

Oförklarad ökning av non-Hodgkin-lymfom

Immunbristtillstånd och infektioner möjliga orsaker

Maligna lymfom är ett samlingsnamn för ett stort antal tumörer som utgår från lymfoida celler. För några år sedan skrev Hagberg och Kimby i *Läkartidningen* [1] om de många behandlingsmöjligheterna och hur de har förbättrats.

Sedan dess har ytterligare behandlingsmetoder utvecklats och införts i rutinsjukvården.

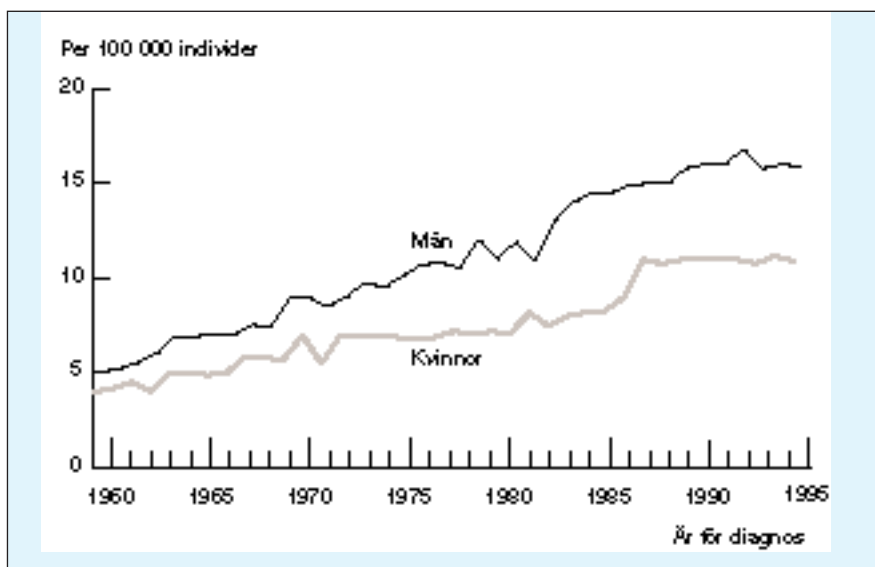
Kunskapsökningen är snabb, vilket illustreras bl a av att en helt ny klassifikation infördes för något år sedan. Den kommer troligtvis att ändras inom det närmaste året för att nå internationell konsensus och inkorporera ny kunskap (från Kiel- via REAL [Revised European American Lymphoma]- till WHO-klassifikationerna).

Som ett samlingsnamn för den stora grupp av lymfom som inte utgör Hodgkins sjukdom används benämningen non-Hodgkin-lymfom. Till den gruppen räknas numera också kronisk lymfatisk leukemi. Totalt diagnostiserades under 1995 i Sverige 166 Hodgkins sjukdom och 371 kronisk lymfatisk leukemi.

Epidemisk ökning av non-Hodgkin-lymfom

Antalet fall av non-Hodgkin-lymfom har ökat mycket markant i hela världen under flera decennier [2]. Den åldersstandardiserade incidensökningen har i medeltal varit ca 3–4 procent per år. Ökningen var märkbar redan före 1940 i områden där registren går så långt tillbaka i tiden.

I Sverige har antalet nyregistrerade



Figur 1. Sedan 1960 har i Sverige den åldersstandardiserade incidensen av non-Hodgkin-lymfom ökat med 3 procent per år. Figuren är baserad på uppgifter ur »Cancer incidence in Sweden 1995», Socialstyrelsen, 1998.

fall av non-Hodgkin-lymfom (exklusive kronisk lymfatisk leukemi) under perioden från 1960 (Cancerregistret etablerades 1958) till 1995 ökat från 333 till 1 432 fall, dvs en fyrfaldig ökning.

Även om en del av denna ökning tillskrivs en både ökande och äldre befolkning har under tidsperioden den åldersstandardiserade incidensen årligen ökat med 3 procent i Sverige (Figur 1). Endast maligna melanom uppvisar en snabbare ökningstakt.

Incidensen av Hodgkins sjukdom och kronisk lymfatisk leukemi har inte ökat under perioden. Ändrade diagnostiska kriterier kan förklara endast en liten del av incidensökningen.

Etablerade riskfaktorer vid non-Hodgkin-lymfom

Sällsynta primära, dvs ärftliga, immunbristtillstånd och förvärvad immunbrist, exempelvis efter organtransplantation och HIV-infektion, är sedan länge väl etablerade riskfaktorer för utveckling av non-Hodgkin-lymfom [3, 4]. Hos individer med immunbristtillstånd kan riskökningen vara tusenfaldig eller ännu större. Vid olika autoimmuna

sjukdomar, exempelvis reumatoid artrit och Sjögrens syndrom, föreligger också en ökad risk, men denna är mycket måttlig.

Epstein-Barr-virus har en etablerad roll vid Burkitts lymfom, endemisk i vissa delar av Afrika, men Epstein-Barr-virus bidrar sannolikt även till uppkomsten av vissa andra lymfomundergrupper [5]. Ett retrovirus, HTLV-1, bidrar i andra delar av världen till uppkomsten av en annan undergrupp. Under senare år har man kunnat knyta *Helicobacter pylori* till uppkomsten av s k MALT-lymfom i ventrikeln [6].

Ovan nämnda faktorer, tillsammans med enstaka av de omgivningsfaktorer som varit kända sedan länge, bidrar till endast ett mycket begränsat antal fall av non-Hodgkin-lymfom, och kan inte förklara den ökning som skett. Incidensökningen påbörjades exempelvis

Författare

BENGT GLIMELIUS

biträdande professor, överläkare, enheten för onkologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

långt innan aids-epidemin startade i början av 1980-talet.

Betydelsen av omgivningsfaktorer

En rad studier, inte minst från Sverige, har under en lång följd av år undersökt och funnit samband mellan förekomst av non-Hodgkin-lymfom och yrkesmässig eller annan exponering för olika kemikalier, bl a pesticider och lösningsmedel [7-10]. De yrken som främst varit föremål för studier är skogs- och lantbruksarbete.

Lennart Hardell och medarbetare beskriver i detta nummer av Läkartidningen ett möjligt samband mellan polybromerade difenyletrar, ett flamskyddsmedel, och non-Hodgkin-lymfom. Jämfört med kontrollpatienter och patienter med annan cancer har man konstaterat högre halter av flamskyddsmedel i fettväv hos 19 patienter med non-Hodgkin-lymfom. Den överrisk som noterats (3,5 med 95 procents konfidensintervall; 0,7–22) i gruppen med de högsta halterna var formellt inte statistiskt signifikant.

De slutsatser författarna drar av resultatet är i arbetet försiktiga. De slutsatser som forskningsgruppen framförde på DN-debatt den 4 september 1998, nämligen att risken finns att TV-tittande och arbete vid datorer (dessa apparater innehåller flamskyddsmedel) kan ge cancer, dvs non-Hodgkin-lymfom, är däremot alldeles för långt dragna.

Enstaka studier har också konstaterat ett svagt samband mellan användande av hårfärger och lymfoida maligniteter, men dessa samband är osäkra [11].

Betydelsen av »subklinisk» immunsuppression

Olika sjukdomar och behandlingar, liksom olika faktorer i vår omgivning, kan medföra förändringar i vår immunologiska balans, med både ökad (exempelvis allergier) och minskad aktivitet, dvs immunsuppression. Eftersom

Den påtagliga, mycket stadiga ökningen som skett av antalet fall av non-Hodgkin-lymfom är ännu till största delen oförklarad. Man har konstaterat starka samband med olika faktorer, som grav immunsuppression och vissa infektiösa agens, men eftersom dessa expositioner är mycket ovanliga förklarar de inte någon större andel av fallen av non-Hodgkin-lymfom.

de epidemiologiska sambanden mellan en kraftig immunsuppression och förekomsten av non-Hodgkin-lymfom är starka har många velat finna förklaringar till epidemin av non-Hodgkin-lymfom genom att studera faktorer som har globalt förändrats under de senaste decennierna och som har haft påverkan på immunfunktionen [12]. Det finns också vissa hållpunkter för att pesticider kan ge immunpåverkan [13].

Eftersom blodtransfusioner orsakar immunsuppression, och dessutom potentiellt kan överföra infektiösa agens, har sambanden med non-Hodgkin-lymfom studerats, bl a av svenska forskargrupper. Studier med fall-kontrolldesign har gett stöd för ett samband [14]. Något samband kunde dock inte konstateras i en stor svensk kohortstudie [15].

Rökning kan också påverka immunfunktionen, men studier har inte givit hållpunkter för något samband mellan non-Hodgkin-lymfom och rökning [16].

Det finns omfattande experimentella stöd för att exponering för ultraviolett ljus kan påverka tumörutvecklingen via en immunsuppression. Solarier och solljus påverkar också en rad immunfunktioner [17]. Olika epidemiologiska studier har gett ett visst stöd för det ultravioletta ljusets roll i utvecklingen av non-Hodgkin-lymfom. Ett klart samband har exempelvis konstaterats mellan hudcancerförekomst, en surrogatmarkör för UV-exposition och förekomst av non-Hodgkin-lymfom [18, 19].

Senare studier har inte säkert kunnat finna stöd för något samband.

Behov av ytterligare forskning

Den påtagliga, mycket stadiga ökningen som skett av antalet fall av non-Hodgkin-lymfom är ännu till största delen oförklarad. Man har konstaterat starka samband med olika faktorer, som grav immunsuppression och vissa infektiösa agens, men eftersom dessa ex-

positioner är mycket ovanliga förklarar de inte någon större andel av fallen av non-Hodgkin-lymfom.

Måttliga riskökningar finns konstaterade vid en del andra sjukdomstillstånd och avseende flera omgivningsfaktorer. Dessa samband är oftast svaga, och litteraturen är inte alltid konklusiv. Till dessa faktorer hör yrkesmässig exponering av olika slag. Även om dessa ger en oacceptabel riskökning för en specifik grupp arbetare bidrar de mycket marginellt till totalantalet fall av non-Hodgkin-lymfom.

Ytterligare studier för att söka kartlägga specifika substansers roll är nödvändiga. En del av dessa ämnen, exempelvis olika bekämpningsmedel och de flamskyddsmedel som Hardell och medarbetare studerat, förekommer också allmänt i befolkningen. Bättre kunskap om deras roll i tumörutvecklingen är önskvärd.

Det är också oklart vilka undergrupper av non-Hodgkin-lymfom som svarar för den största ökningen. Att den relativa förekomsten av olika undergrupper varierar i olika delar av världen har

tagits till intäkt för att etiologin är olika för olika undergrupper [20]. Eftersom de olika undergrupperna är många, och därför ovanliga, är stora samordnade nationella eller multinationella studier nödvändiga för att driva kunskapsutvecklingen framåt.

Referenser

1. Hagberg H, Kimby E. Maligna lymfom. Tumörer med många behandlingsmöjligheter. Läkartidningen 1994; 91: 2335-9.
2. Devesa SS, Fears T. Non-Hodgkin's lymphoma time trends: United States and international data. Cancer Res 1992; 52 suppl: 5432-40.
3. Birkeland SA, Storm HH, Lamm LU, Barlow L, Blohmé I, Forsberg B et al. Cancer risk after renal transplantation in the nordic countries. Int J Cancer 1995; 60: 183-9.
4. Johnson CC, Wilcosky T, Kvale T, Rosen M, Stansell J, Glassroth J et al. Cancer incidence among an HIV-infected cohort. Am J Epidemiol 1997; 146: 470-5.
5. Mueller N, Mohar A, Evans A, Harris NL, Comstock GW, Jellum E et al. Epstein-Barr virus antibody patterns preceding the diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma. Int J Cancer 1991; 49: 387-93.
6. Roggero E, Zucca E, Pinotti G, Pascarella A, Capella C, Savio A et al. Eradication of Helicobacter pylori infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. Ann Intern Med 1995; 122: 767-9.
7. Hardell L. Malignant lymphoma of histiocytic type and exposures to phenoxyacetic acids or chlorophenols. Lancet 1979; 1: 55-6.
8. Dich J, Zahm SH, Hanberg A, Adami HO. Pesticides and cancer. Cancer Causes Control 1997; 8: 420-43.
9. Olsson H, Brandt L. Risk of non-Hodgkin's lymphoma among men occupationally exposed to organic solvents. Scand J Work Environ Health 1988; 14: 246-51.
10. Hardell L, Eriksson M, Degerman A. Exposure to phenoxyacetic acids, chlorophenols, or organic solvents in relation to histopathology, stage, and anatomical localization of non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Res 1994; 54: 2386-9.
11. La Vecchia C, Tavani A. Epidemiological evidence on hair dyes and the risk of cancer in humans. Eur J Cancer Prev 1995; 4: 31-43.
12. Adami J. Non-Hodgkin's lymphoma: A search for causes [dissertation]. Stockholm, 1997.
13. Vial T, Nicolas B, Descotes J. Clinical immunotoxicity of pesticides. J Toxicol Environ Health 1996; 48: 215-29.
14. Brandt L, Brandt J, Olsson H, Andersson H, Möller T. Blood transfusion as a risk factor for non-Hodgkin's lymphoma. Br J Cancer 1996; 73: 1148-51.
15. Adami J, Nyrén O, Bergström R, Ekblom A, McLaughlin J, Högmán C et al. Blood transfusion and non-Hodgkin's lymphoma: Lack of association. Ann Intern Med 1997; 127: 365-71.
16. Adami J, Nyrén O, Bergström R, Ekblom A, Engholm G, Englund A et al. Smoking and the risk of leukemia, lymphoma, and multiple myeloma (Sweden). Cancer Causes Control 1998; 9: 49-56.
17. Cooper KD, Oberhelman L, Hamilton TA, Baadsgaard O, Terhune M, Vee GL et al. UV exposure reduces immunization rates and promotes tolerance to epicutaneous antigens in humans: Relationship to dose, CD1a DR+ epidermal macrophage induction, and Langerhans cell depletion. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89: 8497-501.
18. Adami J, Frisch M, Yuen J, Glimelius B, Melbye M. Evidence of an association between non-Hodgkin lymphoma and skin cancer. BMJ 1995; 310: 1491-4.
19. Hall P, Rosendahl I, Mattsson A, Einhorn S. Non-Hodgkin's lymphoma and skin malignancies - shared etiology? Int J Cancer 1995; 62: 519-22.
20. Andersson JR, Armitage JO, Weisenburger DD for the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: Distribution of the major subtypes differ by geographic locations. Ann Oncol 1998; 9: 717-20.

Översikt eller medicinsk kommentar?

Många av Läkartidningens läsare följer utvecklingen inom olika områden i internationella specialtidningar och böcker. Om nya rön är av så stor betydelse att stora läkargrupper i Sverige borde informeras om dem kanske en medicinsk kommentar eller kort översikt i Läkartidningen är motive-rad.

Redaktionen sätter stort värde på artiklar där flera aktuella arbeten jämförs och sammanfattas så att kliniskt viktiga slutsatser kan dras, likaså på översikter som speglar spännande utveckling inom en specialitet eller ett ämnesområde.

Skriv eller ring gärna innan du skriver en artikel av denna typ!

Se även artikeln på sidan 5890
i detta nummer.