

M.J. McCullough¹, C.S. Farah²

¹ Melbourne Dental School,
The University of Melbourne, Victoria

² School of Dentistry, The University
of Queensland, Queensland

Address for correspondence/

Adres do korespondencji:

Michael McCullough

Associate Professor, Oral Medicine

Melbourne Dental School

The University of Melbourne

720 Swanston Street

Melbourne, Victoria 3010, Australia

email: m.mccullough@unimelb.edu.au

Accepted: 25.11.2010

Published: 21.12.2010

STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów 1865/1945

Tables Tabele 1

Figures Ryciny 0

References Piśmiennictwo 27

Translated and reprinted by permission of the John Wiley and Sons. The article was originally published under the English title "The role of alcohol in oral carcinogenesis with particular reference to alcohol-containing mouthwashes" by MJ McCullough, CS Farah in the issue *Australian Dental Journal* 2008; 53: 302-305. Copyright by John Wiley and Sons

The role of alcohol in oral carcinogenesis with particular reference to alcohol-containing mouthwashes

Rola alkoholu w karcynogenezie nowotworów złośliwych jamy ustnej ze szczególnym uwzględnieniem płynów do płukania jamy ustnej zawierających alkohol

Review article/Artykuł poglądowy

Summary

Worldwide, oral cancer represents approximately 5 per cent of all malignant lesions, with over 800 new intra-oral squamous cell carcinomas registered in Australia each year. Despite recent advances in therapy, the 5-year survival rate remains around 50 per cent and the sequelae of treatment can be seriously debilitating. It has been long established that smoking and alcohol consumption are risk factors linked to the development of oral cancer. This review assesses the epidemiological evidence, supportive *in vitro* studies and mechanism by which alcohol is involved in the development of oral cancer. Further, we review the literature that associates alcohol-containing mouthwashes and oral cancer. On the basis of this review, we believe that there is now sufficient evidence to accept the proposition that alcohol-containing mouthwashes contribute to the increased risk of development of oral cancer and further feel that it is inadvisable for oral healthcare professionals to recommend the long-term use of alcohol-containing mouthwashes.

Key words: Oral cancer, alcohol, alcohol-containing mouthwash.

Streszczenie

Nowotwory złośliwe jamy ustnej stanowią około 5% wszystkich zmian złośliwych. Co roku w Australii odnotowuje się ponad 800 nowych przypadków raka płaskonabłonkowego w obrębie jamy ustnej. Pomimo postępów, jakie w ostatnim czasie poczyniono w leczeniu, odsetek pięcioletnich przeżyć nadal utrzymuje się na poziomie około 50%, a następstwa leczenia nadal mogą być poważne. Od dawna wiadomo, że palenie tytoniu i spożywanie alkoholu stanowią czynniki ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych jamy ustnej. W niniejszej pracy przeglądowej dokonaliśmy oceny dowodów epidemiologicznych, wyników badań *in vitro* oraz mechanizmów wpływu alkoholu na rozwój nowotworów złośliwych jamy ustnej, jak również literatury wskazującej na związek pomiędzy stosowaniem płynów do płukania jamy ustnej zawierających alkohol a rozwojem nowotworów złośliwych jamy ustnej. Po przeanalizowaniu wymienionych danych uważamy, że istnieje wystarczająco dużo dowodów, aby przyjąć proponowaną hipotezę o przyczynianiu się stosowania płynów do płukania jamy ustnej zawierających alkohol do rozwoju nowotworów złośliwych jamy ustnej. Uważamy ponadto, iż fachowi pracownicy ochrony zdrowia nie powinni zalecać długotrwałego stosowania płynów do płukania jamy ustnej zawierających alkohol.

Słowa kluczowe: nowotwory złośliwe jamy ustnej, alkohol, płyn do płukania jamy ustnej zawierający alkohol.

INTRODUCTION

Worldwide, oral cancer represents approximately 5 per cent of all malignant lesions, with over 800 new intra-oral squamous cell carcinomas registered in Australia each year (average number of new cancers for tongue and mouth cancer between 1999 to 2003 was 881 per year; <http://www.aihw.gov.au/publications/can/ca06/ca06-c02.pdf>). Despite recent advances in therapy, the five-year survival rate remains around 50 per cent and the sequelae of treatment can be seriously debilitating. Cancer evolves in a series of distinct steps, each characterized by the sequential accumulation of additional genetic defects followed by clonal expansion [1]. It has been long established that smoking, alcohol consumption, as well as tobacco chewing are risk factors linked to the development of oral cancer [2]. Other suspected aetiological factors include viruses such as human papilloma virus and Epstein-Barr virus, as well as *Candida albicans* [3], areca (betel nut) chewing, diets low in carotenoids and vitamin A [4] and several measures of poor oral hygiene, including frequency of tooth brush use [5].

THE ROLE OF ALCOHOL IN THE DEVELOPMENT OF ORAL CANCER

EPIDEMIOLOGICAL EVIDENCE

The risk of developing oral cancer has been shown to be related to both the intensity and duration of exposure to both alcohol and smoking. A case-control study estimated that the risk of developing oral cancer was approximately 50-fold greater (odds ratio [OR] 50.65; 95% CI = 19–134) in heavy smokers and drinkers than those who never smoked and never drank [6].

Further, a recent prospective study by Maserejian et al. assessing associations in the development of oral premalignant lesions using a cohort of over 50 000 United States male health professionals (58 per cent of who were dentists) found that alcohol drinking was an independent risk factor for the development of these lesions, regardless of beverage type, drinking pattern or tobacco use [7]. Maserejian et al. also found that an interaction between alcohol drinking and smoking was apparent by their more-than-additive joint effects.

Petti and Scully undertook an extensive study of the association between nation-based alcohol-drinking profiles and oral cancer mortality of 20 countries in Europe, Northern America and Far Eastern Asia, and showed that there were significant increases in male age standardized mortality rate associated with alcohol use, and that a high fraction of oral cancer deaths could be attributable to heavy alcohol consumption [8].

WPROWADZENIE

Nowotwory złośliwe jamy ustnej stanowią około 5% wszystkich zmian złośliwych stwierdzanych na całym świecie, a co roku w Australii odnotowuje się ponad 800 nowych przypadków raka płaskonabłonkowego w obrębie jamy ustnej (średnia liczba nowych przypadków raka języka i tkanek jamy ustnej w latach 1999-2003 wyniosła 881 rocznie; <http://www.aihw.gov.au/publications/can/ca06/ca06-c02.pdf>). Pomimo postępów, jakie w ostatnim czasie poczyniono w leczeniu, odsetek pięcioletnich przeżyć nadal utrzymuje się na poziomie około 50%, a następstwa leczenia nadal mogą być poważne. W rozwoju nowotworów złośliwych można wyróżnić serię etapów, z których każdy charakteryzuje się sekwencyjną akumulacją kolejnych defektów genetycznych prowadzących do ekspansji klonalnej [1]. Od dawna wiadomo, że palenie tytoniu i spożywanie alkoholu, ale też żucie tytoniu, stanowią czynniki ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych jamy ustnej [2]. Do innych podejrzewanych czynników etiologicznych zalicza się: wirusy, takie jak wirus brodawczaka ludzkiego (HPV) czy wirus Epsteina-Barr (EPV), *Candida albicans* [3], żucie betelu, dietę ubogą w karotenoidy i witaminę A [4] oraz kilka złych nawyków dotyczących higieny jamy ustnej, w tym rzadkie stosowanie szczotki do zębów [5].

ROLA ALKOHOLU W ROZWOJU NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH JAMY USTNEJ

DOWODY EPIDEMIOLOGICZNE

Wykazano, że ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych jamy ustnej zależy zarówno od nasilenia, jak i czasu trwania ekspozycji zarówno na alkohol, jak i na palenie tytoniu. W badaniu kliniczno-kontrolnym ustalono, że ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych jamy ustnej było około 50-krotnie większe [iloraz szans (OR): 50,65; 95% przedział ufności (CI): 19-134] u intensywnych palaczy i osób wypijających duże ilości alkoholu aniżeli u osób, które nigdy nie paliły ani nie piły [6].

Co więcej, Maserejian i wsp. w przeprowadzonym niedawno badaniu prospektywnym oceniali związek z rozwojem zmian przednowotworowych w obrębie jamy ustnej w kohorcie ponad 50 tysięcy amerykańskich mężczyzn zatrudnionych w ochronie zdrowia (z czego 58% stanowili dentyści) stwierdzili, że picie alkoholu jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju tych zmian bez względu na rodzaj wypijanego alkoholu, sposób picia alkoholu czy fakt używania tytoniu [7]. Badacze ci stwierdzili ponadto, że interakcja pomiędzy pićm alkoholu a paleniem miała charakter synergistyczny.

Petti i Scully przeprowadzili ekstensywne badanie związków pomiędzy różnorodnymi profilami picia alkoholu w 20 krajach w Europie, Ameryce Północnej i na Dalekim Wschodzie a śmiertelnością z powodu nowotworów złośliwych jamy ustnej i wykazali znamienny wzrost wystandaryzowanego względem wieku mężczyzn wskaźnika śmiertelności związanego ze spożywaniem alkoholu oraz duży odsetek zgonów związany z pićm alkoholu w dużych ilościach [8].

IN VITRO STUDIES

Laboratory studies have repeatedly shown that alcohol enhances the penetration of tobacco associated carcinogens across oral mucosa [9]. Squier et al. showed that alcohol has the capacity to eliminate the lipid component of the barrier present in the oral cavity that surrounds the granules of the epithelial spinous layer [9], and short-term exposure to 15% alcohol increased the permeability of human ventral tongue mucosa [10]. In this latter study, Howie et al. postulated that this is due to a disruption of the epithelial lipid molecules from their normal orderly arrangement, opening up the inter-cellular epithelial routes.

Chronic exposure to alcohol has been shown to cause epithelial atrophy and decreased basal cell size of the rat oesophageal mucosa [11]. On the rabbit oral mucosa, short-term alcohol use resulted in varying degrees of tissue damage depending on the concentrations of alcohol, while long-term use caused both macroscopic and microscopic changes to tissue, including dysplastic changes with keratosis, increased density of the basal cell layer and increased number of mitotic figures [12].

A further study by Maier et al. that assessed chronic alcohol consumption in an experimental rat model found that this caused oral mucosal atrophy with associated hyper-regeneration, and they postulated that this would enhance susceptibility of the mucosal epithelium towards chemical carcinogens [13]. This hypothesis was supported in a hamster cheek pouch model of carcinogenesis where the animals' cheeks were painted with a known carcinogen and those animals that were additionally administered alcohol developed earlier and larger epithelial tumours than with chemical treatment alone [14].

Thus, there appears to be sufficient evidence in laboratory animal studies to support a link between alcohol and the development of oral cancer.

PROPOSED MECHANISM

Acetaldehyde is a primary metabolic product of ethanol and has been shown to be mutagenic. The World Health Organization's International Agency for Research on Cancer (IARC) produces monographs regarding the risk of various chemicals and the development of cancer. The IARC's monographs evaluating the carcinogenic risk of acetaldehyde concluded that there was at the time (1999) inadequate evidence in humans, but sufficient evidence in experimental animals of the carcinogenic nature of acetaldehyde [15].

BADANIA IN VITRO

W badaniach laboratoryjnych wielokrotnie wykazywano, że alkohol zwiększa penetrację błony śluzowej jamy ustnej przez związane z tytoniem karcynogeny [9]. Squier i wsp. wykazali, że alkohol posiada zdolność eliminowania lipidowej komponenty bariery obecnej w jamie ustnej, która otacza ziarnistości warstwy kolczystej nabłonka [9], i że krótkotrwała ekspozycja na 15% alkohol zwiększa przepuszczalność śluzówki pokrywającej brzusznią część języka [10]. Howie i wsp. zaproponowali, że efekt ten jest skutkiem zaburzenia prawidłowego uporządkowania cząsteczek lipidów w nabłonku prowadzącego do otwierania się wewnątrzkomórkowych szlaków nabłonkowych.

Wykazano, że przewlekła ekspozycja na alkohol prowadzi u szczurów do zaniku nabłonka i zmniejszenia rozmiarów komórek podstawnych śluzówki przełyku [11]. W śluzówce jamy ustnej królika krótkotrwałe stosowanie alkoholu prowadziło do różnie nasilonego uszkodzenia tkanek – zależnie od stężenia alkoholu, natomiast długotrwała ekspozycja wywoływała zarówno makro-, jak i mikroskopowe zmiany w obrębie tkanek, włącznie ze zmianami dysplastycznymi i keratozą, wzmożoną gęstością warstwy komórek podstawnych i zwiększoną liczbą figur podziału [12].

Przeprowadzone następnie badanie przez Maiera i wsp., w którym oceniano przewlekłe spożycie alkoholu u doświadczalnych szczurów, wykazało, że prowadzi ono do zaniku śluzówki jamy ustnej i hiperregeneracji. Badacze ci stwierdzili, że może to zwiększać podatność nabłonka śluzówki na karcynogeny chemiczne [13]. Hipotezę tę potwierdza model karcynogenezy oparty na kieszonce policzkowej chomika, w którym kieszonki te pędzlowano karcynogenem, a u tych zwierząt, którym dodatkowo podawano alkohol, stwierdzano nowotwory nabłonkowe wcześniej i o większych rozmiarach niż u zwierząt eksponowanych wyłącznie na karcynogen [14].

Wydaje się zatem, iż dowody z badań laboratoryjnych na zwierzętach są wystarczające, aby poprzeć hipotezę o istnieniu związku pomiędzy ekspozycją na alkohol a rozwojem nowotworów złośliwych jamy ustnej.

PROPONOWANY PATOMECHANIZM

Głównym metabolitem etanolu jest aldehyd octowy (acetaldehyd), który – jak wykazano – posiada właściwości mutagenne. Międzynarodowa Agencja Badań Naukowych nad Nowotworami Złośliwymi (IARC, *International Agency for Research on Cancer*) przy Światowej Organizacji Zdrowia wydaje monografie dotyczące zagrożeń stwarzanych przez poszczególne związki chemiczne, jeżeli chodzi o rozwój nowotworów złośliwych. W monografiach IARC dotyczących oceny ryzyka działania rakotwórczego aldehydu octowego czytamy, że w chwili ich wydania (1999 rok) nie były dostępne wystarczające dowody na działanie rakotwórcze aldehydu octowego u ludzi, jednak istniały wystarczające dowody w badaniach na zwierzętach [15].

Although the bulk of alcohol metabolism is carried out in the liver, there is good evidence to show extra-hepatic metabolism of alcohol to acetaldehyde, and in particular this has been shown to occur in the oral cavity [16]. Furthermore, previous research by Dong et al. showed that there was differential expression of enzymes in the oral cavity that could allow the accumulation of acetaldehyde in oral tissues [16].

Experimental evidence has shown that oral microflora produce considerable quantities of acetaldehyde during social alcohol consumption and this occurred to a greater extent in individuals with a tendency to aerobic flora [17]. More recently, research has shown the level of activity of alcohol dehydrogenase in a range of oral bacteria [18]. This study showed significant variation between species in their ability to produce acetaldehyde with common oral bacteria, *Streptococcus salivarius*, *S. intermedius* and *S. mitis* producing high amounts of acetaldehyde. These authors conclude that oral streptococci may contribute significantly to the normal individual variation of salivary acetaldehyde levels after alcohol drinking and thereby also to the risk of oral cancer [18]. This may in fact be the mechanism that explains the observed phenomena that individuals with poor oral hygiene have an increased risk of developing oral cancer [5]. Recently, Warnakulasuriya et al. undertook an immunohistochemistry study that for the first time assessed specific alcohol-induced changes to the oral epithelium in patients with both oral cancer and dysplasia [19]. This study assessed the generation and sub-cellular distribution of ethanol-induced DNA-protein alteration, particularly the presence of covalently bound intra-cellular proteins with acetaldehyde, the first metabolite of ethanol, as well as the end products of lipid peroxidation, and showed strong evidence of ethanol-induced carcinogenesis [19].

THE ASSOCIATION BETWEEN ALCOHOL-CONTAINING MOUTHWASH AND ORAL CANCER

Alcohol is used in mouthwashes principally as a solvent for other ingredients. However, at 10–12 per cent it also acts as a preservative, antiseptic and caustic agent [20]. In addition to the above mentioned effects on mucosal permeability and metabolic production of acetaldehyde, studies have shown that high concentrations of alcohol in mouthrinses may have detrimental oral effects such as epithelial detachment, keratosis, mucosal ulceration, gingivitis, petechiae and oral pain [21].

Choć metabolizm alkoholu odbywa się głównie w wątrobie, istnieją mocne dowody na istnienie pozawątrobowego metabolizmu alkoholu do acetaldehydu, co – w szczególności – wykazano w jamie ustnej [16]. Poprzednie badania Donga i wsp. wykazały ponadto różnicową ekspresję enzymów w jamie ustnej, które mogłyby umożliwiać akumulację aldehydu octowego w tkankach jamy ustnej [16].

W badaniach doświadczalnych wykazano, że mikroflora jamy ustnej wytwarza znaczne ilości aldehydu octowego w trakcie towarzyskiej konsumpcji alkoholu i jest to bardziej nasilone u osobników z tendencją do flory tlenowej [17]. Niedawno przeprowadzone badanie wykazało u bakterii bytujących w jamie ustnej aktywność dehydrogenazy alkoholowej [18]. W badaniu tym wykazano znamioną zmienność międzygatunkową w zakresie zdolności wytwarzania aldehydu octowego, przy czym powszechnie występujące w jamie ustnej bakterie, takie jak *Streptococcus salivarius*, *S. intermedius* czy *S. mitis* wytwarzały duże ilości tego związku. Autorzy opisanego badania doszli do wniosku, że paciorkowce jamy ustnej mogą istotnie przyczyniać się do prawidłowej zmienności indywidualnej poziomu aldehydu octowego po konsumpcji alkoholu i tym samym do ryzyka zachorowania na nowotwór złośliwy jamy ustnej [18]. Opisany mechanizm może leżeć u podstawy zjawiska polegającego na tym, że osobnicy niedbający o higienę jamy ustnej narażeni są na zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwór złośliwy jamy ustnej [5].

Niedawno Warnakulasuriya i wsp. przeprowadzili badanie immunohistochemiczne, w którym po raz pierwszy oceniano konkretne zmiany w obrębie nabłonka jamy ustnej indukowane przez alkohol u pacjentów zarówno z nowotworami złośliwymi jamy ustnej, jak i dysplazją [19]. Oceniano powstawanie i dystrybucję na poziomie subkomórkowym indukowanych przez alkohol zmian w obrębie DNA i białek, szczególnie zaś obecność białek wewnątrzkomórkowych kowalencyjnie związanych z acetaldehydem, pierwszym metabolitem etanolu, jak również produktów końcowych peroksydacji lipidów, wskazując mocne dowody na karcynogenezę indukowaną etanolem [19].

ZWIĄZEK POMIĘDZY STOSOWANIEM PŁYNÓW DO PŁUKANIA JAMY USTNEJ ZAWIERAJĄCYCH ALKOHOŁ A ROZWOJEM NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH JAMY USTNEJ

Alkohol jest stosowany w płynach do płukania jamy ustnej głównie jako rozpuszczalnik innych substancji. Jednak w stężeniu 10-12% pełni on również rolę środka konserwującego, antyseptycznego i kaustycznego [20]. Oprócz wymienionego wyżej wpływu na przepuszczalność błon śluzowych i wytwarzanie aldehydu octowego w przemianach metabolicznych badania wykazały, iż wysokie stężenia alkoholu w płynach do płukania jamy ustnej mogą mieć szkodliwy wpływ na jamę ustną przejawiający się odwarstwieniem nabłonka, keratozą, owrzodzeniami jamy ustnej, zapaleniem dziąseł, petechiami i dolegliwościami bólowymi w obrębie jamy ustnej [21]. Bernstein i wsp. opisywali obecność rozlanych zmian

Bernstein et al. reported the presence of diffuse white oral mucosal lesions with long-term use of an alcohol-containing mouthwash [22]. Some commercially available mouthwashes and their alcohol content are outlined in Table 1.

The possibility of alcohol-containing mouthwashes contributing to the development of oral cancer is not a new proposition. In 1983, Wynder et al. [23] undertook a retrospective analysis of patients developing oral cancer and found that the daily use of mouthwash showed a risk in females but no risk in males. Furthermore, this study reported that in non-smoking, non-drinking women, daily mouthwash use was associated with risk [23]. A further study of 206 women with oral and pharyngeal cancers and 352 controls assessing the patterns of mouthwash use found that, among women abstaining from tobacco, the risk of developing oral cancer was almost twice as likely than non-tobacco and non-mouthwash users (OR 1.94; 95% CI = 0.8, 4.7) [24]. Blot et al. raised the possibility that mouthwash may contribute to oral and pharyngeal cancers [24].

Several retrospective analyses of the available literature, undertaken in 1995 [25] and 2004 [20] found no evidence to support a link between the use of a daily mouthwash and oral cancer development. However, these authors found that few of the available studies on mouthwash use and risk of subsequent cancer of the oropharynx adhered to basic methodological principles of case-control design [25].

A study undertaken in 2001 of 342 patients with oral and pharyngeal cancer and 521 population-based controls found that the use of alcohol-containing mouthwash caused an elevated, but not statistically significant, risk for oral cancer among patients who neither smoked cigarettes nor drank alcohol [26]. These authors concluded that their evidence, in 2001, suggested a need to clarify the mechanisms of oral carcinogenesis, including the possible role of alcohol-containing mouthwashes [26].

However, a most recent and extensive study by Guha et al. has shown a significant link between the daily use of an alcohol-containing mouthrinse and development of oral cancer [27]. This international, multicentre, case-control study of 3210 patients with head and neck cancer and

w słuźowce jamy ustnej o zabarwieniu białawym przy długotrwałym stosowaniu płynu do płukania jamy ustnej zawierającego alkohol [22]. W tabeli 1 wymieniono niektóre dostępne na rynku płyny do płukania jamy ustnej wraz z zawartością alkoholu.

Informacja o możliwości przyczyniania się płynów do płukania jamy ustnej zawierających alkohol do rozwoju nowotworów złośliwych jamy ustnej nie jest nowym odkryciem. Już w 1983 roku Wynder i wsp. przeprowadzili retrospektywną analizę pacjentów, u których doszło do rozwoju nowotworów złośliwych jamy ustnej, i stwierdzili, że codzienne stosowanie płynu do płukania jamy ustnej związane było z ryzykiem rozwoju nowotworu u kobiet, a nie u mężczyzn. W badaniu tym wykazano ponadto, że zagrożenie to istniało również u niepalących i niepijących kobiet [23]. Przeprowadzone w późniejszym czasie badanie z udziałem 206 kobiet z nowotworami złośliwymi jamy ustnej i gardła i 352 osobników kontrolnych oceniające sposoby stosowania płynów do płukania jamy ustnej wykazało, że wśród kobiet niepalących ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego jamy ustnej było prawie dwukrotnie wyższe niż u osób niepalących i niestosujących płynów do płukania jamy ustnej (OR 1,94; 95%CI 0,8-4,7) [24]. Blot i wsp. stwierdzili, iż możliwe jest, że stosowanie płynów do płukania jamy ustnej może przyczyniać się do rozwoju nowotworów złośliwych jamy ustnej i gardła [24].

W kilku analizach retrospektywnych dostępnej literatury w latach 1995 [25] i 2004 [20] stwierdzono brak dowodów na istnienie związku pomiędzy codziennym stosowaniem płynu do płukania jamy ustnej a rozwojem nowotworów złośliwych jamy ustnej. Autorzy tych analiz stwierdzili jednak, że niewielka część dostępnych badań na temat stosowania płynu do płukania jamy ustnej a występowaniem w przyszłości nowotworów złośliwych jamy ustnej i gardła prowadzona była metodologią stosowaną dla badań kliniczno-kontrolnych [25].

W przeprowadzonym w 2001 roku badaniu z udziałem 342 pacjentów z nowotworami złośliwymi jamy ustnej i gardła oraz 521 osobnikami kontrolnymi wybranymi z populacji ogólnej stwierdzono, że stosowanie płynów do płukania jamy ustnej zawierających alkohol prowadzi do zwiększonego, choć nie w sposób statystycznie znamienny, ryzyka nowotworów złośliwych jamy ustnej wśród pacjentów, którzy ani nie palili tytoniu, ani nie pili alkoholu [26]. Autorzy tego badania doszli do wniosku, że zgromadzone przez nich w roku 2001 dowody sugerują konieczność wyjaśnienia mechanizmów karcynogenezy w obrębie jamy ustnej, w tym możliwej roli płynów do płukania jamy ustnej zawierających alkohol [26].

Jednakże najnowsze i najbardziej ekstensywne badanie przeprowadzone przez Guhę i wsp. wykazało znamienny związek pomiędzy codziennym stosowaniem płynu do płukania jamy ustnej zawierającego alkohol a rozwojem nowotworów złośliwych jamy ustnej [27]. Wspomniane międzynarodowe, wielośrodkowe badanie kliniczno-kontrolne z udziałem 3210 pacjentów z nowotworami złośliwymi głowy i szyi oraz 2752 osobników

2752 controls found that self-reported daily mouthwash use (OR 3.40; 95% CI = 1.96, 5.89) is a significant risk factor for the development of head and neck cancer independent of tobacco use and other alcohol consumption [27]. When only cancers of the oral cavity, pharynx and larynx were considered (not including other head and neck cancers, such as the oesophagus where one might presume mouthwash use would have little effect because it is not normally swallowed) then the use of an alcoholic mouthwash twice daily increased the chance of acquiring cancer by over nine times (OR 9.15) for current smokers, over five times for those who also drank alcohol (OR 5.12) and almost five times for those who never drank alcohol (OR 4.96) [27]. These authors did not know the type of mouthwash being used nor its alcohol content, however the most common mouthwash in the countries from which the data were drawn, possibly with up to 80 per cent of the market share, contained levels of alcohol over 20%. These authors postulate that the observed increase in risk of cancer among alcohol abstainers indicated that the alcohol content of certain mouthwashes (up to 30 per cent) may be a causal agent for head and neck cancers.

kontrolnych wykazało, że zgłaszane przez pacjentów codzienne stosowanie płynu do płukania jamy ustnej (OR 3,40; 95%CI 1,96-5,89) stanowi istotny czynnik ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych głowy i szyi niezależny od używania tytoniu i spożycia alkoholu [27]. Kiedy uwzględniono wyłącznie nowotwory złośliwe jamy ustnej, gardła i krtani (wyłączając zatem inne nowotwory złośliwe głowy i szyi, takie jak nowotwory przełyku, gdyż – jak się należy spodziewać – stosowanie płynów do płukania jamy ustnej nie powinno mieć istotniejszego wpływu na ten narząd, gdyż płyny te normalnie nie są połykane), stwierdzono, iż stosowanie dwa razy dziennie płynu do płukania jamy ustnej zawierającego alkohol zwiększa ryzyko zachorowania na nowotwór złośliwy ponad dziewięciokrotnie (OR 9,15) w przypadku aktualnych palaczy, ponad pięciokrotnie w przypadku osób pijących alkohol (OR 5,12) oraz prawie pięciokrotnie w przypadku osób nigdy niepijących (OR 4,96) [27]. Autorzy opisanego badania nie znali rodzaju stosowanego płynu do płukania jamy ustnej ani zawartości alkoholu, jednak najczęściej stosowany płyn w krajach, z których pochodzą te dane, posiadający nawet 80% udziałów w rynku, zawiera ponad 20% alkoholu. Autorzy tego badania stwierdzili, że zaobserwowany przez nich wzrost ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe wśród osób niepijących wskazuje na to, iż zawartość alkoholu w niektórych płynach do płukania jamy ustnej (do 30%) może być czynnikiem wywołującym nowotwory złośliwe głowy i szyi.

Tab. 1.

Mouthwash	Ethanol concentration (%)
Listerine Antiseptic	26 v/v
Listerine Teeth Defence	22 v/v
Listerine Cool Mint	22 v/v
Listerine Tartar Control	22 v/v
Listerine Citrus Fresh	22 v/v
Listerine Smooth Mint	21,6 v/v
Cepacol Mint	15 v/v
Cepacol	14 v/v
Savacol Original	11,5 w/v
Savacol Freshmint	9,5 w/v
Listerine Whitening	8 v/v
Diffiam Solution	7,5 w/v
DiFlam-C Solution	7 w/v
Neutrafluor 220	7 w/v
Plax	6 w/v
Peroxyl	5,5 w/v
Neutrafluor 900	5 w/v
Curasept	0
Dentyl	0
Biotene	0
OralB	0
Amosan	0
Neutrafluor 220 Ethanol Free	0
Fluorocare 200	0

Tab. 1.

Płyn do płukania jamy ustnej	Zawartość alkoholu (%) metodą chromatografii gazowej
Eludril	41,9 v/v
Listerine Freshburst	28,1 v/v
Listerine Tartar Control	27,3 v/v
Listerine Total Care	26,9 v/v
Listerine Coolmint	26,8 v/v
Listerine Stay White	26,5 v/v
Signal Anti-Caries	14,8 v/v
Signal White Now	14,5 v/v
Pearl Drops 3in1 Minty	12,8 v/v
Denivit Whitening	11,1 v/v
Aquafresh Mint	9,8 v/v
Colgate Plax Herbal	8,9 v/v
Colgate Plax Multi Protection Cool Mint	7,7 v/v
Colgate Plax Whitening	7,3 v/v
Colgate Plax Multi Protection Original	7,1 v/v
Colgate Plax Ice	6,9 v/v
Denivit Mild Mint	4,8 v/v
Colgate Plax Alcohol Free	0 (<LoD)
Elmex Przeciw próchnicy z aminofluorkiem	0 (<LoD)
Elmex Sensitive Plus z aminofluorkiem	0 (<LoD)
Meridol regeneracja dziąseł	0 (<LoD)
Meridol Halitosis	0 (<LoD)
Signal Integral Fresh Naturals	0 (<LoD)
Lacalut Activ	0 (<LoD)

<LoD – poniżej limitu detekcji

CONCLUSIONS

There is now sufficient evidence to accept the proposition that developing oral cancer is increased or contributed to by the use of alcohol-containing mouthwashes. Whilst many of these products may have been shown to be effective in penetrating oral microbial biofilms *in vitro* and reducing oral bacterial load, it would be wise to restrict their use to short-term therapeutic situations if needed. Perhaps the use of mouthwashes that do not contain alcohol may be equally effective. Further, mouthrinses should be prescribed by dentists, like any other medication. There may well be a reason for the use of alcohol-containing mouthrinses, but only for a particular situation and for a limited and controlled period of time. As such, patients should be provided with written instructions for mouthwash use, and mouthwash use should be restricted to adults for short durations and specific, clearly defined reasons. It is the opinion of the authors that, in light of the evidence currently available of the association of alcohol-containing mouthwashes with the development of oral cancer, it would be inadvisable for oral healthcare professionals to recommend the long-term use of alcohol-containing mouthwashes.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that they do not have any financial, commercial or personal relationship with any company or other party that could inappropriately influence or bias the views expressed in this review.

WNIOSKI

Istnieje obecnie wystarczająco dużo dowodów, aby przyjąć proponowaną hipotezę o przyczynianiu się stosowania płynów do płukania jamy ustnej zawierających alkohol do rozwoju nowotworów złośliwych jamy ustnej. Choć w przypadku wielu z tych produktów wykazano w badaniach *in vitro* skuteczność w penetrowaniu biofilmów drobnoustrojowych w jamie ustnej i zmniejszaniu ilości bakterii, rozsądnym posunięciem byłoby ograniczenie stosowania tych produktów do krótkich okresów uzasadnionych względami leczniczymi. Być może stosowanie płynów do płukania jamy ustnej niezawierających alkoholu może być równie skuteczne. Co więcej, płyny do płukania jamy ustnej powinny być zapisywane przez dentystów, podobnie jak każdy inny lek. Być może istnieją dobre powody dla stosowania płynów do płukania jamy ustnej zawierających alkohol, jednak ma to miejsce jedynie w konkretnych sytuacjach i przez ograniczony i kontrolowany czas. Pacjentom należy w związku z tym przekazywać pisemne instrukcje stosowania płynu do płukania jamy ustnej, a stosowanie tych płynów należy ograniczyć do krótkotrwałego stosowania u dorosłych w konkretnie określonych wskazaniach. Naszym zdaniem, w świetle obecnie dostępnych dowodów na związek pomiędzy stosowaniem płynów do płukania jamy ustnej zawierających alkohol a rozwojem nowotworów złośliwych jamy ustnej, pracownicy ochrony zdrowia nie powinni zalecać długotrwałego stosowania płynów do płukania jamy ustnej zawierających alkohol.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy niniejszej publikacji oświadczają, że nie są finansowo, komercyjnie ani osobiście powiązani z żadną firmą lub osobą, która mogłaby w sposób niewłaściwy wpływać na opinie wyrażone w niniejszej pracy.

References/Piśmiennictwo:

1. **Tsantoulis PK, Kastrinakis NG, Tourvas AD, Laskaris G, Gorgoulis VG.** Advances in the biology of oral cancer. *Oral Oncol* 2007;43:523–534.
2. **Ogden GR, Wight AJ.** Aetiology of oral cancer: alcohol. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1998;36:247–251.
3. **McCullough M, Jaber M, Barrett AW, Bain L, Speight PM, Porter SR.** Oral yeast carriage correlates with presence of oral epithelial dysplasia. *Oral Oncol* 2002;38:391–393.
4. **Franceschi S, Bidoli E, Baron AE, et al.** Nutrition and cancer of the oral cavity and pharynx in north-east Italy. *Int J Cancer* 1991;47:20–25.
5. **Velly AM, Franco EL, Schlecht N, et al.** Relationship between dental factors and risk of upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol* 1998;34:284–291.
6. **Castellsague X, Quintana MJ, Martinez MC, et al.** The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. *Int J Cancer* 2004;108:741–749.
7. **Maserejian NN, Joshipura KJ, Rosner BA, Giovannucci E, Zavras AI.** Prospective study of alcohol consumption and risk of oral premalignant lesions in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:774–781.
8. **Petti S, Scully C.** Oral cancer: the association between nation-based alcohol-drinking profiles and oral cancer mortality. *Oral Oncol* 2005;41:828–834.
9. **Squier CA, Cox P, Hall BK.** Enhanced penetration of nitrosornicotine across oral mucosa in the presence of ethanol. *J Oral Pathol* 1986;15:276–279.
10. **Howie NM, Trigkas TK, Cruchley AT, et al.** Short-term exposure to alcohol increases the permeability of human oral mucosa. *Oral Dis* 2001;7:349–354.
11. **Mascres C, Ming-Wen F, Joly JG.** Morphologic changes of the esophageal mucosa in the rat after chronic alcohol ingestion. *Exp Pathol* 1984;25:147–153.
12. **Muller P, Hepke B, Meldau U, Raabe G.** Tissue damage in the rabbit oral mucosa by acute and chronic direct toxic action of different alcohol concentrations. *Exp Pathol* 1983;24:171–181.
13. **Maier H, Weidauer H, Zoller J, et al.** Effect of chronic alcohol consumption on the morphology of the oral mucosa. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18:387–391.
14. **Hsu TC, Furlong C, Spitz MR.** Ethyl alcohol as a co-carcinogen with special reference to the aerodigestive tract: a cytogenetic study. *Anticancer Res* 1991;11:1097–1101.
15. **IARC Monographs.** Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. Proceedings of the IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France, 17–24 February 1998. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1999;71 Pt 1:1–315.
16. **Dong YJ, Peng TK, Yin SJ.** Expression and activities of class IV alcohol dehydrogenase and class III aldehyde dehydrogenase in human mouth. *Alcohol* 1996;13:257–262.
17. **Seitz HK, Matsuzaki S, Yokoyama A, Homann N, Väkeväinen S, Wang XD.** Alcohol and cancer. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:137S–143S.
18. **Kurkivuori J, Salaspuro V, Kaihovaara P, et al.** Acetaldehyde production from ethanol by oral streptococci. *Oral Oncol* 2007;43:181–186.
19. **Warnakulasuriya S, Parkkila S, Nagao T, et al.** Demonstration of ethanol-induced protein adducts in oral leukoplakia (pre-cancer) and cancer. *J Oral Pathol Med* 2008;37:157–165.
20. **Carretero Pelaez MA, Esparza Gomez GC, Figuero RE, Cerero LR.** Alcohol-containing mouthwashes and oral cancer. Critical analysis of literature. *Med Oral* 2004;9:120–123.
21. **Bolanowski SJ, Gescheider GA, Sutton SV.** Relationship between oral pain and ethanol concentration in mouthrinses. *J Periodontol Res* 1995;30:192–197.
22. **Bernstein ML.** Oral mucosal white lesions associated with excessive use of Listerine mouthwash. Report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978;46:781–785.
23. **Wynder EL, Kabat G, Rosenberg S, Levenstein M.** Oral cancer and mouthwash use. *J Natl Cancer Inst* 1983;70:255–260.
24. **Blot WJ, Winn DM, Fraumeni JF, Jr.** Oral cancer and mouthwash. *J Natl Cancer Inst* 1983;70:251–253.
25. **Elmore JG, Horwitz RI.** Oral cancer and mouthwash use: evaluation of the epidemiologic evidence. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:253–261.
26. **Winn DM, Diehl SR, Brown LM, et al.** Mouthwash in the etiology of oral cancer in Puerto Rico. *Cancer Causes Control* 2001;12:419–429.
27. **Guha N, Boffetta P, Wunsch Filho V, et al.** Oral health and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck and esophagus: results of two multicentric case-control studies. *Am J Epidemiol* 2007;166:1159–1173.