

Kromosomforandringer associeret med leukæmi hos børn opstår prænatalt

Klinisk assistent Marianne Olsen, reservelæge Lisa Lyngsø Hjalgrim, molekylærbiolog Hans O. Madsen, overlæge Henrik Hjalgrim & professor Kjeld Schmiegelow

H:S Rigshospitalet, Juliane Marie Centret, Pædiatrisk Klinik II

Resume

Leukæmi er den hyppigste form for kræft i barndommen, men kun få risikofaktorer kendes. Studier af monozygote tvillinger, der er konkordante for leukæmi, og retrospektive studier af phenylketonuria (PKU)-kort fra børn med leukæmi har vist, at kromosomale forandringer, der er karakteristiske for børneleukæmi, kan opstå prænatalt. Translokationer initierer sandsynligvis den leukæmiske proces, men er i sig selv utilstrækkelige til leukæmiudvikling. Påvisning af prænatale kromosomale forandringer har været afgørende for kortlægningen af leukæmiernes naturhistorie og kan bane vejen for forebyggende tiltag.

Selv om leukæmi er den hyppigste form for kræft i barndommen, er der kun identificeret få og relativt sjældne risikofaktorer til sygdommen, som f.eks. Downs syndrom, genetisk instabilitet, ioniserende stråling og visse immundefekter [1, 2]. For flertallet af leukæmitilfælde blandt børn kendes således hverken tidspunktet for eller årsagerne til de genetiske forandringer, som ligger til grund for sygdommen. Resultaterne af en række nyere epidemiologiske, genetiske og molekylærbiologiske studier tyder imidlertid på, at leukæmiudviklingen ofte indledes prænatalt [3]. I teorien åbner dette mulighed for neonatal screening for leukæmiassocierede kromosomale forandringer, hvorved børneleukæmi måske en skønne dag vil kunne forebygges.

I denne oversigtsartikel præsenteres holdepunkterne for en prænatal oprindelse af børneleukæmi, og den såkaldte 2-hitsmodel for udvikling af børneleukæmi perspektiveres.

Der er foretaget en PubMed-søgning med søgeordene: *child, leukemia, lymphocytic, myeloid, acute* og *chromosomal aberrations* med begrænsning til engelsksprogede artikler.

Klonale markører ved leukæmi hos børn

Akutte leukæmier er klonale sygdomme, der skyldes, at erhvervede genetiske forandringer blokerer hæmopoietiske stamcellers normale differentiering og medfører ukontrolleret ekspansion af umodne myeloblaster (ved akut myeloid leukæmi (AML)) eller lymfoblaster (ved akut lymfoblastær leu-

kæmi (ALL)) i knoglemarv og blod. Ved G-bånds- (giemsa-farvning) karyotypering og ved molekylærbiologiske teknikker kan der i den leukæmiske celleklon hos mere end 90% af patienterne påvises genetiske forandringer, bl.a. tab (monosomi) eller gevinst (trisomi) af hele kromosomer, translokationer, additioner, deletioner og punktmutationer [4]. Forandringerne er ofte karakteristiske for bestemte aldersgrupper af patienter og for bestemte leukæmisubtyper, ligesom de har prognostisk betydning (Tabel 1) [5]. På DNA-niveau er de genetiske forandringer enestående for den individuelle patients celleklon, og forandringerne kan derfor anvendes som klonale markører. På tilsvarende vis kan rearrangementer af de gener, som koder for antigenreceptorerne i B- (antistoffer) og T-celler, anvendes som klonale markører for ALL. I praksis udnyttes klonale markører såvel i diagnostik som i monitoring af behandlingseffekten ved leukæmi. Derudover har de klonale markører spillet en afgørende rolle for kortlægningen af leukæmiernes naturhistorie.

Akut lymfoblastær leukæmi

ALL diagnosticeres årligt hos 35 danske børn og inddeles i tre subgrupper: T-celle-ALL (10-12%), moden B-celle-ALL (2-3%) og umoden B-celle-ALL (præ-B, 85%) [6]. I de nordiske lande synes forekomsten af ALL blandt børn at have været konstant i de seneste tyve år, og incidenskurven for præ-B-ALL udviser en karakteristisk top i 2-7-års-alderen [7].

Hos 60% af børn med præ-B-ALL kan der i den leukæmiske celleklon påvises enten *TEL-AML1*-translokation ($t(12;21)(p13,q22)$) (25%) (Figur 1) eller en højhyperdiploid genotype med mere end 50 kromosomer (35%) [9]. Disse genetiske forandringer ses oftest hos patienter i 2-7-års-alderen, og de er kendetegnet ved en god prognose [10, 11].

Hos 85% af de børn, der er under et år og har ALL, kan der i de maligne celler påvises en række forskellige genetiske forandringer, der alle involverer myeloid-lymfoid-leukæmi (*MLL*)-genet på kromosomregion 11q23, oftest i form af *AF4-MLL*-translokationen ($t(4;11)(q21;q23)$) [5]. Disse leukæmier har generelt en dårlig prognose [12].

Akut myeloid leukæmi

AML diagnosticeres årligt hos 8-10 danske børn, og som tilfældet er for ALL, synes forekomsten at have været konstant i de nordiske lande gennem de seneste tyve år [7]. Halvdelen af patienterne er yngre end tre år på diagnostidspunktet.

Hos spædbørn med AML indeholder den leukæmiske

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 1. Hyppige kromosomale forandringer hos børn med akut leukæmi.

	Genetisk forandring	Hyppighed	Funktion	Prognose
Akut lymfoblastær leukæmi (ALL)	11q23-translokationer oftest <i>MLL-AF4</i>	85% af børn < 1 år med ALL	Modificeret transkriptionsfaktor	Dårlig
	Hyperdiploidi modal >50	35% af børn med præ-B ALL	Ukendt	God
	t(12;21)(p13;q22) <i>TEL-AML1</i> -fusionsgen	25% af børn med præ-B ALL	Kimærisk transkriptionsfaktor ^a	God
	t(1;19)(q23;p13) <i>E2A-PBX1</i> -fusionsgen	5% af børn med præ-B ALL	Kimærisk transkriptionsfaktor	God ^b
	t(9;22)(q34;q11) <i>BCR-ABL</i> -fusionsgen	3-5% af børn med præ-B ALL	Aktiveret tyrosinkinase	Dårlig
	Hypodiploidi modal <45	2% af børn med præ-B ALL	Ukendt	Dårlig
Akut myeloid leukæmi (AML)	11q23-translokationer	50% af børn < 1 år med AML	Modificeret transkriptionsfaktor	Oftest dårlig
	t(8;21)(q22;q22) <i>AML-ETO</i> -fusionsgen	10% af børn med AML	Kimærisk transkriptionsfaktor	Intermediær

a) Protein opstået på grund af fusionsgenet. Translokationen medfører, at *AML1*-genets normale funktion ændres fra fremmende til hæmmende regulator af transkriptionen.

b) Ved intensiv behandling.

celleklon oftest translokationer, der involverer *MLL*-genet (11q23) [13]. Efter etårsalderen er den hyppigst forekommende genetiske forandring derimod *AML1-ETO*-translokationen (t(8;21)(q22;q22)), som ses hos omkring 10% [13]. Prognosen for AML er generelt dårligere end for ALL med en helbredelsesrate på 60-65% [14].

En særlig gruppe udgøres af børn med Downs syndrom. Disse børn har en markant øget og aldersafhængig (<4 år) risiko for udvikling af den præleukæmiske tilstand myelodysplastisk syndrom (MDS) og akut megakaryocytisk leukæmi (AMKL) [15]. De (præ)maligne cellekloner fra børn med Downs syndrom og MDS eller AMKL indeholder så godt som altid mutationer i *GATA1*-genet [16].

Første kromosomale forandring, der fører til børneleukæmi, opstår før fødslen

Man har længe antaget, at udviklingen af visse former for akut børneleukæmi helt eller delvist foregår in utero. For det første kan akut leukæmi optræde allerede ved fødslen eller i de første levemåneder [17], for det andet viser matematiske modeller for udvikling af ALL, at den høje forekomst i de første leveår er bedst foreneligt med, at sygdomsudviklingen indledes prænatalt og afsluttes postnatalt ved erhvervelse af yderligere genetiske skader [18]. Det er dog først for ganske nylig, at hypotesen om en prænatal oprindelse af børneleukæmi er blevet bekræftet ved molekylærbiologiske undersøgelser.

Translokation t(12;21)-positiv og højhyperdiploid præ-B ALL: *TEL-AML1*-translokationen dannes ved brud på DNA-helix i *TEL*-genet på kromosom 12 og i *AML1*-genet på kromosom 21 med efterfølgende dannelse af et *TEL-AML1*-fusionsgen (Figur 1).

DNA-bruddene opstår oftest i *TEL*-intron 5 og *AML1*-in-

tron 1, men på nukleotidniveau er der endnu ikke beskrevet identiske brudsteder (og dermed fusionsgener) hos ubeslægtede individer. Dette karakteristikum har været væsentligt for forståelsen af børneleukæmiens naturhistorie [8]. I studier af monozygote tvillinger, der er konkordante for translokation t(12;21)-positiv ALL, har man således netop fundet identiske fusionsgener (på nukleotidniveau) i tvillingernes leukæmiske cellekloner [19-21]. Da det er usandsynligt, at identiske fusionsgener skulle være opstået uafhængigt af hinanden hos tvillingerne, er den eneste forklaring, at translokationen må være opstået prænatalt i en stamcelle hos den ene tvilling, og at celler fra denne klon efterfølgende intrauterint er transfunderet til den anden tvilling [3].

Denne observation har ført til studier af phenylketonuria (PKU)-kort fra nyfødte børn, som blev født raske og senere fik leukæmi. Som i studier af tvillinger påviste man i disse undersøgelser, at celler med samme *TEL-AML1*-fusionsgen som i

t(12;21)(p13,q22)

t(12;21) forekommer i den maligne celleklon hos 25% af børn med præ-B akut lymfoblastær leukæmi (ALL)

t(12;21) opstår ofte prænatalt

t(12;21) er en nødvendig, men i sig selv utilstrækkelig genetisk forandring for udvikling af leukæmi

Præleukæmiske cellekloner, der huser t(12;21), kan påvises hos 1% af raske nyfødte, dvs. ca. 100 gange så hyppigt som forekomsten af t(12;21)-positiv ALL

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

den (senere) leukæmiske celleklon var til stede på PKU-kortet ved fødslen hos ca. 50% af de undersøgte patienter (Figur 2) [22-24].

På samme vis har analyser af både monozygote tvillinger, der var konkordante for høj-hyperdiploid ALL, og af PKU-kort fra børn med højhyperdiploid ALL (med anvendelse af immungenrearrangementer som klonale markører) sandsynliggjort en prænatal oprindelse også af disse leukæmier [25, 26].

Også ved studier af spædbørn har der kunnet påvises identiske fusionsgener, der involverer *MLL*-genet hos monozygote tvillinger, der er konkordante for ALL [17, 27, 28]. Tilsvarende har der i PKU-kort fra tre spædbørn med ALL kunnet påvises celler med samme fusionsgen omfattende *MLL*-genet som i barnets leukæmiske celleklon [29].

Klonspecifikke translokationer er også blevet påvist i analyser af PKU-kort fra børn med AML. I et studie med ti børn med translokation t(8;21)-positiv AML blev der således påvist *AML1-ETO*-translokationen på fem børns PKU-kort [30], ligesom den sjældnere *PML-RARA*-translokation (translokation t(15;17)) er genfundet på en patients PKU-kort [31]. Endelig er *GATA1*-mutationer blevet påvist i analyser af PKU-kort fra tre ud af fire børn med Downs syndrom og AMKL [16].

Det skal bemærkes, at undersøgelse af PKU-kort for translokationer eller immungenrearrangementer har såvel tekniske som statistiske begrænsninger. De anvendte polymerasekædereaktion (PCR)-analyser kan typisk påvise så lidt som 1-3

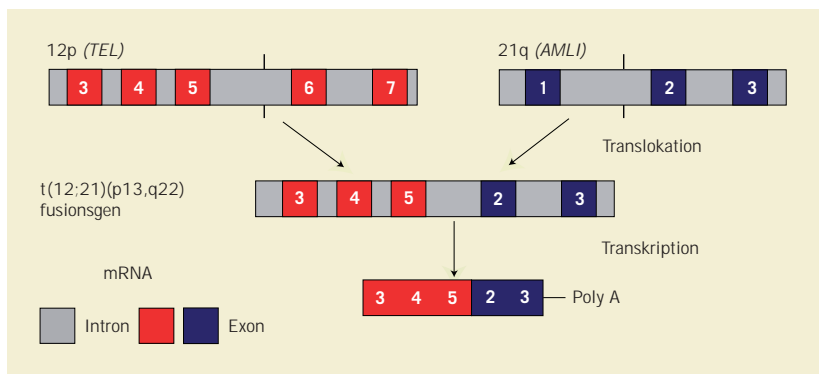
celler med leukæmikorrelerede genetiske forandringer. Dette skal sammenholdes med, at et PKU-kort indeholder 10.000-200.000 kerneholdige celler. De genetiske forandringer vil derfor sjældent kunne genfindes på PKU-kortet, trods prænatal initiering af leukæmien, hvis den præleukæmiske celleklon forekommer sjældnere end i en ud af 10^4 - 10^5 perifere blodceller. Da sandsynligheden for, at translokationen genfindes på PKU-kortet, tilsyneladende er omvendt proportional med debutalderen for barnets leukæmi, påvirker antallet af præleukæmiske celler ved fødslen måske, både hvornår og om barnet sidenhen får leukæmi [23].

2-hits-hypotesen

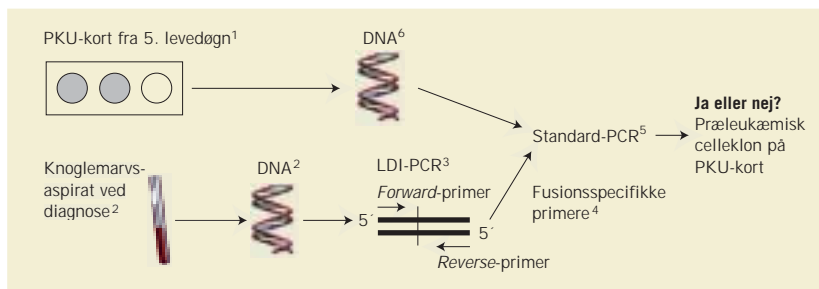
Spædbarnsleukæmi med translokationer, der involverer *MLL*-genet, udvikles oftest i de første levemåneder. Hvis en monozygot tvilling får spædbarnsleukæmi, er sandsynligheden for, at den anden tvilling får spædbarnsleukæmi med samme kromosomforandringer (konkordans) næsten 100% [3]. Dette er foreneligt med, at spædbarnsleukæmi med denne genetiske forandring færdigudvikles i fostertilværelsen [3].

For de fleste andre akutte leukæmier hos tvillinger overstiger konkordansraten imidlertid næppe 5%. Da leukæmogensen hos disse børn ofte også indledes i fostertilværelsen, tyder dette på, at de prænatale kromosomale forandringer i sig selv er utilstrækkelige til udvikling af leukæmi, og at postnatale forhold med andre ord spiller en rolle for, om børn, der bærer præleukæmiske celler, får akut leukæmi. Dette er sammenfattet i den såkaldte 2-hits-hypotese og er i overensstemmelse

Figur 1. *TEL-AML1*-translokationen opstår ved samtidigt brud af dobbeltstrengt DNA-helix både i *TEL*-genet på kromosom 12 og *AML1*-genet på kromosom 21 efterfulgt af fejlagtig sammenkobling af de to kromosomer, hvilket resulterer i dannelse af *TEL-AML1*-fusionsgenet. Brudpunktet er på nukleotidniveau enestående for den enkelte klon og opstår oftest i *TEL*-intron 5 og *AML1*-intron 1, hvorved *TEL*-exoner 1-5 og *AML1*-exoner 2-8 fusioneres på transkriptniveau [8]. Transkriptet (mRNA) er således identisk hos alle patienter og kan påvises ved revers transkriptase-polymerasekædereaktion (RT-PCR) med anvendelse af konsensusprimere. På DNA-niveau fordeler de klonspecifikke brudpunkter sig over meget store, ikkekodende gensekvenser og kan derfor ikke påvises ved standard-PCR.



Figur 2. Undersøgelse af phenylketonuria (PKU)-kort (blodprøve fra femte levedøgn)¹ for celler med leukæmiassocierede kromosomale translokationer er teknisk vanskelig og forudsætter nøje kendskab til den individuelle fusionsregion. Ud fra DNA isoleret fra barnets leukæmicelleklon på diagnosetidspunktet² kan fusionsregionerne karakteriseres ved *long distance inverse* polymerasekædereaktion (LDI-PCR)³ efterfulgt af sekventering af PCR-produktet. Herefter kan fusions-specifikke primere⁴ til standard-PCR-analyse⁵ af DNA⁶ opnået fra barnets PKU-kort designes.



VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

med *Alfred Knudsens* oprindelige 2-hits-model for udvikling af solide tumorer i barndommen. Baseret på epidemiologiske studier af børn med retinoblastom (malign tumor i nethinden) fremsatte *Knudson* i 1971 hypotesen om, at der skal to hændelser til (mutationer i begge allele gener), for at der sker tumordannelse, hvilket i øvrigt førte til påvisning af tumor-suppressorgener (vækstregulerende gener) [32].

Ifølge 2-hits-hypotesen opstår leukæmi som følge af mindst to genetiske forandringer, hvoraf den første opstår in utero under den tidlige føtale hæmopoiese i 6.-8. graviditetsuge, og de(n) efterfølgende opstår postnatalt (**Figur 3**) [3].

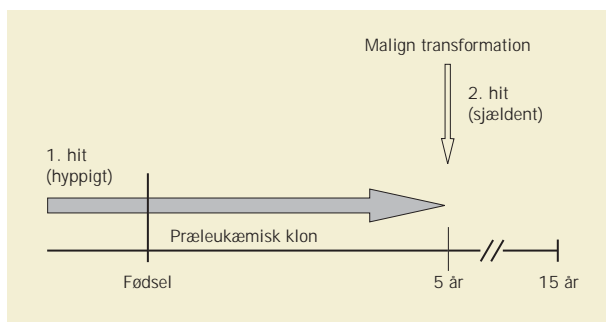
Deletion af det ikketranslokerede *TEL*-gen på kromosom 12 (12p-deletion) er den genetiske forandring, som hyppigst påvises i kombination med *TEL-AML1*-translokationen. Deletionen ses hos ca. halvdelen af børn med translokation t(12;21)-positiv ALL [33, 34]. I overensstemmelse med 2-hits-hypotesens påstand om, at det andet hit opstår postnatalt, blev der hos et tvillingepar med identiske *TEL-AML1*-fusionsgener fundet forskellige deletioner af det ikketranslokerede *TEL*-gen [21]. Desuden har man i studier af børn med recidiv af t(12;21)-positiv præ-B ALL påvist, at de leukæmiske cellekloner på diagnosetidspunktet og ved recidiv har identiske *TEL-AML1*-translokationer, men kan have forskellige 12p-deletioner [35]. Da deleteret materiale ikke generhverves, må recidivet være opstået i en *TEL-AML1*-positiv præleukæmisk celleklon, som resterede stumt efter endt behandling.

På tilsvarende vis antages det, at *GATA1*-mutationen hos børn med Downs syndrom opstår in utero og er tilstrækkelig for udvikling af myelodysplastisk syndrom (MDS). Hos en mindre del (20-30%) vil sygdommen imidlertid efter 1-3 års latenstid progrediere til AMKL, måske som følge af yderligere postnatale genetiske skader [16].

Leukæmiassocierede kromosomale forandringer hos raske børn

Det ligger implicit i 2-hits-hypotesen, at det er uden betydning at huse celler med leukæmiassocierede kromosomale forandringer på fødselstidspunktet, så længe de(t) nødvendige andet hit ikke indtræffer. I overensstemmelse hermed, blev der i et studie af trillinger bestående af et dizygot barn og monozygote tvillinger påvist identiske *TEL-AML1*-translokationer ved ALL-diagnose hos de monozygote tvillinger og på den dizygot trillings PKU-kort. Den dizygot trilling fik ikke ALL, og t(12;21)-positive celler kunne ikke påvises i blodprøver taget på tidspunktet for sygdomsdebut hos trillingens søskende [21].

Undersøgelser af navlesnorsblod fra raske nyfødte har vist, at celler med *TEL-AML1*-translokationen tilsyneladende findes hos 1% af raske nyfødte [36]. Til sammenligning får kun 0,01% af alle nyfødte præ-B ALL med *TEL-AML1*-translokationen. Det nævnte studie omfattede i alt 600 børn, af hvilke seks var positive for translokation t(12;21) ved både revers transkriptase-PCR og fluorescens in situ-hybridisering, og



Figur 3. Model for udvikling af børneleukæmi. Første genetiske forandring opstår i fostertilværelsen formentlig i den tidlige føtale hæmatopoiese. Den præleukæmiske klon er klinisk stum, indtil eventuelle yderligere genetiske forandringer opstår. En procent af raske nyfødte huser celler med *TEL-AML1*-translokationen (t(12;21)(p12;q22)) i navlesnorsblod, til trods for at der kun hos 0,01% af alle nyfødte vil udvikles t(12;21)-positiv præ-B ALL. De(n) kritiske genetiske forandring(er) opstår formentlig som følge af et abnormt immunologisk respons på i øvrigt normalt forekommende infektioner hos et disponeret barn, der huser en præleukæmisk celleklon.

den præleukæmiske tumorbyrde kunne estimeres til en ud af 10^3 - 10^4 celler [36]. De påviste translokation t(12;21)-positive kloner havde alle normalt *TEL*-gen i det ikketranslokerede kromosom 12, hvilket er foreneligt med, at deletioner i *TEL*-genet opstår sekundært til translokation t(12;21) og postnatalt [36].

I lighed med forholdene ved ALL er *AML1-ETO*-translokationen (translokation t(8;21)) blevet påvist i navlesnorsblod fra en ud af knap 500 undersøgte raske nyfødte (0,2%), dvs. 100 gange så hyppigt som forekomsten af klinisk t(8;21)-positiv AML [36].

Risikofaktorer

Hidtil er der ikke fundet risikofaktorer for leukæmiassocierede kromosomale afvigelser in utero, og det er muligt, at f.eks. t(12;21) opstår tilfældigt i den tidlige føtale hæmopoiese. Tilsvarende er det fortsat uvist, hvilke faktorer der er afgørende for den eller de postnatale genetiske forandringer, der i sidste ende fører til akut leukæmi. En fremherskende hypotese er, at de(t) kritiske andet hit skyldes et abnormt immunologisk respons på normalt forekommende infektioner [3]. Det er f.eks. foreslået, at det abnorme respons opstår på grund af manglende eksposition til infektionerne i den tidlige barndom og formodes at have karakter af et proliferativt eller apoptotisk stress af en disponeret knoglemarv, som huser en præleukæmisk celleklon [2]. Til støtte herfor er det i epidemiologiske studier påvist, at børn, der har socialt samvær med andre børn inden for de første levemåneder, har nedsat risiko for at få leukæmi, idet socialt samvær med andre børn kan anvendes som surrogat for eksposition for infektioner [37]. Derudover har børn, der får ALL, hyppigere mutationer i genet for mannosebindende lektin, der spiller en vigtig rolle i den innate immunfunktion, og leukæmi opstår tidligere hos børn med disse mutationer end hos børn uden [38]. Endelig er

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

visse HLA-vævstyper, der spiller en rolle for immunrespons, korreleret med en øget risiko for udvikling af ALL [39].

Perspektiver

De seneste års karakteristik af genetiske forandringer ved børneleukæmi har bidraget med en ny og væsentlig indsigt i sygdommens naturhistorie og ikke mindst med viden om, hvilke tidspunkter i barnets liv som er kritiske for leukæmiens opståen. Vi mangler imidlertid fortsat påvisning af risikofaktorer for udvikling af børneleukæmi.

I fremtidige studier af risikofaktorer for spædbørnsleukæmi bør man fokusere på transplacentale eksposition i den tidlige føtale hæmopoiese med særlig fokus på topoisomerase II-hæmmere, der er vist at være korreleret med risikoen for udvikling af såvel sekundær leukæmi som af spædbørnsleukæmi med translokationer, der involverer *MLL*-genet [40]. For præ-B-ALL efter spædbørnsalderen bør man i årsagssøgende studier skelne mellem præ- og postnatale risikofaktorer. I overensstemmelse hermed gennemføres der i disse år molekylærbiologiske/epidemiologiske analyser af årsager til udvikling af prænatale genetiske forandringer (klonale) hos nyfødte. Desuden er der behov for studier af infektionsmønstret i den tidlige barndom og udviklingen af immunologisk respons i relation til udviklingen af leukæmi.

Det er uafklaret, om præleukæmiske cellekloner består livslangt eller elimineres i løbet af barnets første leveår. I sidstnævnte tilfælde kan hastigheden, hvormed cellerne elimineres, være relateret til leukæmirisikoen. I så fald bliver neonatal screening for leukæmiassocierede forandringer og behandling mhp. elimination af de præleukæmiske celler teoretisk mulig, og dermed bliver også forebyggelse af leukæmi hos børn mulig.

Korrespondance: *Marianne Olsen*, Bonkolab, Juliane Marie Centret afsnit 5704, H:S Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, DK-2100 København Ø.
E-mail: marianne.olsen@rh.dk

Antaget: 14. september 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelser: Fondsstøtte: Børnecancerfonden, Novo Nordisk Fonden, Dansk Kræftforskningsfond, Heine Høi Hansen Fonden, Otto Christensens Fond og H:S Rigshospitalet.

Litteratur

- Schmiegelow K. Leukæmier og maligne lymfomer hos børn. *Ugeskr Læger* 1999;161:2191-5.
- Greaves MF. Aetiology of acute leukaemia. *Lancet* 1997;349:344-9.
- Greaves M. Childhood leukaemia. *BMJ* 2002;324:283-7.
- Forestier E, Johansson B, Borgstrom G et al. Cytogenetic findings in a population-based series of 787 childhood acute lymphoblastic leukemias from the Nordic countries. The NOPHO Leukemia Cytogenetic Study Group. *Eur J Haematol* 2000;64:194-200.
- Greaves MF, Wiemels J. Origins of chromosome translocations in childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2003;3:639-49.
- Gustafsson G, Schmiegelow K, Forestier E et al. Improving outcome through two decades in childhood ALL in the Nordic countries: the impact of high-dose methotrexate in the reduction of CNS irradiation. *Nordic Society of Pediatric Haematology and Oncology (NOPHO). Leukemia* 2000;14:2267-75.
- Hjalgrim LL, Rostgaard K, Schmiegelow K et al. Age- and sex-specific incidence of childhood leukemia by immunophenotype in the Nordic countries. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1539-44.
- Andersen MT, Nordentoft I, Hjalgrim LL et al. Characterization of t(12;21) breakpoint junctions in acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2001;15:858-9.
- Romana SP, Poirel H, Leconiat M et al. High frequency of t(12;21) in childhood B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1995;86:4263-9.
- Forestier E, Johansson B, Gustafsson G et al. Prognostic impact of karyotypic findings in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a Nordic series comparing two treatment periods. For the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO) Leukaemia Cytogenetic Study Group. *Br J Haematol* 2000;110:147-53.
- Rubnitz JE, Behm FG, Wichlan D et al. Low frequency of TEL-AML1 in relapsed acute lymphoblastic leukemia supports a favorable prognosis for this genetic subgroup. *Leukemia* 1999;13:19-21.
- Pui CH, Gaynon PS, Boyett JM et al. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet* 2002;359:1909-15.
- Rubnitz JE, Look AT. Molecular genetics of childhood leukemias. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20:1-11.
- Pui CH, Raimondi SC, Srivastava DK et al. Prognostic factors in infants with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2000;14:684-7.
- Haste H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet* 2000;355:165-9.
- Ahmed M, Sternberg A, Hall G et al. Natural history of GATA1 mutations in Down syndrome. *Blood* 2004;103:2480-9.
- Gill Super HJ, Rothberg PG, Kobayashi H et al. Clonal, nonconstitutional rearrangements of the MLL gene in infant twins with acute lymphoblastic leukemia: in utero chromosome rearrangement of 11q23. *Blood* 1994;83:641-4.
- Smith MA, Chen T, Simon R. Age-specific incidence of acute lymphoblastic leukemia in U.S. children: in utero initiation model. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1542-4.
- Ford AM, Bennett CA, Price CM et al. Fetal origins of the TEL-AML1 fusion gene in identical twins with leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:4584-8.
- Wiemels JL, Ford AM, van Wering ER et al. Protracted and variable latency of acute lymphoblastic leukemia after TEL-AML1 gene fusion in utero. *Blood* 1999;94:1057-62.
- Maia AT, Ford AM, Jalali GR et al. Molecular tracking of leukemogenesis in a triplet pregnancy. *Blood* 2001;98:478-82.
- Wiemels JL, Cazzaniga G, Daniotti M et al. Prenatal origin of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Lancet* 1999;354:1499-503.
- Hjalgrim LL, Madsen HO, Melbye M et al. Presence of clone-specific markers at birth in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 2002;87:994-9.
- McHale CM, Wiemels JL, Zhang L et al. Prenatal origin of TEL-AML1-positive acute lymphoblastic leukemia in children born in California. *Gen Chrom Cancer* 2003;37:36-43.
- Panzer-Grumayer ER, Fasching K, Panzer S et al. Nondisjunction of chromosomes leading to hyperdiploid childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia is an early event during leukemogenesis. *Blood* 2002;100:347-9.
- Maia AT, van der Velden VH, Harrison CJ et al. Prenatal origin of hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia in identical twins. *Leukemia* 2003;17:2202-6.
- Ford AM, Ridge SA, Cabrera ME et al. In utero rearrangements in the trithorax-related oncogene in infant leukaemias. *Nature* 1993;363:358-60.
- Mahmoud HH, Ridge SA, Behm FG et al. Intrauterine monoclonal origin of neonatal concordant acute lymphoblastic leukemia in monozygotic twins. *Med Pediatr Oncol* 1995;24:77-81.
- Gale KB, Ford AM, Repp R et al. Backtracking leukemia to birth: identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:13950-4.
- Wiemels JL, Xiao Z, Buffler PA et al. In utero origin of t(8;21) AML1-ETO translocations in childhood acute myeloid leukemia. *Blood* 2002;99:3801-5.
- McHale CM, Wiemels JL, Zhang L et al. Prenatal origin of childhood acute myeloid leukemias harboring chromosomal rearrangements t(15;17) and inv(16). *Blood* 2003;101:4640-1.
- Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;68:820-3.
- Romana SP, Le Coniat M, Poirel H et al. Deletion of the short arm of chromosome 12 is a secondary event in acute lymphoblastic leukemia with t(12;21). *Leukemia* 1996;10:167-70.
- Kristensen TD, Wesenberg F, Jonsson OG et al. High-resolution comparative genomic hybridisation yields a high detection rate of chromosomal aberrations

- tions in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Haematol* 2003;70:363-72.
35. Konrad M, Metzler M, Panzer S et al. Late relapses evolve from slow-responder subclones in t(12;21)-positive acute lymphoblastic leukemia: evidence for the persistence of a preleukemic clone. *Blood* 2003;101:3635-40.
36. Mori H, Colman SM, Xiao Z et al. Chromosome translocations and covert leukemic clones are generated during normal fetal development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:8242-7.
37. Gilham C, Peto J, Simpson J et al. Day care in infancy and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia: findings from UK case-control study. *BMJ* 2005;330:1294.
38. Schmiegelow K, Garred P, Lausen B et al. Increased frequency of mannose-binding lectin insufficiency among children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;100:3757-60.
39. Taylor GM, Dearden S, Payne N et al. Evidence that an HLA-DQA1-DOB1 haplotype influences susceptibility to childhood common acute lymphoblastic leukaemia in boys provides further support for an infection-related aetiology. *Br J Cancer* 1998;78:561-5.
40. Super HJ, McCabe NR, Thirman MJ et al. Rearrangements of the MLL gene in therapy-related acute myeloid leukemia in patients previously treated with agents targeting DNA-topoisomerase II. *Blood* 1993;82:3705-11.

Antihypertensiv behandling efter apopleksi – beskyttende effekter mod kardiovaskulær sygdom ud over det, som opnås ved blodtryksreduktionen?

Afdelingslæge Kent Lodberg Christensen & overlæge Steen Elkjær Husted

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk-kardiologisk Afdeling A

Opnået blodtryk afgør prognosen. Det må indrømmes, at dette reduktionistiske mantra for antihypertensiv behandling gennem de senere år er blevet solidt konsolideret bl.a. via data fra store metaanalyser, hvor især den tætte relation mellem opnået reduktion i blodtryk og risiko for apopleksi nu synes at være veldokumenteret [1]. Også uger til måneder efter en apopleksi er blodtryksnænkning gavnlige [2, 3]. I 2003 fremkom der data, der tydede på en mulig betydelig fordel ved at påbegynde antihypertensiv behandling allerede inden for det første døgn efter apopleksien [4], men bekræftende data fra igangværende undersøgelser afventes.

I flere hypertensionstudier er der blevet rapporteret om effekter ud over det, man ville forvente ud fra blodtryksreduktionen, og særlig fremtrædende i denne sammenhæng har the Nordic Diltiazem study (NORDIL-undersøgelsen) været [5]. I denne undersøgelse blev det påvist, at behandling med diltiazem/angiotensinconverterende enzym (ACE)-hæmmer på trods af en tilsyneladende mindre effekt på blodtrykket gav 20% lavere forekomst af apopleksi end behandling med betablokker/tiazidgruppe. I nyere tid har resultaterne fra hypertensionundersøgelserne Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension (LIFE) [6] og den nyligt publicerede ASCOT, som har store lighedspunkter med NORDIL, på ny tydet på tilstedeværelsen af en bedre forebyggende ef-

fekt af »nyere« behandlinger end af »ældre« behandlinger for samme konsultationsblodtryk. I en oversigtsartikel argumenteres der på denne baggrund for en indskrænket brug af betablokkere – særligt atenolol [7]. Patienternes behandling i de nævnte studier blev justeret ud fra konsultationsblodtryk, hvilket kan have givet anledning til en vis bias, idet patienter i betablokkerbehandling synes at mangle den nervøsitetsbetingede blodtryksstigning udløst af konsultationssituationen [8]. I alle de tre nævnte studier havde man som referencepopulation en betablokkergruppe. Andre patienter, herunder ubehandlede hypertonicere, normotensive og ACE-hæmmer-behandlede faldt gennemsnitligt 6-9% i blodtryk efter en halv times hvile pga. et gradvist fald i den totale perifere modstand i denne periode. Det er derfor sandsynligt, at patienter, der ikke var betablokerede, har været relativt overbehandlede, og at vurdering af behandlingseffekten derfor ikke har været for samme hvileblodtryk. I SYSTEUR-undersøgelsen blev det vist, at netop hvileblodtrykket i form af natsystolisk blodtryk er den stærkeste prognostiske blodtryksfaktor. Ud over fra NORDIL, LIFE og ASCOT har spørgsmålet om, hvorvidt effekter ud over blodtryksreduktionen reelt eksisterer, også fået næring fra ACCESS-undersøgelsen, hvor candesartan mod placebo givet i en uge efter apopleksi viste sig at være fordelagtigt på længere sigt. Resultaterne var signifikante, men dog noget vanskelige at tolke, idet gruppeforskellene overvejende viste sig i løbet af det næste halve år, hvor der blev givet nøjagtig samme behandling i de to grupper. Imod en stor betydning af blodtryksafhængige effekter taler det forhold, at man ikke kunne påvise nogen forskel på risikoen for apopleksi i den store VALUE-undersøgelse, hvor der blev opnået samme blodtryksniveau i de to grupper med hhv.