
Tandvårdens argument mot rökning

JAN BERGSTRÖM, SEPPA WICKHOLM,
BIRGITTA FLODERUS OCH SUSANNA AXELSSON

Inledning

Det är 50 år sedan läkarna i USA och England upptäckte att tobaksrökning var en viktig faktor, i själva verket den viktigaste orsaksfaktorn, för lungcancer. Det var början till den kunskap som finns idag om rökningens sjukdomspotential. Rökning ökar risken för att drabbas av en eller flera av ett 40-tal olika sjukdomar. För några av dessa sjukdomar t.ex. lungcancer och kronisk obstruktiv lungsjukdom är risken 10-20 faldigt ökad. För andra t.ex. kronisk hjärtsjukdom och stroke är riskökningen mer måttlig, 2-3 gånger. En sjukdom eller grupp av sjukdomar som har en mycket stor rökningrelaterad risk är cancer i mun, svalg och strupe med en över 20 faldigt ökad risk jämfört med om man inte röker¹. De senaste 10 årens forskning har visat att även kronisk parodontal sjukdom ingår bland de 40-talet hittills kända rökningrelaterade sjukdomarna. Om muncancer är en ovanlig sjukdom så gäller motsatsen för parodontal sjukdom. Den torde vara en av de två sjukdomar som tandvården ägnar upp emot 90% av sina resurser åt. Till detta kommer de allra senaste årens erfarenheter av att en av de mest resurskrävande behandlingar som används inom tandvården, nämligen implantatbehandlingen, är beroende av patientens rökvanor. Tandvården går således inte fri från ansvaret att mobilisera motoffensiv mot rökningens inte bara sjukdomsdrivande men också resursdrivande effekter. I denna mot-

offensiv måste tandvården använda argument ur sin egen fatabur. Tre av de främsta argumenten skall närmare beröras i denna översikt, nämligen risken för parodontal sjukdom, risken för misslyckande vid parodontal behandling och implantatbehandling samt risken för oral cancer.

Rökning som riskfaktor för parodontal sjukdom

Det finns idag ett relativt stort antal studier som belyser sambandet mellan rökning och parodontal hälsa/sjukdom ur ett epidemiologiskt eller kliniskt perspektiv²⁻⁸. Studierna kommer huvudsakligen från Europa och USA men under senare år har också studier från Australien, Israel, Japan och Nya Zeeland publicerats. Till karaktären är ca hälften tvärsnittsstudier medan de övriga tillhör kategorierna fall-kontrollstudier och kohortstudier. Till detta kommer studier som värderar rökningens inverkan på parodontal behandling, vilka redovisas nedan i avsnittet om rökningens inverkan på behandlingsåtgärder.

Föreliggande genomgång är koncentrerad till sådana studier som använder utfallsmått som uttrycker destruktiva förändringar eller symptom på parodontal sjukdom såsom tandfickor, klinisk fästenivå (fästeförlust), benhöjd (benförlust) och tandförlust. Även studier där parodontala indices, t.ex. CPITN, används har medtagits men inte sådana där utfallsmåttet enbart uttrycker inflammatoriska förändringar såsom gingival blödning. De flesta av dessa utfallsmått är morbiditetsmått som uttrycker sjukdomsgraden. I allmänhet förekommer fler än ett utfallsmått. Det klart vanligaste är tandfickor.

Samtliga tvärsnittsstudier och fall-kontrollstudier redovisar ett statistiskt signifikant samband mellan rökning och parodontal sjukdom. Några av dessa studier presenteras i Tabell 1. Resultaten gäller oberoende av utfallsmått och innebär således att parodontal sjukdom är vanligare eller att morbiditeten är större hos

Tabell 1. Studier som belyser sambandet mellan rökning och parodontal sjukdom. Tvärsnittsstudier och fall-kontrollstudier.

Studie*	År	Studie- typ	Studie- stor- lek	Ut- falls- mått		Utfall (P)
Axelsson	1998	Tvär	941	Fickor	Fästenivå	0.001
Bergström	1983	Tvär	328		Benhöjd Tänder	0.05
Bergström	2000	Tvär	257	Fickor	Benhöjd	0.05
Dolan	1997	Tvär	873		Fästenivå	0.01
Haber	1993	Tvär	227	Fickor	Fästenivå	0.001
Ismail	1983	Tvär	2621	Fickor		0.001
Jette	1993	Tvär	1156	Fickor	Tänder	0.01
Kerdvong- bundit	2000	Tvär	120	Fickor	Fästenivå	Tänder 0.01
Machuca	2000	Tvär	304	Fickor	Fästenivå	0.001
Martinez	1995	Tvär	889	Fickor	Fästenivå	0.0001
Norderyd	1998	Tvär	552	Fickor	Benhöjd	
Persson	1998	Tvär	416		Benhöjd Tänder	0.001
Stoltenberg	1993	Tvär	189	Fickor		0.05
Wakai	1999	Tvär	630	Fickor		0.001
Haber	1992	Fall-k	405	Fickor	Benhöjd	0.001
MacFarlane	1992	Fall-k	43	Fickor		
Preber	1986	Fall-k	2612	Fickor		0.01

* Fullständig referenslista finns i SBU rapport nr 157, 2002.

rökare jämfört med icke-rökare. På motsvarande sätt visar majoriteten av kohortstudierna ett entydigt samband mellan rökning och parodontal sjukdom, som är oberoende av utfallsmått och vanligen statistiskt signifikant. Eftersom kohortstudierna bygger på att rökningen är bestämd innan personernas sjukdomsstatus bedöms har de en större evidensstyrka än de två andra studietyperna. Några av dessa studier presenteras i Tabell 2.

Sambandet mellan exponeringsnivå och sjukdomsgrad finns belyst i ca 20 studier, de flesta av tvärsnittstyp^{4, 5, 9-11}. Resultaten av några studier sammanfattas i Tabell 3. Den sammanfattande slutsatsen av resultaten från dessa studier blir att den parodontala morbiditeten ökar med ökad exponering, dvs. att det föreligger ett dos-respons förhållande. Till detta kommer att resultaten från

Tabell 2. Studier som belyser sambandet mellan rökning och parodontal sjukdom. Kohortstudier.

Studie*	År	Studie- storlek	Uppfölj- ningstid	Utfalls- mått		Utfall (P)
Bergström	2000	101	10 år	Fickor	Benhöjd	0.05
Bohlin	1993	349	10 år		Benhöjd	0.001
Faddy	2000	456	3 år	Fickor		0.05
Feldman	1987	483	6 år	Fickor	Benhöjd	Tänder 0.01
Holm	1994	273	10 år	Fickor		Tänder 0.001
Krall	1999	690	23 år		Benhöjd	Tänder 0.001
Norderyd	1999	361	17 år	Fickor	Benhöjd	0.001

* Fullständig referenslista finns i SBU rapport nr 157, 2002.

de studier som omfattar också före detta rökare tyder på att denna kategori ligger mellan rökarna och icke-rökarna. Detta innebär att det parodontala tillståndet hos dem som slutat röka är bättre än rökarnas men samtidigt sämre än icke-rökarnas^{4, 5, 9}.

Den relativa risken att drabbas av parodontal sjukdom om man

Tabell 3. Studier som belyser sambandet mellan exponeringsnivå och parodontal sjukdomsgrad.

Studie*	År	Studietyp	Studiestorlek	Utfall (P)
Haber	1992	Fall-kontroll	405	0.001
Preber	1986	Fall-kontroll	2612	trend
Bergström	2000	Kohort	101	0.001
Bohlin	1993	Kohort	349	trend
Holm	1994	Kohort	273	trend
Norderyd	1999	Kohort	361	0.001
Bergström	1991	Tvärsnitt	210	0.05
Bergström	2000	Tvärsnitt	257	0.01
Grossi	1995	Tvärsnitt	1426	0.001
Ismail	1983	Tvärsnitt	2621	0.05
Machuca	2000	Tvärsnitt	304	trend
Martinez	1995	Tvärsnitt	889	0.000
Wakai	1999	Tvärsnitt	630	0.000

* Fullständig referenslista finns i SBU rapport nr 157, 2002.

röker jämfört med om man inte röker har beräknats i ett 20-tal studier bl.a.^{7, 8, 10, 11}. När resultaten för samtliga tvärsnittsstudier viktas blir den genomsnittliga relativa risken 3,2 (Odds ratio = 3,2, 95% konfidensintervall = 2,6-3,9). För samtliga kohortstudier enbart blir den viktade genomsnittliga relativa risken 5,5 (Odds ratio = 5,5, 95% konfidensintervall = 3,3-9,1). Denna skattning efter viktning av studierna innebär att en rökare löper mellan tre och fem gånger så stor risk att få parodontal sjukdom som en icke-rökare.

Kommentar

Den evidens som föreligger idag för att värdera rökningens inverkan på den parodontala hälsan bygger som vi ser på ett heterogent underlag. Dels är urvalsmetoder och studiegruppens storlek starkt varierande dels används en rad olika mått på eller definitioner av vad som menas med parodontal sjukdom. Detta kan vara en svaghet eftersom jämförbarheten mellan studierna minskar. Å andra sidan visar det sig att sambandet med rökning framträder oavsett vilket sjukdomsmått eller vilken definition som används, vilket kan ses som en styrka. Ett annat problem gäller indelningen av personerna efter rökvanor. Den vanligaste indelningen är rökare och icke-rökare, men alltför många studier redovisar inte huruvida före detta rökare ingår och i så fall till vilken kategori de hänförts. Det är troligt att detta leder till en undervädering av kontrasterna i materialet.

Allmänt kan man säga att tvärsnittsstudier och fall-kontrollstudier tillåter slutsatser om huruvida det föreligger samband eller ej. Av genomgången framgår att resultaten från dessa två studietyper på ett övertygande sätt visar att det föreligger ett samband mellan rökning och parodontal sjukdom. Sambandet stärks av att sjukdomsgraden liksom risken för sjukdom ökar med tilltagande exponering, vilket föranleder en berättigad misstanke om ett orsakssamband. Misstanken om ett orsakssamband stärks av kohortstudierna. Trots att kohortstudierna har svagheter – t.ex. en

uppföljningstid som varierar från ett till 28 år och en bortfallsfrekvens som sällan eller aldrig redovisas men sannolikt är stor och som ökar med uppföljningstidens längd – går alla studierna i samma riktning. Den starkaste evidensen kommer fram i de kohortstudier som visar ett samband med exponeringsnivåer. Detta är ett starkt argument för att rökning orsakar parodontal sjukdom eller åtminstone påtagligt förvärrar den.

När man studerar en beteendefaktor som rökning är det nödvändigt att ta hänsyn till andra faktorer som är associerade med rökning och därmed kan ha en störande inverkan på resultatet. Sådana störande faktorer eller confounders kan vara socioekonomiska faktorer, kostvanor inklusive alkoholvanor, och munhygienvanor. Med undantag för munhygienvanor har confounders av detta slag sällan beaktats. När det gäller munhygien, har drygt hälften av studierna tagit hänsyn till denna faktor via registrering av plack. Vid en jämförelse mellan studier som tagit respektive inte tagit hänsyn till plackets inverkan visar det sig att effekten av rökning i stort sett är densamma. Det talar för att den ökade risken i samband med rökning inte förklaras av munhygienfaktorn. Den länge omhuldade uppfattningen att rökarens sämre parodontala tillstånd skulle bero på sämre munhygien är således fel.

Rökningens inverkan på behandlingsåtgärder

Implantat

Frågan om rökning ökar risken för misslyckande i samband med implantatbehandling är väsentlig och relevant. Inte minst för att det är viktigt att kunna redogöra för olika prognostiska faktorer, när man tillsammans med patienten beslutar om behandling. Studier som undersöker om rökning är en riskfaktor vid implan-

tatbehandling har ofta metodologiska problem. Så är t.ex. den bakomliggande patientpopulationen och patienternas rökvanor oftast ofullständigt beskrivna i studierna och man kan därför misstänka att den verkliga andelen rökare underskattas i materialen.

Resultaten från de studier som har undersökt implantatförlust eller implantatmisslyckande från fixturoperationen till distansoperationen eller fastsättningen av den protetiska konstruktionen är motsägande. De Bruyn och Collaert visar en ökad risk för implantatförluster hos rökare jämfört med icke-rökare¹² medan t.ex. en studie av Lambert inte visade någon ökad risk¹³.

När det gäller sena implantatförluster (efter distansoperationen) redovisar de flesta studier en ökad risk för rökare jämfört med icke-rökare. Några studier visar dock inte någon skillnad i utfall av behandlingen mellan rökare och icke-rökare.

Många studier har rökning som en av många variabler i undersökningen av implantat och implantatbehandling. Så t.ex. i en studie som undersökte implantatmisslyckande i förhållande till inflammationsmarkören interleukin-1, där rökning befanns vara en viktig faktor för misslyckande. De rapporter som utvärderat implantatbehandling i transplanterat ben i överkäken tyder alla på att risken för misslyckande är högre för rökare än icke-rökare.

Risken för marginal benförlust och sämre hälsotillstånd i slemhinnan i anslutning till implantatet visade sig i flera studier vara förhöjd hos rökare^{14, 15}.

Parodontal behandling

Utfallet av parodontal behandling är sämre för rökare än icke-rökare. Samtliga studier med en uppföljningstid av 12 månader eller längre t.ex.^{16, 17} och flertalet studier med en kortare uppföljningstid än 12 månader visar oberoende av utfallsmått en signifikant negativ effekt av rökningen (Tabell 4.)

Tabell 4. Studier som belyser sambandet mellan rökning och behandlingsutfall.

Studie*	År	Studie- storlek	Uppfölj- ningstid	Uppfölj- mått		Utfall (P)
Ah	1994	74	6 år	Fickor	Fästenivå	0.05
Boström	1998	57	5 år	Fickor		0.001
Papantono- poulos	1999	70	9 v	Fickor		0.005
Preber	1990	54	1 år	Fickor		0.05
Renvert	1998	28	26 v	Fickor	Fästenivå	0.05
Trombelli	1997	38	26 v	Fickor	Fästenivå	0.01

* Fullständig referenslista finns i SBU rapport nr 157, 2002.

Extraktionsbehandling

Det finns endast ett fåtal studier som systematiskt undersöker postoperativa komplikationer i munnen med utgångspunkt från patientens rökvanor.

Studier som undersöker rökning och alveolit efter extraktion har metodologiska problem. De ingående patienterna är ofullständigt beskrivna och sambanden med rökning är ofta svårtolkade. Frågan om rökning utgör en riskfaktor vid operativa ingrepp i munnen har stor betydelse, inte minst för patienten, och förtjänar att belysas i större, väl planerade studier.

Flera studier belyser i första hand effekten av olika antiseptiska och antibakteriella medel på behandlingsresultatet efter extraktionen. I två av dessa angavs ändå rökning som den faktor som hade den största betydelsen för utveckling av alveolit, oavsett medikamentell tilläggsbehandling^{18, 19}. En studie av Hermesch visade däremot inte någon skillnad mellan rökare och icke-rökare²⁰. En undersökning som utvärderade effekten av ett antiseptikum efter extraktionen fann heller inte någon signifikant samvariation mellan rökning och uppkomst av postoperativ alveolit²¹. Rökare har rapporterat uppleva mer intensiv postoperativ smärta än icke-rökare.

Rökning och cancer i mun, svalg och tunga

Förekomsten av cancer i munnen ökar i hela världen och är i några länder en av de vanligaste cancerformerna. Mellan två och 15 procent av alla cancerfall i västvärlden är lokaliserade till munnen, svalget, struphuvudet och matstrupen. I Sverige 1995 registrerades ca 650 nya fall av företrädesvis skivepitelcancer i munnen och angränsande område. Antalet motsvarar ca 2,5 procent av det totala antalet nya cancerfall. Svenska män drabbas dubbelt så ofta som kvinnor²².

Cancer i mun och svalg ligger inom tandvårdens kompetensområde vad gäller förebyggande, diagnostik och odontologisk behandling. Förutsättningar för en tidig diagnos är goda då en stor del av befolkningen regelbundet besöker tandvården. En tidig upptäckt förbättrar prognosen för behandling. Detta är viktigt då femårsöverlevnaden endast är 40-50 procent.

Ett flertal frågor finns att besvara vad gäller denna form av cancer. Kan sjukdomen förebyggas och vilka samband finns mellan rökning och förekomsten av sjukdomen? Finns det andra faktorer som har betydelse för risken att drabbas? Kan ett rökstopp förhindra eller minska risken för uppkomsten av oral cancer?

Ett försök att besvara ovan nämnda frågeställningar ges i detta avsnitt med stöd från klinisk-epidemiologiska studier och registerstudier. Det finns ett stort antal fall-kontrollstudier publicerade där sambandet mellan rökning och även alkoholbruk och cancer i mun och svalg studerats. Cancerförekomst har verifierats histologiskt och kontrollgrupperna har varit populations- eller sjukhusbaserade. Endast ett fåtal studier finns som har rapporterat förhållandena i en skandinavisk befolkning.

Finns det då platser i munnen där tumörer förekommer oftare och som företrädesvis bör undersökas? Bilden vid genomgång av litteraturen är skiftande och inte entydig beroende på upplägg och den populationen man studerat. Resultaten talar dock för att munbotten, svalgväggar och tunga bör inspekteras noga hos rökare²³.

Mängden tobak som rökaren exponerats för visar sig vara en viktig faktor. Denna kan mätas i antalet cigaretter man konsumerar per dag. Ju flera cigaretter man har rökt per dag desto större blir risken att drabbas. Här är resultaten entydiga. Den relativa risken förefaller vara högre för kvinnor än män vid samma exponering.

Att man har rökt länge betyder en ökad risk. Exempelvis män som rökt 40 år eller mer har en 3-faldigt ökad risk för muncancer och en 2,4-faldigt ökad risk för svalgcancer²³. En tidig tobaksdebut innebär en ökad risk att drabbas av mun och svalgcancer jämfört med en senare debut.

Alkoholbruk i kombination med rökning och då speciellt när det handlar om en hög konsumtion av alkohol och kraftig exponering för tobaksrök, innebär en mycket hög risk att drabbas av cancer i mun och svalg. Storleken av risken varierar kraftigt i olika studier. Kombinationen rökning och alkohol överskuggar andra möjliga belastande faktorer vid oral cancer. Rökstopp är ett effektivt sätt att minska risken. Efter 5-10 år har en väsentlig riskreduktion uppnåtts²⁴.

Bruket av icke rökt tobak som i Sverige innebär oralt fuktsnus har inte kunnat påvisas ge en ökad risk för muncancer i senare svenska studier²⁵. Data tillåter dock inte heller slutsatsen att snusning inte ökar risken.

Sammanfattning

Av denna sammanställning som bygger på en omfattande genomgång av tillgängliga kliniska och epidemiologiska studier avseende rökning och risk för parodontal sjukdom, rökning och risk för oral cancer samt rökning och risk för misslyckande vid parodontal behandling och implantatbehandling, framgår att

- Det finns vetenskapligt stöd för att rökare i jämförelse med icke-rökare oftare är drabbade av parodontal sjukdom och

dessutom har en svårare sjukdomsgrad. Risken att drabbas är 3-5 gånger förhöjd för rökare och mycket tyder på att sambandet är exponeringsberoende. Före detta rökare har en lägre risk än rökare men den är fortfarande högre än icke-rökarens.

- Det finns vetenskapligt stöd för att rökning har ett samband med mun- och svalgcancer. Hög långvarig exponering från tidig ålder ökar risken. Alkoholbruk ökar risken ytterligare. En påtaglig riskminskning kan uppnås genom rökstopp.
- Det finns vetenskapligt stöd för att rökning försämrar utfallet av parodontal behandling.
- Det finns ett visst vetenskapligt stöd för att rökare löper större risk för misslyckande vid implantatbehandling. Vetenskapligt underlag saknas dock för att kunna bedöma risken för före detta rökare, betydelsen av exponering och om rökning under inläkningsfasen ytterligare försämrar utfallet.
- Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för att rökning är en riskfaktor för att utveckla postoperativa besvär efter tandextraktion.

LITTERATUR

Texten bygger på en systematisk sökning av litteratur men av utrymmesskäl har endast några representativa referenser bifogats. En fullständig referenslista kan rekvireras från SBU och återfinns också i SBU-rapporten Rökning och ohälsa i munnen, nr 157, 2002.

- 1 Doll R. Tobaksrökning, trefaldigt ökad dödsrisk. In: Dahlgren G, Jonsson E, Steineck G, Werkö L, eds. Längre liv och bättre hälsa. Stockholm: SBU; 1997:103-10.
- 2 Bergström J. Cigarette smoking as risk factor in chronic periodontal disease. *Community Dent Oral Epidemiol* 1989;17(5):245-7.
- 3 Bergström J, Eliasson S. Noxious effect of cigarette smoking on periodontal health. *J Periodontal Res* 1987;22(6):513-7.
- 4 Bergström J, Eliasson S, Dock J. Exposure to tobacco smoking and periodontal health. *J Clin Periodontol* 2000;27(1):61-8.

- 5 Bergström J, Eliasson S, Preber H. Cigarette smoking and periodontal bone loss [published erratum appears in *J Periodontol* 1991 Dec;62(12):809]. *J Periodontol* 1991;62(4):242-6.
- 6 Bergström J, Floderus-Myrhed B. Co-twin control study of the relationship between smoking and some periodontal disease factors. *Community Dent Oral Epidemiol* 1983;11(2):113-6.
- 7 Norderyd O, Hugoson A. Risk of severe periodontal disease in a Swedish adult population. A cross-sectional study. *J Clin Periodontol* 1998;25(12):1022-8.
- 8 Preber H, Bergström J. Cigarette smoking in patients referred for periodontal treatment. *Scand J Dent Res* 1986;94(2):102-8.
- 9 Bergström J, Eliasson S, Dock J. A 10-year prospective study of tobacco smoking and periodontal health. *J Periodontol* 2000;71(8):1338-47.
- 10 Holm G. Smoking as an additional risk for tooth loss. *J Periodontol* 1994;65(11):996-1001.
- 11 Norderyd O, Hugoson A, Grusovin G. Risk of severe periodontal disease in a Swedish adult population. A longitudinal study. *J Clin Periodontol* 1999;26(9):608-15.
- 12 De Bruyn H, Collaert B. The effect of smoking on early implant failure. *Clin Oral Implants Res* 1994;5(4):260-4.
- 13 Lambert PM, Morris HF, Ochi S. The influence of smoking on 3-year clinical success of osseointegrated dental implants. *Ann Periodontol* 2000;5(1):79-89.
- 14 Carlsson GE, Lindquist LW, Jemt T. Long-term marginal periimplant bone loss in edentulous patients. *Int J Prosthodont* 2000;13(4):295-302.
- 15 Weyant RJ. Characteristics associated with the loss and peri-implant tissue health of endosseous dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1994;9(1):95-102
- 16 Boström L, Linder LE, Bergström J. Influence of smoking on the outcome of periodontal surgery. A 5-year follow-up. *J Clin Periodontol* 1998;25(3):194-201.

- 17 Preber H, Bergström J. Effect of cigarette smoking on periodontal healing following surgical therapy. *J Clin Periodontol* 1990;17(5): 324-8.
- 18 Bonine FL. Effect of chlorhexidine rinse on the incidence of dry socket in impacted mandibular third molar extraction sites. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;79(2):154-7; discussion 157-8.
- 19 Sweet JB, Butler DP. Predisposing and operative factors: effect on the incidence of localized osteitis in mandibular third-molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978;46(2):206-15.
- 20 Hermes CB, Hilton TJ, Biesbrock AR, Baker RA, Cain-Hamlin J, McClanahan SF, Gerlach RW. Perioperative use of 0.12% chlorhexidine gluconate for the prevention of alveolar osteitis: efficacy and risk factor analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodont* 1998;85(4):381-7.
- 21 Johnson WS, Blanton EE. An evaluation of 9-aminoacridine/Gel-foam to reduce dry socket formation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;66(2):167-70.
- 22 Anonymous. Cancerregistret. Stockholm: Socialstyrelsen, Epidemiologiskt centrum; 1995.
- 23 Boffetta P, Mashberg A, Winkelmann R, Garfinkel L. Carcinogenic effect of tobacco smoking and alcohol drinking on anatomic sites of the oral cavity and oropharynx. *Int J Cancer* 1992;52(4):530-3.
- 24 Franceschi S, Talamini R, Barra S, Baron AE, Negri E, Bidoli E, Serraino D, La Vecchia C. Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx, and esophagus in northern Italy. *Cancer Res* 1990;50(20):6502-7.
- 25 Lewin F, Norell SE, Johansson H, Gustavsson P, Wennerberg J, Björklund A, Rutqvist LE. Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based case-referent study in Sweden. *Cancer* 1998; 82(7):1367-75.

