

SIRKKU JYRKKIÖ

dosentti, syöpätautien erikoislääkäri, osastonylilääkäri, toimialuejohtaja
TYKS Toimialue 6 Operatiivinen ja syöpätaudit

MARJA-LIISA KARJALAINEN-LINDSBERG

dosentti, patologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri
HUS, patologian laboratorio

NEA MALILA

Suomen Syöpärekisterin johtaja
professori, Tampereen yliopisto, terveystieteen laitos

SIRPA LEPPÄ

professori, osastonylilääkäri
Helsingin yliopisto, HYKS Syöpäkeskus

Lymfoomien luokitus tarkentuu

- Lymfoomien alatyypin yleisyystiedot ovat nyt saatavilla Suomen syöpärekisterin verkkosivuilla.
- Lymfoomat yleistyvät, mutta kuolleisuus non-Hodgkin-lymfoomiin on laskussa.
- Lymfoomat jaetaan nykyään B- ja T-solulymfoomiin, kun aiemmin jako tehtiin vain Hodgkinin ja non-Hodgkin-lymfoomiin.
- Laadukas ja kattava rekisteritieto on tärkeää harvinaissairauksien hoidon kehittämisen pohjaksi.

Imukudossyövät eli lymfoomat saavat alkunsa ihmisen puolustusjärjestelmän solujen pahanlaatuisista muutoksista. Puolustussolut jakaantuvat B-lymfosyytteihin, T-lymfosyytteihin ja NK-soluihin eli luonnollisiin tappajisoluihin. NK-solut kypsyvät samoista kantasoluista kuin muutkin lymfosyytit ja T-lymfosyytit aktivoivat niiden toimintaa. B-lymfosyytit kypsyvät ensin luuytimessä ja jatkavat kypsymistä imusolmukkeissa. T-lymfosyytit kypsyvät kateenkorvassa eli tyymuksessa.

Lymfosyyttejä on kaikkialla elimistössä. Erityisesti niitä on imusolmukkeissa ja imuteissä, ja ne hakeutuvat aktiivisesti tulehdusalueille. Lymfosyyttien tehtävänä on tuottaa vasta-aineita tai poistaa taudinaiheuttajia muilla immunologisilla mekanismeilla. Osa lymfosyyteistä kypsyy muistisolueiksi, joiden toimintaa osataan hyödyntää esimerkiksi rokottamalla ihmisiä.

mien alatyypin yleisyydessä on huomattavia eroja maanosittain. Non-Hodgkin-lymfoomat yleistyvät kaikissa Pohjoismaissa (kuvio 1) (1). Uusien hoitojen ansiosta kuolleisuus non-Hodgkin-lymfoomiin on kääntynyt laskuun 2000-luvun alussa (kuvio 1) (1,3). Yleisyyden erot selittyvät osittain sillä, että lymfoomille altistavia infektioita esiintyy vaihtelevasti eri puolilla maailmaa. Myös diagnostiikan ja rekisteröinnin puutteellisuudet voivat vaikuttaa lukuihin.

Suomessa yleisin non-Hodgkin-lymfooman alatyypin diffuusi suurisolulinen B-solulymfooma ja toiseksi yleisin on follikulaarinen lymfooma (taulukko 1). Krooninen lymfaattinen leukemia on myös yleinen non-Hodgkin-lymfooman alatyypin. Tautia kutsutaan leukemiaksi, koska se esiintyy runsaana luuytimessä ja veressä. Tässä kirjoituksessa rajoitetaan tarkastelemaan lymfoomien epidemiologiaa ja muista hematologisista maligniteeteista ilmoitetaan vain sairastuneiden määrät (taulukko 1).

Noin joka kymmenes lymfooma on tyypiltään Hodgkinin lymfooma, ja sen esiintymishuiput ovat nuorella aikuisiällä ja toisaalta yli 60 vuoden ikäisillä. Sairaus on miehillä hieman yleisempi kuin naisilla. Hodgkinin lymfooman ilmaantuvuus on pysynyt tasaisena viime vuosien aikana (kuvio 2). Ilmaantuvuus näyttää pienentyneen 1960-luvun jälkeen. Ilmiö johtuu todennäköisesti diagnostiikan tarkentumisesta; toisin sanoen 1960-luvulla Hodgkinin lymfoomaksi luokiteltu tauti on myöhemmin tulkittu joksikin muuksi lymfoomaksi.

Hodgkinin lymfooma on hyväennusteinen sairaus, sillä kuolleisuus tautiin on nykyhoitojen aikana vain noin 10 %. Non-Hodgkin-lymfoomien ennusteissa on eroja eri maissa. Hoitotulokset Pohjoismaissa ovat kansainvälisen vertailun kärkisijoilla (4).

Lymfoomille altistavia infektioita esiintyy vaihtelevasti eri puolilla maailmaa.

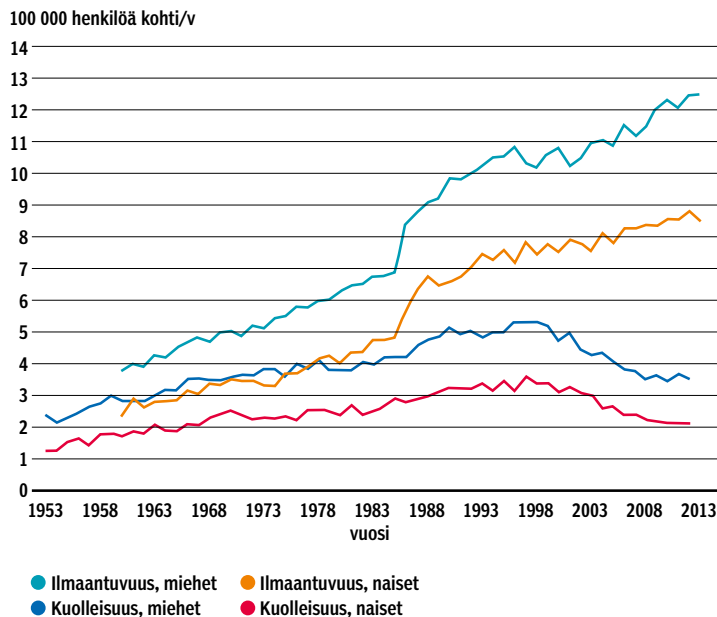
Perinteisesti lymfoomat on jaettu histologisten löydösten perusteella kahteen päätyyppiin, Hodgkinin lymfoomiin ja non-Hodgkin-lymfoomiin. Uudessa luokituksessa lymfoomat jaetaan B-solulymfoomiin ja T-solulymfoomiin pahanlaatuisen solun alkuperän mukaan.

Lymfoomien yleisyys vaihtelee suuresti eri maanosissa. Pohjois-Amerikassa ikävakiointu ilmaantuvuus on 13,7/100 000, Itä-Aasiassa 2,7/100 000. Suomessa se on miehillä 13,5/100 000 ja naisilla 9,6 (2). Myös lymfoo-



KUVIO 1.

Non-Hodgkin-lymfoomien ilmaantuvuus ja kuolleisuus niihin Pohjoismaissa.



Lymfoomien alatyypit ja syyt

B-solulymfoomat ovat yleisempiä tauteja kuin T-solulymfoomat (taulukko 1). Nykyluokituksessa lymfoomien alatyyppejä tunnustetaan yli 70, ja jo nyt tiedetään, että esimerkiksi diffuusi suurisoluinen B-solulymfoomasta tulisi erottaa useampia alatyyppejä, joissa sekä kliininen kulku että solubiologia ovat erilaisia (5). Lymfoomien alatyypin yleisyystietoja Suomessa on esitetty kuviossa 3. Tässä artikkelissa käsitellään vain B- ja T-solulymfoomien epidemiologiaa.

Lymfoomien histologinen, molekylaarinen ja kliininen monimuotoisuus tekee luokittelusta haastavaa. Rajanveto tiettyjen lymfaattisten maligniteettien välillä voi olla vaikeaa, ja tulkinta saattaa olla liiankin riippuvainen patologin kokemuksesta. Joskus tilanne on niin tulkinnanvarainen, että puhutaan ”harmaan alueen” lymfoomista. Esimerkiksi anaplastinen lymfooma ja Hodgkinin lymfooma ovat histologisesti lähellä toisiaan. Näiden tautien hoitosuosituksia kuitenkin poikkeavat toisistaan merkittävästi. Nykyluokitusta on työstetty 20 vuoden ajan

TAULUKKO 1.

Uusien lymfoomatapauksien määrät Suomessa Syöpärekisterin mukaan (miehet ja naiset yhdessä). Lymfoomien alatyypit Hemacare-luokituksen mukaan.

Pääryhmä	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Hodgkinin lymfooma	126	148	151	153	125	156	152	169
B-soluinen KLL/pienilymfosyyttinen lymfooma	296	275	306	289	287	363	358	366
Pahanlaatuiset immunoproliferatiiviset taudit	44	47	28	30	38	36	29	30
Manttelisolulymfooma	68	62	77	87	80	83	91	88
Folikulaarinen lymfooma	196	213	247	259	254	268	219	228
Diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma	446	496	524	511	515	541	519	618
Burkittin lymfooma/leukemia	22	12	13	15	8	10	12	15
Marginaalivyöhykkeen lymfooma	52	57	69	60	63	62	71	86
Ihon kypsät T-solukasvaimet	35	46	31	37	37	35	52	38
Kypsät T- ja NK-solukasvaimet	83	77	106	76	74	91	89	83
B-soluesiastekasvain	67	78	88	72	62	67	79	95
Myelooma ja muut plasmalutaudit	310	316	367	384	344	389	408	418
Muut kypsät B-solukasvaimet	14	17	22	19	16	24	22	38
Akuutti myeloinen leukemia	172	168	198	170	168	151	205	224
Myeloproliferatiiviset kasvaimet	165	167	240	199	263	287	306	404
Myelodysplastiset oireyhtymät	120	128	100	109	125	151	133	133
Myelodysplastiset/myeloproliferatiiviset sairaudet	14	25	11	18	18	9	20	20
Histosyytti- ja dendriittisolukasvaimet	*	*	9	10	7	18	8	14
Määrittelemätön/sekamuotoinen veri- tai imukudoksen tauti	135	109	91	76	95	133	140	134

* liian vähän tapauksia näytettäväksi

KIRJALLISUUTTA

- 1 Nordcan database <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/FI/>
- 2 IARC CancerBase, globocan.iarc.fr
- 3 Sant M, Minicozzi P, Mournier M ym. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EURO CARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15:931–42.
- 4 De Angelis R, Minicozzi P, Sant M ym. Survival variations by country and age for lymphoid and myeloid malignancies in Europe 2000–2007: Results of EURO CARE-5 population study-based study. *Eur J Cancer*, verkossa ensin 6.9.2015, pii: S0959-8049(15)00778-9, doi: 10.1016/j.ejca.2015.08.003
- 5 Swerdlow S, Campo E, Harris N ym. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4. painos. WHO 2008.

(5,6), ja kun uutta tietoa lymfoomien perimän profiilista ja patogeenisista kertyy, tarkentuu alatyypin määrittely ja samalla avautuu myös uusia mahdollisia hoitokohteita (7,8).

Non-Hodgkin-lymfoomien yleistymisen syitä tunnetaan huonosti. Diagnostiikan tarkentuminen selittää osan yleisyyden muutoksista 1960–1990-luvuilla. Monet lymfoomien alatyypit ovat miehillä yleisempiä kuin naisilla, kuten manttelisolulymfooma ja Burkittin lymfooma (9,10). Primaarinen mediastinaalinen B-solulymfooma on tyypillisemmin naisten sairaus. Vain pienellä osalla lymfoomapotilaista voidaan todeta taudille altistavia perintötekijöitä (11).

Immuunijärjestelmän toiminnan puutokset altistavat lymfoomille. Esimerkiksi HIV-infektio altistaa lymfoomaan sairastumiselle. Myös immunosuppressiivinen lääkitys on elinsiirtojen yleistymisen myötä yhä useammin lymfoom-

man taustatekijänä. Sydän-keuhkosiirteen saaneilla riski sairastua lymfoomaan on erittäin suuri (riskikerroin 235) (12). Munuaisensiirron jälkeen riski sairastua lymfoomaan on pienempi mutta merkittävä (riskikerroin 11). Lymfoomaa esiintyy myös syövän hoidon aiheuttamana sekundaarisyöpänä.

Krooninen immuunijärjestelmän stimulaatio ja regulatoristen T-solujen toiminnan häiriö selittävät alttiutta sairastua lymfoomaan (13). Sjögrenin oireyhtymä, SLE ja reuma lisäävät sairastumisriskiä merkittävästi (riskikerroimet 18,8, 7,4 ja 3,9). Myös eräät infektiosairaudet altistavat lymfoomaan sairastumiselle (taulukko 2) (14).

Rekisteritietoa tarvitaan

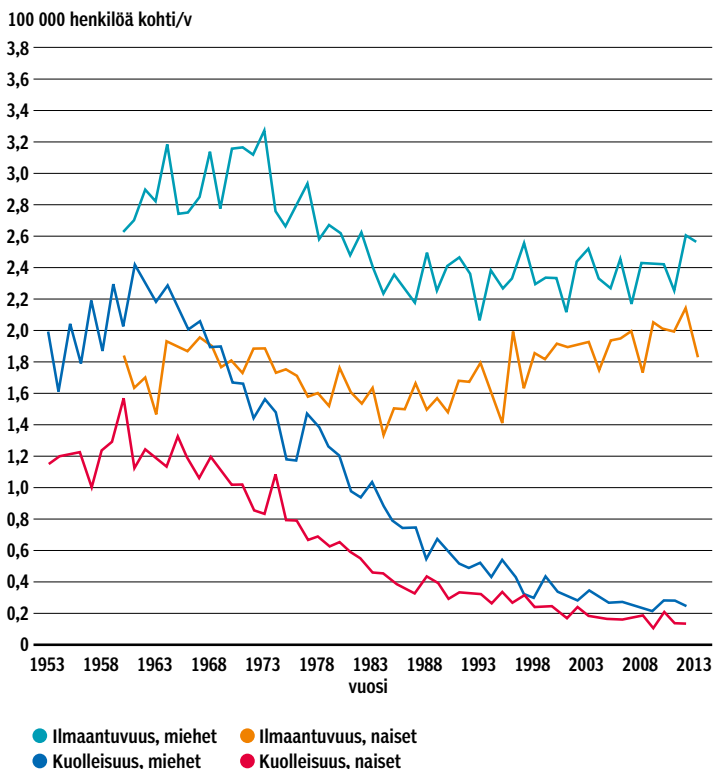
Lymfoomien luokitus on viime vuosien aikana tarkentunut. Eri alatyypin taudinkuva, taudinkulku ja hoidot poikkeavat toisistaan merkittävästi. Syöpärekisterit keräävät lymfoomien ilmaantuvuus- ja kuolleisuustietoja nykyisin joko kliinisten diagnoosien perusteella (ICD-10-luokituksessa jako Hodgkinin lymfoomaan ja non-Hodgkin lymfoomiin) tai rekisterien tarpeisiin suunnitellun Diseases of oncology -luokituksen (ICDO-3) avulla (15). Suomen Syöpärekisteri otti ICDO-3-luokituksen käyttöön vuoden 2008 aikana ja myös 2007 tapaukset on kooditettu sen mukaan (16).

Lymfoomien hoidon kehittämisen ja hoitotulosten seurannan takia laadukkaan rekisteritiedon kerääminen on välttämätöntä. Tanskassa on kerätty jo pitkään lymfoomarekisteriin tietoja lymfoomien alatyypin yleisyydestä, annetuista hoidoista ja hoitotuloksista kansallisella tasolla (17). Ruotsissa on perustettu alueellisia lymfoomarekistereitä (18).

Lymfoomien luokittelua mutkistaa WHO:n asteikon muuntuminen ja kehittyminen, mutta myös se, että morfologinen luokitus ei ole yhteensopiva ICD-10-luokituksen kanssa (taulukko 1). Esimerkiksi pieni lymfosyyttinen lymfooma on pääasiassa imusolmukkeissa esiintyvä lymfooma (ICD-10 C83.00) tai sitten sama tautisolu voi aiheuttaa pääasiassa veressä ja luytimessä ilmentyvän leukeemisen taudin, jolloin sitä kutsutaan krooniseksi lymfosyyttileukeemiaksi (ICD-10 C90.0), vaikka maligni B-solu on morfologisesti luokituksestaan sama. Hemacare-luokituksessa nämä luokitellaan samaan tautiryhmään kuuluviksi (16). Osa harvinaisista

KUVIO 2.

Hodgkinin lymfooman yleisyys ja kuolleisuus siihen Pohjoismaissa.



- 6 Harris N, Jaffe E, Stein H ym. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the international lymphoma study group. *Blood* 1994;84:1361–92.
- 7 Kataoka K, Nagata Y, Kitanaka A ym. Integrated molecular analysis of adult T cell leukemia/lymphoma. *Nat Genet* 2015;47:1304–15.
- 8 Kretzmer H, Bernhart S, Wang W ym. DNA methylome analysis in Burkitt and follicular lymphoma identifies differentially methylated regions linked to somatic mutation and transcriptional control. *Nat Genet* 2015;47:1316–25.
- 9 Al-Hamadani, Habermann T, Cerhan J ym. Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011. *Am J Hematol* 2015;90:790–5.
- 10 Smith A, Crouch S, Lax S ym. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004–2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2015;112:1575–84.
- 11 Cerhan J, Slager S. Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. *Blood* 2015;126:2265–73.
- 12 Opelz G, Döhler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2004;4:222–30.

TAULUKKO 2.

Lymfoomaan sairastumiselle altistavia infektiosairauksia (13).

Infektion aiheuttaja	Lymfooman alatyypit
Epstein-Barrin virus (EBV)	Burkittin lymfooma, NK/T-solulymfooma, elinsiirron jälkeinen lymfoproliferatiivinen sairaus Hodgkinin lymfooma
Human T-cell lymphotropic virus (HTLV-1)	T-solulinjan leukemia tai lymfooma
Human herpes virus-8 (HHV-8)	Diffuusi suurisoluiainen B-solulymfooma
Hepatiitti C -virus (HCV)	Diffuusi suurisoluiainen B-solulymfooma Marginaalivöhykkeen lymfooma
Hepatiitti B -virus (HBV)	Diffuusi suurisoluiainen B-solulymfooma
Helicobacter pylori	Marginaalivöhykkeen lymfooma mahalaukussa
Borrelia burgdorferi	Marginaalivöhykkeen lymfooma

lymfoomien alatyypeistä puuttuu kokonaan ICD-10-luokituksesta, kuten hepatospleeninen T-solulymfooma, enteropatiaan assosioitunut T-solulymfooma ja subkutaaninen pannikuliittityyppi T-solulymfooma.

Veren ja luuytimen näytteistä osa tutkitaan vain hematologian laboratorioissa ja kliinikko tekee diagnoosin laboratorioissa tehtyjen havaintojen ja kliinisen kuvan perusteella. Tällöin tieto uudesta pahanlaatuisesta diagnoosista ei siirry syöpärekisteriin patologian tietojen mukana. Yhteistyö syöpärekisterin ja hematologisten

laboratorioiden välillä on käynnistetty, ja tavoitteena on, että tulevaisuudessa syöpärekisterissä on ajantasainen tieto kaikista hematologisista maligniteeteista, mukaan lukien luuytimen myeloproliferatiivisiin tauteihin sairastuneet potilaat (19).

Lymfoomien rekisteritiedot Suomessa

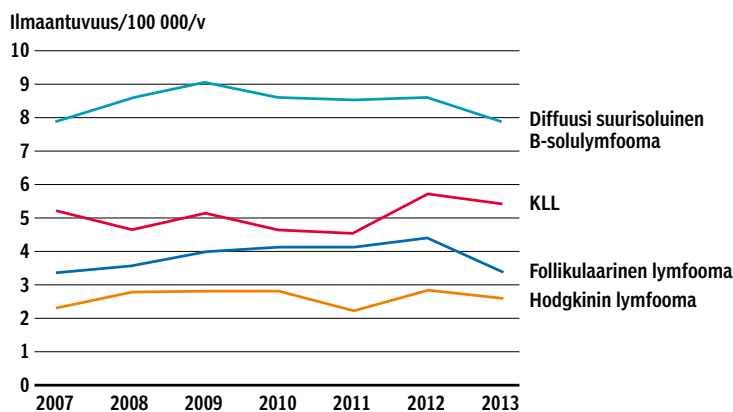
Suomen lymfoomaryhmä on yhteistyössä Suomen Syöpärekisterin kanssa käynnistänyt kehityshankkeen lymfoomien alatyypin rekisteritiedon keräämisestä (taulukko 1). Vuodesta 2015 alkaen lymfoomien tärkeimpien alatyypin yleisyystiedot on julkaistu Suomen Syöpärekisterin nettisivuilla ja ne ovat julkisesti saatavilla erityisvastuualueittain.

Tavoitteena on parantaa rekisterissä olevan tiedon kattavuutta ja laatua parantamalla yhteistyötä hematologisten laboratorioiden kanssa. Lisäksi Suomessa tarvitaan tietoa siitä, mitä hoitoja potilaat saavat ja minkälaiset hoitotulokset ovat. Sähköisen sairauskertomuksen keskeiset tiedot sairaudesta, hoidosta ja hoitotuloksesta pitää kirjata rakenteellisesti ja valtakunnallisesti yhteneväisesti niin, että tiedot ovat kerättävissä rekistereihin ilman erillistä kirjausta. Kansallinen terveystiedon arkisto olisi luonteva tapa rakenteellisen ja yhtenevästi kootun tiedon siirtämiseen kansallisiin rekistereihin tutkimus- ja tilastokäyttöä varten.

Lymfoomat ovat harvinaisia sairauksia, joten yksittäisen sairaalan tai jopa erityisvastuualueen laaturekisteri on liian pieni kuvaamaan hoidon tuloksia ja tuottamaan tietoa, jonka pohjalta lymfoomien hoitoa voidaan kehittää. Hyvät laa-

KUVIO 3.

Lymfoomien alatyypin yleisyys (ilmaantuvuus 100 000:ta henkilöä kohti vuodessa) Suomessa vuosina 2007–13.



Diagnostiikan tarkentuminen selittää osan yleisyyden muutoksista.

- 13 Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Int Med* 2005;165:2337–44.
- 14 Skrabek P, Turner D, Seftel M. Epidemiology of non-Hodgkin lymphoma. *Transfusion and apheresis science* 2013;49:133–8.
- 15 Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, Whelan S, toim. *International Classification of Diseases of Oncology*, 3. painos. WHO 2013.
- 16 Gavin A, Rous B, Marcos-Gragera R ym. Towards optimal clinical and epidemiological registration of haematological malignancies: Guidelines for recording progressions, transformations and multiple diagnoses. *Eur J Cancer* 2015;51:1109–22.
- 17 www.lymphoma.dk
- 18 www.swedishlymphoma.com
- 19 Leinonen M, Rantanen M, Pitkaniemi J, Malila N. Coverage and accuracy of myeloproliferative and myelodysplastic neoplasms in the Finnish cancer registry. *Acta Oncol* 2016;55:782–6.
- 20 Hakama M, Malila N, Dillner J. Randomised health services studies. *Int J Cancer* 2012;131:2898–902.

turekisterit tuottavat arvokasta tietoa sellaisista näkökulmista, joita voi olla vaikea tutkia satunnaistetussa prospektiivisessä asetelmassa (20). Toisaalta laaturekisteritiedon pohjalta voidaan testata hypoteeseja, joiden perusteella rakennetaan perusteltuja prospektiivisiä hoitotutkimuksia. Rakenteellinen sairauskertomustieto auttaa myös keräämään kliinisen tiedon varastoa biopankkitutkimuksen tueksi.

Lopuksi

Lymfoomien yleisyystiedot vuodesta 2007 lähtien ovat nyt saatavilla Suomen Syöpärekisterin sivuilla. Luokitusten erilaiset kriteerit tekevät rekisteröintityöstä haasteellista. Sairauskertomuksiin kirjattavaa rakenteellista tietoa tulee kehittää järjestelmällisesti niin, että tulevaisuudessa olisi mahdollista yhdistää syöpärekisterin

tiedot hoitotietoihin hyvän tutkimustiedon luomiseksi. Valtakunnallisesti yhteneväisen syöpäsairauksien laaturekisteritiedon tuottamisen turvaamiseksi tarvittaisiin kansallisen syöpäkeskuksen koordinaatiotyötä. Lymfoomat ovat harvinaissairauksia, joiden hoidon kehittämisen pohjaksi tarvitaan vankkaa tietoa väestötason hoitotuloksista. ●

SIDONNAISUUDET

Sirkku Jyrkkiö: Luentopalkkiot (Amgen, Eli Lilly, Roche), matka-, majoitus- tai kokouskulut (maksettu laitokselle) (Amgen, Janssen, Roche, Takeda).
Marja-Liisa Karjalainen-Lindsberg: Luentopalkkiot (Roche, Takeda), matka-, majoitus- tai kokouskulut (Roche, Takeda).
Nea Malila: Ei sidonnaisuuksia.
Sirpa Leppä: Konsultointipalkkiot (CTI Life Sciences, Gilead, Janssen, Roche, Takeda), luentopalkkiot (Janssen, Mundipharma, Roche), matka-, majoitus- tai kokouskulut (Merck, Mundipharma, Roche, Takeda).

English summary | www.laakarilehti.fi | in english
Registration of lymphomas in Finland

**SIRKKU JYRKKIÖ,
MARJA-LIISA KARJALAINEN-
LINDSBERG,
NEA MALILA,
SIRPA LEPPÄ**

SIRKKU JYRKKIÖ
M.D., Docent, Head of Department
Department of Oncology, Turku
University Hospital
E-mail: sirkku.jyrkkio@tyks.fi

Registration of lymphomas in Finland

Although the incidence of lymphomas is increasing, mortality has been decreasing during the last decade. Difficulties arise for cancer registries in the registration of multiple haematological malignancies, which may transform or progress during the course of the disease. A better understanding of the natural history of lymphomas, together with the advances in understanding the molecular basis of these diseases, has improved lymphoma classification. The International Classification of Diseases in Oncology and the Hemacare manual provide coding systems for lymphomas. The incidence of haematological malignancies in Finland in 2007 based on the Hemacare classification is now available on the Finnish cancer registry website. High standard registry based information is essential for the development of new treatment strategies for rare diseases.