

Læge Jeppe Tang Friborg

## Aspects of the epidemiology of nasopharyngeal carcinoma and Epstein-Barr virus infection in Greenland

### DANSK RESUMÉ

Kræftmønsteret blandt grønlandere er karakteristisk og kendetegnet ved en høj forekomst af de Epstein-Barr virus (EBV) associerede kræftformer i næsesvælget (NPC) og spytkirtlerne, og en lav forekomst af kræftformer som er hyppige i den vestlige verden. EBV-infektion i Grønland er kendetegnet af infektion i en meget tidlig alder og et højt antistof niveau. Gennem sidste halvdel af det tyvende århundrede har vidtrækkende ændringer i livsstil og levevilkår fundet sted i Grønland, og påvirkningen af kræftmønsteret og EBV-infektionsmønsteret i nyere tid er ukendt.

Vi undersøgte forekomsten af kræft i den grønlandske befolkning i perioden 1973 til 1997 ved hjælp af det Danske Cancer Register, og bekræftede eksistensen af det karakteristiske mønster, men fandt samtidig at kræftforekomsten er stigende på grund af stigninger i kræftformer som er hyppige i vestlige lande. Stigningen var særligt udtalt for lunge-, bryst og tyktarmskræft, hvilket indikerer at ændringer i livsstil har haft en markant betydning. Desuden observerede vi en markant stigning i forekomsten af mavekræft, hvilket er overraskende i lyset af den globalt nedadgående tendens for denne kræftform.

NPC er meget sjælden i de fleste befolkninger og udvikling af denne sygdom er tilskrevet miljøfaktorer, specielt EBV, i kombination med en særlig genetisk konstitution. For at undersøge betydningen af den individuelle risiko for NPC blandt grønlandere opsporede vi familiemedlemmer til alle grønlandske tilfælde af NPC diagnosticeret mellem 1973 og 1997 ved hjælp af CPR-registret, kildemateriale (kirkebøger og folketællinger) og interview med slægtninge. Efter sammenkobling af disse familiedata med cancerregistret, fandt vi at førstegrads slægtninge til NPC-patienter, sammenlignet med andre grønlandere, har en otte gange øget risiko for selv at udvikle NPC, hvilket indikerer at genetiske faktorer er

involveret i udviklingen. Desuden fandt vi at den øgede risiko blandt slægtninge ikke var begrænset til NPC, men omfattede en øget risiko for kræft i spytkirtlerne (otte gange) og livmoderhalsen (to gange), kræftformer som også er associeret til virusinfektioner.

For at undersøge hvorvidt den øgede risiko for NPC blandt slægtninge til NPC patienter var reflekteret i et ændret immunrespons over for EBV-infektion, gennemførte vi en case-control undersøgelse i Sisimiut og Ilulissat. Ved hjælp af de indsamlede familiedata udvalgte vi førstegrads slægtninge i familier med tidligere NPC-tilfælde og kontroller fra familier uden tidligere NPC-tilfælde. Målinger af EBV-mængden (mononukleære celler, plasma og spyt) og det EBV-specifikke antistof niveau afslørede det at immunresponsen blandt slægtninge var sammenligneligt med responsen hos kontrollerne.

For at undersøge hvilke faktorer der påvirker infektion med EBV hos Inuit karakteriserede vi EBV-immunresponsen hos børn i alderen 0-11 år fra Sisimiut, ved hjælp af prøver indsamlet i 1997-1998 (n=284) og i foråret 2004 (n=285). Resultatet viste at EBV-mængden i fuldblod var associeret med EBV-antistof niveauet, mens tidlig infektion og en række af miljø faktorer ikke påvirkede de undersøgte EBV-infektionsmål. Dette peger på at det karakteristiske EBV-respons i den grønlandske befolkning generelt ikke påvirkes af miljøfaktorer, men at det kan være bestemt af genetiske faktorer. Dette støttes af at alderen ved primær EBV-infektion i Grønland i dag, som for tyve år siden, fortsat er meget lav (under fire år), og derfor ikke er blevet påvirket af de betragtelige samfundsændringer i Grønland de sidste årtier.

*Forsvaret finder sted den 10. august 2005 kl. 14.00, foredragssalen på Statens Serum Institut, Artillerivej 5, 2300 København S.*

*Bedømmere: Mimi Yu, USA, Stephen Hamilton-Dutoit, Peter Bjerregaard*

*Vejledere: Mads Melbye og Anders Koch*

## SUMMARY

The Inuit of the Arctic traditionally exhibit a distinctive cancer pattern characterised by high frequencies of the Epstein-Barr virus (EBV)-associated nasopharyngeal (NPC) and salivary gland carcinomas, and low frequencies of tumours common in Western populations. In addition, EBV infection among Inuit is characterised by a particular pattern with early primary infection and high antibody titres. But during the second half of the twentieth century considerable changes in living conditions and lifestyle have occurred in the Inuit population of Greenland, and the effects on the patterns of malignant disease and EBV acquisition are unknown.

We examined the incidence of cancer in the Greenlandic population between 1973 and 1997 using the Danish Cancer Registry and confirmed the existence of a distinct cancer pattern, but found the overall cancer incidence to be increasing due to increases in cancers common in Western populations. The increase was particularly high for cancers of the lung, breast and colon, indicating that changes in lifestyle and living conditions have had a significant impact on the cancer pattern. In addition, we observed a marked and unexplained increase in the incidence of stomach cancer, contrasting with global trends for this cancer.

NPC, which is rare in most other populations, is believed to be the result of environmental factors, especially EBV, acting on genetically susceptible individuals. To investigate the extent of the individual susceptibility for NPC among Inuit, we identified family members of all NPC cases diagnosed between 1973 and 1997. This was done using population-based registers, manual sources (church books and census papers) and interviews with relatives. By linking these family data with the Danish Cancer registry we found that first-degree relatives of NPC patients have an eight -fold increased risk of NPC, compared with other Inuit, indicating the involvement of genetic factors. We furthermore found that the increased risk among relatives was not limited to NPC, but also included increased risks of the likewise virally associated cancers of the salivary glands (eight times) and the uterine cervix (two times).

To investigate the EBV-immune response in NPC-relatives, we performed a case-control study in the towns of Sisimiut and Ilulissat. Using the family data collected, we carefully selected NPC-unaffected first-degree relatives in families with prior cases of NPC, and controls in families without prior cases of NPC. Measurements of the EBV load in monocytes, plasma and saliva, and EBV-specific antibody levels revealed that the increased risk of NPC among relatives was not reflected in the EBV-immune response, as this was found to be very similar in relatives and controls.

To investigate factors affecting the response to EBV infection in Inuit, we characterised the EBV immune response in children aged 0-11 years from Sisimiut, using samples collected in 1997-1998 (n=384), and in spring 2004 (n=285). Results showed that EBV load in whole blood were significantly associated EBV-specific antibody levels in plasma, while early infection and a wide number of environmental determinants were not associated with the investigated EBV measures. This indicates that the particularly response to EBV infection observed in the Inuit population appears largely resistant to environmental factors, which in turn suggests that it is genetically controlled. Further support to this was given by the finding that all Inuit children in our survey were EBV infected very early (before the age of four years), equivalent to observations twenty years ago, reflecting that age at primary infection has not been influenced by the considerable changes in living conditions during the recent decades.