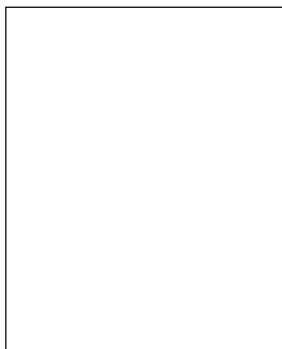


Cancerepidemiologisk forskning kring leukemi och myelodysplastiska syndrom

av **Jonas Björk**, doktorand i epidemiologi vid Lunds universitet



Jonas Björk

Leukemi och myelodysplastiska syndrom är grupper av ovanliga men mycket allvarliga blodsjukdomar. Trots att tidigare epidemiologiska undersökningar identifierat starka riskfaktorer för dessa sjukdomsgrupper måste förklaringen till flertalet av de sjukdomsfall som inträffar sökas bland ännu ej identifierade riskfaktorer.

För att försöka klarlägga vanligt förekommande yrkes- och fritidsexponeringars betydelse för risken att i vuxen ålder insjukna i leukemi eller myelodysplastiska syndrom har en stor epidemiologisk studie genomförts vid Universitetssjukhuset i Lund. Ett stipendium från Max Matthiessens jubileumsfond har bidragit till denna forskning inom cancerepidemiologi.

Epidemiologi

Inom epidemiologin studeras sjukdomars utbredning i befolkningen. Ordet "epidemiologi" stammar från grekiskan som en sammansättning av "epi"=bland, "demos"=folk och "logi"=lära, dvs läran om det som finns bland folket.

Man brukar skilja på *deskriptiv epidemiologi*, som syftar till att beskriva sjukdomars utbredning i olika grupper av befolkningen, *analytisk epidemiologi*, som syftar till att identifiera olika riskfaktorer för sjukdom, och *interventiv epidemiologi* som syftar till att utvärdera effekten av åtgärder som satts in för att förhindra sjukdom i en befolkning. Epidemiologi kan även indelas efter typ av sjukdom eller besvär som studeras, såsom *cancerepi-*

demiologi och *reproduktionsepidemiologi*. Slutligen kan epidemiologin även indelas efter vilken typ av exponering (riskfaktor) som studeras. Typiska exempel är *genetisk epidemiologi*, som studerar hur arvsanlagen påverkar risken för sjukdom, *yrkesepidemiologi*, som studerar exponeringar i arbetslivet, samt *miljöepidemiologi*, som studerar exponeringar i miljön.

Kort historik

Redan Hippokrates i antikens Grekland insåg att miljöfaktorer som människan exponeras för kan påverka förekomsten av olika sjukdomar. Det dröjde emellertid till 1800-talet innan de första riktiga epidemiologiska studierna såg dagens ljus. Runt 1850 studerade engelsmannen John Snow förekomsten av kolera i

olika bostadsområden i London och fann att dödligheten i kolera var högst i de områden som fick sitt vatten från en bestämd källa. Resultatet av Snows epidemiologiska undersökning ledde till att man kunde sätta in åtgärder för att förbättra vattenkvaliteten långt innan man förstod vilken organism i förorenat vatten som orsakar kolera.

Samtida med John Snow var dansken Peter Panum som genomförde en epidemiologisk studie av en mässlingsepidemi på Färöarna. Panums arbete ledde till ökad kunskap om smittspridning, inkubationstider och dödlighet i mässlingen.

Under 1900-talet breddades epidemiologin till att även omfatta studier av kroniska sjukdomar. Banbrytande epidemiologiska arbeten genomfördes i England av Richard Doll och hans medarbetare. I en uppföljning av brittiska läkare upptäcktes ett mycket starkt samband mellan tobaksrökning och risken att insjukna i lungcancer.

Kända riskfaktorer för leukemi och myelodysplastiska syndrom

Leukemi är en samlad benämning för en grupp blodsjukdomar som kännetecknas av att benmärgen, som ansvarar för kroppens blodbildning, producerar ett för högt antal vita blodkroppar och att dessa dessutom blivit störda i sin mognadsprocess. Den störda bildningen av vita blodkroppar har sin grund i genetiska förändringar som uppstått i benmärgens stamceller, dvs de celler som senare ska mogna ut till färdiga blodkroppar. Exakt hur dessa genetiska förändringar uppstår och vad som kan utgöra riskfaktorer för att sådana förändringar ska uppstå är emellertid dåligt känt. Tidigare epidemiologiska undersökningar har givit starka belägg för att joniserande strålning, medicinsk behandling med cellgifter samt bensen är riskfaktorer för utvecklandet av *akut myeloid leukemi* (AML), som är den vanligaste formen av leukemi bland vuxna. Dessutom har ett svagt samband mellan to-

baksrökning och risken att insjukna i AML påvisats i ett flertal undersökningar. Dessa riskfaktorer kan emellertid inte förklara merparten av de AML-fall som förekommer i Sverige. Ett stort antal exponeringar såsom andra organiska lösningsmedel än bensen, elektromagnetiska fält, bekämpningsmedel, bensin- och dieselavgaser, virus överförda från djur samt hårfärgningsmedel har föreslagits som riskfaktorer för AML. Tidigare epidemiologiska studier av dessa exponeringar har emellertid givit motstridiga resultat.

Myelodysplastiska syndrom (MDS) är en grupp blodsjukdomar som är nära besläktade med leukemi. Vissa former av MDS övergår ofta till AML i ett senare skede av sjukdomsförloppet. Joniserande strålning, cellgifter samt bensen utgör riskfaktorer även för MDS. Tobaksrökningens roll som riskfaktor för MDS är däremot dåligt utforskad.

Omkring hälften av AML- och MDS-patienterna har vid insjuknandet karakteristiska kromosomavvikelser i sina benmärgsceller som är relaterade till sjukdomens prognos. Förlust av hela eller delar av kromosom 5 eller 7 är vanligt förekommande bland AML- och MDS-patienter som exponerats för joniserande strålning vid strålbehandling av någon tidigare tumörsjukdom. Denna observation har genererat hypotesen att det är exponeringen, dvs den joniserande strålningen, som har givit upphov till de karakteristiska kromosomavvikelserna. Det har föreslagits att även andra typer av exponeringar skulle kunna ge upphov till karakteristiska kromosomavvikelser.

Epidemiologisk studie av leukemi och myelodysplastiska syndrom

För att försöka klarlägga vanligt förekommande yrkes- och fritidsexponeringars betydelse för risken att i vuxen ålder insjukna i AML eller MDS har en stor epidemiologisk

fall-kontroll-studie genomförts vid Universitetssjukhuset i Lund.

Ett annat viktigt syfte med studien var att undersöka om förekomsten av kromosomavvikelser i benmärgcellerna var förknippad med exponering för olika riskfaktorer. I studien deltog 333 AML-patienter samt 330 MDS-patienter från södra Sverige, för vilka benmärgsprover undersökts vid Genetiska kliniken i Lund under perioden 1976-93. Medianåldern bland AML-patienterna var 62 år och 49% var män. MDS drabbar företrädesvis äldre människor (medianålder 71 år i patientgruppen) och är vanligare bland män (60%). För 10% av patienterna var blodsjukdomen sekundär, dvs hade föregåtts av annan tumörsjukdom som behandlats med joniserande strålning eller cellgifter. Till varje patient valdes en kontrollperson som ej insjuknat i leukemi eller MDS från Södra Sverige, matchad med avseende på kön, ålder vid diagnostillfället samt bostadslän. Information om yrkesliv, fritidsaktiviteter och livsstil samlades in för varje individ genom telefonintervjuer under perioden 1995-98. För de personer som ej längre var vid liv genomfördes istället intervjuer med någon nära anhörig. Med telefonintervjuerna som underlag bedömdes exponeringen för olika potentiella riskfaktorer för AML och MDS av yrkeshygieniker.

I studien deltog även 226 patienter med kronisk myeloisk leukemi samt 61 patienter med akut lymfatisk leukemi. Dataanalyserna för dessa leukemiformer är emellertid ej slutförda och redovisas därför inte i denna artikel.

AML-resultat

Ingen förhöjd risk att insjukna i AML till följd av exponering för elektromagnetiska fält, boskap eller färskt kött, bekämpningsmedel, bensin- eller dieselavgaser, färskt trä eller till följd av personlig användning av hårfärgningsmedel kunde påvisas. Riskökningen för rökare jämfört med icke-rökare var måttlig,

dock sågs ett klart samband mellan hur mycket man rökt och risken för att insjukna. Exempelvis innebar tobaksrökning motsvarande ett cigarettpaket om dagen i 20 år en riskökning för primär AML på 50% jämfört med icke-rökare (95% konfidensintervall 0–130% riskökning). Det lönar sig emellertid att sluta röka. Bland personer som rökt länge och mycket sågs en minskad risk några år efter rökslut. Inget klart samband mellan tobaksrökning och karakteristiska kromosomavvikelser kunde påvisas.

Bland personer exponerade för organiska lösningsmedel i yrket eller på fritiden sågs en 60% förhöjd risk att insjukna i AML jämfört med oexponerade [95% konfidensintervall 10 – 140% riskökning]. Riskökningen var starkast i den äldre åldersgruppen (60 år och uppåt). Anmärkningsvärt var att en riskökning till följd av exponering för organiska lösningsmedel sågs vid långvarig exponering på nivåer omkring 5% av det yrkeshygieniska gränsvärdet, samt vid fritidsexponering. Riskökningen för organiska lösningsmedel kan inte enbart förklaras av bensenexponering. Bland enskilda kromosomavvikelser sågs ett samband mellan förekomsten av en extra kromosom 8 och exponering för organiska lösningsmedel.

MDS-resultat

En 40% förhöjd risk att insjukna i MDS sågs bland rökare jämfört med icke-rökare [95% konfidensintervall (-5) – 100% riskökning]. Resultaten visar också att rökvanor som ligger förhållandevis nära i tiden tycks spela störst roll för risken att insjukna i MDS, vilket skulle kunna tolkas som att tobaksrökning verkar som en pådrivande kraft i sjukdomsutvecklingen. Riskökningen sågs främst bland män i åldersgruppen 65 år och äldre. I den generation av befolkningen som studerats har männen rökt i större utsträckning än kvinnorna. Analyser av betydelsen av tobakskonsumtionens omfattning och varaktighet

genomfördes för primär MDS, dvs bland de personer som ej haft någon tumörsjukdom tidigare. En påtagligt förhöjd risk att insjukna i MDS sågs bland mångåriga storrökare. Exempelvis var risken att insjukna i MDS bland personer som rökt motsvarande ett cigarettpaket om dagen i minst 20 år mer än fördubblad jämfört med icke-rökare. Även när det gäller MDS lönar det sig emellertid att sluta röka. Resultaten indikerar att risken för att insjukna i MDS minskar redan ett par år efter att man slutat röka. Bland enskilda kromosomavvikelse sågs ett samband mellan MDS med hel eller delvis förlust av kromosom 7 och tobaksrökning.

Arbetet med att analysera det insamlade datamaterialet avseende MDS och vanligt förekommande yrkes- och fritidsexponeringar pågår fortfarande och kommer att, i likhet med de resultat som refererats i denna artikel, att publiceras i medicinska tidskrifter.

Slutsatser

Den genomförda epidemiologiska studien är unik genom att så många patienter och olika typer av blodtumörer studerats samtidigt. En svaghet i studien är att flertalet av patienterna redan avlidit när studien inleddes, vilket innebär att informationen istället fick inhämtas genom telefonintervjuer med anhöriga. Detta gör att informationen om patienternas yrkesliv och fritidssysselsättningar sannolikt är mindre detaljerad än den annars skulle vara. Minnsad detaljrikedom i svaren från de anhöriga kan ha medfört felaktig klassificering av patienternas exponering, vilket i sin tur kan ha inneburit felaktiga riskuppskattningar.

Resultaten vad gäller långvarig exponering även för låga/måttliga halter av organiska lösningsmedel som riskfaktor för AML är anmärkningsvärda. Sådana samband har tidigare bara beskrivits i enstaka epidemiologiska rapporter. Resultaten som presenterats ovan är med tanke på detta kombinerat med

den metodologiska svaghet som anhörigintervjuerna innebär inte tillräckligt säkra för att ensamma motivera förslag om direkta åtgärder för att minska exponeringen av organiska lösningsmedel i arbetslivet ytterligare.

Fyndet avseende sambandet mellan tobaksrökning och risken att insjukna i AML ligger i linje med vad som redovisats i tidigare epidemiologiska studier. Det förhållandevis kraftiga samband som sågs mellan långvarig tobakskonsumtion och risken för att insjukna i MDS har emellertid ej rapporterats tidigare. Tobaksrök innehåller mer än 40 dokumenterat cancerframkallande ämnen. Ett av dessa ämnen är bensen som är en etablerad riskfaktor för både AML och MDS. Halterna av bensen i cigaretttrök är emellertid relativt låga och det är därför inte troligt att den bensenexponering som rökare utsätts för ensamt kan förklara den observerade riskökningen. För den enskilda individen kan en 40% riskökning för en sällsynt sjukdom som MDS tyckas beskedlig. Då utgör det starka sambandet mellan rökning och lungcancer ett betydligt tyngre argument för den enskilde att sluta röka (eller att aldrig börja). I ett befolkningsperspektiv tyder emellertid resultaten på att tobaksrökning kan förklara mer än en fjärdedel av det totala antalet förekommande MDS fall.

Det är väsentligt att undersöka om sambandet mellan en låggradig till måttlig lösningsmedelsexponering och risken för att insjukna i AML kvarstår om man genomför en prospektiv studie, där patienterna själva intervjuas så snart som möjligt efter diagnosen. Fyndet av ett särskilt starkt samband för AML med en extra kromosom 8 kan vara av betydelse för förståelsen av de biologiska mekanismerna bakom uppkomsten av sjukdomen och bör också följas upp. När det gäller MDS skulle en prospektiv studie kunna klarlägga tobaksrökningens roll som riskfaktor ytterligare, speciellt med tanke på det samband mellan tobaksrökning och MDS med avvi-

kelser på kromosom 7 som den genomförda studien indikerade.

Epidemiologisk metodutveckling

Vid epidemiologisektionen inom avdelningen för yrkes- och miljömedicin vid Universitetssjukhuset i Lund bedrivs metodutveckling inom befolkningsbaserad cancerepidemiologi. Metodutvecklingen syftar bl a till ökad förståelse för hur exponeringsinformation för olika grupper av individer kan utnyttjas som alternativ till, eller som komplement till, individuell exponeringsinformation.

En central del av en epidemiologisk undersökning är att avgöra vem som har varit utsatt för, exponerad för de misstänkta riskfaktorer man studerar. I det enklaste fallet avgör man för varje individ som ingår i undersökningen om vederbörande varit exponerad eller oexponerad. I en mer detaljerad bedömning kan även uppgifter om exponeringens varaktighet och styrka ingå. Med denna exponeringsbedömning som grund jämförs sedan risken för att insjukna bland de exponerade och de oexponerade för att undersöka om exponeringen utgör en riskfaktor för den studerade sjukdomen.

Ibland kan det emellertid vara alltför resurskrävande att, som i studien av riskfaktorer för leukemi ovan, samla in tillförlitlig information på individnivå och göra en individuell exponeringsbedömning för samtliga personer som ingår i en studie. Dessutom tvingas man ofta acceptera ett avsevärt bortfall, dvs att personer som valts ut till undersökningen av olika orsaker inte vill eller kan delta. Ett kostnadseffektivt alternativ, som dessutom innebär att bortfall kan undvikas, är att utnyttja data från centrala register som underlag för att ta fram exponeringsinformation för olika grupper av individer, exempel-

vis för olika yrkeskategorier eller för invånarna i olika bostadsområden. Inom en sådan grupp vet man då inte exakt vem som varit exponerad respektive oexponerad men man kan istället göra en bedömning av andelen av gruppens medlemmar som varit exponerade. Exempelvis kan man uppskatta andelen invånare i ett visst bostadsområde som varit exponerade för radon eller andelen målare som varit exponerade för organiska lösningsmedel över en viss nivå. Bedömningen av andelen exponerade per grupp kan antingen göras för en enskild epidemiologisk undersökning eller med syfte att kunna användas av flera undersökningar. Det sistnämnda har i Finland lett till att en generell förteckning upprättats över andelen exponerade för ett stort antal yrkeskategorier och exponeringar.

När man arbetar med andelen exponerade som exponeringsmått jämför man förekomsten av sjukdom i grupper med olika höga andelen exponerade. Om det finns ett samband mellan exponering och sjukdom bör risken för att insjukna vara lägst i gruppen med enbart oexponerade individer och högst i de grupper där andelen exponerade är störst. Precis som i andra epidemiologiska undersökningar är det skillnaden i sjukdomsrisken mellan exponerade och oexponerade individer som man vill uppskatta. Det är emellertid inte klarlagt hur tillförlitliga konfidensintervall ska beräknas för att beskriva osäkerheten i riskuppskattningar som baseras på exponeringsinformation på gruppnivå.

En annan frågeställning rör de uppskattade andelarna exponerade i olika grupper av befolkningen. Dessa uppskattningar kommer så gott som alltid att vara behäftade med fel. Frågan är hur känsliga riskuppskattningarna är för olika typer av fel i exponeringsinformationen på gruppnivå. Metodutvecklingen vid Universitetssjukhuset i Lund syftar till att belysa dessa frågeställningar.