

Ökar flamskyddsmedel risken för non-Hodgkin-lymfom?

Halterna av polybromerade difenyletrar ökar i miljön

Halter av flamskyddsmedlet 2,2',4,4'-tetrabromerad difenyleter (tetra-BDE) undersöktes i fettvävnad hos 19 patienter med non-Hodgkin-lymfom, 23 patienter med malignt melanom och 27 kontrollpersoner fria från cancer. Både män och kvinnor ingick i studien. Ökad risk sågs för non-Hodgkin-lymfom, medan halten tetra-BDE hos patienter med malignt melanom var jämförbar med den hos kontrollerna. För chaufförer sågs högre medelkoncentration av tetra-BDE än medelkoncentrationen hos samtliga kontrollpersoner. Arbete vid bildskärm syntes ej öka halten av tetra-BDE i fettvävnad.

Resultaten bygger på relativt få individer och får betraktas som hypotesgenererande.

Polybromerade difenyletrar (PBDE) har framför allt sedan mitten av 1970-talet använts som flamskyddsmedel både i Sverige och internationellt i bl a plaster, färger, textilier, isoleringsmaterial, kablar, elskåp och golvbeläggningar [1]. Även elektronisk apparatur som miniräknare, telefoner, plasthöljen till datorer och kretskort innehåller PBDE [1]. Den globala produktionen av

PBDE uppskattades 1990 till 40 000 ton [2]; numera ligger den omkring 150 000 ton [3].

De vanligaste varianterna av PBDE utgörs av tetra-, penta- och hexa-BDE. Deca-PBDE är en kommersiellt viktig produkt, som tillverkats sedan slutet av 1970-talet [4].

Få studier finns

Toxikologiska effekter och spridningsmönster är dåligt kända för PBDE, eftersom få studier finns inom området [4]. Dagens situation med PBDE kan jämföras med polyklorerade bifenylter (PCB) för några decennier sedan, då för ett flertal arter kritiska nivåer av PCB fanns i miljön [2]. PBDE är, liksom PCB, halogenerade aromatiska föreningar, och denna strukturella likhet stärker misstanken om att dessa kemikalier kan ha likartade toxikologiska effekter [4].

Halterna av PBDE ökar i den svenska miljön, främst tetra-, penta- och hexa-BDE. 2,2',4,4'-tetraklorerad bromdifenyleter är den variant som förekommer i de högsta halterna i människans fettvävnad. Fettlösligheten och stabiliteten gör att dessa bromföreningar finns i biota, det ekologiska systemet. Redan 1981 påvisades PBDE i fisk från den svenska västkusten [5]. Sedan dess har halter rapporterats bland annat i säl [6], musslor [7] och älg [8] samt hos människa [9-11].

Syftet med denna studie var att

Författare

LENNART HARDELL
docent, överläkare, onkologiska kliniken, Regionsjukhuset, Örebro

GUNILLA LINDSTRÖM
docent, fil dr

BERT VAN BAVEL
fil dr

HÅKAN WINGFORS
fil kand

ERIKA SUNDELIN
fil kand; samtliga vid institutionen för miljö kemi, Umeå universitet

GÖRAN LILJEGREN
med dr, överläkare, kirurgiska kliniken, Regionsjukhuset, Örebro

PÄR LINDHOLM
statistiker, onkologiska kliniken, Regionsjukhuset, Örebro.

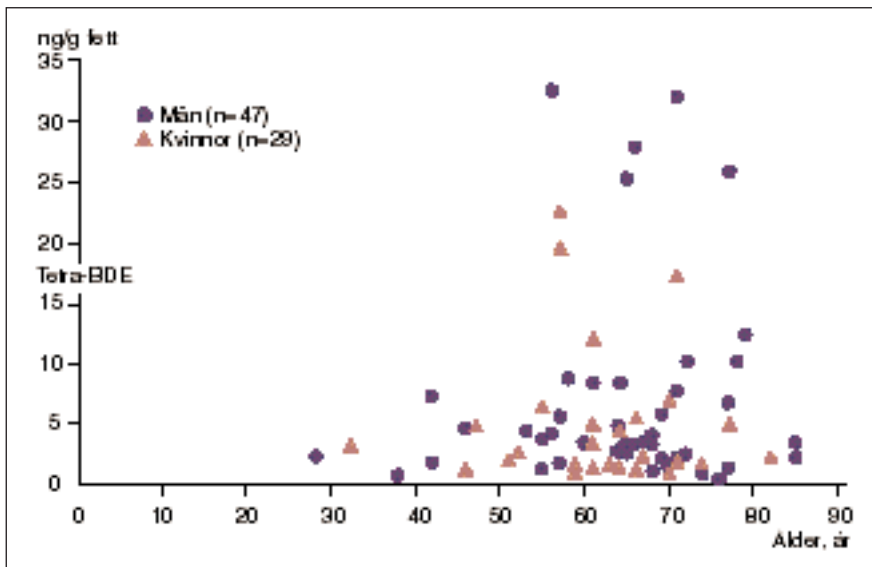
inom ramen för pågående studier av halter av organiska klorföreningar hos cancerpatienter och kirurgiska kontroller även studera koncentrationer av tetra-BDE.

Material och metod

Fall: Patienter med ny diagnos av non-Hodgkin-lymfom eller malignt melanom erbjöds att delta i studien, som godkänts av etisk kommitté. Som inklusionskriterium gällde att ingen onkologisk behandling skulle ha givits,

Tabell I. Halter av 2,2',4,4'-tetrabromerad difenyleter (tetra-BDE) i fettvävnad hos patienter med non-Hodgkin-lymfom, malignt melanom, annan cancer, cancer in situ och kirurgiska kontroller utan malignitet. Koncentrationen mäts i ng/g fettvävnad.

Diagnos	Ålder		Tetra-BDE		
	Medel	Spridning	Medel	Median	Spridning
Non-Hodgkin-lymfom (n = 19)	63	42-77	13,0	5,3	1,0-98,2
män (n = 12)	63	42-77	16,0	6,9	1,1-98,2
kvinnor (n = 7)	64	57-70	7,8	3,3	1,0-22,3
Malignt melanom (n = 23)	62	28-85	4,8	1,9	0,6-32,4
män (n = 15)	63	28-85	6,7	2,6	0,6-32,4
kvinnor (n = 8)	62	46-82	1,5	1,3	1,1-2,4
Annan malignitet (n = 4)	70	64-77	7,1	4,6	2,2-17,2
Cancer in situ, basaliom (n = 4)	64	61-66	5,1	4,4	3,1-8,2
Kontroller (n = 27)	64	38-79	5,1	3,2	0,6-27,5
män (n = 17)	66	38-79	5,8	3,9	0,6-27,5
kvinnor (n = 10)	63	47-74	3,8	2,0	0,7-11,8



Figur 1. Halter av 2,2',4,4'-tetrabromerad difenyleter (tetra-BDE) i förhållande till ålder för de analyserade individerna. Män och kvinnor visas separat. En person (non-Hodgkin-lymfom) med extremvärde (98,2 ng/g fett) visas ej.

av främmande halogenerade ämnen i human vävnad [12].

Statistisk analys: Logistisk regression användes (SAS/STAT) för att estimerade oddskvot och 95-procentigt konfidensintervall. Justering gjordes för kön och ålder.

Resultat

I Tabell I anges ålder och halter av 2,2',4,4'-tetra-BDE för de olika undersökningsgrupperna. Åldersfördelningen var likartad i undersökningsgrupperna.

Halten av 2,2',4,4'-tetra-BDE var högre hos männen än hos kvinnorna oavsett grupptillhörighet. De högsta halterna av tetra-BDE sågs hos patienter med non-Hodgkin-lymfom. Patienterna med malignt melanom skilde sig ej från kontrollerna.

Fallen med annan cancer, basaliom eller cancer in situ var för få för att medge några slutsatser.

I Tabell II redovisas risken för non-Hodgkin-lymfom efter indelning av kontrollerna i tre lika stora grupper. Den största risken sågs i gruppen med den högsta koncentrationen av 2,2',4,4'-tetra-BDE.

Halten av tetra-BDE korrelerade ej med ålder ($r = -0,05$) (Figur 1). Analys gjordes även för män och kvinnor sepa-

rat, med likartat resultat. Ej heller indelning i fall- eller kontrolltillhörighet gav korrelation mellan tetra-BDE och ålder.

Analys efter yrkestillhörighet

En manlig patient med non-Hodgkin-lymfom uppvisade ett extremvärde av tetra-BDE om 98,2 ng/g fett. Han hade arbetat med fasadputsning och husrenovering 1965–1968, vid packningsavdelning i mejeri 1970–1975, med svarvning i träskofabrik 1981–1986 och med motorsåg som skogsarbetare 1987–1995.

Som skogsarbetare använde han speciella skyddskläder som tillhandahölls av arbetsgivaren.

Det näst högsta värdet av tetra-BDE – 32,4 ng/g fett – påvisades hos en manlig patient med malignt melanom. Han hade arbetat som skomodellör 1955–1980 och därefter fram till 1996 varit designer, ett arbete som medförde arbete med textilier och konstläder bl a för bilindustrin.

Under åren 1984–1987 förekom bilkörning för försäljning, ca 9 000 mil årligen.

Därutöver hade fyra personer arbetat som chaufför. Deras medelvärde av tetra-BDE var 20,9; medianvärde 24,0 ng/g fett; spridning 3,9–31,9 ng/g fett. Dock hade personen med det lägsta värdet inte arbetat som chaufför sedan 1980.

Som jämförelse kan nämnas att om fyra jordbrukare i studien hade medelvärde för tetra-BDE 3,1; medianvärde 2,8 ng/g fett; spridning 2,1–4,6 ng/g fett.

I studien rapporterade sammanlagt åtta personer att de vid något tillfälle hade arbetat vid bildskärm. Deras medelvärde för tetra-BDE var 6,1; medianvärde 2,0 ng/g fett; spridning 1,1–27,5 ng/g fett.

För en patient med non-Hodgkin-lymfom som arbetat som smältare i stålverk uppmättes koncentrationen till 8,3 ng/g fett.

Indelning av fallen med non-Hodgkin-lymfom gjordes efter sjukdomsstadium. Någon klar relation till halter av tetra-BDE kunde ej ses. Resultaten

dvs varken cytostatika eller strålbehandling. Patienterna rekryterades under tidsperioden 1995–1997. Om patienten samtyckte togs i lokalbedövning ca 10 g fettvävnad subkutant i bukväggen.

Kontroller: Via kirurgiska kliniken rekryterades kontroller som inkom för operation av godartad åkomma, t ex galla eller bråck. Efter informerat samtycke togs i samband med operation ca 10 g fettvävnad från bukväggen. Likartad köns- och åldersfördelning eftersträvades för fall och kontroller.

Via patologiska kliniken undersöktes om kontrollerna hade en tidigare cancerdiagnos. Fyra kontroller påvisades ha invasiv cancer; dessa särredovisas.

Tre kontroller med cancer in situ och en kontroll med basaliom särredovisas också.

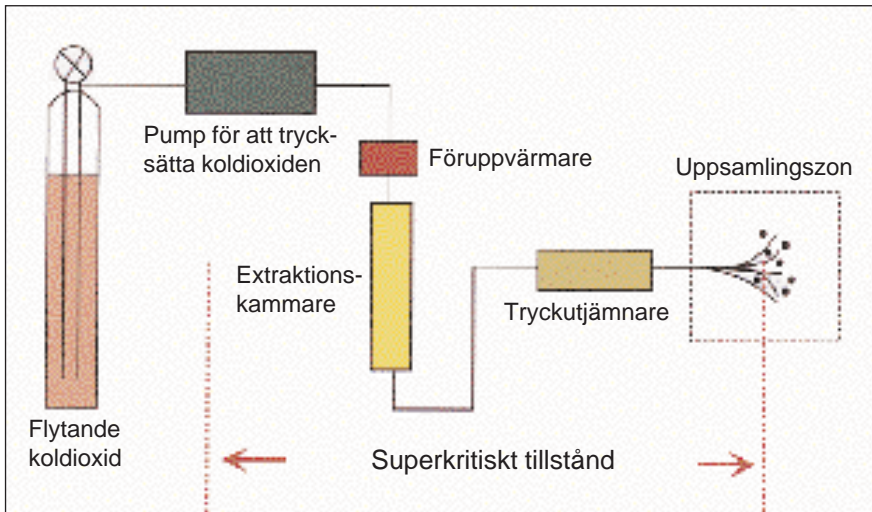
Samtliga fall och kontroller fick besvara ett frågeformulär med uppgifter om bl a tidigare arbeten, olika exponeringar och rökvanor.

Kemisk analys: Proverna kodades och frysförvarades fram till analys, som gjordes utan kännedom om fall- eller kontrolltillhörighet. Ur vävnadsproven extraherades difenyletterna, tillsammans med de andra halogenerade miljögifterna som vi undersökt, med SFE (extraktion med superkritisk koldioxid). 2,2',4,4'-tetra-BDE-halterna bestämdes med hjälp av kvantitativ masspektrometri.

Denna nya analysmetod är mycket användbar för att bestämma förekomst

Tabell II. Oddsratio och 95 procent konfidensintervall för non-Hodgkin-lymfom. Kontrollerna är indelade efter koncentrationen av 2,2',4,4'-tetra-BDE (ng/g fettvävnad) i tre lika stora grupper.

	Koncentration		
	≤2,05	2,05–<4,91	≥4,91
Antal fall	3	7	9
Antal kontroller	9	9	9
Oddsratio	(1,0)	2,7	3,5
Konfidensintervall	–	0,5–18	0,7–22



Schematisk bild över superkritisk extraktion med koldioxid som extraktionsmedium. Koldioxiden försätts (genom ökat tryck och temperatur) i ett så kallat superkritiskt tillstånd, och har då egenskapen av både en gas (god diffusionsförmåga) och vätska (god lösningsförmåga). När koldioxiden i detta tillstånd passerar genom det prov (ca 1 g human fettvävnad) som finns i extraktionskammaren tar den med sig de bromerade difenyletrarna och andra miljögifter till uppsamlingszonen, där de sedan tas tillvara för vidare analys.

En av artikelförfattarna, Bert van Bavel, vid det SFE-LC-instrument som finns på institutionen för miljökemi, Umeå universitet, och som används för att extrahera flamskyddsmedlet 2,2',4,4'-tetrabromerad difenyleter ur human fettvävnad.

byggde dock på relativt få observationer i de olika grupperna.

Diskussion

I studien inkluderades endast fall som ej erhållit behandling med cytostatika eller strålning. Härigenom undveks eventuell behandlingsrelaterad inverkan på resultatet. Högre halt av 2,2',4,4'-tetra-BDE påvisades hos fallen med non-Hodgkin-lymfom än hos kontrollerna. Däremot sågs ingen skillnad mellan patienterna med malignt melanom och kontrollerna. Detta fynd talar emot att resultatet för patienterna med non-Hodgkin-lymfom är betingat av sjukdomen.

Det kunde vara av intresse att analysera prov tagna lång tid före sjukdomsdebuten. Det finns dock inga data som tyder på att sjukdomen i sig påverkar halten av organiska halogenerade kemikalier. Dessutom påvisade vi i en nyligen avslutad fall-kontrollstudie av non-Hodgkin-lymfom störst risk för personer som exponerats för herbicider mellan ett och tio år före sjukdomsdebuten [13].

För individer med senaste exponering mer än 20 år före diagnos sågs ej längre någon riskförhöjning. Dessa fynd, tydande på relativt kort tumörinduktionstid, liksom förhållandet att ett flertal halogenerade substanser är stabila, talar för att provtagning kan ske i samband med sjukdomsdiagnos.

Kost eller yrke?

Den vanligaste exponeringen för persistenta organiska föreningar som PCB sker via maten, som beräknats ge 90–95 procent av all exponering [14]. En klar ålderskorrelation för sådana »äldre» miljögifter föreligger. För tetra-BDE kunde vi ej finna någon ålderskorrelation. Detta talar för att den vanligaste exponeringen kan vara en annan än kosten. Halterna var generellt högre hos männen, vilket kan tyda på att yrket bidrar till exponeringen. Höga halter sågs hos chaufförer; flamskyddsmedel är vanligt förekommande i motorfordon. Som jämförelse kan nämnas att halterna var betydligt lägre hos jordbrukare.



Även andra textilier kan vara flamskyddade, t ex skyddskläder där arbeten med brandrisk föreligger.

Arbete vid bildskärm har angetts som en möjlig exponering för flamskyddsmedel [15]. I vår studie var halten för de åtta personer som angav bildskärmsarbete jämförbar med samtliga kontroller.

Vi har tidigare påvisat en högre koncentration av PCB [16] och klordaner [17] hos nydiagnostiserade patienter med non-Hodgkin-lymfom än hos kirurgiska kontroller. PCB och klordaner var oberoende riskfaktorer för non-Hodgkin-lymfom [18].

Både PCB och klordaner påverkar immunsystemet [19, 20]. PBDE är strukturellt lika med PCB, och immunologiska effekter har påvisats i djurstudier [21, 22].

Större studier krävs

Våra fynd bygger på en relativt liten serie av fall och kontroller. För definitiva slutsatser krävs större studier. Vidare vore det av intresse att studera en eventuell samverkan mellan immunsuppressiva kemikalier och virusinfektion i etiologin till non-Hodgkin-lymfom [23].

Resultaten visar att tetra-BDE är ett nytt, utforskat miljöproblem. Ett samband med non-Hodgkin-lymfom kan ej uteslutas. Kunskapen om halterna både i miljön och hos människan är bristfällig, liksom kunskapen om exponeringsvägen för människan. Dessutom finns ett flertal andra kemikalier än den nu undersökta i gruppen flamskyddsmedel.

Exempelvis finns 209 kongener av PBDE. Högsta halter har dock påvisats för 2,2',4,4'-tetra-BDE i det ekologiska systemet.

*

Studien bekostades av anslag från *Cancer- och Allergifonden*. Inköp av SFE-apparatur möjliggjordes genom bidrag från *IngaBritt och Arne Lundbergs forskningsstiftelse*. Forskningssekreterare *Irène Larsson* deltog i datusamlingen.

Referenser

1. Svensson S. Flamskyddsmedel. Kemi. Rapport från kemikalieinspektionen 5/91. Solna: Kemikalieinspektionen, 1991.
2. Perenius L, Flodström S, Gustafsson K, Hedin A, Ljung E, Palmquist M et al. Risk assessment of polybrominated diphenyl ethers. Kemi Report 9/94. Solna: Swedish National Chemicals Inspectorate, 1994.
3. Darnerud PO. Bromerade flamskyddsmedel – de finns överallt i miljön och halterna stiger. *Vår Föda* 1998; 3: 28-9.
4. WHO. Brominated diphenyl ethers, IPCS, Environmental Health Criteria no 164, 1994.
5. Andersson Ö, Blomkvist G. Polybromi-

nated aromatic pollutants in fish in Sweden. *Chemosphere* 1981; 10: 1051-60.

7. Watanabe I, Kashimoto T, Tatsukawa R. Polybrominated biphenylethers in marine fish, shellfish and marine sediments in Japan. *Chemosphere* 1987; 16: 2389-96.
9. Lindström G, van Bavel B, Hardell L, Liljegren G. Identification of the flame retardants polybrominated diphenyl ethers in adipose tissue from patients with non-Hodgkin's lymphoma in Sweden. *Oncology Reports* 1997; 4: 999-1000.
10. Haglund PS, Zook DR, Buser HR, Hu J. Identification and quantification of polybrominated diphenyl ethers and methoxy-polybrominated diphenyl ethers in Baltic biota. *Sci Technol* 1997; 31: 3281-7.
11. Klasson-Wehler E, Asplund L, Olsson M. Brominated flame retardants – ubiquitous environmental pollutants? *Organohalogen Compounds* 1997; 33: 420-5.
12. Lindström G, van Bavel B, Järemo M, Karlsson L, Rappe C, Hardell L. The use of supercritical fluid extraction (SFE) as a sample preparation method in the analyses of PCDD, PCDF and PCB in human tissue. *Organohalogen Compounds* 1995; 23: 27-30.
13. Hardell L, Eriksson M. Case-control study of non-Hodgkin's lymphoma and exposure to pesticides. 1998, under publ.
15. Bergman Å, Östman C, Nybom R, Sjödin A, Carlsson H, Nilsson U et al. Flame retardants and plasticisers on particulate in the modern computerized indoor environment. *Organohalogen Compounds* 1997; 33: 414-9.
16. Hardell L, van Bavel B, Lindström G, Fredrikson M, Hagberg H, Liljegren G et al. Higher concentrations of specific polychlorinated biphenyl congeners in adipose tissue from non-Hodgkin's lymphoma patients compared with controls without a malignant disease. *Int J Oncol* 1996; 9: 603-8.
17. Hardell L, Liljegren G, Lindström G, van Bavel B, Broman K, Fredrikson M et al. Increased concentrations of chlordanes in adipose tissue from non-Hodgkin's lymphoma patients compared with controls without a malignant disease. *Int J Oncol* 1996; 9: 1139-40.
18. Hardell L, Liljegren G, Lindström G, van Bavel B, Fredrikson M, Hagberg H. Polychlorinated biphenyls, chlordanes and the etiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Epidemiology* 1997; 8: 689.
19. Lu YC, Wu YC. Clinical findings and immunological abnormalities in Yu-Cheng patients. *Environ Health Perspect* 1985; 59: 17-29.
20. McConnachie PR, Zahalasky AC. Immune alterations in humans exposed to the termiticide technical chlordanes. *Arch Environ Health* 1992; 47: 295-301.
21. Pijnenburg AM, Evers JW, deBoer J, Boon JP. Polybrominated biphenyl and diphenyl ether flame retardants: analysis, toxicity, and environmental occurrence. *Rev Environ Contam Toxicol* 1995; 141: 1-26.
22. Fowles JR, Fairbrother A, Baecher-Steppan L, Kverliet NI. Immunologic and endocrine effects of the flame-retardant pentabromodiphenyl ether (DE-71) in C57BL/6J mice. *Toxicology* 1994; 86: 49-61.
23. Hardell L, Axelson O. Environmental and occupational aspects on the etiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncology Research*, 1998; 10: 1-5.

En fullständig referenslista kan erhållas från docent Lennart Hardell, Onkologiska kliniken, Regionsjukhuset, 701 85 Örebro.

Summary

Are flame retardants associated with an increased risk of non-Hodgkin's lymphoma?

Environmental levels of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) are increasing

Lennart Hardell, Gunilla Lindström, Bert van Bavel, Håkan Wingfors, Erika Sundelin, Göran Liljegren, Pär Lindholm

Läkartidningen 1998; 95: 5890-3

Adipose tissue levels of tetra-BDE (2,2',4,4'-tetra-brominated diphenyl ether) were measured in 42 male or female cancer patients [19 with non-Hodgkin's lymphoma (NHL), 23 with malignant melanoma (MM)], and in 27 controls without a diagnosis of cancer. As compared with tetra-BDE concentrations in controls, those in the MM subgroup did not differ, but those in the NHL subgroup were higher. Subgrouping of the cancer patients by occupational categories showed professional car, bus and truck drivers (at possible risk of exposure to PBDEs used as flame retardants in vehicle manufacture) to have higher tetra-BDE levels than controls, but not computer operators (at possible risk of exposure to PBDEs used in VDUs). Due to the small size of the series, however, the results may solely be regarded as hypothesis-generating, and further studies are needed.

Correspondence: Associate Professor Lennart Hardell, Dept. of Oncology, Regionssjukhuset Örebro, SE-701 85 Örebro, Sweden.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.