

Epidemiologiska synpunkter på Hodgkins sjukdom

Magnus Björkholm

Karl Merk

Stephan Ogenstad

Göran Holm

Håkan Mellstedt

Torbjörn Thedéen

Gunnar Marklund

Etiologin till Hodgkins sjukdom är inte klarlagd. Likväl talar en rad studier för ett etiologiskt samband mellan omgivningsfaktorer och immunologiska faktorer vid "ungdoms-HD". Detta hävdar Magnus Björkholm mfl författare i denna artikel om epidemiologiska synpunkter på Hodgkins sjukdom. Artikeln är en bearbetning av ett material presenterat vid Svenska Epidemiologiska föreningens första årsmöte i Göteborg den 16 mars 1979.

Författarna hävdar vidare att en ändrad miljö påverkar sjukdomens incidensmönster. En immundefekt påverkar sjukdomsförloppet och prognosen. Det är författarnas förhoppning att framtida integrerade studier skall ge svar på frågor kring etiologin till Hodgkins sjukdom. Arbetet utgår från medicinska kliniken, Serafimerlasarettet, Stockholm; klinisk immunologiska laboratoriet, Huddinge sjukhus, Statistiska institutionen, Stockholms universitet.

Definition

Hodgkins sjukdom (HD) är en malign lymfkörtelsjukdom, som har fått sitt namn efter den engelske patologen Thomas Hodgkin, vilken 1832 beskrev den kliniska bilden och sektionsfynden hos patienter med en generell lymfkörtelförstoring och splenomegali (1). Diagnosen bygger på en noggrann histopatologisk undersökning av tumörvävnad och kräver närvaron av Sternberg-Reed-celler. Den histo-

patologiska bilden vid HD är mycket varierande och en rad olika indelningsgrunder har presenterats. Sedan 1966 gäller den sk Rye-klassifikationen, som har visat sig ge god terapeutisk och prognostisk vägledning (2). Denna indelning omfattar fyra stora undergrupper; lymphocyte predominance, (LP) nodular sclerosis (NS), mixed cellularity (MC) och lymphocyte depletion (LD). Prognosen vid HD är generellt bättre vid LP och NS jämfört med MC och LD.

Förutom en histopatologisk bedömning görs även en sk stadiindelning för att definiera den anatomiska sjukdomsutbredningen. För närvarande används internationellt en indelning, där man särskiljer fyra stadier (I-IV) (3). Patienter med en lokaliserad sjukdom dvs stadium I och II har en bättre prognos än patienter med ett disseminerat tumörangegamang (4).

För den fortsatta diskussionen är det nödvändigt att påtala, att majoriteten av obehandlade HD-patienter uppvisar uttalade defekter i den cellmedierade immuniteten (4). De kliniska konsekvenserna av detta är en ökad incidens av tuberkulos samt andra bakteriella, virala och parasitära infektioner. Immundefekten kan påvisas in vivo som en nedsatt fördröjd hudöverkänslighetsreaktion mot olika antigener tex tuberkulin (PPD). Patienterna uppvisar ofta en perifer lymfocytopeni, framför allt T-lymfocytopeni. Lymfocyternas förmåga att in vitro svara på stimulation med olika mitogena substanser, antigen och allogena lymfocyter är försämrade. Vissa delar av immundefekten, framför allt det nedsatta mitogensvaret tycks kvarstå efter kurativ behandling (5).

Dessa studier genomförs med bidrag från Arbetarskyddsfonden.

Behandlingsresultaten har varit mycket goda och i oselektade patientmaterial ligger 5-årsöverlevnaden kring 60–70%. Utan behandling leder sjukdomen obönhörligen till döden.

Terapi och prognos

Hörnstenarna i terapin vid HD utgörs av strålterapi och kombinationsbehandling med olika cytostatika. Cytostatikabehandling är principiellt förbehållen patienter med avancerad sjukdom och vid återfall. Behandlingsresultaten har varit mycket goda och i oselektade patientmaterial ligger 5-årsöverlevnaden kring 60–70%. Andelen "botade" patienter ligger förhoppningsvis också i närheten av denna siffra (6). Utan behandling leder sjukdomen obönhörligen till döden vanligen inom ett år men överlevnadstider mellan 5 och 10 år har rapporterats i enstaka fall (7).

Etiologi

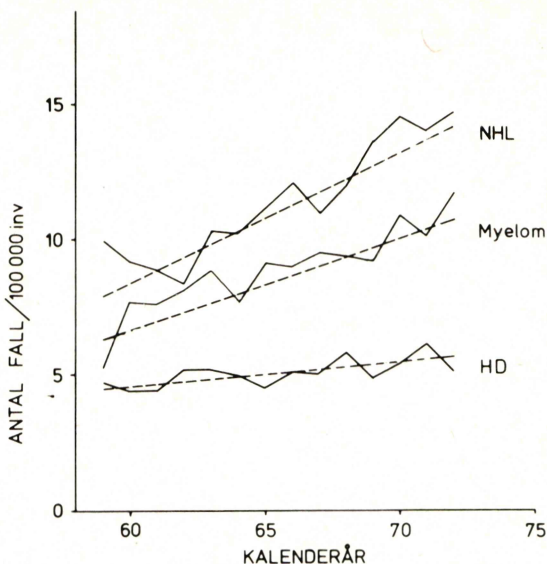
Tumörcellen vid HD är ännu ej identifierad men aktuella studier talar för en neoplastisk process utgången ur makrofager. Det finns dock fynd, som tyder på att en del fall av HD skulle kunna vara B-lymfocytderiverade (8). Etiologin vid HD är trots intensiva studier fortfarande okänd. Långt in på detta sekel uppfattades HD som en variant av tuberkulos dvs en infektiös etiologi diskuterades. Överrepresentationen av tuberkulos, som beskrivits hos HD-patienter torde dock vara helt orsakad av den ovan omtalade immundefekten.

Incidens och sjukdomsmönster

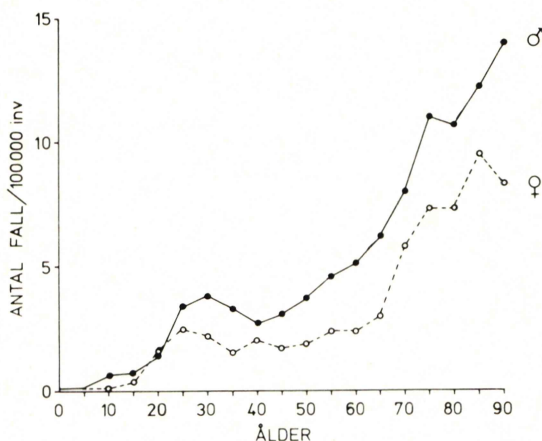
HD är en ovanlig sjukdom. I Sverige rapporteras årligen 250–300 fall till Cancerregistret. Internationellt varierar HD-incidensen betydligt. I Väst-Europa och Nordamerika är sjukdomsincidensen hög, medan länder som Japan och Indien har låg incidens (9).

Antalet HD-fall varierar obetydligt från år till år (19,11). Detta skiljer HD från non-Hodgkin-lymfom (NHL), vars incidens förefaller att öka (11; figur 1). Man finner också en genom åren konstant könskvot

Figur 1 Incidensen av HD, NHL och myelom för män i Sverige åren 1959–72.



Figur 2 Den åldersspecifika incidensen av HD i Sverige för män och kvinnor åren 1959–72.



vid HD med en manlig dominans (♂: ♀ 1.5–2.0; 10,11). I tidig vuxenålder ses en tillfällig könskvotsutjämning och i högre åldrar tenderar den manliga dominansen att avta (11; figur 2).

HD har ett tvåpuckligt åldersincidensmönster (fig 2). Detta beskrevs först av Mac Mahon (12). Geografiskt är incidensvariationen vid HD stor hos unga men mer konstant hos äldre (13). Även den kliniska bilden skiljer sig vid HD hos unga och

De epidemiologiska dragen vid "ungdoms-HD" visar stora likheter med dem vid polio vad beträffar korrelationen mellan incidensmönster och socioekonomiska faktorer

gamla (14). Prognosen vid "ungdoms-HD" är avsevärt bättre än vid ålders-HD" (6,7). Tumörlokaliseringen hos unga är ofta supradiafragmal med hilusengagemang, medan HD hos äldre vanligen är spridd ofta med bukengagemang (7). En histopatologisk bild av typ NS och LP, ej sällan med eosinofili, dominerar vid "ungdoms-HD" medan MC och LD är vanligare hos äldre (7,15).

På basis av dessa observationer framlade Mac Mahon tidigt hypotesen, att HD bestod av flera sjukdomsenheter med olika etiologi. Detta har lett till spekulationer om en infektiös (virus?) orsak till "ungdoms-HD" medan etiologin vid "ålders-HD" skulle vara en annan (15).

I utvecklingsländer är barnincidensen hög medan Västeuropa och Nord-Amerika har en låg barnincidens men hög ungdomsincidens (16). En övergång från låg barnincidens till hög ungdomsincidens har skett i vissa välutvecklade länder (15). Detta har tolkats så att man med en ökande socioekonomisk standard ändrar den åldersrelaterade sjukdomsutbredningen vid HD. De epidemiologiska dragen vid "ungdoms-HD" visar stora likheter med dem vid polio vad beträffar korrelationen mellan incidensmönster och socioekonomiska faktorer, vilket även har lett tanken till en virusetiologi vid "ungdoms-HD" (15).

Det är väl känt att vira kan ge upphov till lymfom hos försöksdjur. Bland dessa vira har Epstein-Barr-virus (EBV) intagit en central plats, då det är starkt associerat till uppkomsten av sk Burkitts lymfom (17). Förhöjd antikroppstitrar mot EBV är också vanligt förekommande hos HD-patienter men något etiologiskt samband föreligger förmodligen inte. Försök att isolera EBV eller andra vira i tumörvävnad från HD-patienter har hittills varit fruktlösa. En intressant iakttagelse är att de patienter som genomgått den EBV-orsakade sjukdomen infektiös mononukleos har en ökad risk att utveckla HD (för referenser, se 18).

"Clustering"

En rad rapporter om sk "clusters" dvs anhopningar av HD-fall har publicerats (18, 20). Först att rapportera om en tänkbar horisontell transmission av sjukdomen var Vianna o a (19). De fann ett oväntat högt antal HD-fall i en årskull i en skola i Albany, New York. Vid en senare epidemiologisk uppföljning av elever i denna skola kunde man identifiera HD-fall som direkt eller indirekt kunde ha "smittats". I en kontrollerad studie i Oxford kunde Smith o a däremot inte finna några bevis för en horisontell transmission av sjukdomen (20).

En måttlig familjär överrepresentation av HD har beskrivits. Samkönade syskon till patienter med "ungdoms-HD" har en sju gånger högre risk att utveckla sjukdomen än befolkningen i övrigt (21). Den immuneffekt, som flertalet patienter uppvisar, har även kunnat verifieras hos friska tvillingar, vars samkönade partner har avlidit i HD. Dessutom tycks såväl biologiska som ickebiologiska friska släktingar till immunologiskt defekta HD-patienter uppvisa en liknande defekt (4). Dessa fynd stöder tanken på att omgivningsfaktorer spelar större roll än genetiska faktorer för uppkomsten av HD.

Flera studier har visat, att HD ofta drabbar individer i små familjer (22). Dessa författare föreslår att HD skulle kunna vara en vanlig manifestation av en vanlig infektion, där risken att utveckla sjukdomen ökar om tidpunkten för infektion inträffar först i tidig vuxen ålder. Risken för tidig smitta skulle vara mindre i små familjer, vilket kunde förklara den överrepresentation av HD man ser hos individer i familjer med hög inkomst och därmed bättre levnadsstandard (23). Den "isolerade" miljön skulle således skydda individen för tidig smitta. Vi har nyligen kunnat visa genom studier av det upprättade Cancer-Miljöregistret att HD är vanligare bland akademiker än icke-akademiker i Sverige (24). Detta har även kunnat visas internationellt (22).

Man har även talat om sk exposure-clusters dvs där en gemensam miljö skulle kunna predisponera för insjuknande i HD. Träarbetare har sålunda rapporterats löpa en större risk än förväntat att få HD (25). Olin har påvisat en ökad risk för kemister i Sverige att insjukna i HD (26). Andra yrkesgrupper

har också beskrivits ha en ökad risk att utveckla HD men sambanden är här betydligt svagare. Vi har vid en preliminär analys av Cancer-Miljöregistret ej kunnat påvisa någon yrkesrelaterad överrepresentation av HD (24).

Konklusion och hypotes

Etiologin till HD är inte klarlagd. Likväl talar en rad studier för ett etiologiskt samband mellan omgivningsfaktorer och immunologiska faktorer vid "ungdoms-HD". Ändrad miljö påverkar sjukdomens incidensmönster. En persisterande (och pre-existerande?) immundefekt påverkar sjukdomsförloppet och prognosen. Hypotetiskt kan ospecifika omgivningsfaktorer förmå ändra individens "immunsvar" mot ett infektiöst agens (virus?). Detta agens skulle kunna vara allmänt förekommande och drabba de flesta individer tidigt i livet och då ej vara förenat med insjuknande i HD. En (genetiskt disponerad?) individ som exponeras först senare i livet kanske reagerar med ett progressivt inflammatoriskt svar, som så småningom manifesterar sig som HD. En sådan hypotetisk sjukdomsutveckling kräver förmodligen samverkan mellan olika etiologiska faktorer, där immundefekten skulle kunna inta en central plats. Förhoppningen är, att framtida integrerade studier kan ge svar på dessa frågor.

REFERENSER

1. *Hodgkin T* (1832): On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. *Med Chir Trans* 17, 68.
2. *Lukes R J, Craver L F, Hall T C, Rappaport H, Ruben P* (1966): Report of the nomenclature committee. *Cancer Res* 26, 1311.
3. *Carbone P P, Kaplan H S, Musshoff K, Smithers D W, Tubiana M* (1971): Report of the Committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 31, 1860.
4. *Björkholm M* (1978): Immunodeficiency in Hodgkin's disease and its relation to prognosis. *Scand J Haematol Suppl* No 33.
5. *Björkholm M, Holm G, Mellstedt H* (1977): Persisting lymphocyte deficiencies during remission in Hodgkin's disease. *Clin Exp Immunol* 28, 389.
6. *Björkholm M, Holm G, Mellstedt H, Johansson B, Askergren J, Söderberg G* (1977): Prognostic factors in Hodgkin's disease. I. Analysis of histopathology, stage distribution and results of therapy. *Scand J Haematol* 19, 487.
7. *Kaplan H S* (1972): Hodgkin's disease. Harvard University Press, Cambridge Massachusetts.
8. *Taylor C R* (1978): Upon the Nature of Hodgkin's disease and the Reed-Sternberg Cell. *Recent Results Cancer Res* 64, 214.
9. *Smithers E W* (1973): Hodgkin's disease. Churchill Livingstone, Edinburgh.
10. *Shimkin M B* (1955): Hodgkin's Disease. Mortality in the United States, 1921-1951; Race, Sex and Age Distribution; Comparison with Leukemia. *Blood* 10, 1214.
11. *Marklund G, Björkholm M, Holm G, Johansson B, Mellstedt H, Wedelin C* (1978): Epidemiologin vid Hodgkins sjukdom (HD) i Sverige. Sv Läkarsällskapets riksstämma, 474.
12. *Mac Mahon B* (1957): Epidemiological evidence on the nature of Hodgkin's disease. *Cancer* 10, 1045.
13. *Cole P, Mac Mahon B, Aisenberg A* (1968): Mortality from Hodgkin's disease in the United States. *Lancet* 28, 1371.
14. *Mac Mahon B* (1966): Epidemiology of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 26, 1189.
15. *Gutensohn N, Cole P* (1977): Epidemiology of Hodgkin's disease in the young. *Int J Cancer* 19, 595.
16. *Correa P, O'Connor T* (1971): Epidemiologic Patterns of Hodgkin's disease. *Int J Cancer* 8, 192.
17. *Klein G* (1975): The Epstein-Barr virus and Neoplasia. *N Eng J Med*, 293, 1353.
18. *Desforges J F, Rutherford C J, Piro A* (1979): Hodgkin's disease. *N Eng J Med* 29, 1212.
19. *Vianna N J, Greenwald P, Davies J N P* (1971): Extended epidemic of Hodgkin's disease in high-school students. *Lancet* 1, 1209.
20. *Smith P G, Pike M C, Kinlen L J, Jones A, Harris R* (1977): Contacts between young patients with Hodgkin's disease. A casecontrol study. *Lancet* 1, 59.
21. *Gufferman S, Cole P, Smith P G, Lukes R J* (1977): Hodgkin's disease in siblings. *N Engl J Med* 296, 248.
22. *Gutensohn N, Li F P, Johnson R E, Cole P* (1975): Hodgkin's disease, tonsillectomy and family size. *N Engl J Med* 292, 22.
23. *Cohen B M, Smetana H F, Miller R W* (1964): Hodgkin's disease: Long survival in a study of 388 world war II army cases. *Cancer* 17, 856.
24. *Marklund G, Björkholm M, Holm G, Ogenstad S, Mellstedt H, Merk K, Thedéen T*: Miljön som riskfaktor vid Hodgkins sjukdom. Sv Läkarsällskapets riksstämma 1979, 464.
25. *Milham S, Hesser J E* (1967): Hodgkin's disease in Woodworkers. *Lancet* 11, 136.
26. *Olin G R* (1978): The hazards of a chemical laboratory environment—a study of the mortality in two cohorts of swedish chemists. *Am Ind Hyg Ass J* 39, 557.