



Lokaverkefni til BS-prófs
í læknisfræði

Eitilfrumuæxli á Íslandi 1990-2015

Meina- og faraldsfræðileg rannsókn

Bjarni Lúðvíksson

Maí 2019



HÁSKÓLI ÍSLANDS
HEILBRIGÐISVÍSINDASVIÐ

LÆKNAEILD

Ágrip.

Inngangur: Nýgengi eitilfrumuæxla (*non-Hodgkin lymphoma*, NHL) hefur vaxið mjög síðan um miðja 20. öldina og kunna læknávisindin ekki við því nein einhlít svör. Niðurstöður úr meina- og faraldsfræðilegri rannsókn á þessum æxlum gætu nýst til að skoða þessa aukningu í kjölinn. Jafn-ítarlegum upplýsingum um æxlisflokkinn hefur ekki verið safnað á Íslandi síðan á 9. áratugnum. Síðan þá hefur flokkun alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO) rutt sér til rúms í heimi eitilfrumuæxlanna. Því þótti tími til kominn að líta yfir stöðu mála frá sjónarhorni meina- og faraldsfræði.

Efniviður og aðferðir: Gagnasöfnunin byggði á lista yfir allar greiningar meinafræðideildar Landspítala á NHL 1990-2015. Hjá Krabbameinsskrá fékkst sambærilegur listi til hliðsjónar. Hjá meinafræðideild Landspítala, Sjúkrahúsínu á Akureyri og Vefjarannsóknarstofunni voru fengnar upplýsingar til grundvallar verkefninu, nefnilega sjúkdómsgreiningar og smásjárlysingar meinafræðinga. Aukinheldur var eftir þörfum stuðst við upplýsingar úr sjúkraskrá.

Þær breytur sem voru skoðaðar og notaðar til úrvinnslu voru: (1) kyn, (2) dagsetning greiningar, (3) aldur, (4) svipgerð æxlisfruma, (5) tegund æxlis, (6) ummyndun (já/nei), (7) staðsetning. Nýgengi var miðað við fimm ára tímabil og við útreikninga var stuðst við mannfjöldatölur Hagstofu Íslands og mannfjöldastaðal WHO.

Niðurstöður: Á árunum 1991-2015 greindust 843 NHL á Íslandi. 487 æxli greindust í körlum og 356 í konum (kynjahlutfall 1,37:1). Meðalaldur við greiningu hækkaði um 3,7 ár frá fyrsta tímabili til þess síðasta. Frá fyrsta tímabilinu til þess síðasta jókst aldursstaðlað nýgengi úr 7,1 í 9,2 á hver 100.000. Nýgengi karla jókst milli fyrsta og annars tímabilsins en nýgengi kvenna jókst milli allra tímabila. 86,5% æxla hafði B-svipgerð en 12,3% T-svipgerð. Diffuse large B-cell lymphoma var algengasta greiningin (38,9%) og þar á eftir follicular lymphoma (24,6%) en aðrar tegundir voru mun sjaldgæfari. Hálseitlar voru algengasta staðsetning greindra sýna, þar á eftir komu meltingarvegur, eitlar úr nára, eitlar úr holhönd og húð. 53% æxla voru greind í eitlum og 46% utan eitla.

Ályktun: Meðalaldur við greiningu jókst nokkuð á seinni hluta tímabilsins sem skýrist sennilega af breytingum á aldursamsetningu þjóðarinnar. Greinileg breyting varð á kynjahlutfalli á tímabilinu og var hún í átt til meira jafnvægis. Aukning á nýgengi NHL stöðvaðist ekki á tímabilinu en þar kom helst til samfelld nýgengiaukning hjá konum. Mögulega skýrist hún að einhverju leyti af aukningu nýgengis lággráðu-æxla umfram hágráðu-æxli. Nýgengi follicular lymphoma jókst meira en diffuse large B-cell lymphoma og er stór hluti ástæðunnar líklega fleiri tilfallandi greininga vegna aukinna myndrannsókna á síðari hluta tímabilsins. Hlutfall diffuse large B-cell lymphoma af greindum æxlum minnkað frá því sem áður þekktist en er enn nokkuð hátt í samanburði við Vesturlönd. Hlutföll ummyndaðra æxla og svipgerða voru lík því sem þekktist á Vesturlöndum. Hlutfall æxla greindra í eitlum / utan eitla tók ekki breytingum á tímabilinu.

Þakkir.

Þakkir fá leiðbeinendur mínir, Bjarni Agnar Agnarsson og Signý Vala Sveinsdóttir, og meðleiðbeinendurnir Brynjar Viðarsson og Friðbjörn Sigurðsson. Öll eru þau læknar á Landspítalanum, þar sem verkefnið var unnið. Hildur, systir mín, fær sérstakar þakkir fyrir góð ráð og stuðning.

Efnisskrá.

Myndaskrá.	4
Töfluskrá.	4
1 Inngangur.	5
1.1 Um eitilfrumuæxli.	5
1.2 Um NHL á stigi frumunnar.	6
1.3 Um helstu gerðir NHL.	6
1.3.1 Stórfrumuæxli - Diffuse large B-cell lymphoma.	6
1.3.2 Æxli Burkitts.	7
1.3.3 Möttulfrumuæxli.	7
1.3.4 Follicular lymphoma.	8
1.3.5 Marginal zone lymphoma.	8
1.3.6 T-frumuæxli.	9
1.4 Um faraldsfræði NHL.	10
1.5 Um orsakir og áhrifabætti.	10
1.6 Um greiningu, ummyndanir og stigun.	12
1.7 Um meðferð og horfur.	12
1.8 Um flokkun NHL.	13
2 Markmið.	15
3 Efni og aðferðir.	16
4 Niðurstöður.	17
4.1 Grunttölur. Greiningar eftir kynjum, tímabilum og aldurshópum.	17
4.2 Aldursstaðlaðar tölur. Greiningar eftir kynjum, tímabilum og aldurshópum.	20
4.3 Meinafræðilegar breytur. Svipgerðir, tegundir, ummyndanir og staðsetningar.	23
4.3.1 Svipgerð.	23
4.3.2 Tegundir æxla.	24
4.3.3 Ummyndanir.	28
4.3.4 Staðsetningar.	28
5 Umræður.	31
Heimildaskrá.	35

Myndaskrá.

Mynd 1. Hlutfall NHL-greininga eftir kyni sjúklings.....	17
Mynd 2. Nýgengi NHL / 100.000 manns eftir tímabilum.	18
Mynd 3. Nýgengi NHL / 100.000 manns eftir kyni og tímabilum.....	18
Mynd 4. Fjöldi tilfella NHL eftir aldurshópum.	19
Mynd 5. Nýgengi NHL / 100.000 manns eftir aldurshópum.	19
Mynd 6. Aldursstaðlað nýgengi NHL / 100.000 manns eftir tímabilum.....	20
Mynd 7. Aldursstaðlað nýgengi NHL / 100.000 manns eftir kyni.	21
Mynd 8. Aldursstaðlað nýgengi NHL eftir kyni sem hlutfall af hundraði.	21
Mynd 9. Aldursstaðlað nýgengi NHL / 100.000 manns eftir aldurshópum.	22
Mynd 10. Aldursstaðlað nýgengi NHL / 100.000 manns eftir aldurshópum og kyni.....	22
Mynd 11. Hlutföll svipgerða.	23
Mynd 12. Aldursstaðlað nýgengi / 100.000 manns eftir svipgerð.	23
Mynd 13. Hlutföll helstu tegunda.....	24
Mynd 14. Hlutföll B-frumuæxla.....	26
Mynd 15. Hlutföll T-frumuæxla.....	26
Mynd 16. Breytingar á hlutföllum greindra DLBCL og follicular lymphoma milli tveggja tímabila.....	27
Mynd 17. Hlutföll sýna úr eitlum og utan eitla.	30
Mynd 18. Samanburður á nýgengi NHL meðal norrænna karla.	32
Mynd 19. Samanburður á nýgengi NHL meðal norrænna kvenna.	32

Töfluskrá.

Tafla 1. Fjöldi eftir kyni og kynjahlutfall eftir tímabilum.	17
Tafla 2. Fjöldi greininga og nýgengi / 100.000 eftir tímabilum.	17
Tafla 3. Aldursstaðlað nýgengi / 100.000 manns eftir tímabilum.....	20
Tafla 4. Aldursstaðlað nýgengi / 100.000 manns eftir kynjum og tímabilum.	20
Tafla 5. Fjöldi æxla eftir svipgerð.	23
Tafla 6. Æxlistegundir eftir fjölda tilfella 1991-2015.	25
Tafla 7. Óaldursstaðlað nýgengi DLBCL og follicular lymphoma á hverja 100.000 eftir tímabilum.	27
Tafla 8. Tegundir sem greindust 25 sinnum eða oftar: meðalaldur við greiningu og kynjahlutfall.....	28
Tafla 9. Fjöldi ummyndana eftir æxlistegund og kyni.....	28
Tafla 10. Staðsetningar í eitlum eftir fjölda.....	29
Tafla 11. Staðsetningar utan eitla eftir fjölda.....	29
Tafla 12. Fjöldi eftir staðsetningu í eitlum/ utan eitla.....	30

Listi yfir skammstafanir.

CLL/SLL: chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma

DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma

FL: follicular lymphoma

Kannski er krabbi ekki smitandi þótt læknarnir segi það, sagði Guðrún hughreystandi. Þeim skjátlást ekki síður en öðrum.

Guðbergur Bergsson, Músin sem læðist

1 Inngangur.

Tvennt var það er helst gaf tilefni til rannsóknar þessarar. Fyrst skal nefna stigvaxandi nýgengi eitilfrumuæxla (NHL)^a um víða veröld síðastliðna áratugi sem ekki er vitað af hverju stafar. Niðurstöður úr meina- og faraldsfræðilegri rannsókn á þessum æxlisflokkki gætu nýst til að skoða nýgengið á Íslandi í kjölinn og kanna hvort greina megi undirliggjandi breytur sem hafa áhrif á það. Í annan stað skal nefna að jafn-ítarlegum upplýsingum um æxlisflokkinn ekki verið safnað á Íslandi í 32 ár eða síðan sjálfsagður réttur hvers vinnandi manns var að reykja inni á skrifstofunni sinni og það hlaut að vera eitthvað bogið við fullorðið fólk á reiðhjóli. Síðan þá hefur flokkun alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO) rutt sér til rúms í heimi eitilfrumuæxlanna. Þykir því tími til kominn að skrifa eitthvað um þennan hér æxlisflokk með það að markmiði að veita innsýn í meina- og faraldsfræði sjúkdómsins.

1.1 Um eitilfrumuæxli.

Obbi eitilfrumuæxla er af *non-Hodgkin*-gerð. Afgangurinn er sjúkdómur Hodgkins (um 10%)¹ en hann er sker sig á margan hátt frá öðrum eitilfrumuæxlum og er ekki til umfjöllun ar hér. Fyrir utan uppruna í eitilfrumum er ekki auðvelt að benda á hvað mismunandi tegundir NHL eiga sameiginlegt. Klínísk og meinafræðileg birtingarmynd, sjúkdómsgangur og ýgi eru margvísleg milli tegunda og jafnvel talsverður breytileiki innan hvernar tegundar fyrir sig.¹ Fjöldi tegunda hefur verið skilgreindur. Flokkun WHO gerir þeim góð skil og er hún grundvallarrit verkefnisins. Merkja má tvö meginatriði þegar kemur að skilgreiningu eitilfrumuæxlis; svipgerð (B- eða T-eitilfruma) og ýgi (há eða lág gráða) og skipta þessi atriði miklu máli þegar kemur að vali á meðferð. Lággráðu-æxli geta ummyndast í hágráðu-æxli og er þá við hraðari sjúkdómsgang að etja. Í meirihluta tilfella er æxlisvöxtur í eitlum en meinin geta alveg eins vaxið utan þeirra; þau geta komið upp svo til hvar sem er í líkamanum, verið bundin við upprunastað eða dreift sér tilviljanakennt. Staðsetningarnar endurspeglar því gjarnan ferðalög eitilfruma um líkamann. Einföld skilgreining á NHL gæti verið: æxli af eitilfrumuuppruna í útlægum eitilvef eða utan þekktra eitlastöðva sem er ekki sjúkdómur Hodgkins.^{1,2}

^a Í efra Canada er sagt „non-Hodgkin lymphoma“, skammstafað NHL, en í franska Canada er sagt „les lymphomes non hodgkiniens“. Enska skammstöfunin NHL verður almennt viðhöfð í ritgerð þessari enda er það venja í vísindagreinum sem fjalla um þetta efni. Að sama skapi verða ensk heiti æxlistegunda skrifuð eins og um íslensk heiti væri að ræða – ella myndi notkun skáleturs og gæsalappa keyra um þverbak og falla um sjálfa sig. Leitast verður við að fara eftir vísindalegum ritvenjum; skáletri verður a.ö.l. stillt í hóf til að valda ekki ruglingi. Íslensk heiti verða ekki notuð nema þau séu til þryði. Þau eiga betur við í alþýðufræðum á b.v. Heimilislækninn.

1.2 Um NHL á stigi frumunnar.

Um 85-90% af öllum NHL eru af B-frumu-uppruna og afgangurinn er mestallt T-frumuæxli, mein af öðrum gerðum eitilfruma eru mjög sjaldgæf.¹ Talið er að B-frumuæxlin verði mörg hver til við myndun og uppfærslu sértæka ónæmisins og ónæmisminnisins. Þá er í fyrsta lagi um að ræða umröðun gena sem skrá fyrir immunoglóbúlíni (Ig) á yfirborði B-fruma og í öðru lagi punktbreytingar á „breytilega svæðinu“ á keðjum nefndra immunoglóbúlína. Umröðunin fer fram í beinmerg hvaðan óproskuð B-fruman kemur fyrst fram á sjónarsviðið. Punktbreytingar gerast í kímíðju eitils eftir að fruman hefur verið virkjuð af mótefnavaka. Þar eiga sér og stað flokkaskipti^b á „óbreytilega svæðinu“ sem breytir virknisviði frumunnar. Punktbreytingaferlið er í eðli sínu mjög sérstakt þar sem stökkbreytingar eru beinlínis framkallaðar með sérstöku enzími sem aðeins er tjáð af B-frumum í kímíðju (AID-enzímið).³ Galli í þessari endurröðun immunoglóbúlín-gena er orsök meinmyndunar í a.m.k. einhverjum tilvikum.

Mörg B-frumuæxli eru mörkuð litningayfirfærslum eða mismunandi genatjáningu sem endurspeglar oft hvar í eitlinum þroski þeirra stöðvaðist. Mismunandi litningabreytingar geta haft áhrif á horfur sjúkdómsins. Meðan eðlileg þroskun í kímíðjunni á sér stað slökkvar t.a.m. á tjáningu próteinsins b-cell lymphoma 2 (bcl-2) sem er nauðsynlegt fyrir bælingu sjálfstýrðs frumudauða. Aftur á móti hefst þá tjáning umritunarstjórnþáttarins b-cell lymphoma 6 (bcl-6). Í eðlilegum þroska tekur próteinið interferon regulatory factor 4 (IRF4) smám saman yfir tjáningu bcl-6 sem endurspeglar ummyndun frumunnar úr blasta í centrocyta eða plasma-frumu. Sjáist þetta í æxlisfrumum er það merki um mein af lægri gráðu, þ.e. að frumurnar séu komnar úr skiptingarham. Stökkbreytingar á bcl-2 tengjast meinum af kímíðju-gerð (*germinal-center*) en stökkbreyting á bcl-6 gæfi til kynna að þroski æxlisfrumanna hafi verið kominn yfir kímíðjuskeiðið (*non-germinal-center*).^c

Meinmyndun T-frumuæxla er mun óljósari en það er mögulega vegna þess að þau hafa ekki þótt jafnbrýnt rannsóknarefni þar sem þau eru sjaldgæfari. Færri tegundir T-frumu-æxla eru tengdar ákveðnum litningayfirfærslum eða vel skilgreindum mótefnaprófilum en þó hafa rannsóknir síðustu ár sýnt fram á ákveðin genatjáningarmynstur eftir tegundum. Þekktasta yfirfærslan sem tengd hefur verið T-frumuæxli er t(2;5) í anaplastic large cell lymphoma, ALK+.¹

1.3 Um helstu gerðir NHL.

1.3.1 Stórfrumuæxli - Diffuse large B-cell lymphoma.

Margar tegundir svokallaðra stórfrumuæxla af B-frumugerð eru til og nefnir WHO alls seytján slíkar. Þar af er flokkurinn diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified^d (hér eftir skammst. DLBCL) langalgengastur og er einn og sér a.m.k. 25-30% allra NHL í heiminum.⁵ Aðrar tegundir stórfrumuæxla eru sjaldgæfar í samanburði en þær eru betur skilgreindar m.t.t. meinmyndunar, upprunastaðar o.fl. þátta. Dæmi um aðra flokka eru stórfrumuæxli í miðmæti (primary mediastinal large cell lymphoma); EBV+ DLBCL og T-cell/ histiocyte-rich large B-cell lymphoma.

Eins og nafnið gefur til kynna einkennist smásjárútlit DLBCL af stórum æxlisfrumum sem dreifa sér um eitilinn svo að eðlilegt mynstur hans brjálást. Stundum sést svokallað

^b En. class switching.

^c Sjá heimild 4 (hér eftir nefnd „WHO“), bls. 191-192.

^d Ísl. æxli dreifðra B-stórfruma, a.ö.l. ótilgreint.

stjörnuhiminsmynstur líkt því sem dæmigert er fyrir æxli Burkitts. WHO skilgreinir tvo undirflokkar eftir stökkbreytisniði æxlisfrumanna og vísa nöfn þeirra til þroskastigsins; *germinal center-like* og *activated B-cell like*. Sú síðarnefnda tengist verri horfum.⁶

DLBCL er algengasta tegund NHL í heiminum. Það sýnir ekki afgerandi breytileika í tíðni milli heimshluta en sem hutfall af öllum greindum NHL er það algengara í vanþróaðri löndum.^e Algengasti greiningaraldur er upp úr sextugu en fólk getur greinst á öllum aldri. Karlar fá sjúkdóminn oftast en konur en munurinn er ekki mikill. DLBCL er hágráðu-æxli og því í eðli sínu ágengt og hefur hraðan sjúkdómsgang. Algeng birtingarmynd við greiningu er eitt eða tvö hratt stækkandi eitlasvæði án einkenna.^{7,8} Annars er klínísk birtingarmynd margbreytileg. Um 20% greinast með sjúkdóm í merg, um 20% hafa staðbundinn sjúkdóm og um þriðjungur hefur B-einkenni.^f Æxlið finnst oft utan eitla; magi og þarmar eru algengar staðsetningar en annars virðast ekki vera skýr takmörk á hvar það getur komið fyrir.⁹

Um 30% af DLBCL tjá bæði *MYC*- og *BCL-2*-genin og hafa þau verri horfur.^h Æxli sem hafa umröðun á þessum genum og / eða *BCL6* flokkast sem high grade B-cell lymphoma with *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* rearrangements.ⁱ Sá flokkur, auk high-grade B-cell lymphoma, NOS, taka við æxlum sem eitt sinn voru kölluð „Burkitt-lík“.⁹ Þau eru ágengari en DLBCL og hafa verri horfur.¹

1.3.2 Æxli Burkitts.

Æxli Burkitts telur 1-2% allra NHL.¹⁰ Í meirihluta tilfella vex það utan eitla. Þetta er það NHL sem er hvað ágengast og á sér fáa líka þegar kemur að vaxtarhraða. Litun með vaxtarvitanum ki-67 sýnir jafnan allar frumur í skiptingarfasa. Í smásjá sjást blastar sem mynda stjörnuhiminsmynstur. *MYC*-litningayfirfærslan, t(8;14) finnst í um 90% Burkitt-tilfella.¹¹ Þetta er í flestum tilfellum æxli sem börn eða ungt fólk fær; á Vesturlöndum telur æxli Burkitts um 30% af NHL í börnum.¹⁰ Vegna gífurlegs vaxtarhraða og hættu á dreifingu er mikilvægt að hefja meðferð við Burkitt-æxlum fljótt.

1.3.3 Möttulfrumuæxli.

Möttulfrumuæxli (mantle cell lymphoma) er 3-10% allra greindra NHL.⁵ Það er í grunninn lággráðu-æxli en ýgi þess er breytilegt. Algengasti greiningaraldur er um sextugt og flestir greinast með nokkuð útbreiddan sjúkdóm; auk eitla er algengt að æxlisvöxtur sé í merg og milta. Æxlið á uppruna sinn í óproskaðri B-frumu sem ekki hefur farið um kímmeðju. Það samanstendur af dreifðum smáum eða meðalstórum frumum sem tjá venjulega *bcl-2* og *CD5*. Litningayfirfærslan t(11;14) er mjög einkennandi fyrir möttulfrumuæxli. Hún veldur því að umritunarþáttur, sem vanalega örvar tjáningu immunoglóbúlíns, ræsir tjáningu á próteininu cyclin D1 en það er venjulega ekki tjáð í frumum af beinmergsuppruna. Þetta er það NHL sem hefur einna verstar horfur, meðalgildi lifunar er 3-5 ár.^j

^e Sjá WHO, bls. 291.

^f Um B-einkenni, sjá kafla 1.6.

^g Sjá WHO, bls. 292.

^h Sk. „double expressor“ æxli.

ⁱ Sk. „double hit“ æxli.

^j Sjá WHO, bls. 285-288.

1.3.4. Follicular lymphoma.

Follicular lymphoma^k er aðallega sjúkdómur fólks sem komið er um eða yfir miðjan aldur. Þau greinast nær aldrei í börnum eða unglingum. Kynjahlutfall greindra er nokkuð jafnt en konur eru jafnvel í örlitlum meirihluta.^{12,13} Til eru nokkrar undirgerðir sem skilgreindar eru eftir litningayfirfærslum, staðsetningum o.fl. þáttum, t.d. follicular lymphoma variant og testicular follicular lymphoma en þær eru sjaldgæfar.

Follicular lymphoma er lággráðu-æxli og almennt talið ólæknandi nema það greinist á stigi I.^l Við 60-70% greininga er sjúkdómurinn í beinmerg þar sem hann myndar dæmigerðar bjálkabyrpingar.^{14,m} Hann er einkum bundinn við eitla en önnur líffæri sem oft verða fyrir barðinu eru lifur og milta.¹³ Aðeins 15-25% tilfella greinast á stigi I eða II en þrátt fyrir það eru sjúklingar oft einkennalausir árum saman.

Eins og nafnið gefur til kynna á meinið uppruna í kímmeðjufrumum. Litningayfirfærslan t(14;18) er einkennandi fyrir þessa tegund en hún veldur því að tjáning á bcl-2 bælist ekki sem skyldi í kímmeðjunni.ⁿ Óvenjulegt er að æxlin tjái ekki bcl-2.¹⁴ Flest meinin hafa áberandi hnútótt mynstur, a.m.k. að hluta, en þau geta einnig vaxið dreift. Kringlótt mynstur eitelbúanna bjagast, möttulsvæðin hopa og centrocytar og centroblastar dreifast hvorir innan um aðra. Innbyrðis hlutfall þeirra segir til um æxlisgráðuna. Ef meinið samanstendur fyrst og fremst af centrocytum er um gráðu 1 eða 2 að ræða, gráða 3A lýsir meini með centroblöstum í meirihluta og í meini af gráðu 3B sjást bara centroblastar. Ef vaxtarmynstrið sýnir dreifða centroblasta er það talinn fyrirboði stórfrumu-ummyndunar og raunar á follicular lymphoma af stigi 3B meira sameiginlegt með stórfrumuæxlum en follicular lymphoma af lægri gráðum enda yfirleitt meðhöndlað eins. Í 25-35% tilfella ummyndast æxlin í stórfrumuæxli og tengist það verri horfum.^o

1.3.5. Marginal zone lymphoma.

Marginal zone lymphoma (randbeltisæxli) er yfirheiti þriggja tegunda sem aðgreindar eru á staðsetningu í eitlum eða utan. Þau eru nodal marginal zone lymphoma, splenic marginal zone lymphoma og extranodal marginal zone lymphoma of MALT (hér eftir extranodal marginal zone lymphoma). Uppruni þeirra er í randbeltisfrumum sem farið hafa um kímmeðju og væru á stigi plasma- eða minnisfruma í eðlilegum þroska. Þessar tegundir teljast til lággráðu-æxla. Algengast þeirra er extranodal marginal zone lymphoma en það hefur einnig verið kallað MALToma sem vísar til þess að það sprettur upp í slímhúðareitilvef.^p Magi, augu, húð, lungu og munnvatnskirtlar eru algengustu staðsetningarnar. Æxlið tengist gjarnan langvinnnum bólgum, þekktasta dæmið er *Helicobacter pylori* sýking í maga.^{15,16}

^k Tilraunir til þýðingar eru hnútótt eitelfrumuæxli og eitelbúaæxli.

^l Um stigun, sjá kafla 1.6.

^m En. paratrabecular aggregate.

ⁿ Sjá WHO, bls. 192.

^o Sjá WHO, bls. 266-273.

^p En. mucous associated lymphoid tissue (MALT).

1.3.6 T-frumuæxli.

T-frumuæxlum má skipta í útlæg æxli og húðæxli. Staðsetning æxlanna er hér augljóslega lögð til grundvallar en auk hennar má greina æxlin sundur á mikilvægum sameindalíffræðilegum þáttum, meðferð og horfum.¹⁷ Þrjár algengustu útlægu æxlisgerðinar eru: 1) peripheral T-cell lymphoma, NOS; 2) anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive / -negative^q og 3) extranodal NK/T-cell lymphoma.⁵

Eins og nafnið gefur til kynna, er flokkur peripheral T-cell lymphoma, NOS eins konar samnefnari fyrir útlæg æxli sem ekki falla í aðra hópa. Anaplastic large cell lymphoma er skipt upp í tvo flokka eftir því hvort þau tjá ALK-prótein. Mótefnaprófill og smásjárútlit eru sambærileg og báðar tegundir leggjast á eitla jafnt sem önnur líffæri. ALK+ leggst oft á börn og ungt fólk en ALK- greinist frekar í miðaldra fólki.^{18,19} Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type sker sig svolítið út í þessari upptalningu en þetta æxli vex oftast í eða við nef og munn og í meirihluta tilfella hefur æxlið NK-svipgerð.²⁰ Allar þessar tegundir eiga sameiginlegt að flestir sjúklingar greinast með útbreiddan sjúkdóm og horfur eru fremur lakar.²¹

Algengasta staðsetning T-frumuæxla er húðin. Mycosis fungoides telur allt að 70% tilfella T-frumuæxla í húð og um helming allra eitilfrumuæxla í húð. Æxlisfrumurnar eiga uppruna sinn í CD4+ minnisfrumum í húðinni. Þangað komast þær úr blóðrásinni með tjáningu svokallaðs húðeitilfrumu-mótefnavaka (cutaneous lymphocyte antigen) sem miðlar búferlaflutningum í húðina. Sjúkdómsheitið er komið úr 19. aldar frönsku og vísar til sveþplaga æxlisvaxtar.^{22,r}

Venjulega er um hægfara sjúkdómsgang að ræða en eftir því sem fram vindur getur æxlið dreifst í eitla og önnur líffæri en fer sjaldan í beinmerg. Í flestum tilvikum koma fyrst fram útbrot á líkamanum sem verða síðan að skellum og jafnvel æxlismassa. Við smásjárskoðun eru eitilfrumur með vogskorna og ólögulega kjarna góður greiningarviti fyrir mycosis fungoides. Aðrar vísbendingar sem leitað er eftir eru íferð í húðþekju, bandvefsmyndun^s og örígirðir Pautriers.²³ Erfitt getur verið að greina mycosis fungoides frá öðrum sjúkdómum og eitilfrumuæxlum í húð en hluti ástæðunnar er vöntun á sértækum lífefnavitum til greiningar.²⁴

Sýnt hefur verið fram á að fólk sem vinnur við meðferð ýmissa eiturefna, s.s. iðnaðarmenn og grænmetisbændur, er í aukinni hættu á að fá mycosis fungoides.²⁵ Ekki hefur verið sýnt fram á tengsl meinmyndunar við sýkla þó að ekki sé talið ólíklegt að þeir hafi eitthvað með hana að gera. Athyglisvert er að menn hafa tekið eftir eins konar faröldrum T-frumuæxla í húð á afmörkuðum landsvæðum sem gæti beint til meinvalds í umhverfinu.²⁶

Mycosis fungoides getur greinst á öllum fullorðinsaldri en tilfelli eru flest hjá aldurshópnum 55-60 ára. Karlar fá sjúkdóminn töluvert oftar en konur. Algengar staðsetningar eru á rasskinnum, mjöðmum og kvið en útbreiðsla í húðinni er misyfirgripsmikil og getur náð til hvaða húðsvæðis sem er.²⁷ Eftir því sem sjúkdómnum vindur fram getur orðið stórfrumu-ummyndun og veit hún á verri horfur.

^q Í raun tveir flokkar skv WHO.

^r Fr. mycosis fungoide. Áhugafólki um nýyrðasmíð er bent á íslenska þýðingu sjúkdómsheitisins sem finna má í iðorðasafni Árnastofnunar.

^s En. dermal fibrosis.

Heilkenni Sézarys hefur lengstum verið talið hvítblæðisform af mycosis fungoides, oft með húðroðaheilkenni¹ og eitlastækkunum. Þótt þessi mein hafi svipaðan uppruna eru þau ekki lengur talin vera af sama meiði.¹³

1.4 Um faraldsfræði NHL.

Það eru nokkur meginstef sem greina má í útbreiðslu NHL í heiminum. Fyrst ber að nefna að þau eru algengust í þróuðum, vestrænum samfélögum og þá sérstaklega meðal hvíts fólks; Norður-Ameríka, Ástralía og Norðurlönd eru svæði sem hafa einna hæsta tíðni. Sjaldgæfust eru þau í löndum Suður-og Austur-Asíu.^{2,28,29} Munurinn á nýgengi á Indlandi og á Vesturlöndum mælist allt að fjórfaldur en gæðamunur heilbrigðisþjónustu og ólíkar samfélagsgerðir ýkja sennilega þennan mun.³⁰ Einnig getur breytileiki verið mikill eftir tegund æxlisins; t.d. eru T-frumuæxli sem og extranodal marginal zone lymphoma algengari í austurlöndum fjær en öðrum heimshlutum. Afturámóti er t.d. follicular lymphoma algengast í hvítu fólki í Evrópu og Norður-Ameríku meðan tíðni DLBCL er nokkuð jöfn milli heimshluta.^{12,28} Dæmi eru um að landlægar veirusýkingar valdi NHL, t.d. HTLV-1 sem veldur adult T-cell lymphoma í Asíu og Epstein-Barr-veiran sem er meinvaldur landlægs Burkittsæxlis í Afríku.³¹

Vel þekkt er að nýgengi NHL jókst gífurlega um heim allan upp úr miðri 20. öld og fram undir aldamót. Aukningin á því tímabili var um 3% á hverju ári.³² Í Bretlandi og Bandaríkjunum virðist hún hafa haldið eitthvað áfram á 21. öldinni en sjá má af tölum Samtaka norrænna krabbameinsskráa að nýgengi hætti að aukast á Norðurlöndum á öðrum áratug þessarar aldar.^{12,33} Þrátt fyrir að leiðrétt sé fyrir röngum greiningum, nýjum æxlisflokkum og þekktum áhættuþáttum, hefur ekki tekist að finna orsök þessarar miklu aukningar. Þar sem hún átti sér stað á heimsvísu þykir ekki ólíklegt að orsökina megi rekja til einhvers í umhverfi mannsins.³⁴

NHL eru aðallega sjúkdómar fólks sem komið er yfir fimmtugt og karlmenn eru í meiri hættu á að veikjast en konur.¹ Sumar tegundir hafa svo til jafnt kynjahlutfall, aðrar hefur annað hvort kynið meiri hættu á að fá, t.d. fá karlar oftast möttulfrumuæxli og mycosis fungoides en konur oftast stórfrumuæxli í miðmæti svo dæmi séu nefnd.^{25,35}

Samkvæmt Krabbameinsskrá voru NHL rúm 3% allra krabbameina sem greind voru á tímabilinu 2012-2016; þau voru 9. algengasta meinið hjá körlum og það 8. hjá konum. Árlegt aldursstaðlað nýgengi á hverja 100.000 íbúa var 10,3 hjá körlum og 8,8 hjá konum. Frá 1955-1990 var aldursstaðlað nýgengi á hver 100.000 hins vegar 4,7 hjá körlum og 2,9 hjá konum.³³

1.5 Um orsakir og áhrifþætti.

Allmargir þættir virðast hafa áhrif á nýgengi NHL. Sterkasti áhættuþátturinn má segja að sé ónæmisskerðing, hvort sem um ræðir meðfædda ónæmisgalla, sjálfsöfnæmissjúkdóma, alnæmi, skerðingu vegna krabbameinslyfjameðferðar eða líffæraígræðslur. Ónæmisbæling er sérstaklega tengd ágengu DLBCL utan eitla sem og æxlum af völdum Epstein-Barr-veirunnar (EBV). Um 25% sjúklinga með meðfædda ónæmisgalla þróa með sér NHL vegna stjórnláusra T-fruma, galla í stýringu

¹ En. erythroderma.

frumudauða eða aflaga DNA-viðgerðarferla. T-frumur virðast vera mikilvægar í meinmyndun þar sem virkni þeirra er einnig heft í alnæmi og við líffæragjafir.³⁴

Sýklar sem vitað er að geti ýtt undir meinmyndun eru EBV, HHV-8, HTLV-1, HCV og Helicobacter pylori. Auk þess að tengjast NHL í ónæmisbældum einstaklingum, á EBV þátt í meinmyndun Burkitt-æxla og extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (nasal type greinin). HHV-8 er sérstaklega tengd primary effusion eitilfrumuæxlum sem koma oftast fram í sjúklingum með alnæmi. HTLV-1 er landlæg í Japan og Karíbahafinu og veldur adult T-cell lymphoma.³¹ Í löndum þar sem HCV sýkingar eru algengar hefur verið sýnt fram á aukningu á nýgengi B-frumu-meina³⁴ sem einkum hafa verið tengdar splenic marginal zone lymphoma og DLBCL.³⁶ Þáttur Helicobacter pylori í meinmyndun extranodal marginal zone lymphoma í maga er vel þekktur sem og sú staðreynd að meinið hopar fyrir sýklalyfjameðferð.

Vitað er að margir sjálfsöfnæmissjúkdómar auka líkurnar á NHL en í fæstum tilvikum er um sterk tengsl að ræða. Sterkust eru þau við blóðfrumufæð af sjálfsöfnæmistoga en einnig eru tengsl við heilkenni Sjögrens og rauða úlfa vel þekkt.^{34,37,38}

Af þekktum áhrifaþáttum er útsetning fyrir eiturrifum sigarettreyks eflaust einna algengastur. Tengsl reykinga við meinmyndun virðast ekki vera mjög sterk. Reykingar eru þó taldar hafa töluverð áhrif á meinmyndun follicular lymphoma í gegnum t(14:18) litningayfirfærsluna. Þessi litningayfirfærsla finnst einnig í auknum mæli í fólki með mikla útsetningu fyrir plöntu- og skordýraeitrum. Tengslin eru almennt talin sterkari við T-frumu- en B-frumuæxli.²⁵

Geislun getur átt þátt í meinmyndun NHL en skaðleg útsetning fyrir henni er sjaldgæf. Í New York greindust, fyrir nokkrum árum, óvenju-mörg tilfelli af vitroretinal lymphoma^u á nokkurra ára tímabili. Við athugun á þessum furðulega faraldri kom í ljós að flestir sjúklingarnir höfðu búið nærri Tsjernobyl á 9. áratugnum.³⁹

Aðrir mögulegir áhrifaþættir eru blóðgjafir, ofneysla áfengis, lyf, þungun, hárlitun eða starf við hárgreiðslu og eksem.²⁵ Engin óyggjandi gögn hafa komið fram sem styðja þessa þætti.³⁴ Þá hefur fólk velt fyrir sér hvort umhverfisþættir spili rollu í faraldsfræðinni. Rannsóknir hafa sýnt að nýgengi follicular lymphoma meðal asísks fólks sem fætt er í Bandaríkjunum er hærra en þeirra sem fæddust í Asíu og í Japan virðist nýgengimynstrið vera að breytast í takt við aðlögun að vestrænum lífnaðarháttum.^{40,41} Í þessu samhengi má einnig nefna að offita hefur verið tengd aukinni hættu á DLBCL.⁴² Hvað eksemin varðar verður að fara varlega í að draga ályktanir þar sem þau geta verið mikilvæg mismunagreining stórs hluta T-frumuæxla.

Nokkrir þættir virðast hafa áhrif óháð æxlistegund. Fjölskyldusaga um eitilfrumuæxli tengist auknum líkum; fólk sem á 1. gráðu ættingja með NHL er 2-3-falt líklegra til að greinast sjálft. Einnig er lág félagsstaða tengd auknum líkum. Hafa skal í huga að umhverfisþættir gætu verið að spila rollu í þessum tveim þáttum. Vísbendingar hafa komið fram um að ofnæmi, ofnæmiskvef^v og útsetning fyrir sólskini hafi verndandi áhrif. Einnig virðist hófleg neysla áfengis orka verndandi fyrir sumar tegundir.^{25,34}

^u Sjaldgæf birtingarmynd NHL í miðtaugakerfi.

^v En. hay fever.

1.6 Um greiningu, ummyndanir og stigun.

Einkenni hafa sjúklingar mismikil, stundum engin. Þau helstu eru stækkaðir eitlar sem eru eymslalausir ef þeir þreifast. Svokölluð B-einkenni vita á lakari horfur. Þau eru: hiti yfir 38°C, mikill nætursviti og meira en 10% þyngdartap á 6 mánuðum. Einkenni geta einnig verið þreyta, ógleði, kviðverkir, kláði, hósti og aukin blæðingartilhneiging svo dæmi séu nefnd.⁴³ Við greiningu er oft um útbreiddan sjúkdóm að ræða og getur dreifing hans verið nokkuð tilviljanakennd miðað við t.d. sjúkdóm Hodgkins. Í því endurspeglast líka eðli eitilfruma; þær geta fundist hvarvetna. Staðsetning meinsins skiptir því oft ekki höfuðmáli upp á greiningu en getur gefið ákveðnar vísbendingar. Sumar gerðir eru mjög bundnar við ákveðinn upprunastað, t.d. húð eða milta, og fylgja því gjarnan sérstök einkenni. Ekki er hægt að greina sjúkdóm af skynsamlegu viti nema með smásjárskoðun og ónæmislitun á vefjasýni, helst sneið af eitli eða fyrirferð.¹ Stundum þarf að grípa til flæðisjárskoðunar eða litningarannsóknna.²

NHL af lágrí gráðu getur ummyndast og orðið að hágráðu-æxli. Greining ummyndaðs B-frumuæxlis getur átt sér stað á tvo vegu. Í fyrsta lagi getur sjúklingur greinst með æxli af lágrí gráðu, t.d. follicular lymphoma, og svo nokkrum mánuðum eða árum seinna með ummyndun (oftast DLBCL). Í öðru lagi er mögulegt að sjúklingur sé greindur með hágráðu-æxli sem sést að er ummyndun (t.d. leifar bjálkabyrpinga í merg). Sjúkdómurinn hefur þá mögulega verið alveg einkennalaus eða einkennatill fram að ummynduninni.

Eftir greiningu er æxlum gefið svokallað Ann-Arbor-stig. Í einföldu máli er stigunin eftirfarandi: stig I: æxli bundið við einn stað (oft eitlahóp); stig II: æxlisvöxtur á tveimur stöðum, sömu megin þindar (a.m.k. annar þeirra eitilvefur); stig III: æxlisvöxtur beggja vegna þindar; stig IV: æxli, dreift í beinmerg eða líffæri sem hvorki er eitill eða milta. Ef mein vex utan eitla er stig þess merkt E. Ef sjúklingur hefur B-einkenni er það tilgreint með B en ef ekki, er stigið merkt A.⁴⁴

1.7 Um meðferð og horfur.

Hágráðu-æxli er hægt að lækna en lækning lággráðu-æxla er öllu sjaldgæfari. Í einstaka tilfellum getur geislameðferð dugað ef um staðbundinn sjúkdóm er að ræða en þá oftast með einhverri lyfjagjöf. Meginstef meðferðar er gjöf krabbameins- og barksteralyfja á nokkurra vikna fresti.¹ Í stórum dráttum má segja að CHOP-meðferð sé staðall við NHL. CHOP er skammstöfun fyrir blöndu krabbameinslyfjanna cyclophosphamíðs, doxorubicins og vinkristíns auk barksteralyfsins prednisons. Sé um B-frumuæxli að ræða er mótefninu rituximab jafnan bætt við. Það er marksækið krabbameinslyf sem eyðileggur allar frumur sem hafa CD20 á yfirborði sínu, þ.e. bæði óog þroskaðar B-frumur.

Algeng meðferð við hágráðu-æxli eru reglulegir R-CHOP-kúrar á nokkurra mánaða tímabili.⁴³ Hjá hraustum einstaklingum og í illvígum tilfellum á.b.v. „double expressor“ eða „double hit“ æxli, kemur til greina að nota kröftugri lyfjameðferðir. Skjót, kröftug krabbameinslyfjameðferð lækna flesta af æxli Burkitts og 5 ára lifun fólks með DLBCL er 65% og má því ætla að meira en helmingur læknist.⁴⁵ Þeir sjúklingar sem lækna ekki eða slær fljótt niður hafa slæmar horfur. Þá getur komið til kasta beinmergsskipta, oftast með eigin merg.⁴³

Meðferðin við follicular lymphoma og öðrum lággráðuæxlum er oft engin til að byrja með vegna þess að ekki þykir sýnt að það lengi lifun.¹⁴ Þegar beðið er með lyfjameðferð minnka líkurnar á

að æxlið þrói með sér lyfjaónæmi en það getur komið sér vel, skyldi æxlið ummyndast. Flestir fá þó lyfjameðferð á einhverjum tímavætti. Eins og gildir um hágráðu-æxlin hafa þeir, sem slær fljótt niður eftir fyrstu meðferð, verri horfur. Þær eru þó almennt góðar. Sjúklingar með follicular lymphoma lifa flestir lengi með meininu, jafnvel áratugum saman. Í Svíþjóð er 10 ára lifun 64% hjá þeim sem greinast 70 ára eða eldri og 92% hjá þeim sem greinast 18-49 ára.⁴⁶ Þótt möttulfrumuæxli sé í grunninn lággráðu, fá flestir sjúklingar meðferð fljótlega eftir greiningu. Ef sjúkdómshlé næst eru mergskipti iðulega næsta skref. Regluleg gjöf rituximabs getur framlengt sjúkdómshlé sjúklinga með möttulfrumuæxli og follicular lymphoma.⁴⁷

Sjúklingar með staðbundið extranodal marginal zone lymphoma lækna oft eftir geislameðferð ef ekki tekst að uppræta æxlið með sýklalyfjum. Einn meðferðarkostur þegar æxli vex í milta er miltisnám en annars eru skurðaðgerðir óvenjuleg meðferð við NHL. Meðferð við nodal marginal zone lymphoma er oftast svipuð og við follicular lymphoma af lágri gráðu.¹

T-frumuæxli í húð á lægri stigum eru venjulega meðhöndluð með stera- eða frumudrepani smyrslum og ljósaböðum en á hærri stigum er gripið til víðtækari meðferðar. Horfur eru mjög háðar stigi sjúkdóms og þá sérstaklega hvort dreifing sé utan húðar eða hvort æxlismassi hafi myndast í húð. Sjúkdómur á lágu stigi virðist ekki hafa veruleg áhrif á lifun fólks.⁴⁸

Dæmigerð meðferð útlægra T-frumuæxla er CHOP-lyfjagjöf og mögulega eigin beinmergsígræðsla í sjúkdómshléi og lækna sumir af því.⁴⁹ Til eru marksækin krabbameinslyf á b.v. brentuximab sem gagnast geta gegn útlægum T-frumuæxlum sem tjá CD30, t.d. anaplastic large cell lymphoma.¹

Samantekið eru horfur nátengdar svipgerð æxlisfruma, dreifingu æxlis við greiningu, svörun við fyrstu meðferð og hvort sjúkdómurinn sýni sig fljótt aftur eftir sjúkdómshlé.¹⁴ IPI-skalin^w var hannaður til að meta horfur NHL-sjúklinga með víðtækari hætti en stígun einvörðungu. Hann tekur til eftirfarandi þátta: 1) aldur yfir 60 ár, 2) sjúkdómsstig III-IV, 3) LDH-gildi í blóði, 4) ECOG-stig^x og 5) fleiri en tvær staðsetningar utan eitla. Hægt er að fá 0-5 stig og eru 5 ára lifunarlíkur metnar út frá fjölda stiga.⁵⁰ Afbrigði af þessum skala eru t.d. aldursstaðlaður skali og FLIPI (fyrir follicular lymphoma).

1.8 Um flokkun NHL.

Segja má að flokkun eitilfrumuæxla sé verk í vinnslu síðan 1832 en það árið birtist ritgerð Hodgkins lækni um „sjúkleg fyrirbrigði í sogkirtlum og milti“. Hver tilraun til að henda reiður á hinum aðskiljanlegu tegundum NHL hefur fyrnst fyrir aldur fram. Fyrstu flokkanirnar voru smíðaðar um miðja 20. öld þegar skriður var að komast á framþróun læknavísindanna. Þær byggðu yfirleitt á smásæjum atriðum, eins og vaxtarmynstri og frumustærð, í bland við klínískar birtingarmyndir.^{10,51} Samhliða aukinni þekkingu á ónæmisfræði fóru nýjar flokkanir að taka inn þætti á b.v. svipgerð eða ýgi.⁵² Flokkunin eins og við þekkjum hana í dag er ekki sérlega gamalt fyrirbæri. Frá 9. áratugnum og fram undir aldamót var svokölluð Working formulation mjög viðhöfð en REAL-flokkunin frá 1994 ruddi henni úr vegi. Sú flokkun markaði ákveðin tímamót en hún var sú fyrsta sem tók til smásjárútlits, svipgerðar,

^w Skammstöfun fyrir International Prognostic Index.

^x Skali sem metur hversu krabbameinið hefur áhrif á daglega færni sjúklings.

klínískrar birtingarmyndar og sameindaerfðafræðilegra þátta.¹⁰ Árið 2001 kom flokkun WHO fyrst út en hún byggði á REAL-flokkuninni. Nýjasta útgáfan er frá árinu 2016.

Flokkun WHO er nú viðtekinn staðall þegar greina á tegund NHL og taka t.a.m. ICD-númer æxlanna mið af henni. Hún skilgreinir tegundirnar út frá viðteknum viðhorfum og byggir á klíniskum, meina- og erfðafræðilegum eiginleikum hvarrar gerðar.⁸ Markmið flokkunarinnar er að bera kennsl á „raunverulega sjúkdóma“ með öllum fáanlegum upplýsingum.⁵³

Í flokkun WHO er æxlunum skipt upp eftir því hvort æxlisfruman hafi lokið þroska sínum í beinmerg eða hóstarkirtli; sem sagt æxli forverafruma og æxli þroskaðra fruma (*precursor/mature*). Einnig er þeim skipt upp eftir svipgerð, þ.e. B- eða NK/T-frumur. Í sumum tilvikum getur æxlistegund sýnt sig sem annaðhvort hvítblæði eða eitilfrumuæxli. Almenn er að meinið kallað eitilfrumuæxli (*lymphoma*), myndi það fyrirferð og sé í lágmarki í blóði og merg.^y

^y Sjá WHO, bls. 200 og 209.

2 Markmið.

Tilgangur verkefnisins er að rannsaka faralds- og meinafræði NHL á Íslandi á tímabilinu 1990-2015. Markmiðið er að draga saman upplýsingar sem hægt er að nota til samanburðar við önnur lönd og athuga hvort að breytingar á nýgengi sé tengdar sérstökum æxlistegundum eða öðrum breytum. Kostur þessarar rannsóknar er að hún tekur í raun til allrar íslensku þjóðarinnar og er hún því lýsandi fyrir alþýðu manna hér á landi. Af þessu verkefni mætti draga ályktanir um faraldsfræði NHL á Íslandi á umræddu tímabili og eins draga lærdóm um ýmis meinafræðileg atriði. Niðurstöðurnar má skoða í ljósi hinnar miklu nýgengiaukningar sem orðið hefur á heimsvísu síðastliðna áratugi og ekki hefur fundist skýring á.

3 Efni og aðferðir.

Ekki er algengt að til séu skipulega skráðar upplýsingar um greiningar krabbameina hjá heilum þjóðum og eru þær því tilvalinn efniviður verkefnis sem þessa.²⁵ Hjá meinafræðideild Landspítala, Sjúkrahúsínu á Akureyri og Vefjarannsóknarstofunni voru fengnar upplýsingar til grundvallar verkefninu, nefnilega sjúkdómsgreiningar og smásjárlysingar meinafræðinga. Aukinheldur var eftir þörfum stuðst við upplýsingar úr sjúkraskrá til að negla niður greiningar eða aðrar breytur. Gagnasöfnunin byggði á lista yfir alla einstaklinga sem greindir voru með NHL á Landspítala á tímabilinu. Hjá Krabbameinsskrá fékkst listi yfir alla greinda einstaklinga á tímabilinu auk upplýsinga um greiningaraðila og var hann hafður til hliðsjónar. Miðað var við að taka þá með sem höfðu íslenska kennitölu og greindust á Íslandi.

Þær breytur sem voru skoðaðar og notaðar til úrvinnslu voru: (1) kyn, (2) dagsetning greiningar, (3) aldur við greiningu, (4) svipgerð æxlisfruma, (5) gerð æxlis, (6) ummyndun (já/nei), (7) staðsetning.

Sé miðað við flokkun WHO fellur viðfangsefni þessa verkefnis í þrjá yfirflokka: æxli forvera-eitilfruma, æxli þroskaðra B-fruma og æxli þroskaðra NK/T-fruma. Í þessari rannsókn var ekki miðað við jafn almenna skilgreiningu á NHL og sett var fram í byrjun ritgerðar þessarar og þess vegna voru ekki öll æxli í þessum flokkum tekin með. Mikilvægustu undantekningarnar eru lymphoplasmacytic lymphoma (Waldenströms sjukdom) og small lymphocytic lymphoma / chronic lymphocytic leukemia (CLL/SLL) en þessi æxli eru jafnan ekki greind í öðrum vefjum en beinmerg eða blóði og eiga jafnan uppruna sinn þar.¹² Mismunandi er hvort þessi æxli séu tekin með í rannsóknnum á NHL og endurspeglar það að vissu leyti flækjustig flokkunarinnar. Að þessu gefnu verður að hafa fyrirvara á tölum um innbyrðis hlutföll æxlistegunda og svipgerða.

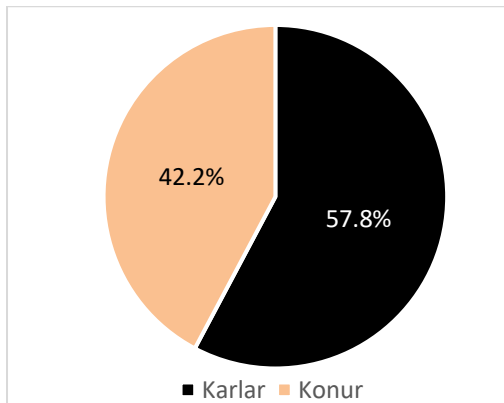
Nýgengi var reiknað út frá mannfjöldatölum Hagstofu Íslands. Til að gæta samræmis var miðað við sömu aldurshópaskiptingu og notuð er í heimsmannfjöldastaðli WHO. Því var tilfellum skipt upp í seytján 5 ára aldurshópa frá fyrsta aldursári og hóp 85 ára og eldri. Nefndur staðall var svo notaður til að reikna út aldursstaðlað nýgengi sem nota má við alþjóðlegan samanburð. Auk aldursstaðlaðs talnaefnis var óaldursstöðluðu nýgengi haldið til haga. Eins og venja er á Íslandi voru nýgengitölur miðaðar við 5 ára tímabil.

Þegar hentugra þótti að skipta tilfellum í tvo hópa eftir greiningarári til að sýna breytingar yfir tíma, var 26. árið (1990) tekið með til þess að geta auðveldlega borið saman tvö tímabil. Að öðru leyti var miðað við 5 ára tímabilin.

4 Niðurstöður.

4.1 Grunntölur. Greiningar eftir kynjum, tímabilum og aldurshópum.

Á árunum 1991-2015 greindust 835 einstaklingar með NHL. Þar af greindust 8 með tvær mismunandi tegundir, 6 karlar og 2 konur.^z Alls greindust því 843 æxli; 487 æxli greindust í körlum og 356 í konum (kynjahlutfall 1,37:1). Greinileg breyting varð á kynjahlutfalli á tímabilinu og var hún í átt til meira jafnvægis (sjá töflu 1).



Mynd 1. Hlutfall NHL-greininga eftir kyni sjúklings.

Árabil	Kk	Kvk	Kk : kvk
1991-1995	70	45	1,56 : 1
1996-2000	89	59	1,51 : 1
2001-2005	98	65	1,51 : 1
2006-2010	105	84	1,25 : 1
2011-2015	125	103	1,21 : 1

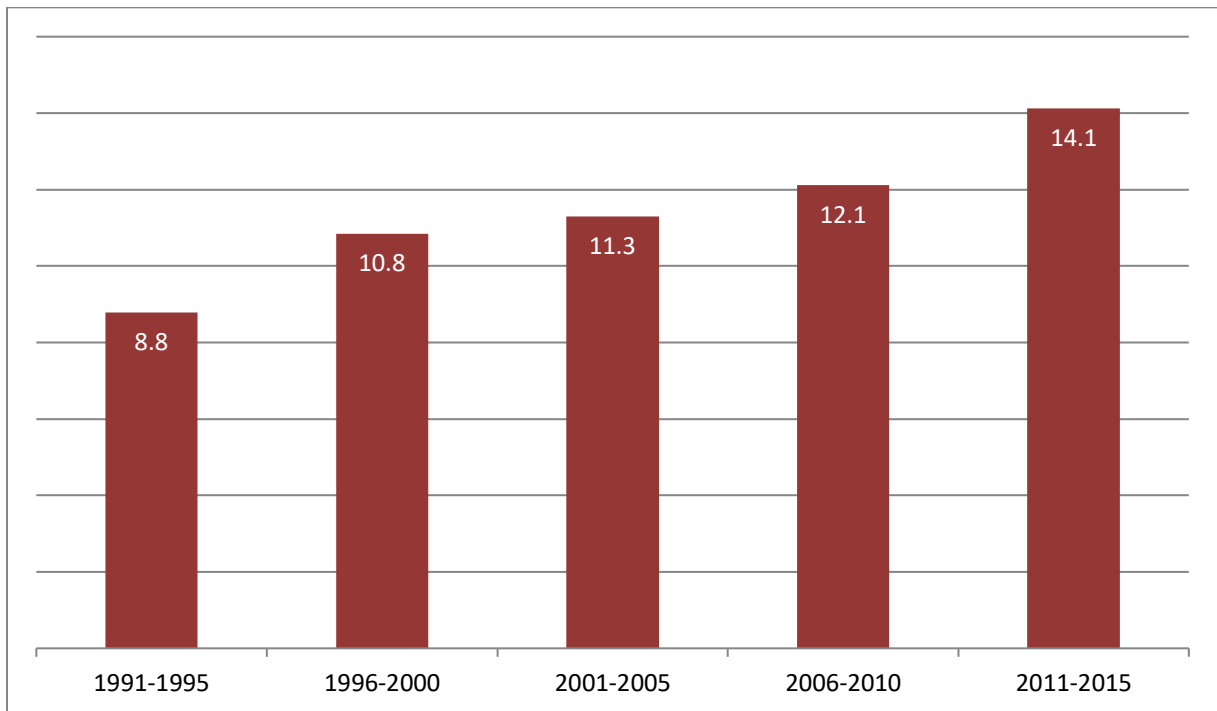
Tafla 1. Fjöldi greindra NHL eftir kyni og kynjahlutfall eftir tímabilum.

Fjöldi greindra NHL nær tvöfaldaðist frá tímabilinu 1991-1995 til tímabilsins 2011-2015 og var stöðug fjölgun milli tímabila (sjá töflu 2). Nýgengi („hrátt“) jókst um rúm 60% milli áðurnefndra tímabila og um rúm 30% milli tímabilanna 1996-2000 og 2011-2015. Nánar verður rætt um nýgengi (aldursstaðlað) í kafla 4.2.

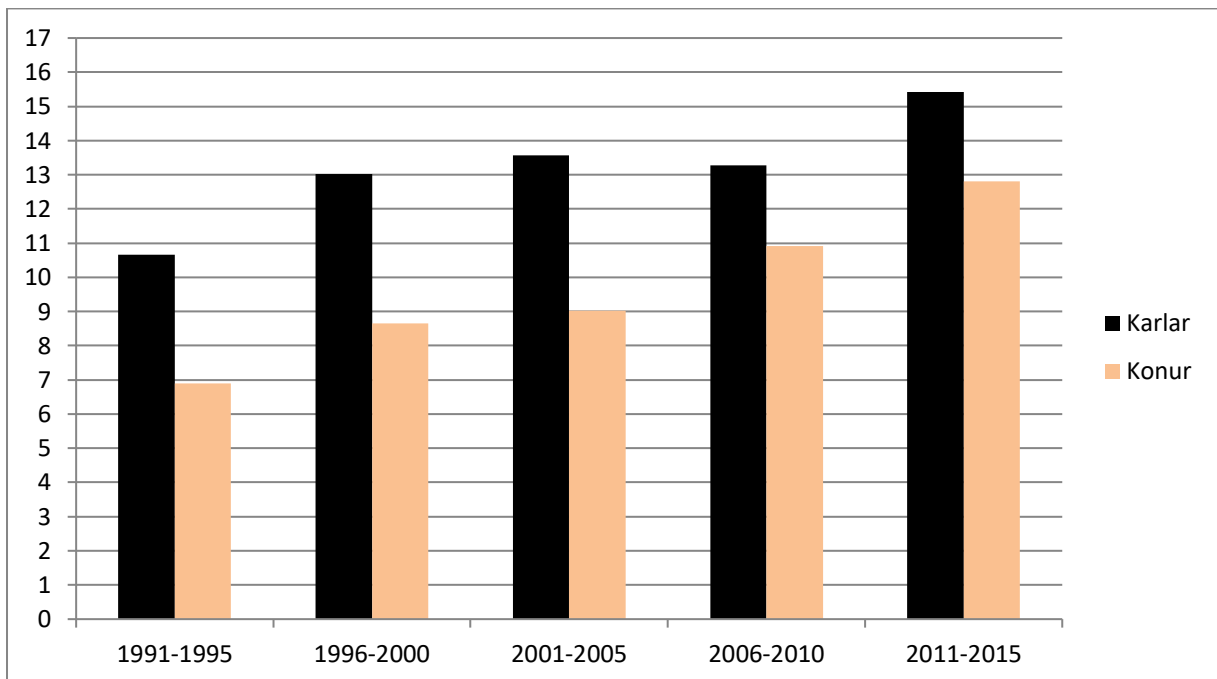
Árabil	Fjöldi	Nýgengi / 100.000	Breyting á nýgengi, %	Breyting frá 1991-1995, %
1991-1995	115	8,8	-	-
1996-2000	148	10,8	+23,5%	+23,5%
2001-2005	163	11,3	+4,2%	+28,7%
2006-2010	189	12,1	+7,2%	+38,0%
2011-2015	228	14,1	+16,6%	+60,9%

Tafla 2. Fjöldi greininga og nýgengi NHL / 100.000 eftir tímabilum. Nýgengið var að meðaltali 11,6.

^z Þar af greindust tveir einstaklingar með æxli sem höfðu ólíka svipgerð. Í einu tilviki greindust tvær æxlistegundir samtímis.



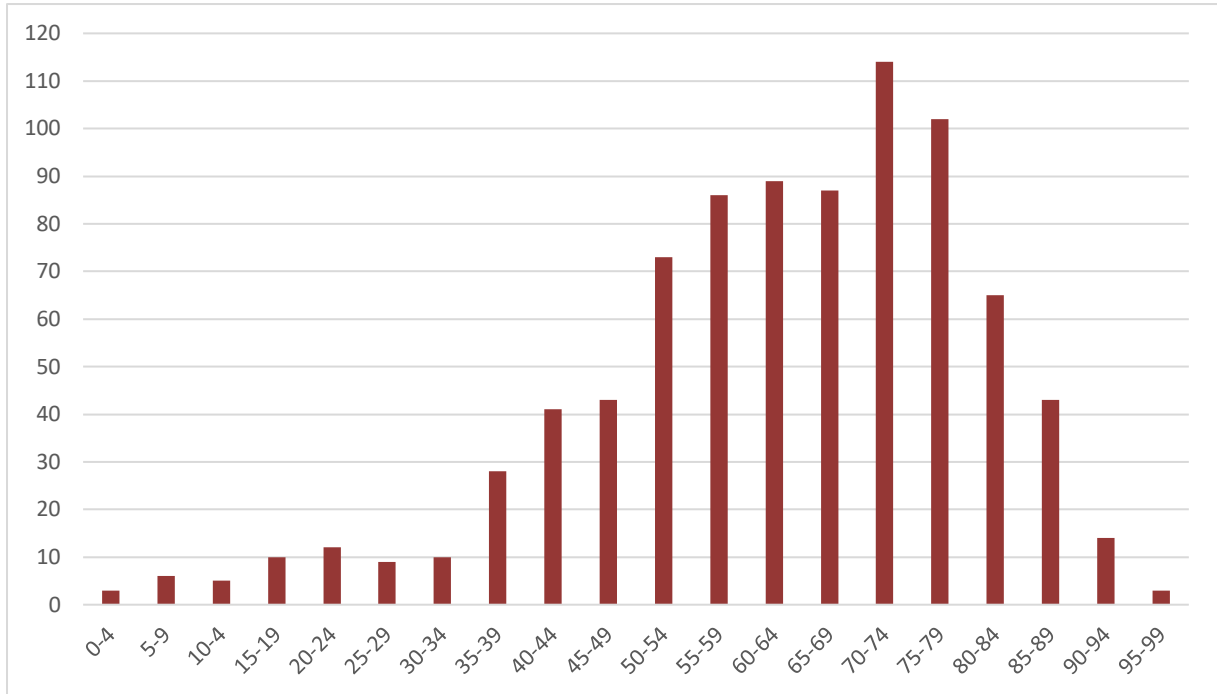
Mynd 2. Nýgengi NHL / 100.000 manns eftir tímabilum.



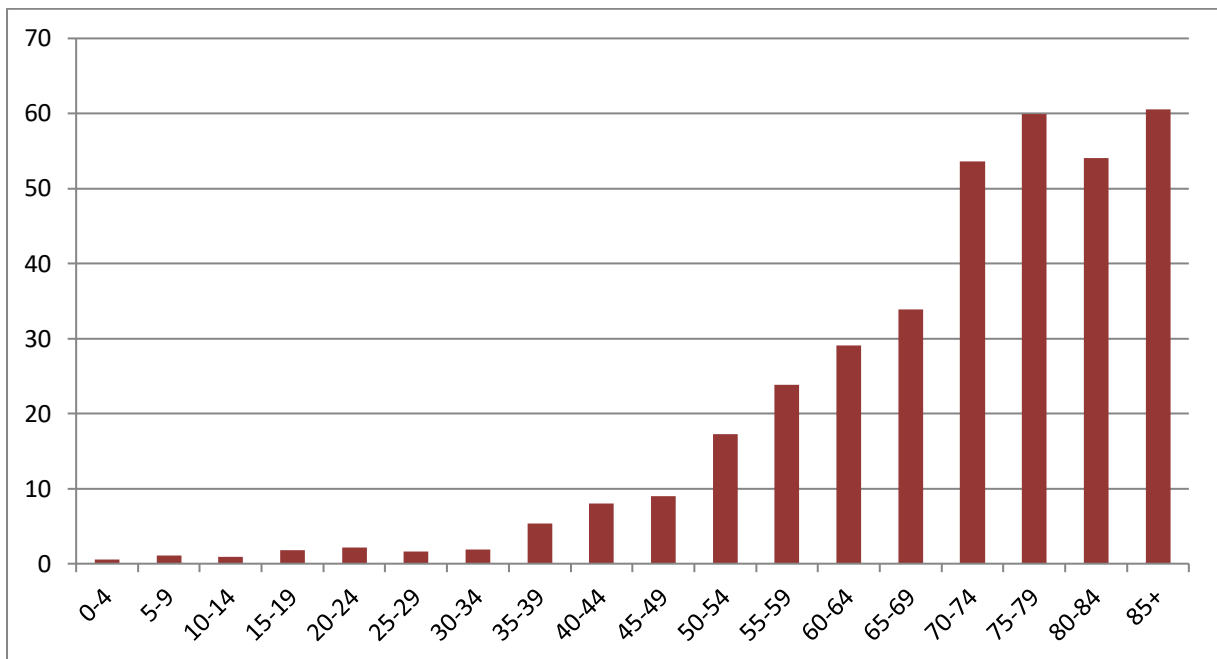
Mynd 3. Nýgengi NHL / 100.000 manns eftir kyni og tímabilum.

Meðalaldur við greiningu var 62,3 ár. Frá fyrsta tímabilinu til þess síðasta hækkaði meðalaldur við greiningu úr 60,8 í 64,5 ár. Meðalaldur karla var 60,5 ár og kvenna 64,7 ár. Mismunurinn skýrist að miklu leyti af háu hlutfalli karla í yngstu aldurshópunum (sbr. mynd 10). Miðgildi aldurs var 65 ár og algengasti aldur 71 ár (29 tilfelli). Yngsti sjúklingurinn var 3 ára og sá elsti 95 ára. Fjölmennasti

aldurshópurinn var 70-74 ára (114 tilfelli). Fjölmennasti aldurshópur karla var einnig 70-74 ára (74 tilfelli) en fjölmennasti aldurshópur kvenna var 75-79 ára (49 tilfelli). Á hverju 5 ára tímabili greindist a.m.k. eitt NHL í öllum aldurshópum frá og með hópnum 35-39 ára. Vegna smæðar hópanna var ekki talin ástæða til að rýna í breytingar á aldurssamsetningu milli tímabila.



Mynd 4. Fjöldi tilfella NHL eftir aldurshópum. Hópnum 85+ er hér skipt niður til samræmis við hina flokkana til að gefa betri yfirsýn.



Mynd 5. Nýgengi NHL / 100.000 manns eftir aldurshópum. Sjá má að nýgengið tekur nokkur stór stökk, fyrst í hópi 35-39 svo 50-54 og loks 70-74.

4.2 Aldursstaðlaðar tölur. Greiningar eftir kynjum, tímabilum og aldurshópum.

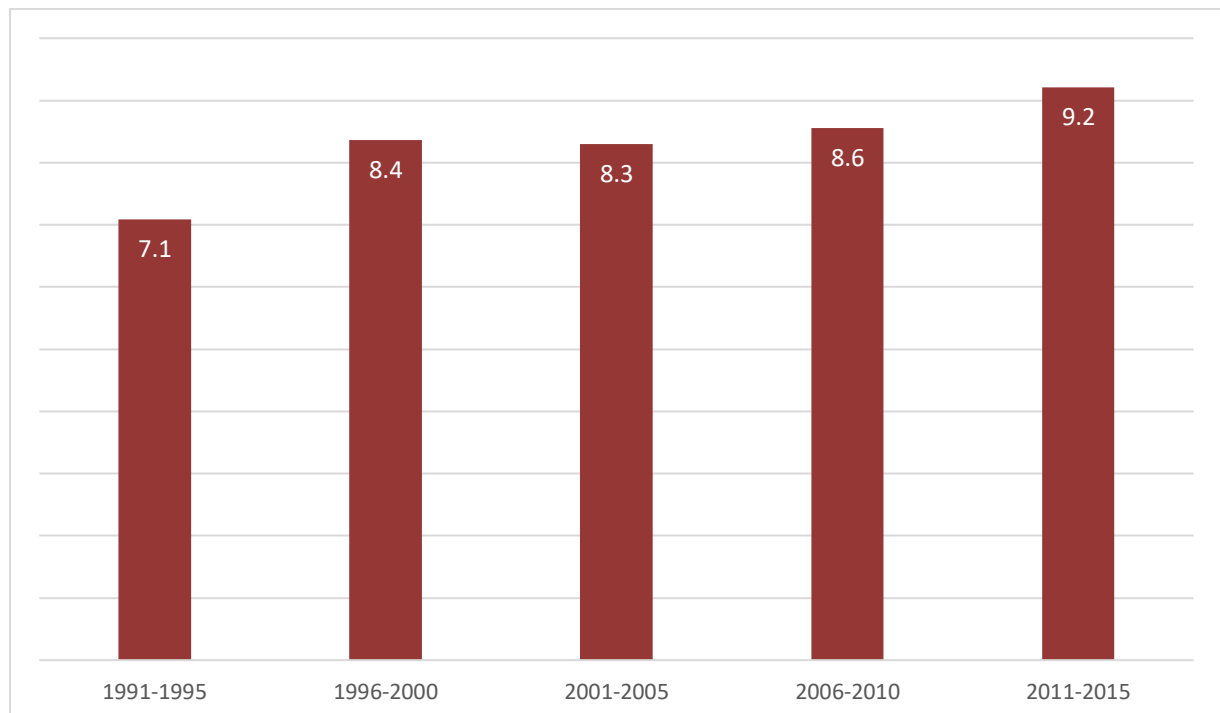
Augljósasta breytingin á nýgengi var aukning frá tímabilinu 1991-1995 en það hafði áberandi lægst gildi. Nýgengiaukning frá fyrsta tímabilinu til þess síðasta var tæp 30% (sjá töflu 3). 2001-2005 varð oggullítill minnkun frá fyrra tímabili en annars jókst nýgengið milli tímabila.

Tímabil	Aldursstaðlað nýgengi / 100.000	Breyting	Breyting, %	Breyting frá 1991-1995	Breyting frá 1991-1995, %
1991-1995	7,09	-	-	-	-
1996-2000	8,36	+1,27	+17,9	+1,27	+17,9
2001-2005	8,30	-0,6	-0,7	+1,21	+17,1
2006-2010	8,55	+0,25	+3,0	+1,46	+20,6
2011-2015	9,21	+0,66	+7,7	+2,12	+29,9

Tafla 3. Aldursstaðlað nýgengi NHL / 100.000 manns eftir tímabilum.

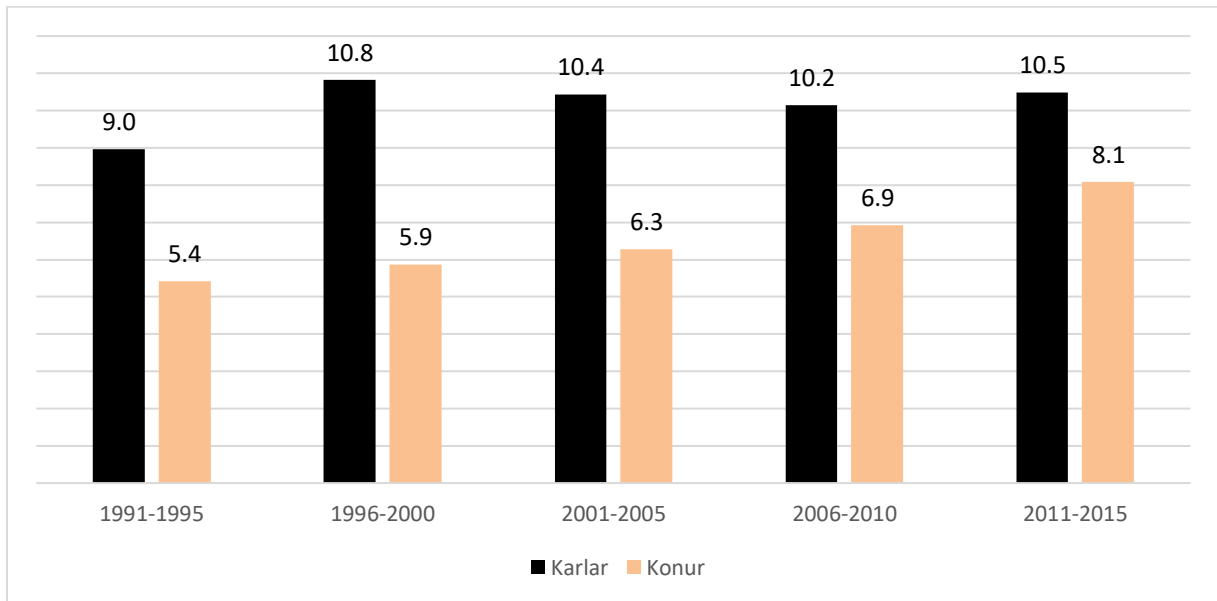
Tímabil	Karlar	Breyting, %	Konur	Breyting, %
1991-1995	9,0	-	5,4	-
1996-2000	10,8	+20,7%	5,9	+8,5%
2001-2005	10,4	-3,5%	6,3	+7,0%
2006-2010	10,2	-2,7%	6,9	+10,2%
2011-2015	10,5	+3,3%	8,1	+16,8%

Tafla 4. Aldursstaðlað nýgengi NHL / 100.000 manns eftir kynjum og tímabilum.

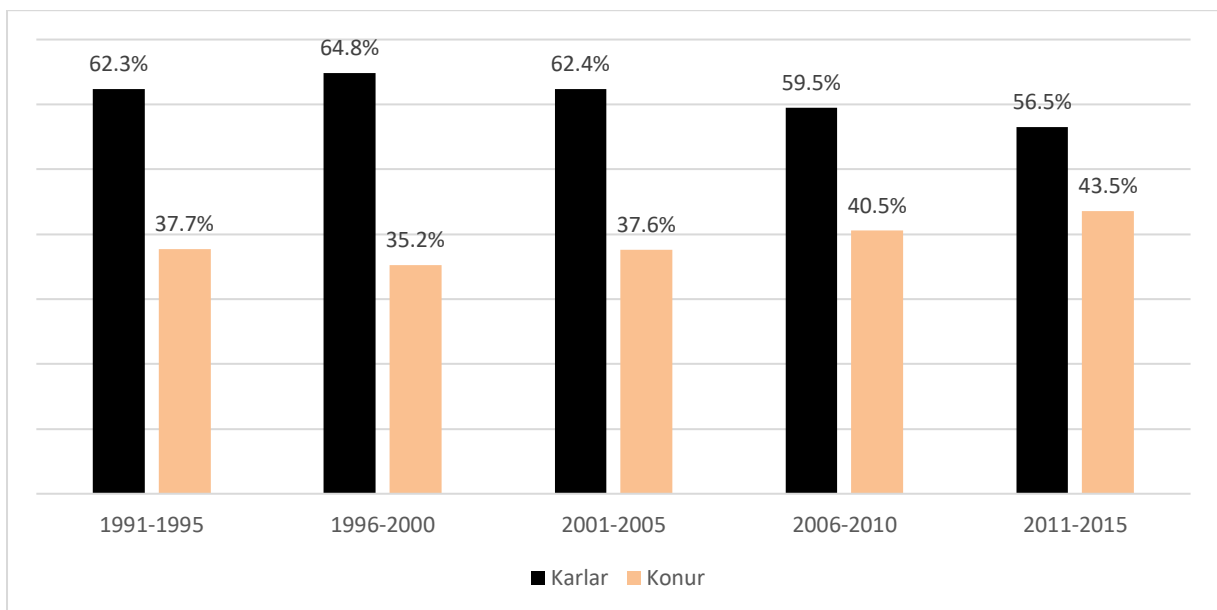


Mynd 6. Aldursstaðlað nýgengi NHL / 100.000 manns eftir tímabilum.

Bæði kyn lögðu til aukningar nýngengis sé lítið á tímabilið sem heild. Nýngengi á hver 100.000 jókst um 1,5 hjá körlum og 2,7 hjá konum (sjá töflu 4 og mynd 7). Heilt á lítið var nýngengi hærra hjá körlum en munur milli kynja byrjaði að dragast saman frá og með tímabilinu 1996-2000. Á því tímabili var nýngengi karla hæst; 10,8 tilfelli á hverja 100.000. Fram til 2011-2015 dróst það lítið eitt saman og var frekar stöðugt (á bilinu 10,2-10,5). Þegar lítið er til sömu tímabila hjá konum kemur í ljós að nýngengi jókst jafnt og þétt úr 5,9 í 8,1 á hverjar 100.000 eða um 2,2 tilfelli. Milli nefndra tímabila jókst heildarnýngengi um 0,85 á hver 100.000 (sjá töflu 3) og kom það til, eins og af framangreindu má sjá, af auknu nýngengi meðal kvenna.

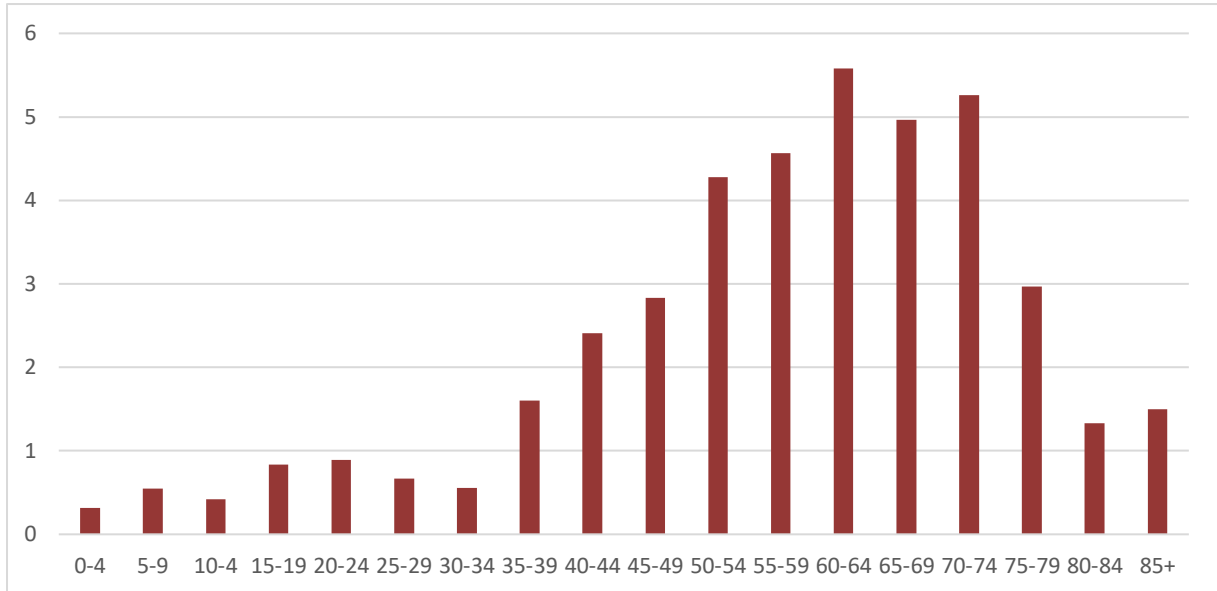


Mynd 7. Aldursstaðlað nýngengi NHL / 100.000 manns eftir kyni.

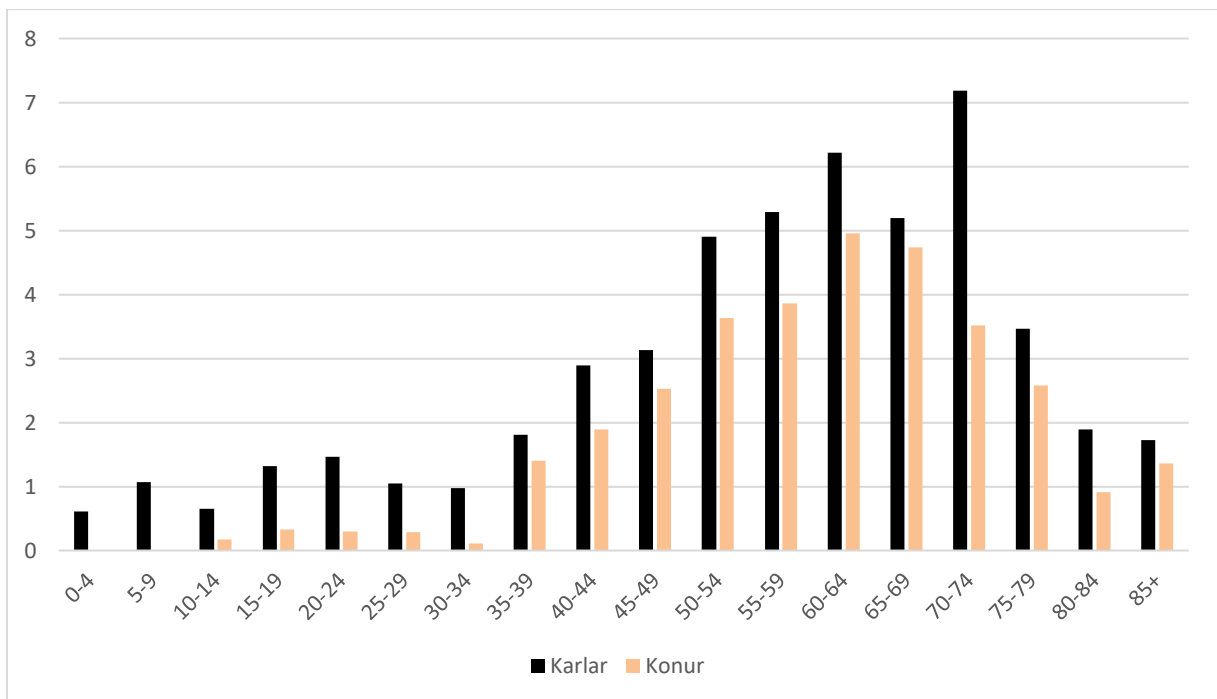


Mynd 8. Aldurstaðlað nýngengi NHL eftir kyni sem hlutfall af hundraði.

Talandi um mun milli kynja þá má sjá af mynd 10 að drengir og ungir menn virðast í mun meiri hættu en jafnöldru þeirra á að fá NHL. Karlar eru í meirihluta í öllum aldurshópum. Á heildina litið má segja að karlar á aldrinum 50-74 ára séu í mestri áhættu á að fá NHL. Athyglivert er að sjá hversu karlar í aldurshópnum 70-74 ára virðast í aukinni áhættu.



Mynd 9. Aldursstaðlað nýgengi NHL / 100.000 manns eftir aldurshópum.



Mynd 10. Aldursstaðlað nýgengi NHL / 100.000 manns eftir aldurshópum og kyni.

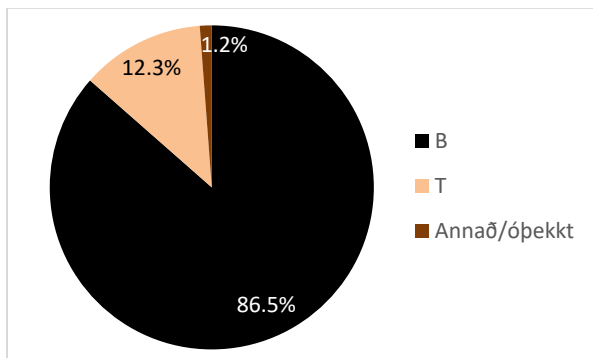
4.3 Meinafræðilegar breytur. Svipgerðir, tegundir, ummyndanir og staðsetningar.

4.3.1 Svipgerð.

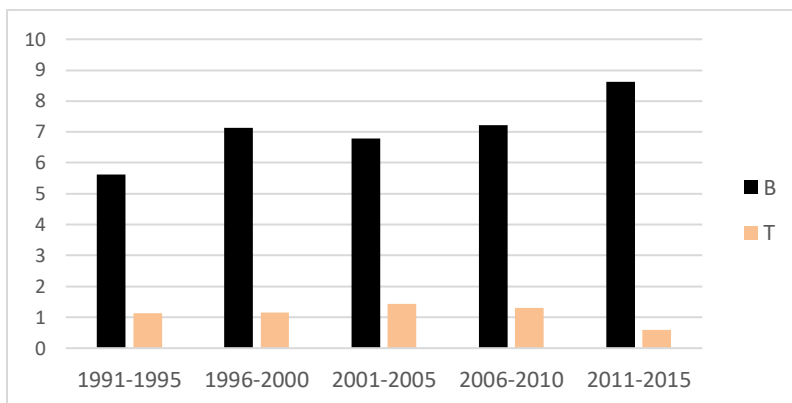
B-frumur voru mikill meirihluti svipgerða. Undir T-svipgerð voru flokkuð 5 tilfelli af anaplastic large cell lymphoma (sjá allar æxlistegundir í töflu 6) sem skráð voru með svokallaða „null“-svipgerð. Þær æxlisfrumur þóttu hvorki sýna þroskun B- eða T-frumu. T-flokkurinn tekur einnig til svokallaðra NK-æxla (natural killer cell) en þau eru sjaldgæf og fannst ekki óyggjandi greiningu á slíku endemi en sennilegt er að eitthvert tilfella extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type hafi haft þá svipgerð. Í einu tilfelli composite lymphoma var svipgerðin merkt B og T. Æxli með óþekkta svipgerð féllu öll í flokkinn „eitilfrumuæxli, óflokkað“. Hlutföll svipgerða voru nokkuð jöfn milli allra tímabila nema 2011-2015. Þá var nýgengi B-frumuæxla í hæstu hæðum á sama tíma og nýgengi T-frumuæxla minnkaði (sjá mynd 12). Hlutfall T-frumuæxla var tæp 15% hjá körlum en 8% hjá konum.

Svipgerð	Fjöldi
B	729
T	104
B og T	1
Óþekkt	9
Alls	843

Tafla 5. Fjöldi æxla eftir svipgerð.



Mynd 11. Hlutföll svipgerða.

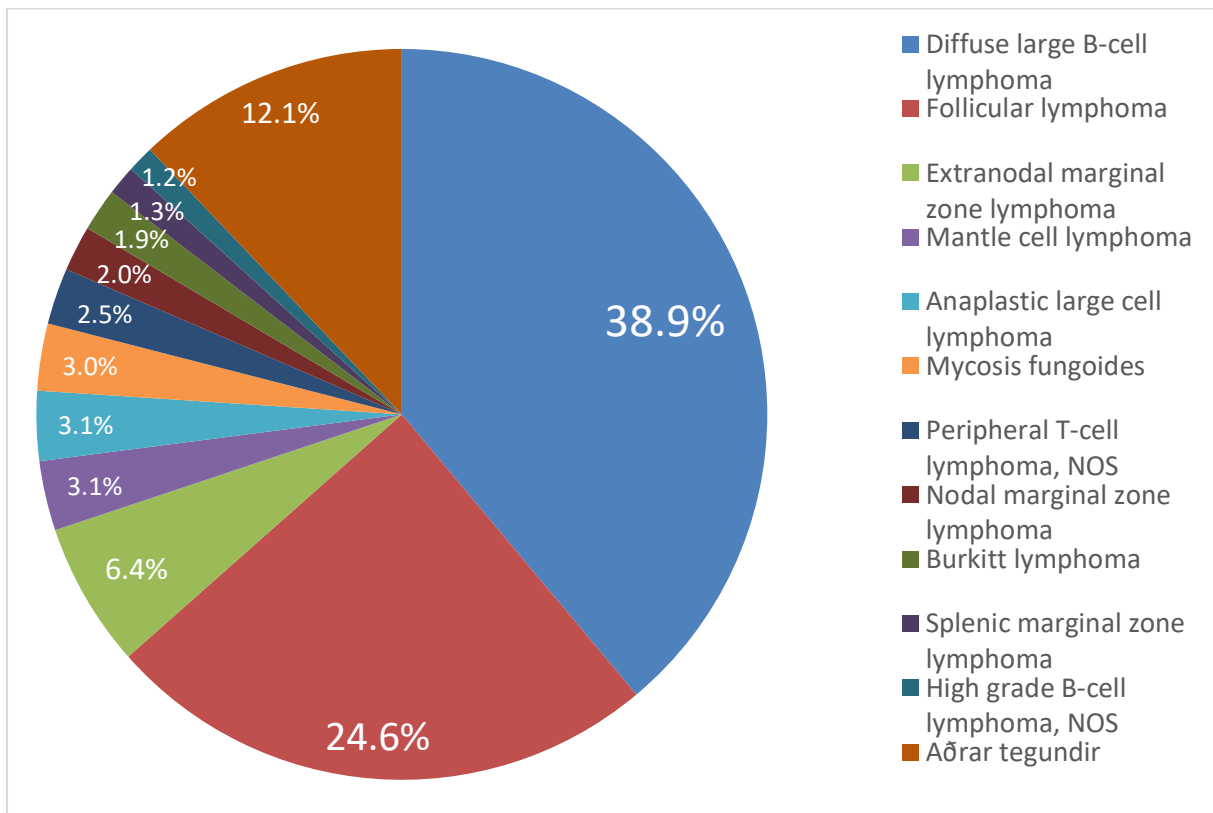


Mynd 12. Aldursstaðlað nýgengi / 100.000 manns eftir svipgerð, B- eða T.

4.3.2 Tegundir æxla.

Greindar æxlisgerðir má sjá í töflu 6. Eftirfarandi flokkar voru búnir til og / eða eru ekki hluti af flokkun WHO: eitilfrumuæxli, óflokkað; B-frumuæxli, óflokkað; lággráðu B-frumuæxli; hágráðu B-frumuæxli; T-frumuæxli, óflokkað; T-frumuæxli í húð; anaplastic large cell lymphoma; composite lymphoma. Ekki verða öll æxli greind til hlítar og liggja ýmsar ástæður að baki því. Tilbúnir flokkar voru smíðaðir með hliðsjón af svipgerð og ýgi og æxli færð undir þá eftir föngum. Þegar upplýsingar um hvorugt lágu fyrir tók hitin „Eitilfrumuæxli, óflokkað“ við. Anaplastic large cell lymphoma var ekki farið að flokka með núverandi hætti fyrir en eftir aldamót og því ekki hægt að flokka eldri tilfelli m.t.t. ALK-svörunar eins og nú er tíska. Tvö tilfelli af composite lymphoma greindust á tímabilinu. Það er einn sjúkdómur með tvær æxlisgerðir. Annars vegar var um að ræða blöndu af follicular lymphoma og sjúkdómi Hodgkins en hitt tilfellið varð ekki greint nánar en sem blandað B- og T-frumuæxli.

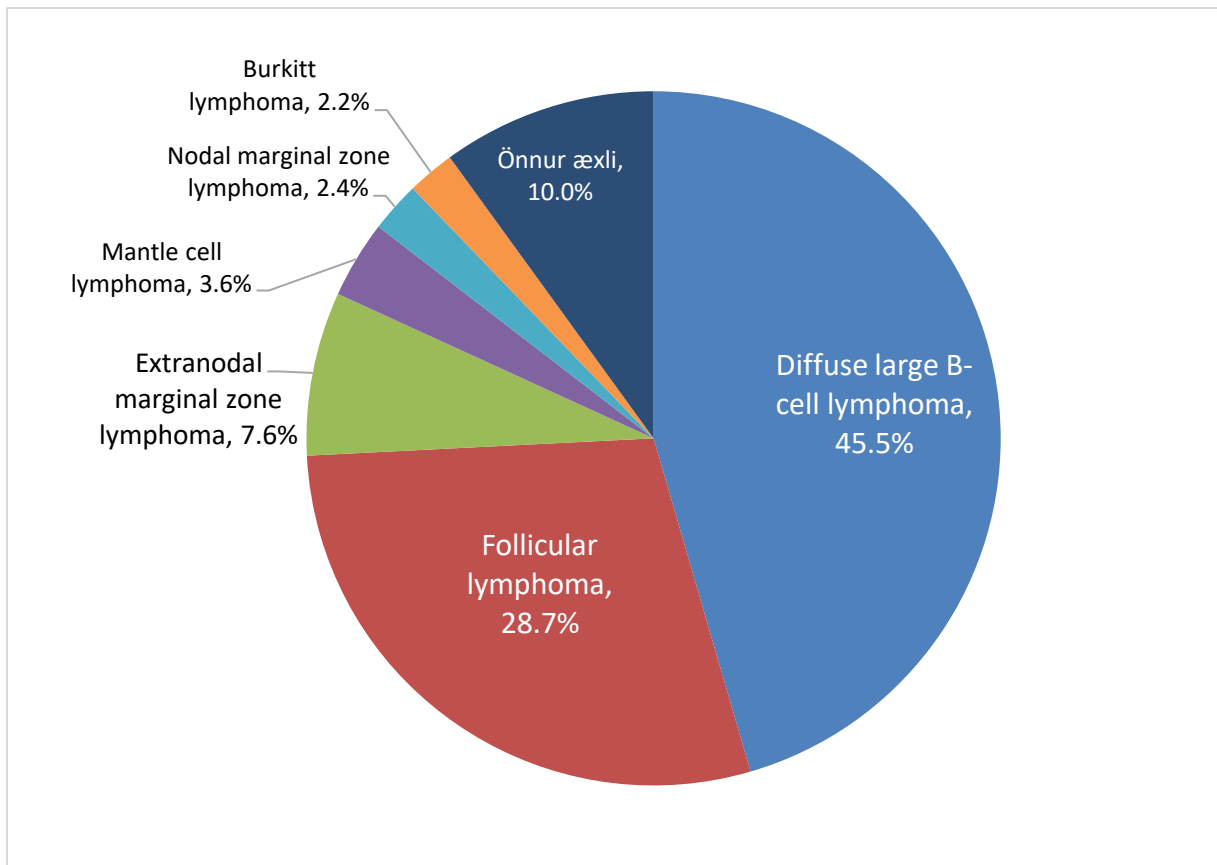
Af 207 greindum follicular lymphoma voru 78 af gráðu 1; 43 af gráðu 2 og 18 voru flokkuð sem gráða 1-2. Æxli af gráðu 3 voru 29 þar af 3 af gráðu 3B.



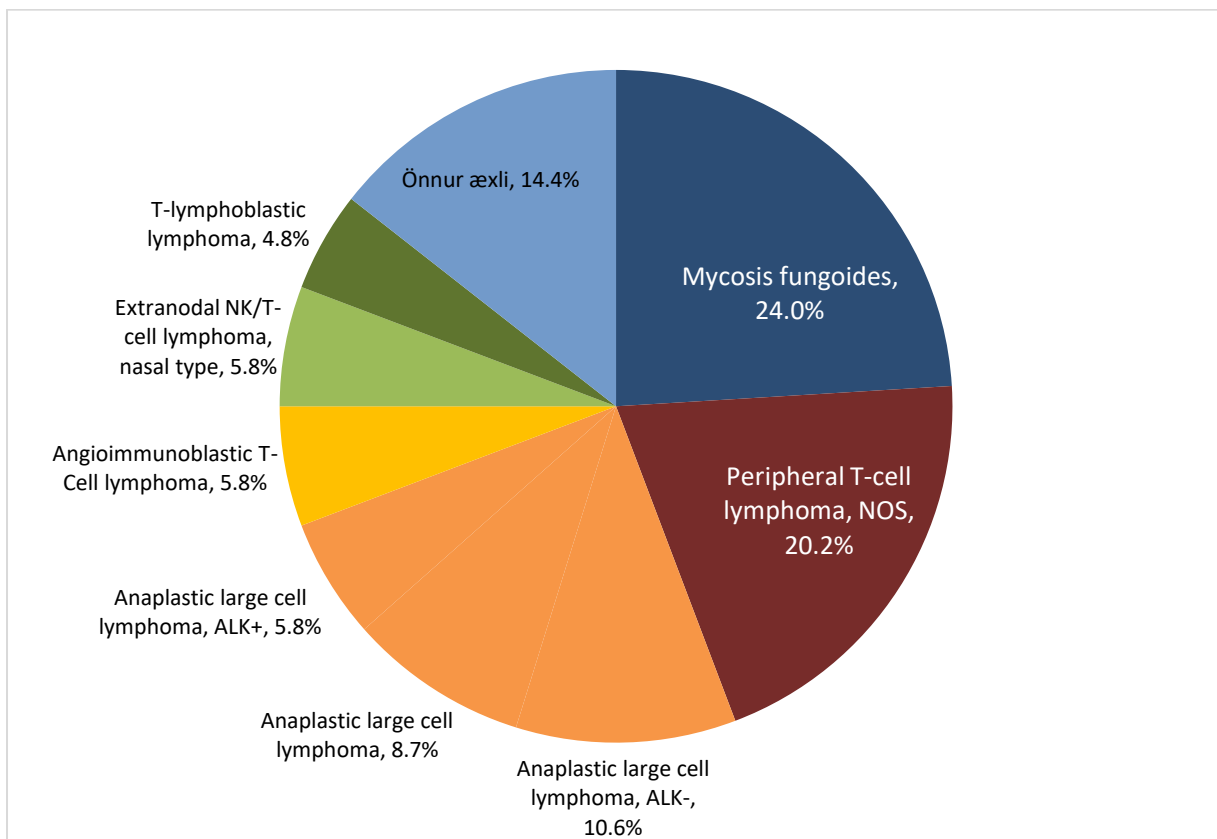
Mynd 13. Hlutföll helstu tegunda. Í þessu skífuriti eru flokkar dregnir saman til einföldunar.

Flokkur	Fjöldi	Flokkur	Fjöldi
Diffuse large B-cell lymphoma, NOS	328	T-lymphoblastic lymphoma	5
Follicular lymphoma	207	B-lymphoblastic lymphoma	3
Extranodal marginal zone lymphoma of MALT	55	Primary mediastinal large cell lymphoma	3
Mantle cell lymphoma	26	T-frumuæxli, óflokkað*	2
Mycosis fungoides	25	Composite lymphoma*	2
Peripheral T-cell lymphoma, NOS	21	T-frumuæxli í húð*	2
Nodal marginal zone lymphoma	17	Enteropathy-associated T-cell lymphoma	2
Burkitt lymphoma	16	Hepatosplenic T-cell lymphoma	2
B-frumuæxli, óflokkað*	15	Intravascular large B-cell lymphoma	2
Lággráðu B-frumuæxli*	13	Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma	2
Anaplastic large cell lymphoma, ALK-	11	Primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorder	2
Splenic marginal zone lymphoma	11	Sézary syndrome	2
High grade B-cell lymphoma, NOS	10	ALK positive large B-cell lymphoma	1
Anaplastic large cell lymphoma*	9	Hairy cell leukemia	1
Hágráðu B-frumuæxli*	9	Hairy cell leukemia variant	1
Eitilfrumuæxli, óflokkað*	9	Monomorphic PTLD	1
T-cell / histiocyte-rich large B-cell lymphoma	7	Plasmablastic lymphoma	1
Anaplastic large cell lymphoma, ALK+	6	Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder	1
Angioimmunoblastic T-Cell lymphoma	6	Primary cutaneous follicle center lymphoma	1
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type	6	<i>Alls</i>	843

Tafla 6. Æxlistegundir eftir fjölda tilfella 1991-2015. Heiti eins og þau koma fyrir í flokkun WHO. Flokkar sem eru ekki hluti af flokkun WHO eru stjórnumerktir.



Mynd 14. Hlutföll B-frumuæxla.



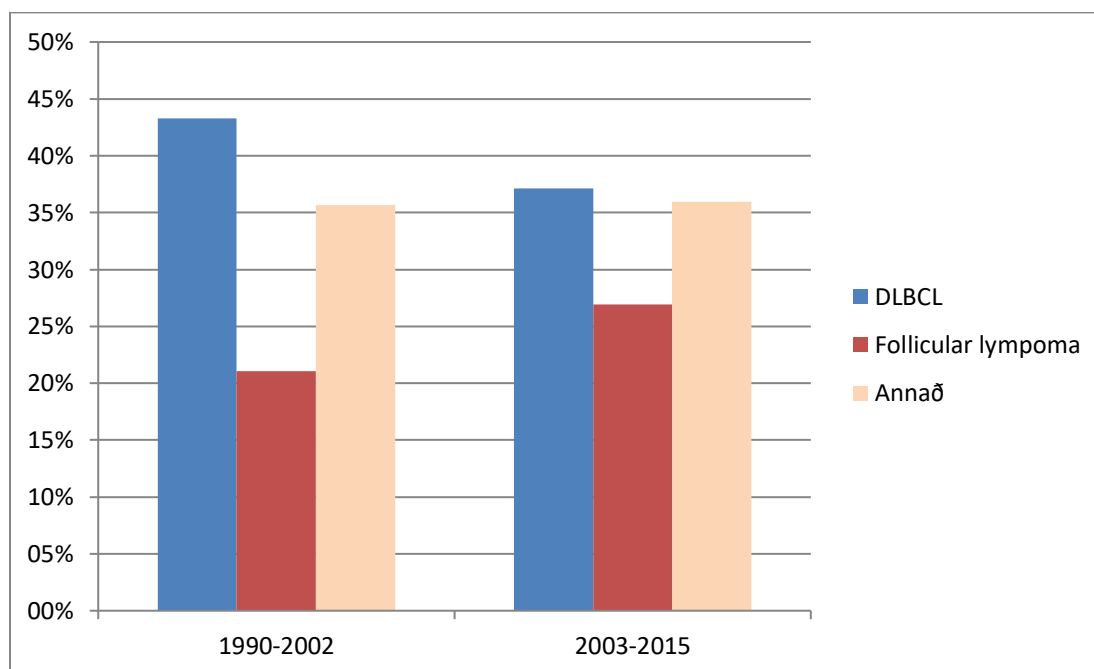
Mynd 15. Hlutföll T-frumuæxla. Hlutfall anaplastic large cell lymphoma var samtals 25%.

Erfitt er að segja til um hvort nýgengiaukning NHL hafi fylgt ákveðnum æxlisgerðum. Jafnan er ekki skynsamlegt að draga ályktanir af tölum um einstakar gerðir eftir tímabilum því fjöldinn er ekki mikill. Þetta má glögglega sjá í töflu 7; flökt á nýgengi tveggja algengustu tegundanna er mikið. Ef þessar tvær gerðir eru skoðaðar eftir tveimur 13 ára tímabilum sést hins vegar töluverður munur á hlutföllum greindra tegunda. Hlutfall DLBCL minnkar um 6% meðan hlutfall follicular lymphoma eykst um annað eins (sjá mynd 16).

Ef fleiri tegundir eru skoðaðar út frá tveimur 13 ára tímabilum, kemur í ljós að ef helstu flokkar annarra lággráðu B-frumuæxla eru teknir saman, þ.e. marginal zone lymphoma af öllum gerðum, flokkur lággráðu B-frumuæxla auk möttulfrumuæxla, voru þau 11,5% greininga á fyrra tímabilinu en 16,2% á því seinna. Helstu flokkar hágráðu B-frumuæxla, annarra en DLBCL, þ.e.a.s. æxli Burkitts, high grade B-cell lymphoma, NOS og hágráðu B-frumuæxli greindust 18 sinnum á hvoru tímabili en af því má sjá að tíðni þeirra minnkaði milli tímabila úr 5,3 í 3,5 af hundraði greininga.

Tímabil	<u>DLBCL</u>	Breyting, %	Breyting frá 1991-1995, %	<u>FL</u>	Breyting, %	Breyting frá 1991-1995, %
1991-1995	3,44	-	-	2,21	-	-
1996-2000	5,20	+51	+51	1,83	-17	-17
2001-2005	4,09	-21	+19	2,91	+59	+32
2006-2010	4,23	+3	+23	3,01	+3	+36
2011-2015	5,39	+27	+57	3,96	+32	+79

Tafla 7. Óaldursstaðlað nýgengi DLBCL og follicular lymphoma á hverja 100.000 eftir tímabilum. Hafa ber í huga að óaldursstaðlað nýgengi jókst um rúm 60% milli fyrsta og síðasta tímabils (sbr. töflu 2).



Mynd 16. Breytingar á hlutföllum greindra DLBCL og follicular lymphoma milli tveggja tímabila.

Af algengustu tegundunum höfðu möttulfrumuæxli hæstan greiningaraldur að meðaltali (sjá töflu 8). Af þessum tegundum var follicular lymphoma það eina sem greindist oftast í konum eða í 107 af 207 tilfellum.

Æxlistegund	Meðalaldur	Kk : Kvk
Diffuse large B-cell lymphoma	66,7	1,4 : 1
Follicular lymphoma	61,3	1 : 1
Extranodal marginal zone lymphoma	60,1	1,2 : 1
Mantle cell lymphoma	67,7	1,6 : 1
Anaplastic large cell lymphoma	58,0	4,2 : 1
Mycosis fungoides	63,8	1,8 : 1

Tafla 8. Tegundir sem greindust 25 sinnum eða oftast: meðalaldur við greiningu og kynjahlutfall.

4.3.3 Ummyndanir.

Í töflu 9 eru talin öll æxli sem hvort tveggja greindust og ummynduðust á tímabilinu.

Æxlistegund	Heildarfjöldi	Ummyndun	%
Follicular lymphoma	207	44	21,3
Extranodal marginal zone lymphoma	55	6	10,9
Mycosis fungoides	25	4	16,0
Nodal marginal zone lymphoma	17	2	11,8
Low grade B-frumu lymphoma	13	1	7,7
Karlar	487	29	6,0
Konur	356	28	7,9
Alls	843	57	6,8

Tafla 9. Fjöldi ummyndana eftir æxlistegund og kyni.

4.3.4 Staðsetningar.

Hálseitlar voru langalgengasta staðsetning sýna sem greind voru með NHL og telja um fimmtung þeirra (sjá töflu 10). Aðrar algengar staðsetningar í eitlum voru nári, holhönd, aftanskina (*retroperitoneum*), kviður, garnahengi (*mesenterium*) og miðmæti. Algengasta staðsetning utan eitla var meltingarvegur, þar af voru sýni úr maga langalgengust (66), þá smágirni (18). Næstalgengust voru húðsýni víðsvegar af líkamanum og svo beinmergur en þau NHL sem greindust þar voru yfirleitt verr skilgreind eins og gefur að skilja.

Staðsetningarnar voru aðeins fleiri en fjöldi tilfella (854) því að stundum voru jákvæð sýni frá fleiri en einum staðsetningarflokki. Tvö sýni frá sama sjúklingi sem höfðu ólíkar staðsetningar en féllu í sama staðsetningarflokk voru ekki talin sem tvær staðsetningar (t.d. sýni úr maga og smágirni sem myndi flokkast undir meltingarveg). Utan flokka þeirra, sem gerð eru skil í töflum 10 og 11, ultu 10 sýni sem urðu ekki færð upp á nokkurn almennilegan flokk eða þá heldur aðskiljanlegt líffæri.

Staðsetning	Fjöldi
Háls	172
Nári	87
Holhönd	62
Aftanskina	49
Kviður	37
Garnahengi	25
Miðmæti	13
Grindarhol	7
<i>Alls í eitlum</i>	<i>452</i>

Tafla 10. Staðsetningar í eitlum eftir fjölda.

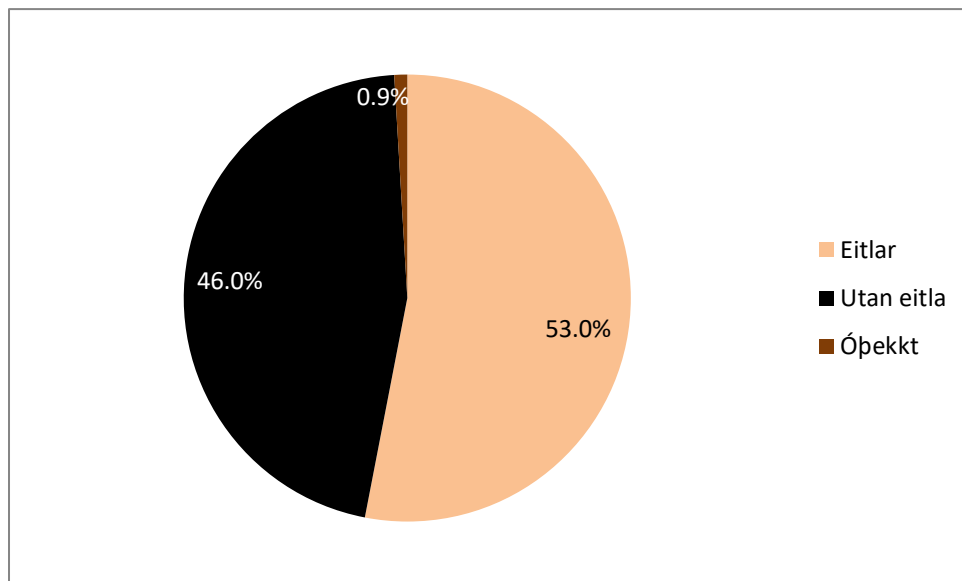
Staðsetning	Fjöldi	Staðsetning	Fjöldi
Meltingarvegur	100	Mænubast	4
Húð	54	Munnvatnskirtill	4
Beinmergur	40	Nýra	4
Hringur Waldeyers	28	Nýrnahetta	4
Milta	26	Skjaldkirtill	4
Lunga	18	Bris	3
MTK	13	Fleiðra og fleiðruhol	3
Bein	10	Lífhimna	3
Nef og nefskútar	11	Hjarta	1
Lifur	10	Kvenlíffæri	1
Auga	8	Tárakirtill	1
Karlkynfæri	6	Þvagblaðra	1
Munnur	6	Aðrar staðsetningar utan eitla	25
Brjóst	4	<i>Alls utan eitla</i>	<i>392</i>

Tafla 11. Staðsetningar utan eitla eftir fjölda.

Nákvæmar staðsetningar sýna voru flokkaðar sem „eitill“ eða „utan eitla“. Sýni í síðarnefnda flokknum voru jafnframt færð í undirhóp ef þau komu úr beinmerg, milta eða hring Waldeyers enda hafa þessar staðsetningar ákveðna sérstöðu m.t.t. eitilfruma. Sýni utan eitla sem ekki komu af fyrrnefndum svæðum voru 35,0% af heildinni. Æxli greind í eitilvef, þ.e.a.s. í eitlum, milta eða hring Waldeyers, töldu 64,1%. Í tveimur tilvikum var ekki hægt að segja til um sennilegan upprunastað útbreidds sjúkdóms og eru þau merkt „eitill og utan eitils“ í töflu 12. Greindum æxlum var skipt upp í tvö tímabil til að kanna hvort hlutföll greininga í eitlum eða utan höfðu breyst milli tímabila. Svo reyndist ekki vera og var munurinn lítill sem enginn, hlutfall eitla var 1,4% hærra á seinna tímabilinu en sýna utan eitla 0,9% minna. Mynd 17 gefur því nokkuð góða mynd af hlutföllunum yfir allt tímabilið. Staðsetning sýnis þarf ekki að endurspegla upprunastað æxlis.

Staðsetning	Fjöldi
Eitill	453
Utan eitla	393
Þar af beinmergur, hringur Waldeyers og milta	94
Eitill og utan eitils	2
Óþekkt	6
Alls	854

Tafla 12. Fjöldi eftir staðsetningu í eitlum / utan eitla. Flokkarnir „eitill“ og „utan eitla“ fengu hvor sitt tilfellið úr hópi óstaðsettra sýna. Þaðan komu einnig tilföllin sem hér eru merkt „eitill og utan eitils“.



Mynd 17. Hlutföll sýna úr eitlum og utan eitla.

5 Umræður.

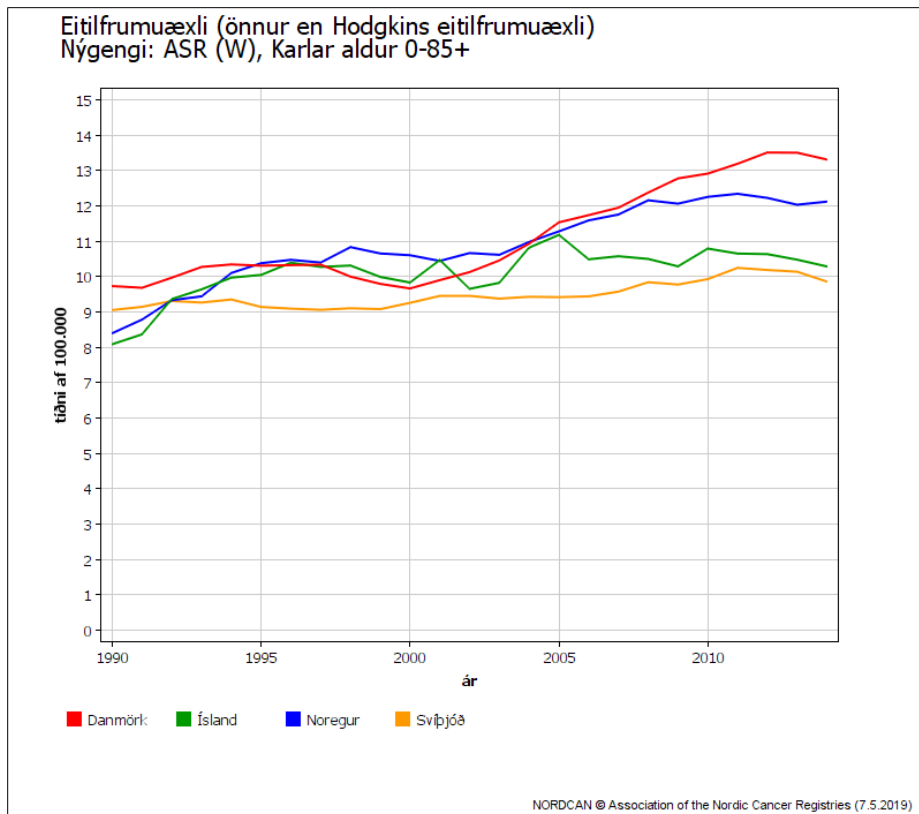
Tölurnar um fjölda greininga og óaldursstaðlaða tíðni gefa til kynna að sjúkdómsbyrði NHL á Íslandi hafi aukist töluvert á tímabilinu. Greinileg breyting varð á kynjahlutfalli greindra, frá fyrsta til síðasta tímabils lækkaði það úr 1,6 í 1,2 greindan karl fyrir hverja konu. Í sambærilegri rannsókn frá 1987 sem tók til tímabilsins 1955-1982 var kynjahlutfallið 2 karlar mót hverri konu.⁵⁴ Hækkun meðalaldurs við greiningu endurspeglar breytingar á aldursamsetningu þjóðarinnar; með hverju ári hefur fjölgað í aldurshópum með mikla áhættu.

Nýgengi meðal karlmanna náði hámarki á tímabilinu 1996-2000. Eftir það rénaði það lítilsháttar eða hélst nokkuð stöðugt (sjá myndir 7 og 18). Aukning á heildarnýgengi stöðvaðist þó ekki og var nýgengiaukningin frá tímabilinu 1996-2000 nær eingöngu bundin við konur. Sé nýgengi kvenna á tímabilinu borið saman við Norðurlöndin sést að breytingin á sér ekki hliðstæðu þar (sjá mynd 19).³³ Frá 1990-2015 hefur nýgengi meðal íslenskra kvenna farið úr því að vera lægst í að vera á pari við Danmörku og Noreg. Áhugavert verður að sjá hvort þessi aukning sé enn í gangi eða hvort nýgengi kvenna hafi náð hámarki. Miðað við gögn frá Samtökum norrænna krabbameinsskráa virðist nýgengi á Norðurlöndum byrja að minnka milli ára kringum árið 2015.

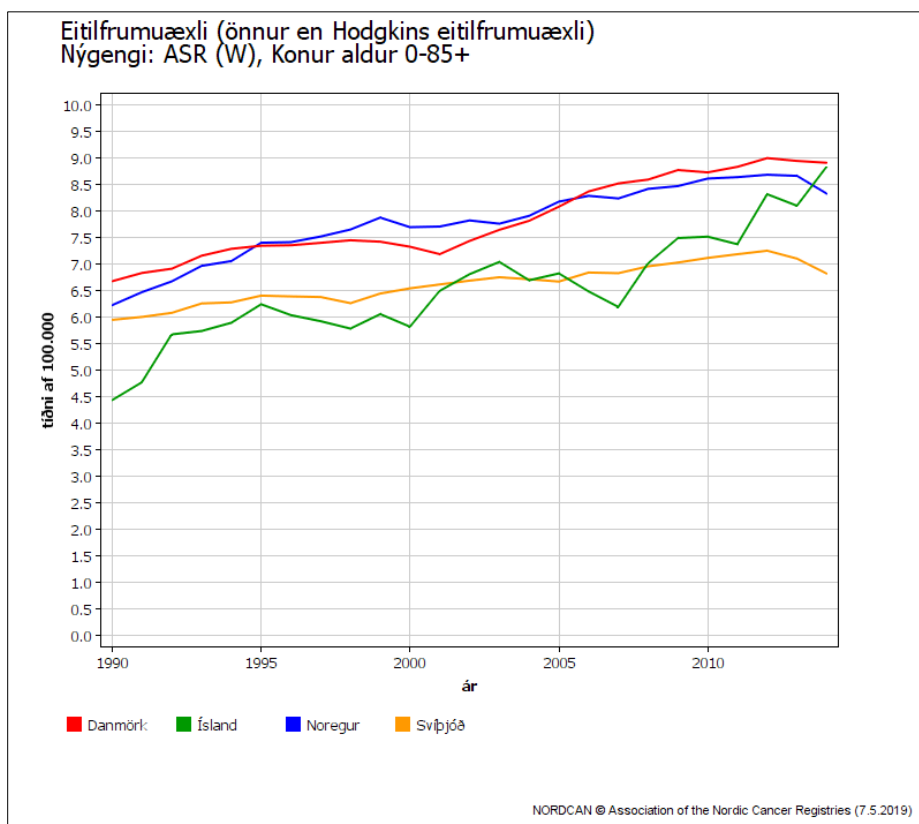
Skýringar á nýgengiaukningu kvenna blasa ekki við. Ekki verða aðrir mögulegir áhættuþættir en hárlitun sérstaklega tengdir konum frekar en körlum. Sem áhættuþáttur hefur hún verið umdeild en þegar menn hafa þótt finna tengsl hafa þau einkum verið við follicular lymphoma (auk CLL/SLL).⁵⁵ Þótt hlutfall rauðhærðra á Íslandi sé ekkert venjulegt verðum við þó að líta framhjá hárlitunarkenningunni vegna skorts á sönnunargögnum.⁵⁶

Almennt hafa reykingar ekki virst sterkur áhættuþáttur fyrir NHL, faraldsfræðirannsóknir hafa sýnt að þeir sem reykja eða hafa reykt hafa samtals 5-11% auknar líkur á að fá NHL.^{57,58,59} Hins vegar er ekki ósennilegt að þeir sem reyki að jafnaði, pakka á dag eða meira, séu í talsvert aukinni hættu og þótt áhættuþátturinn sé ekki sterkur gæti hann haft áhrif á nýgengi sé útsetning fyrir honum algeng.⁶⁰ Talið er að skordýraeitur geti aukið hættu á NHL auk þess sem tengsl við benzen þykja sennileg.^{34,61} Sígarettureykingar valda útsetningu fyrir hvoru tveggja. Íslenskar konur hafa í langan tíma ekki gefið körlum neitt eftir þegar kemur að sígarettureykingum. Um 1980 byrjuðu reykingar íslenskra karlmanna að minnka en reykingar kvenna jukust fram til 1990 og var meirihluti reykingafólks á 10. áratugnum konur.⁶² Mögulega tengjast ólík mynstur nýgengis milli kynjanna því að fyrr hafi dregið úr reykingum karla en kvenna. Vegna minnkandi reykinga almennt verða þær þó tæplega taldar viðhalda háu nýgengi NHL frá aldamótum. Nýgengimynstur NHL á Norðurlöndum bendir til þess að reykingar séu áhættuþáttur. Hjá báðum kynjum er það greinilega lægra meðal Svía en bæði Dana og Norðmanna. Munurinn hjá þessum þjóðum kann að skýrast af svölun tóbaksfíknar með munntóbaki umfram sígarettur hjá Svíum og Gautum.⁶³

Þótt hlutfall T-frumuæxla hafi minnkað töluvert á síðasta tímabilinu er ekki skynsamlegt að draga ályktanir um breytingar á svipgerðarhlutföllum út frá einu tímabili vegna þess hversu sjaldgæf T-frumuæxlin eru. Gera má ráð fyrir að hlutfall T-svipgerðar hefði verið um 5% minna ef small CLL/SLL hefði verið tekið með í rannsóknina. Í heild voru hlutföll svipgerða lík því sem þekkist á Vesturlöndum.⁶⁴



Mynd 18. Samanburður á nýgengi NHL meðal norrænna karla. Mynd: NORDCAN.



Mynd 19. Samanburður á nýgengi NHL meðal norrænna kvenna. Íslenskar konur virðast á tímabilinu hafa farið úr því að fá NHL jafnoft og sænskar konur í að standa jafnfætis dönskum og norskum konum. Mynd: NORDCAN.

Af tvennum sökum er erfitt að bera hlutföll æxlistegunda saman við liðna tíð. Í fyrsta lagi eru flokkunarkerfin mismunandi og erfitt að yfirfæra tegundir milli sumra flokka með fullri vissu. Í öðru lagi var NHL mun sjaldgæfari sjúkdómur á fyrri tíð eða a.m.k. ekki greindur jafn-oft. Samkvæmt Krabbameinsskrá Íslands greindust 312 NHL á 36 ára tímabili (1955-1990), færri en 10 á ári að meðaltali.³³ Í rannsókninni frá 1987, sem áður var minnst á, er frá því greint að hlutfall stórfrumuæxla (DLBCL, hópar G og H í Working formulation) hafi verið 52% á tímabilinu 1955-1982. Í núverandi rannsókn er hlutfallið 38,9%. Eins og fyrr segir var CLL/SLL ekki tekið með sem styrkir þá ályktun að hlutfall þessarar tegundar hafi verið að minnka í all-langan tíma. Þrátt fyrir það sáust ekki merki um að nýgengi DLBCL hafi dregist saman, þvert í móti jókst það yfir tímabilið í heild. Ef upphafleg sýni hefðu verið greind að nýju eftir nýjustu útgáfu flokkunar WHO hefði hlutfallið vafalaust verið lægra enda eru þar fleiri tegundir stórfrumuæxla skilgreindar en í t.d. Working formulation sem talsvert var notuð við greiningar fram undir aldamót.

Í aðalatriðum voru hlutföll helstu æxlistegunda í samræmi við það sem gengur og gerist á Vesturlöndum. Stórfrumuæxli í miðmæti var þó ekki jafn algengt og erlendar rannsóknir hafa sýnt (>2%) en vera kann að sum tilfelli hafi einfaldlega verið flokkuð sem DLBCL þar sem um tiltölululega nýsjálfstæða tegund er að ræða.^{5,35} Hlutfall karla sem greindust með anaplastic large cell lymphoma var óvenju hátt í alþjóðlegum samanburði^{aa} og sýndi ekki mismun eftir tjáningu ALK-próteins. Þetta er óvænt niðurstaða en gæti skýrst af bjögun vegna fárra tilfella.

Bandarísk hóprannsókn á algengi NHL eftir tegundum hefur sýnt að hlutfall DLBCL af NHL-greiningum þar vestra var tæp 34% á árunum 2015-2017.⁶⁴ Það er svipað og sést hefur í öðrum rannsóknum á nýgengi NHL-tegunda meðal vestrænna þjóða.^{30,40} Hlutfall DLBCL á Íslandi árin 2011-2015 var 38,2%. Því er ekki stætt á öðru en að álykta að þessi tegund sé snöggum algengari á Íslandi en víðast hvar á Vesturlöndum.

Erfitt er að meta nýgengibreytingar milli tímabila hjá öðrum tegundum en DLBCL og follicular lymphoma svo mark sé á takandi. Auk þeirra var extranodal marginal zone lymphoma eina æxlið sem greindist oftast en tvisvar á ári að meðaltali. Ef þessir tveir stærstu flokkar eru skoðaðir virðist nýgengi follicular lymphoma hafa aukist meira en DLBCL og er það í takti við þá hlutfallslegu fækkun DLBCL sem áður var rædd. Líklega greindist follicular lymphoma oftast fyrir tilviljun vegna aukinna myndrannsóknna á síðari hluta tímabilsins en líkt og fram hefur komið geta sjúklingar með þessa tegund verið einkennalausir í langan tíma. Eins og sagði í kafla 4.3.2 virðist hlutfall annarra lággráðu B-frumuæxla en follicular lymphoma einnig hafa aukist en sömuleiðis virðist algengi hágráðu B-frumuæxla, annarra en DLBCL, hafa minnkað. Ef myndrannsóknir hafa verið að sópa upp greiningum á lággráðu-æxlum hljóta þær og að góma í leiðinni einhvern hluta þeirra lággráðu-æxla sem að öðrum kosti hefðu ummyndast og greinst sem frumkomin hágráðu-æxli.

Kynjahlutfall greindra er almennt jafnara meðal sjúklinga með follicular lymphoma og marginal zone lymphoma heldur en DLBCL og voru niðurstöður þessarar rannsóknar ekki undantekning á því.⁶⁵ Eins má nefna að hlutfall kvenna sem höfðu ummynduð æxli (þ.e. í grunninn lággráðu) var hærra en karla (sjá töflu 9). Af framangreindu má sjá að aukning á nýgengi lággráðu-æxla umfram hágráðu-æxli skýrir a.m.k. að hluta hvers vegna nýgengi kvenna hækkaði umfram nýgengi karla. Þegar töflur 1 og 7

^{aa} Sjá WHO, bls. 413 og 418.

eru bornar saman sést þó að tímabilin þar sem hlutfall greindra kvenna eykst hvað mest eru ekki sömu tímabilin og þegar nýgengi follicular lymphoma jókst mest.

Eins og sagði í inngangi er DLBCL hlutfallslega algengara í vanþróuðum löndum en í iðnríkjum. Aftur á móti er follicular lymphoma hlutfallslega algengt á Vesturlöndum og er t.a.m. sérstaklega algengt í hvítu fólki í Bandaríkjunum.⁶⁶ Breytingar á hlutföllum tveggja algengustu tegundanna ganga mögulega í takt við breytingar á lifnaðarháttum Íslendinga síðustu áratuginu líkt og menn hafa talið sig sjá í Japan.⁴¹ Er þá átt við dramatískar breytingar á matarhæfi og almennt hreyfingarleysi sem skipað hafa Mörlandanum sess meðal feitustu þjóða Norðurláfu.⁶⁷

Hlutföll ummyndaðra æxla var eins og búist var við eða um 10-20%.⁶⁸ Eins og gefur að skilja var ekki hægt að telja þær ummyndanir með sem komu eða munu koma fram eftir það tímabil sem rannsóknin tók til. Einnig ber að nefna að fjöldi ummyndana er líklega vanátlaður frekar en hitt þar sem ekki var lögð áhersla á að grafast fyrir um þessa breyту utan gagnasafns meinafræðideildar Landspítalans. Niðurstöður rannsóknarinnar ættu þó að vera nokkuð nærri raunveruleikanum.

Uppruni greindra sýna tók ekki markverðum breytingum á tímabilinu. Áhugavert hefði verið að bera gögn um staðsetningar saman við stigun sjúklinga við greiningu en því miður var upplýsingum um hið síðarnefnda ekki safnað að þessu sinni.

Ísland er ekki eyland þegar kemur að nýgengi NHL. Eins og í útlöndum, hélt nýgengið á tímabilinu hátt í sögulegum samanburði. Samantekið virðist nýgengi lággráðu-æxla hafa hækkað meira en hágráðu-æxla. Auk mögulegra áhrifa lífennis- og umhverfispáttá er sennilegt að lággráðu-æxli hafi oftast greinst óforvarindis við myndrannsóknir hin síðari ár. Þetta kann að eiga hlut að máli þegar kemur að samdrætti kynjahlutfalls greindra. Þó finnst ekki óyggjandi skýring á auknu nýgengi kvenna umfram karla, sérstaklega á síðari tímabilunum, en hún á sér ekki hliðstæðu á Norðurlöndunum. Mögulega náðu konur hámarksnýgengi á síðasta tímabilinu en það háa gildi sem sást þá gæti hafa ýkst fyrir tilviljun enda er, þegar öllu er á botninn hvolft, ekki um ýkja mörg tilfelli að ræða þótt 5 ár séu tekin saman. Aðrar breytur komu ekki á óvart en veita athygliverðar upplýsingar og sýn yfir landslag eitilfrumuæxla á Íslandi.

Heimildaskrá.

1. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2017;390(10091):298-310.
2. Jón Gunnlaugur Jónasson og Laufey Tryggvadóttir. Krabbamein á Íslandi: upplýsingar úr Krabbameinsskránni fyrir tímabilið 1955-2010. Reykjavík: Krabbameinsfélagið; 2012. Eitilfrumuæxli (önnur en Hodgkins-eitilfrumuæxli); bls. 72-73.
3. Murphy K, Weaver C. Janeway's immunobiology. 9th edition. ed. New York, NY: Garland Science/Taylor & Francis Group, LLC; 2016. Chapters 10.7-10.9. xx, 904 pages p.
4. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (Eds). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th edition. Lyon, France: IARC; 2017.
5. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*. 1997;89(11):3909-18.
6. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*. 2018;50(1):74-87.
7. Martelli M, Ferreri AJ, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;87(2):146-71.
8. Jiang M, Bennani NN, Feldman AL. Lymphoma classification update: B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Expert Rev Hematol*. 2017;10(5):405-15.
9. Aggarwal A, Rafei H, Alakeel F, Finianos AN, Liu M, El-Bahesh E, Ascensao JL, Mobarek D. Outcome of Patients with Double-Expressor Lymphomas (DELs) Treated with R-CHOP or R-EPOCH. *Blood*. 2016;128(22): 5396.
10. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006;107(1):265-76.
11. Haralambieva E, Schuurin E, Rosati S, van Noesel C, Jansen P, Appel I, et al. Interphase fluorescence in situ hybridization for detection of 8q24/MYC breakpoints on routine histologic sections: validation in Burkitt lymphomas from three geographic regions. *Genes Chromosomes Cancer*. 2004;40(1):10-8.
12. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2012;380(9844):848-57.
13. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Robbins SL. Robbins basic pathology. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2013. xii, 910 p. p.434-436.
14. Freedman A. Follicular lymphoma: 2018 update on diagnosis and management. *Am J Hematol*. 2018;93(2):296-305.
15. Ferreri AJ, Ernberg I, Copie-Bergman C. Infectious agents and lymphoma development: molecular and clinical aspects. *J Intern Med*. 2009;265(4):421-38.
16. Thieblemont C, Bertoni F, Copie-Bergman C, Ferreri AJ, Ponzoni M. Chronic inflammation and extra-nodal marginal-zone lymphomas of MALT-type. *Semin Cancer Biol*. 2014;24:33-42.
17. Phan A, Veldman R, Lechowicz MJ. T-cell Lymphoma Epidemiology: the Known and Unknown. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016;11(6):492-503.
18. Falini B, Pileri S, Zinzani PL, Carbone A, Zagonel V, Wolf-Peeters C, et al. ALK+ lymphoma: clinico-pathological findings and outcome. *Blood*. 1999;93(8):2697-706.

19. Parrilla Castellar ER, Jaffe ES, Said JW, Swerdlow SH, Ketterling RP, Knudson RA, et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. *Blood*. 2014;124(9):1473-80.
20. Haverkos BM, Pan Z, Gru AA, Freud AG, Rabinovitch R, Xu-Welliver M, et al. Extranodal NK/T Cell Lymphoma, Nasal Type (ENKTL-NT): An Update on Epidemiology, Clinical Presentation, and Natural History in North American and European Cases. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016;11(6):514-27.
21. Rizvi MA, Evens AM, Tallman MS, Nelson BP, Rosen ST. T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2006;107(4):1255-64.
22. Burg G. Systemic involvement in mycosis fungoides. *Clin Dermatol*. 2015;33(5):563-71.
23. Arafah M, Zaidi SN, Kfoury HK, Al Rikabi A, Al Ghamdi K. The Histological Spectrum of Early Mycosis Fungoides: A Study of 58 Saudi Arab patients. *Oman Med J*. 2012;27(2):134-9.
24. Wong HK, Wu L, Silva S, Porcu P, Mishra A. Cutaneous T-Cell Lymphoma: Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. Í Lu Q, Richardson BC, Chang CC, ritstj. *Epigenetics and Dermatology*. Elsevier; 2015 [sótt 9. apríl 2019]. p. 520. Chapter 17. Sótt af <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800957-4.00017-5>
25. Chihara D, Nastoupil LJ, Williams JN, Lee P, Koff JL, Flowers CR. New insights into the epidemiology of non-Hodgkin lymphoma and implications for therapy. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2015;15(5):531-44.
26. Litvinov IV, Tetzlaff MT, Rahme E, Habel Y, Risser DR, Gangar P, et al. Identification of geographic clustering and regions spared by cutaneous T-cell lymphoma in Texas using 2 distinct cancer registries. *Cancer*. 2015;121(12):1993-2003.
27. Hoppe RT, Kim YH. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of mycosis fungoides. Waltham, MA: UpToDate Inc. [uppfært 27. febrúar 2019; sótt 9. apríl 2019]. Sótt af: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-mycosis-fungoides>
28. Huh J. Epidemiologic overview of malignant lymphoma. *Korean J Hematol*. 2012;47(2):92-104.
29. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
30. Nair R, Arora N, Mallath MK. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma in India. *Oncology*. 2016;91 Suppl 1:18-25.
31. Takatsuki K, Matsuoka M, Yamaguchi K. Adult T-cell leukemia in Japan. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996;13 Suppl 1:S15-9.
32. Baris D, Zahm SH. Epidemiology of lymphomas. *Curr Opin Oncol*. 2000;12(5):383-94.
33. Danckert B, Ferlay J, Engholm G, Hansen HL, Johannesen TB, Khan S, Køtlum JE, Ólafsdóttir E, Schmidt LKH, Virtanen A and Storm HH. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 8.2 (26.03.2019). Samtök norrænna krabbameinsskráa. [uppfært 26. mars 2019]. Sótt af: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/ICE/frame.asp>
34. Ekstrom-Smedby K. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma--a review. *Acta Oncol*. 2006;45(3):258-71.
35. Martelli M, Di Rocco A, Russo E, Perrone S, Foa R. Primary mediastinal lymphoma: diagnosis and treatment options. *Expert Rev Hematol*. 2015;8(2):173-86.
36. Couronné L, Bachy E, Roulland S, Nadel B, Davi F, Armand M, et al. From hepatitis C virus infection to B-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2018;29(1):92-100.

37. Fallah M, Liu X, Ji J, Forsti A, Sundquist K, Hemminki K. Autoimmune diseases associated with non-Hodgkin lymphoma: a nationwide cohort study. *Ann Oncol.* 2014;25(10):2025-30.
38. Jachiet V, Mekinian A, Carrat F, Grignano E, Retbi A, Boffa JJ, et al. Autoimmune manifestations associated with lymphoma: characteristics and outcome in a multicenter retrospective cohort study. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(6):1399-405.
39. Kempin S, Finger PT, Gale RP, Rescigno J, Rubin J, Choi W, Fisher R, Aizman A, Genis I, Malamud SC, Moslehi R. A cluster of vitreoretinal lymphoma in New York with possible link to the Chernobyl nuclear disaster. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(8):1998-2001.
40. Perry AM, Diebold J, Nathwani BN, MacLennan KA, Muller-Hermelink HK, Bast M, et al. Non-Hodgkin lymphoma in the developing world: review of 4539 cases from the International Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. *Haematologica.* 2016;101(10):1244-50.
41. Chihara D, Ito H, Matsuda T, Shibata A, Katsumi A, Nakamura S, et al. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. *Br J Haematol.* 2014;164(4):536-45.
42. Castillo JJ, Ingham RR, Reagan JL, Furman M, Dalia S, Mitri J. Obesity is associated with increased relative risk of diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis of observational studies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014;14(2):122-30.
43. Mawardi H, Cutler C, Treister N. Medical management update: Non-Hodgkin lymphoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;107(1):e19-33.
44. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res.* 1971;31(11):1860-1.
45. Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood.* 2015;125(1):22-32.
46. Junlén HR, Peterson S, Kimby E, Lockmer S, Linden O, Nilsson-Ehle H, et al. Follicular lymphoma in Sweden: nationwide improved survival in the rituximab era, particularly in elderly women: a Swedish Lymphoma Registry study. *Leukemia.* 2015;29(3):668-76.
47. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny M, Geisler CH, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2012;367(6):520-31.
48. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira S, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sezary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol.* 2010;28(31):4730-9.
49. Ellin F, Landstrom J, Jerkeman M, Relander T. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. *Blood.* 2014;124(10):1570-7.
50. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors P. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329(14):987-94.
51. Aisenberg AC. Historical review of lymphomas. *Br J Haematol.* 2000;109(3):466-76.
52. de Vos S. Historical Overview and Current State of Art in Diagnosis and Treatment of Hodgkin's and Non-Hodgkin's Lymphoma. *PET Clin.* 2006;1(3):203-17.
53. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood.* 2008;112(12):4384-99.
54. Bjarni A, Agnarsson, Krístrún Ólafsdóttir og Hallgrímur Benediktsson. Tumours in Iceland. 8. Hodgkin's Disease and non-Hodgkin's Malignant lymphomas. A Histological Classification and Epidemiological Considerations. *Acta path. microbiol. immunol. scand.* 1987;Sect. A,95:23-28.

55. Zhang Y, Sanjose SD, Bracci PM, Morton LM, Wang R, Brennan P, et al. Personal use of hair dye and the risk of certain subtypes of non-Hodgkin lymphoma. *Am J Epidemiol.* 2008;167(11):1321-31.
56. Sulem P, Gudbjartsson DF, Stacey SN, Helgason A, Rafnar T, Magnusson KP, et al. Genetic determinants of hair, eye and skin pigmentation in Europeans. *Nat Genet.* 2007;39(12):1443-52.
57. Sergentanis TN, Kanavidis P, Michelakos T, Petridou ET. Cigarette smoking and risk of lymphoma in adults: a comprehensive meta-analysis on Hodgkin and non-Hodgkin disease. *Eur J Cancer Prev.* 2013;22(2):131-50.
58. Morton LM, Hartge P, Holford TR, Holly EA, Chiu BC, Vineis P, et al. Cigarette smoking and risk of non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (interlymph). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(4):925-33.
59. Lu Y, Wang SS, Reynolds P, Chang ET, Ma H, Sullivan-Halley J, et al. Cigarette smoking, passive smoking, and non-Hodgkin lymphoma risk: evidence from the California Teachers Study. *Am J Epidemiol.* 2011;174(5):563-73.
60. Taborelli M, Montella M, Libra M, Tedeschi R, Crispo A, Grimaldi M, et al. The dose-response relationship between tobacco smoking and the risk of lymphomas: a case-control study. *BMC Cancer.* 2017;17(1):421.
61. Goldstein BD. Benzene as a cause of lymphoproliferative disorders. *Chem Biol Interact.* 2010;184(1-2):147-50.
62. Nikulás Sigfússon, Gunnar Sigurðsson, Helgi Sigvaldason og Vilmundur Guðnason. Breytingar á reykingavenjum miðaldra og eldri Íslendinga síðastliðin þrjátíu ár og ástæður þeirra. *Læknablaðið.* 2003;89(6):489-98.
63. Matthiessen J, Andersen LF, Barbieri HE, Borodulin K, Knudsen VK, Kørup K, Thorgeirsdottir H, Trolle E and Fagt S. The Nordic Monitoring System 2011–2014. Status and development of diet, physical activity, smoking, alcohol and overweight. Kaupmannahöfn: Norræna ráðherranefndin; 2017. 8. Smoking. 229 pages. TemaNord 2016:561.
64. Flowers, C. R., Link, B. K., Nastoupil, L. J., McDonnell, T. J., Kahl, B. S., Vij, K. R., Casulo, C., Friedberg, J. W., Burack, R., Lossos, I. S., Thompson, C. A., Yost, K. J., Vega, F., Syrbu, S., Martin, P., Leonard, J. P., Inghirami, G., Bernal-Mizrachi, L., Mann, K. P., Allmer, C., Lunde, J., Maurer, M. J., Slager, S. L., Habermann, T. M., Jaye, D. L., Feldman, A. L., & Cerhan, J. R. The Lymphoma Epidemiology of Outcomes (LEO) Cohort Study Reflects the Demographics and Subtypes of Patients Diagnosed with Non-Hodgkin Lymphoma in the United States. *Blood.* 2018;132(Suppl 1): 1702.
65. van den Brand M, van Krieken JH. Recognizing nodal marginal zone lymphoma: recent advances and pitfalls. A systematic review. *Haematologica.* 2013;98(7):1003-13.
66. Li Y, Wang Y, Wang Z, Yi D, Ma S. Racial differences in three major NHL subtypes: descriptive epidemiology. *Cancer Epidemiol.* 2015;39(1):8-13.
67. Matthiessen J, Andersen LF, Barbieri HE, Borodulin K, Knudsen VK, Kørup K, Thorgeirsdottir H, Trolle E and Fagt S. The Nordic Monitoring System 2011–2014. Status and development of diet, physical activity, smoking, alcohol and overweight. Kaupmannahöfn: Norræna ráðherranefndin; 2017. 7. Owerweight and obesity. 229 pages. TemaNord 2016:561.
68. Lossos IS, Gascoyne RD. Transformation of follicular lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2011;24(2):147-63.