionen. De engelske epidemiologer Sir Richard Doll og Richard Petro har påvist, at nær ved 70% af kræfttilfælde verden over skyldes faktorer af denne type.

Den undersøgelse, vi har foretaget i Grønland, har udgjort en del af et sammenlignende, antropologisk studium, gennemført inden for 3 grupper med høj risiko for denne svulst,¹ for at fastlægge en vifte af mulige faktorer af social-kulturel karakter, specielt ernæringsmæssigt.

Det første led i vort arbejde har været at gennemføre et sammenlignende studie af repræsentative familier, der har haft et tilfælde af næsesvælgkræft, i hvert af de 3 områder med høj risiko: Arktis, Maghreb* og Sydkina. Dette for at få de fælles, eller i det mindste sam-

* Fællesbetegnelse for Algeriet, Libyen, Marokko og Tunesien.

menlignelige faktorer til at træde frem, som kan være forbundet med denne kræftform. Undersøgelserne på stedet, af 2-3 måneders varighed, er foretaget i Grønland, Tunesien, Macao og Guangxi (Den kinesiske folkerepublik).

Man har udvalgt familier med et levende tilfælde af næsesvælghkræft eller, når dette var notorisk umuligt, med et nylig ophørt tilfælde. Det var vigtigt, at familien kunne give en detaljeret beretning om den syges barndom og ungdom. For hvert højrisikoområde har udvælgelsen omfattet 20 familier. Dette udgør det absolut maksimale for, hvad der inden for den slags antropologisk-etnografiske undersøgelser kan gennemføres af en undersøger på 2-3 måneder.

Den type undersøgelser af miljøet, kosten, boligen og familiegruppernes levestandard kræver, at man opholder sig midt i den observerede gruppe, og at man fører lange samtaler med familiens medlemmer snarere end at anvende spørgeskemaer. Iagttagelsen af handlinger og bevægelser er fuldtud lige så vigtig som de forberedte spørgsmål. Vi har omhyggeligt undgået tilstedeværelsen af medicinalpersonale for ikke på nogen måde at forurolige disse mennesker, for hvem kontakterne med sygehuset og sundhedspersonalet ikke var uden problemer. De følgende emner er vi gået løs på i detaljer:

1. En genealogi for familiegruppen omfattende 3 generationer med en opgørelse af dødsårsagerne. Når de mange tilfælde af NPC var tvivlsomme, har vi bagefter verificeret diagnoserne.

2. En beskrivelse af sygdommen, som den er blevet opfattet af patienten og

dennes familie, vigtigt for en effektiv behandling fra den syges egen side eller på det offentlige sundhedsvæsens niveau.

3. Patientens og familiens livshistorie, ændringerne, aktiviteterne og forvandlingerne.

4. Boligen før og nu.

5. Hygiejne, motion og egenomsorg.

6. Kosten inklusive tilberedning og spisevaner med en beskrivelse af de steder, hvor køkkenarbejdet foregår, af redskaberne, brændslet og rengøringen, sæsonfaktorerne ved forbruget, fødens opbevaring og kogning. Der er påfulgt lange samtaler med familiemedlemmerne for at supplere iagttagelserne: Bordskik, særlige sædvaner, tidsmæssige forandringer, afvænnning (fra bryst) osv., for at opnå en beskrivelse af familieernæringen og hyppigheden af måltiderne.

7. De traditionelle medicinske behandlinger.

Undersøgelsen af Grønland

Vi var et hold på 3: Joëlle Robert-Lamblin fra CRNS, arktisk specialist, Margarida Hermann, sygeplejerske af grønlandsk afstamning; samarbejdet med hende viste sig at være værdifuldt, ja uundværligt; endelig jeg selv. En stor hjælp blev ydet os af dr. J. P. Hart Hansen fra amtssygehuset i Gentofte og af dr. J. Bøggild i Nuuk, som stillede en båd fra sundhedsvæsnets til vor rådighed til brug ved vore flytninger.

I betragtning af, at man i Grønland ikke havde kunnet konstatere nogen koncentration af næsesvælghkræft, valgte vi – blandt de 40 tilfælde, som blev foreslået os – dels de nyeste tilfælde, fordi

de gav os en information af bedste kvalitet, dels en så stor geografisk spredning som muligt for at eventuelle lokale forskelle, levevis eller ernæring kunne træde frem.

Vi har således besejlet Grønlands vestkyst lige fra Julianehåb-området mod syd, på 60°30 bredde, lige til Umanak-området på 70°30 bredde, eller 10 breddegrader.

Udvælgelsen af syge med næsesvælgkræft fordelte sig på 11 mænd og 9 kvinder, for størstepartens vedkommende født mellem 1915 og 1938. 8 var endnu i live: 3 mænd og 5 kvinder. 12 var døde: 8 mænd og 4 kvinder.

Et af vore mål var at tegne billedet af den NPC-syge på Grønland, et område, som siden 2. verdenskrig har oplevet en ekstraordinær hurtig udvikling, der er blevet moderniseret og urbaniseret og som nu nyder godt af et højt udviklet sundhedsvæsen. Det var her især interessant at fastslå, om næsesvælgkræft var forbundet med den traditionelle levevis eller tværtimod med den mere moderne levevis, som siden 1950'erne er blevet mere og mere udbredt.

For at resumere de iagttagelser, vi direkte har kunnet gøre, og de informationer, som udspringer af de samtaler, som er blev ført med de syge og deres familier, kan man sige følgende: I 15 af de 20 tilfælde drejer sig om personer, der kommer fra små beboede steder, 10 af dem var flyttet til byen, enten i ungdommen (5 af dem) eller i voksen alder (5 andre); 18 af de 20 tilhørte fangerfamilier og havde i deres ungdom levet på traditionel måde, mens kun 2 var børn af lønmodtagere; deres forældre havde dog

regelmæssigt skaffet familien den traditionelle føde. Halvdelen af de adspurgte syge var selv blevet fangere og fiskere og den anden halvdel var som voksne blevet lønmodtagere.

Hvad kosten angår, har alle de syge før i tiden fremfor alt spist kød af havpattedyr (råt eller tørret): Sæl, hvalros, småhval og fisk. (Endelig befinder renen sig på den centrale del af vestkysten og fåret mod syd i landet). Tørret fisk (kabliau, torske, helleflynder), er sammen med fedt fra pattedyr (råt, kogt eller i olie) meget ofte indtaget af alle de syge.

Sæsonfødemidlerne består af bær og nogle vilde planter, trækfugle og fisk. Kun 2 af de syge har i deres barndom indtaget en større mængde importerede produkter. Alle de øvrige har i deres barndom, i forskellig grad, kendt brød, sukker og kaffe. 11 af de syge har vist en udtalt smag for forrådnede fødemidler, det være sig kød af havdyr, fedt eller rådden fisk. Men alle de syge har indtaget fødemidler, som havde nået en let grad af gæring før de blev kogt (især torske).

8 af de 20 har som voksne oplevet en vigtig ernæringsmæssig forandring, i almindelighed sammenfaldende med bosætning i en by og overgang til lønnet beskæftigelse. De 12 andre har mødt få ernæringsmæssige ændringer, idet de har kombineret aktivitet med jagt og fiskeri med lønarbejde eller har levet på familiemæssig forsyning.

15 er født i og har tilbragt deres ungdom i traditionelle huse, der kun har bestået af et enkelt rum og en fælles briks, der tjente som familieseng. De 5 andre

har i deres barndom nydt fordelene ved mere moderne indlogering, men ligeledes uden vand, elektricitet og toiletter. Omvendt lever de nu alle i huse eller lejligheder udstyret med moderne komfort og de har adgang til de importerede varer, der findes i butikkerne.

Det fremgår af det nævnte, at det store flertal af de syge stammer fra små beboede steder, hvor de har tilbragt deres barndom og ungdom. De har haft en traditionel levevis, i det væsentlige afhængig af de stedlige ressourcer, tilberedt efter nedarvede forskrifter, og de har levet i huse, der lignede deres eskimoiske forfædres bolig.

Hvis traditionel levevis og ernæring i de første leveår er de afgørende elementer i næsesvælgkræftens etiologi, må man hos de yngste generationer – der i forhold til deres forældre i betydelig grad har modificeret deres levevis og spisevaner – blive vidne til en markant nedgang i forekomsten af næsesvælgkræft.

Den promiskuitet, der er forbundet med sovevanerne, skikken med at drikke og spise af fælles kar (skåle), vanen med at spytte, som for det store flertal af de interviewede syge var et løbende fænomen, har sikkert spillet en rolle ved at begunstige en tidlig overførelse af Epstein-Barrs virus. Men disse kulturelle sædvaner forsvinder meget hurtigt hos de unge generationer. På samme måde med føden, der var rig på proteiner og samtidig meget rig på fedt fra pattedyrene og meget vegetabilfattig; den er forladt af de unge generationer, til fordel for importerende produkter, især kulhydrater tilberedt efter dansk tilbered-

ningsteknik. De unge forlader indtagelsen af tørret og forrådnede føde (kød, fisk og fedt), som udgjorde en væsentlig del af deres forældres ernæring.

Desuden har de indsamlede genealogiske grundtræk vist, at der i adskillige af de udspurgte familier har været mangfoldige tilfælde af næsesvælgkræft eller kræft i spytkirtlerne, svulster knyttet til Epstein-Barrs virus: 3 af de udspurgte familier havde et yderligere tilfælde af næsesvælgkræft og 4 et yderligere tilfælde af kræft i spytkirtlerne. Det drejer sig om tilfælde, der var medicinsk diagnosticeret, men uden tvivl havde der efter de beskrevne symptomer på nogle syge været andre der døde uden at have modtaget medicinsk behandling. For Grønlands vedkommende synes således en genetisk faktor grundet i befolkningens langvarige isolation, at eksistere.

Grønlands åbning mod omverdenen efter 2. verdenskrig har medført en hurtig udvikling af befolkningsblanding. Den europæiske befolkning boende i Grønland er iøvrigt vokset fra 2% af den samlede befolkning i 1945 til 18% i 1980. Man kan derfor forvente, at de unge generationer vil repræsentere et anlægspreg forskelligt fra deres forfædres. Fremtidige efterforskninger vedrørende næsesvælgkræft på Grønland må regne med disse biologiske og kulturelle forandringer.

I Kina og Maghreb

Vore undersøgelser har ligeledes vist, at de syge har haft en levevis svarende til deres forældres og bedsteforældres, i rin-

ge grad vestliggjort. Alle livshistorier angiver levevilkårene som »traditionelle«, uændrede lige til ganske nylig. Denne iagttagelse var allerede gjort ved de epidemiologiske undersøgelser i Singapore (Shanmugaratnam m. fl. 1976, Geser m. fl. 1978) forsåvidt angår cantoneserne, og den har her bekræftet, hvad der gælder eskimoerne og befolkningen i Maghreb, især hvad angår ernæringen.

Sammenlignende studie

De syge fra de 3 grupper med høj risiko var udgået fra familier som, i den økonomiske situation, brugte kunstig konservering af forskellige typer af fødemidler: Saltning, tørring og gæring. Hos cantoneserne og befolkningen i Maghreb genfinder man i høj grad blandt andet visse krydderiblandinger på basis af peber og spansk peber.

Disse typer af konserverede fødemidler er fælles for de 3 grupper og er blevet regelmæssigt indtaget lige fra afvænningen. Det drejer sig om: Fisk, tørrede, saltede eller usaltede, og gærede; grøntsager i saltlage, som efter at have undergået gæring kan sammenlignes med de grønlandske fugle, der er konserveret i sælolie; kød, saltet eller tørret og konserveret i olie, ligeledes gæret; endelig forsåvidt angår Kina og Maghreb krydderiblandinger på grundlag af peber/spansk peber.

Vi har samlet eksempler på alle disse typer af fødemidler, som lige fra afvænningen blev indtaget hyppigt. De er blevet samlet fra spisebordet, fra spisekamrene og fra familiens sædvanlige forrædssteder. De er blevet nedfrosset, transpor-

teret i kulsyresne (eller tøris) og konserveret ved - 80°.

Resultaterne af de foretagne analyser på disse genstande

Sylvie Poirier, forsker på vort laboratorium, har påtaget sig i disse genstande at eftersøge dels kræftfremkaldende, kemiske forbindelser (carcinogener) dels substanser, der kan formodes at genoplive Epstein-Barr virusen. Faktisk finder en masse reinfektion med denne virus sted i løbet af det år, som går forud for de første kliniske tegn på næsesvælgkræft – og det var vigtigt at konstatere, om den kunne være fremkaldt af en ernæringsmæssig eller miljømæssig faktor.

Disse analyser blev foretaget på dr. H. Barstchs laboratorium på Centre International de Recherches sur le Cancer i Lyon. Resultaterne er følgende:

Grønland

Man har fundet N-Nitrosodimethylamine (NDMA) i mængder mellem 8,6 og 38 my/kg i gæret torsk, i tørret polartorsk og atlantisk torsk, såvel som i kabliauen og ammassatten, der havde den højeste procent. Der var spor af NDMA i den rå sællever. Denne cancerogene substans tilhører familien af flygtige nitrosaminer, som i særlig grad påvirker sådanne epiteliale celler, som findes i næsesvælget.

Genotoxiner, cancerogene substanser, som kan påvirke DNA, er med sikkerhed fundet – men forholdsvis dybt i den gærede torsk, de tørrede torsk og i ammassatten såvel som i tørret sælkød (panerteq). Ingen genoplivning af Epstein-Barr virusen er fundet i disse genstande

– hvilket ikke vil sige, at man ikke vil kunne finde den i større prøver af disse fødemidler.

Sydkina

Flygtige nitrosaminer af typen NDMA, af typerne N-nitroso piperidine (NPIP) og N-nitrosopyrrolidine (NPYR) i mængder på 23,5–1,2 my/kg er fundet i salttørret fisk, i fisk, der var let gæret og derpå saltet og tørret, i grøntsager gæret i saltlage, i sojakager samt i tørret svinekød og pølse. Genotoniner var til stede i fisk, der var gæret og derpå saltet og tørret i gæret fiskepaté og gæret sojapaté.

Genoplivet in vitro Epstein-Barr virus er konstateret i gæret og derpå saltet og tørret fisk.

Maghreb (Tunesien)

Flygtige nitrosaminer af typen NDMA, NPIP og NPYP er fundet i fårekød tørret og konserveret i olie, i roer gæret i saltlage og i den krydderiblanding, som krydrer alle småkogte retter (mijotes) samt i harissa, et krydderi baseret på spansk peber, hvidløg og peber.

Genotoxiner var til stede i krydderiblandingen i saltede ansjoser og i »Lou-ben«, saften fra mastiks, som er blevet brugt som tyggemiddel.

Genoplivning af Epstein-Barr virus blev konstateret i det tørrede fårekød, konserveret i olie og i harissaen.

Vi har således i alle de 3 befolkninger med høj risiko for næsesvælgkræft, en fødeindtagelse omfattende flygtige nitrosaminer, især af typen NDMA, og tilstedeværelse af genotoxiner. Genoplivning af Epstein-Barrs virus er konstateret i

fødemidler, der indtages i Sydkina og Maghreb.

Med udgangspunkt i disse resultater har vi fremsat den hypotese, at indtagelse af føde af denne art kunne være en af de medvirkende faktorer, indirekte eller direkte, til opståen af næsesvælgkræft. Egentlige case-kontrol undersøgelser er påbegyndt i Sydkina og i Maghreb (Tunesien, Algeriet) og vil omfatte alle nye tilfælde af næsesvælgkræft inden for et år såvel som et dobbelt så stort antal, kontroller, fordelt efter hjemsted, alder og køn. Vi tror, at det er afgørende for dette studium, at en tilsvarende undersøgelse finder sted i Grønland, da det er den eneste måde, hvorpå man fuldtud kan afprøve hypotesen om, at en ernæringsmæssig faktor indgår i næsesvælgkræftens etiologi.

Indtil resultatet af disse undersøgelser foreligger, lægger vi vægt på, at gruppen med høj risiko for denne svulst i det væsentlige indtager saltet, tørrede eller gærede fødemidler, at de har indtaget disse fødemidler hyppigt og regelmæssigt gennem deres opvækst, samt på at disse fødemidler indeholder betydelige mængder af flygtige nitrosaminer, som i visse tilfælde medfører genoplivning af Epstein-Barrs virus.

Konklusion

Betydningen af en antropologisk tilnærmelse til de epidemiologiske studier såvel m.h.t. indsamlingen af data som m.h.t. udarbejdelse af hypoteser er bevist af den nævnte forskning og især af den i Grønland foretagne undersøgelse. Et tværfagligt samarbejde mellem virologer, biokemikere, kræftforskere, epide-

miologer og antropologer har gjort det muligt at bringe forskningen et skridt fremad.

Henvisninger

1. De Thé, G. 1982, »Epidemiology of Epstein-Barr virus and associated diseases«. In: Roizman, B. (red.), *The Herpesviruses* vol. A., Plenum Press, New York pg. 25–103
2. Doll R. og Petro R. 1981, *The causes of cancer : Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today*, Oxford University Press.
3. Geser A., Charnay N., Day N., De Thé G., Ho J. H. C. 1978, »Environmental factors in the etiology of nasopharyngeal carcinoma: report on a case/control study in Hong Kong«. In: De Thé G., and Ito Y., (red.), *Nasopharyngeal Carcinoma: Etiology and Control* IARC Scientific Publication n°20, International Agency for Research on Cancer, pp. 213–229.
4. Hubert A. og De Thé G. 1982, »Comportement alimentaire, modes de vie et cancer du rhinopharynx«. *Bulletin du Cancer* 69 (5): 472–482, Paris.
5. Hubert A, 1984, *Le Pain et l'olive: aspects de l'alimentation en Tunisie* CNRS Lyon.
6. Hubert A. 1982, *Rapport sur l'alimentation de familles cantonaises ayant eu un cas de cancer du rhinopharynx à Macau.*, Lyon.
7. Hubert A., Robert-Lamblin J., Hermann M. 1983, *Rapport sur Environnement et Cancer du Rhinopharynx au Groënland*, Lyon.
8. Sehested M., Hainau B., Albeck H. Højgaard Nielsen N., Hart Hansen J. P., 1985, »Ultrastructural investigation of anaplastic salivary gland carcinoma in Eskimo«. *Cancer* 55: 2732–3736.
9. Shanmugaratnam K. og Higginson J., 1967, »Aetiology of nasopharyngeal carcinoma: report on a retrospective survey in Singapore«. In Muir C. S., and Shanmugaratnam K., (red.), *Cancer of the nasopharynx UICC Monograph series*, vol. 1, pp. 130–137, Munksgaard, Copenhagen.
10. Yu C., Ho J. H.C., Lai S. H., Henderson B. E. 1986, »Cantonese style salted fish as cause of nasopharyngeal carcinoma: report on a case/control study in Hong Kong«. *Cancer Research* 46: 956–961.