

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

16. Nagane M, Coufal F, Lin H et al. A common mutant epidermal growth factor receptor confers enhanced tumorigenicity on human glioblastoma cells by increasing proliferation and reducing apoptosis. *Cancer Res* 1996;56:5079-86.
17. Chu CT, Everiss KD, Wikstrand CJ et al. Receptor dimerization is not a factor in the signalling activity of a transforming variant epidermal growth factor receptor (EGFRvIII). *Biochem J* 1997;324 ( Pt 3):855-61.
18. Huang HS, Nagane M, Klingbeil CK et al. The enhanced tumorigenic activity of a mutant epidermal growth factor receptor common in human cancers is mediated by threshold levels of constitutive tyrosine phosphorylation and unattenuated signaling. *J Biol Chem* 1997;272:2927-35.
19. Humphrey PA, Gangarosa LM, Wong AJ et al. Deletion-mutant epidermal growth factor receptor in human gliomas: effects of type II mutation on receptor function. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;178:1413-20.
20. Wong AJ, Ruppert JM, Bigner SH et al. Structural alterations of the epidermal growth factor receptor gene in human gliomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:2965-9.
21. Antonyak MA, Moscatello DK, Wong AJ. Constitutive activation of c-Jun N-terminal kinase by a mutant epidermal growth factor receptor. *J Biol Chem* 1998;273:2817-22.
22. Pedersen MW, Pedersen N, Damstrup L et al. Analysis of the epidermal growth factor receptor specific transcriptome: Effect of receptor expression level and an activating mutation. *J Cell Biochem* 2005;96:412-27.
23. Schmidt MH, Furnari FB, Cavenee WK et al. Epidermal growth factor receptor signaling intensity determines intracellular protein interactions, ubiquitination, and internalization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:6505-10.
24. Kuan CT, Wikstrand CJ, Bigner DD. EGF mutant receptor vIII as a molecular target in cancer therapy. *Endocr Relat Cancer* 2001;8:83-96.
25. Pedersen MW, Tkach V, Pedersen N et al. Expression of a naturally occurring constitutively active variant of the epidermal growth factor receptor in mouse fibroblasts increases motility. *Int J Cancer* 2004;108:643-53.
26. Callaghan T, Antczak M, Flickinger T et al. A complete description of the EGF-receptor exon structure: implication in oncogenic activation and domain evolution. *Oncogene* 1993;8:2939-48.
27. Fenstermaker RA, Ciesielski MJ. Deletion and tandem duplication of exons 2-7 in the epidermal growth factor receptor gene of a human malignant glioma. *Oncogene* 2000;19:4542-8.
28. Ciesielski MJ, Fenstermaker RA. Oncogenic epidermal growth factor receptor mutants with tandem duplication: gene structure and effects on receptor function. *Oncogene* 2000;19:810-20.
29. Frederick L, Wang XY, Eley G et al. Diversity and frequency of epidermal growth factor receptor mutations in human glioblastomas. *Cancer Res* 2000;60:1383-7.
30. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129-39.
31. Paez JG, Janne PA, Lee JC et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497-500.
32. Gazdar AF, Shigematsu H, Herz J et al. Mutations and addiction to EGFR: the Achilles 'heel' of lung cancers? *Trends Mol Med* 2004;10:481-6.
33. Sordella R, Bell DW, Haber DA et al. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science* 2004;305:1163-7.
34. Frederick L, Eley G, Wang XY et al. Analysis of genomic rearrangements associated with EGFRvIII expression suggests involvement of Alu repeat elements. *Neuro Oncol* 2000;2:159-63.
35. Deininger PL, Batzer MA. Alu repeats and human disease. *Mol Genet Metab* 1999;67:183-93.
36. Heimberger AB, Hlatky R, Suki D et al. Prognostic effect of epidermal growth factor receptor and EGFRvIII in glioblastoma multiforme patients. *Clin Cancer Res* 2005;11:1462-6.
37. Johnson BE, Janne PA. Selecting Patients for Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor Treatment: A FISH Story or a Tale of Mutations? *J Clin Oncol* 2005;23:6813-6.
38. Fan QW, Weiss WA. RNA interference against a glioma-derived allele of EGFR induces blockade at G2M. *Oncogene* 2005;24:829-37.
39. Halatsch ME, Schmidt U, Botefur IC et al. Marked inhibition of glioblastoma target cell tumorigenicity in vitro by retrovirus-mediated transfer of a hairpin ribozyme against deletion-mutant epidermal growth factor receptor messenger RNA. *J Neurosurg* 2000;92:297-305.
40. Wikstrand CJ, Cole VR, Crotty LE et al. Generation of anti-idiotypic reagents in the EGFRvIII tumor-associated antigen system. *Cancer Immunol Immunother* 2002;50:639-52.

## Arv og lymfoproliferativ sygdom

Professor Viggo Jønsson & forskningschef Jørgen H. Olsen

Oslo Universitet, Aker Universitetssygehus, Hæmatologisk Afdeling, og Kræftens Bekæmpelse, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning

### Resume

De lymfoproliferative sygdomme, især kronisk lymfatisk leukæmi (CLL), non-Hodgkins lymfomer, Hodgkins lymfom og myelomatose anses for at være en gruppe af arvelige sygdomme domineret af pleiotropi, hvor en eller flere af diagnoserne forekommer med øget hyppighed inden for samme slægt. Det antages, at en polygen model, hvor den initiale og arvelige gendefekt endnu ikke er påvist, gør sig gældende. Danmark må anses for at være et godt sted at lede efter disse gendefekter med epidemiologiske og genealogiske metoder, fordi vi tilhører et højrisikoområde for CLL, og fordi vi siden 1943 har haft en landsdækkende cancerregistrering. I det skandinaviske materiale er der ikke påvist anticipation (tiltagende aggressivitet og faldende debutalder ned gennem generationerne), men et mønster for nedarvningen af CLL, Hodgkins lymfom og

non-Hodgkins lymfomer, hvor børn hyppigere får samme diagnose som forældrene, end en anden type lymfoproliferativ sygdom. Der er ikke overbevisende kobling til andre cancerformer. Ved nedarvningen af de lymfoproliferative sygdomme er der ikke nødvendigtvis tale om simple mendelske udspaltninger.

De lymfoproliferative sygdomme (LPS), bl.a. kronisk lymfatisk leukæmi (CLL), akut lymfoblastær leukæmi, non-Hodgkins lymfomer, Hodgkins lymfom og myelomatose har en varierende udbredelse blandt jordens befolkning. For eksempel er de globale højrisikoområder for non-Hodgkins lymfomer USA, Canada, Europa og Australien, når det gælder den hvide befolkning i disse områder [1]. I de samme geografiske områder er CLL den hyppigste subtype af leukæmi [2]. I Danmark er incidensraten af CLL globalt set blandt de højeste med knap ti tilfælde pr. 100.000 mænd pr. år og cirka det halve blandt kvinder. Incidensen ser ud til at være ret stabil i Danmark uden påviselig indfyldelse af kendte miljømæssige

**Tabel 1.** Relativ risiko (RR) og 95% sikkerhedsgrænser (s.g.) for de lymfoproliferative sygdomme i Danmark og Sverige hos 15.799 førstegradsslægtninge til 5.057 probander med Hodgkins lymfom og 70.006 førstegradsslægtninge til 26.089 probander med non-Hodgkins lymfomer. Fra [11, 12].

Proband Førstegradsslægtning	Hodgkins lymfom		Non-Hodgkins lymfomer	
	RR	(95% s.g.)	RR	(95% s.g.)
Hodgkins lymfom . . . . .	3,11	(1,82-5,29)	1,41	(1,00-1,97)
Non-Hodgkins lymfomer . . . . .	1,26	(0,90-1,75)	1,73	(1,39-2,15)
Kronisk lymfatisk leukæmi . . . . .	2,11	(1,18-3,77)	1,31	(0,93-1,85)
Myelomatose . . . . .	1,02	(0,57-1,80)	1,06	(0,75-1,48)
Lymfoproliferativ sygdom . . . . .	1,65	(1,30-2,10)	1,48	(1,27-1,72)

faktorer. CLL forekommer især hos mænd over 60-70 år, men gennem de seneste årtier er der registreret en let stigende incidensrate hos kvinde især i de ældre aldersgrupper, hvilket muligvis alene kan beror på bedre og mere grundig diagnostik og registrering. CLL er langt sjældnere blandt afrikanere, undtagen i områder hvor befolkningen af afrikansk og europæisk afstamning har haft en genetisk opblanding i flere generationer, som det er set i f.eks. Los Angeles og Detroit, hvor incidensraterne blandt farvede af afrikansk afstamning nærmer sig raten i den hvide befolkning. I asiatiske områder som Japan, Kina og Indien er CLL overordentlig sjælden og ses næsten ikke blandt kvinder [3].

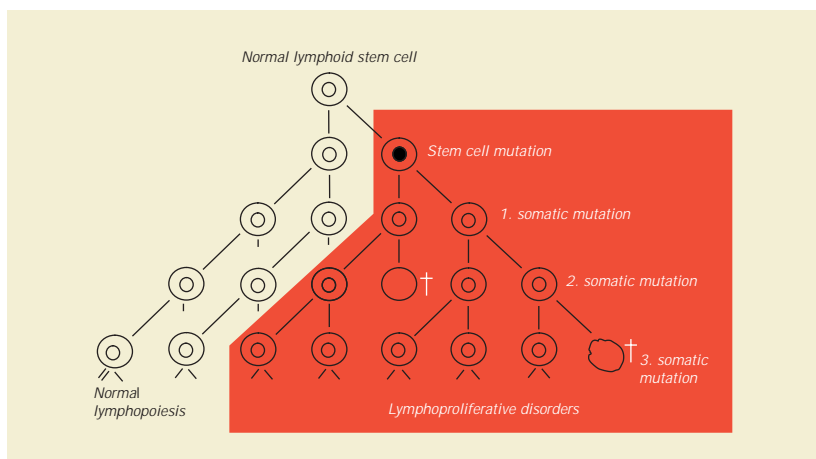
En tilsvarende etnisk forskellig fordeling kendes også for myelomatose, hvor incidensraten i de samme geografiske områder af USA er 2-3 gange højere hos både mænd og kvinder af afrikansk afstamning end hos personer af anden etnisk herkomst [1, 4].

Sådan geografiske og etniske variationer i forekomsten af diagnoser under LPS er formentlig en generel onkologisk-epidemiologisk manifestation; næsten alle kendte maligne sygdomme har en vis prædilektion for etnisk tilhørsforhold, køn og alder, og heri afspejles utvivlsomt arvelige faktorerers indflydelse på sygdommens forekomst [5, 6].

### Familiær ophobning af LPS

Relationen mellem arv og LPS træder særlig tydelig frem ved genealogiske undersøgelser med optegnelse af stamtavler og ved case-kontrol-studier og kohortundersøgelser af forekomsten af LPS blandt pårørende til probander med LPS. Resultaterne af cancerepidemiologiske studier i Utah viste allerede i 1994, at efterkommere til personer med LPS har en statistisk signifikant øget risiko for at få en af sygdommene under LPS, dog således at risikoen var højest for at have den samme diagnose som probanden [7]. I befolkningsundersøgelser fra Island blev det for nyligt påvist, at førstegradsslægtninge, dvs. forældre, søskende og børn til probander med LPS, havde en statistisk signifikant øget relativ risiko (RR) for LPS af den samme undertype som probanden, når det drejede sig om CLL (RR = 4,6), for Hodgkins lymfom (RR = 3,3) og for myelomatose (RR = 2,7), hvorimod risikoen for non-Hodgkins lymfomer i disse slægter ikke var signifikant forskellig fra risikoen i den islandske befolkning [8, 9]. De til dato mest præcise estimater for familiær risiko for LPS i hele nationale befolkninger finder man imidlertid i en nyere dansk-svensk undersøgelse, hvori man har kombineret oplysninger om personer med LPS i de respektive landsdækkende cancerregistre med informationer om slægtskabsforhold, som blev hentet fra hvert lands centrale befolkningsregistre [10-12]. På grundlag af cancerforekomsten hos næsten 86.000 førstegradsslægtninge til godt 31.000 personer med Hodgkins lymfom eller non-Hodgkins lymfomer fandt man, at risikoestimer for den familiære ophobning af LPS var som vist i **Tabel 1**. Ifølge de skandinaviske undersøgelser er der overordnet set 50-70% forøget risiko for LPS hos de nære slægtninge. Hos pårørende til familiemedlemmer med Hodgkins lymfom var risikoen for at få samme sygdom tredoblet og risikoen for at få CLL fordoblet i forhold til risikoen hos alders- og kønssvarende personer i de nationale befolkninger. Tilsvarende tyder resultaterne af undersøgelser på, at familiemedlemmer til personer med non-Hodgkins lymfom har 70-75% øget risiko for at få samme sygdom. En sådan familiær associering, dvs. at en eller flere af

**Figur 1.** Patogenese ved lymfoproliferative sygdomme (LPS). Modellen er baseret på den opfattelse, at der er en initial mutationsdefekt i lymfocytdifferentieringsrækken, og at denne mutation er arvelig. Endvidere er modellen baseret på den opfattelse, at de efterfølgende mutationer medfører stigende ophobning af genetisk instabilitet, der bevirker transformation og pleiotrop udspaltning af de enkelte diagnoser under LPS: akut- og kronisk lymfatisk leukæmi, Hodgkins lymfom, myelomatose og non-Hodgkins lymfom. Det viste antal mutationer er vilkårligt + angiver intralymfoid celledød. Rød signatur angiver et stroma med øget stimuli fra trofiske cytokiner og antigener, der signalerer til den ekspanderende leukæmiske monoklone receptorer [13].



## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

LPS-diagnoserne optræder med øget hyppighed inden for samme slægt, bliver i mangel af miljømæssige forklaringer kun forståelig ud fra forestillingen om en arvelig disposition, men hidtil er den eller de primære gendefekter ved LPS ikke blevet påvist (Figur 1).

Ideen om anticipation ved de lymfoproliferative sygdomme [14, 15], dvs. faldende debutalder ned gennem generationerne kombineret med en tiltagende aggressivitet af sygdommen fører til forestillingen om, at probanden har været en ældre mand med indolent CLL, hvorefter der i de næste generationer forekommer sygdomsdebut med mere og mere aggressiv CLL hos yngre og yngre mænd. Efterhånden ses den første kvindelige CLL-patient og de første patienter med non-Hodgkins lymfomer og Hodgkins lymfom. Indplaceringen af myelomatose er ikke kendt. Den genetiske mekanisme bag anticipation er – alle spekulationer til trods – imidlertid ikke fundet og i skandinaviske materialer har man ikke været i stand til at underbygge eksistensen af anticipation [15].

### Det pleiotrope tumormønster

Figur 1 viser en nu almindeligt accepteret model for den formodede udvikling af LPS, baseret på successive mutationer i kloner af prolifererende lymfocytter [13, 16-18].

### Initialdefekten

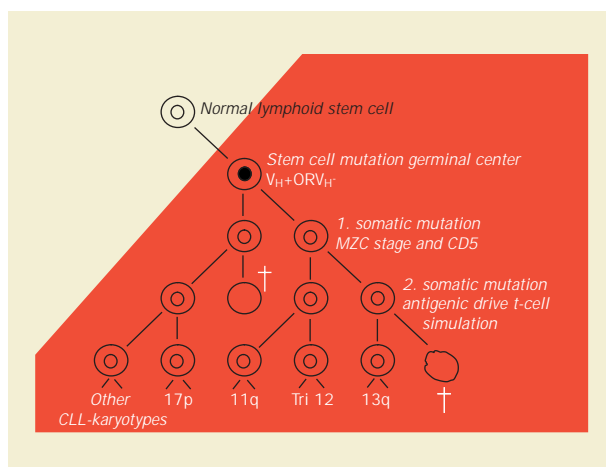
Initialdefekten, dvs. den første betydende mutation i modnings- og differentieringsrækken, er endnu ikke beskrevet, men må antages at være arvelig betinget, måske i kombination med en – i så fald ukendt – karcinogen påvirkning. Det antages endvidere, at denne lymfoide stamcellemutation, hvis den kun forekommer i det ene allel af eksempelvis et tumorsuppressorgen eller et DNA-repair-gen, ved de efterfølgende modningsdelinger eventuelt kan blive udsat for yderligere mutationer, som i sidste ende fører til tab af det normale allel (vildtype allel). Det resulterer i tab af normale cellefunktioner, genetisk instabilitet og en øget risiko for dannelse af maligne kloner af en række undertyper under LPS, der er udgået fra de forskellige B- og T-lymfocytære modningsrækker [16, 17, 19].

### Efterfølgende somatiske mutationer

De efterfølgende somatiske mutationer kan således forklare den genetiske diversitet, som LPS består af, og giver samtidig en forklaring på, hvorfor der inden for samme diagnostiske enhed kan blive transformeret flere cytogenetiske undergrupper (Figur 2).

### Matrix

Matrix er det lymfoide væv, dvs. lymfeknuder, miltens hvide pulpa, rød knoglemarv og slimhindens Peyers patch, hvor den lymfoide proliferation med udspaltning i de enkelte diagnoser sker i et mikromiljø med inflammation, cytokinpåvirkning og lymfotropi fra auto- og superantigener (Figur 2).



Figur 2. Patogenese ved kronisk lymfatisk leukæmi (CLL). Definitorisk er CLL en muteret autonom, systemisk monoklon af små, ofte pletkærnedede B-lymfocytter med ekspresion af CD5, CD20, CD23 og svag Smlg-ekspresion og kan opdeles i to undergrupper ud fra tilstedeværelsen eller fraværelsen af *variable gene H rearranged for coding of immunoglobulin production* (VH)-mutationer med henholdsvis god og dårlig prognose [13, 20]. Yderligere opdeling efter forekomst af deletion 17p, deletion 11q, trisomi 12 og deletion 13q afgrænser tydeligt kliniske enheder med forskellig prognose og behandlingsbehov [21]. Modellen viser den initiale, arvelige mutation i lymfocyt-differentieringsrækken, der medfører potentielle ændringer i CLL-cellerne evne til at undergå normal, fysiologisk VH-mutation i immunoglobulinproduktion. Derefter er de »naive CLL-celler« på vej frem mod et marginal-zone-celle (MZC)-lignende stadium, som antages at være forløber for CLL-klonen med karakteristisk CD5- og CD23-overfladeantigen-ekspresion. Det antages, at hovedparten af CLL-klonerne derefter går til grunde ved intralymfoide celledød i et abnormt stroma med kraftig lymfocytstimulation fra cytokiner og auto- og superantigener, men at visse somatiske mutationer i de etablerede CLL-kloner, især deletion 17p, deletion 11q, trisomi 12 og deletion 13q beskytter og amplificerer CLL-kloner frem mod kronisk lymfocytose af usikker signifikans (CLUS) og siden manifesterer CLL [13, 18, 22]. På samme måde er de CLL-karakteristiske VH-mutationer belyst som muligt trofiske for netop den maligne klon [18]. En sådan *selective advantage* står i kontrast til tidligere tiders antagelse af en nedarvet apoptosedefekt, som medfører ophobning af CLL-monoklonen [13].

### Disponerende faktorer

Arv er den eneste sikkert kendte disponerende faktor til LPS [23-25]. Der kendes kun få miljøfaktorer med lymfotrop effekt ved LPS, eksempelvis hiv, Epstein-Barr-virus, hepatitis C-virus og *Helicobacter pylori*. Det formodes, at sådanne mikroorganismer kan stimulere ekspresion, opformering og/eller genekspresion i den maligne B- eller T-lymfocytære monoklon (*antigenic drive*), men mikroorganismer er næppe ætiologiske, dvs. årsagsrelateret til den initiale mutation. Insekticider, herbicider og ioniserende bestråling har længe været under mistanke for at øge risikoen for LPS, men betydningen af disse miljøfaktorer er fortsat usikker og under alle omstændigheder lille. Betydningen af prækonceptionel kemoterapi til forfædre til LPS-patienter er særdeles vanskelig at overskue, og en systematisk opgørelse af den mulige LPS-onkogene effekt af kemoterapi er aldrig udført.

### Opsporing af onkogener

Den familiære association, der ses ved LPS, er ud fra en genetisk synsvinkel tydelig og som nævnt noget nær det eneste holdepunkt vi i dag har for en ætiologisk forklaring. Ikke

mindst derfor er det meget skuffende, at det trods særdeles omfattende undersøgelser endnu ikke har været muligt at påvise det eller de gener, der ligger bag dette pleiotrope malignitetsmønster. Forsøg på opsporing af relevante onkogener ved undersøgelse af familier med LPS- sygdom og kortlægning af særligt suspekte alleler med association til LPS har været resultatløse [16, 17].

Undersøgelse for *germ-line* mutationer i *ataxia telangiectasia* (ATM)-genet, der har været under mistanke for at spille en ætiologisk rolle ved CLL [26, 27], har ved en kritisk analyse af det samlede datasæt ikke vist sikker leukæmogen effekt [17]. Det samme gælder vævstypundersøgelser, hvor HLA-DRB4:DR53:DQ8 tilsyneladende kan forekomme med øget hyppighed ved CLL [28] og i øvrigt ved en række autoimmune sygdomme hos mus [29], men hvor en samlet vurdering alligevel hidtil ikke peger i retning af en definitiv relation mellem HLA og CLL [16, 17, 30] heller ikke mellem CLL og HLA-DRB1-alleler, der ellers synes at være korreleret med morbus Hodgkin [31]. Screening for mulige kandidatgener til lymfocytproliferation og differentieringen (bl.a. protein-tyrosin-fosfat-receptor type J (PTPRJ)), apoptose (bl.a. *map-kinase-activity-death*-domæne (MKADD)) og DNA-repair (bl.a. *damage-specific*-DNA-bindingsprotein 2 (DDB2)) har vist forskel i ekspresion mellem normale og neoplastiske celler, men uden at det har kunnet føre til påvisning af LPS-relevante alleler [16, 17].

Genetiske undersøgelser af udvalgte familiemedlemmer med LPS og andre cancerstudier (*linkage studies*), herunder familier ophobning (*clustering search*) i talrige kombinationer, især forekomst af anden cancer end LPS hos førstegenerationsefterkommere af patienter med LPS og samtidig forekomst af anden cancer end LPS hos LPS-patienter har ikke givet konsistente resultater, når undersøgelser eksempelvis i Skandinavien, det øvrige Europa og USA sammenlignes. Grundige undersøgelser på Island viser en svag sammenhæng mellem LPS og thyroideacancer, testescancer og larynxcancer [8].

### Pleiotropi og udspaltning

Familieundersøgelser med fuld genealogisk profil, dvs. med optegnelse af alle familiemedlemmer, herunder aborter og dødfødte, foreligger kun ganske sjældent. Det viser sig, at risikoen for CLL er større blandt søskende end blandt forældre til en CLL-patient. Samtidig viser det sig som nævnt, at det for CLL, småcellede lymfomer og for Hodgkins lymfom hver for sig gælder, at sandsynligheden for forekomst af samme sygdom i slægten er større end sandsynligheden for forekomst af en af de andre pleiotrope diagnoser inden for LPS. Dette kunne pege på en mulig rolle for recessive onkogener i disse sygdomme [5] eller på eksistensen af en genetisk risiko, som til en vis grad er aldersspecifik (*parental age and birth order estimation*) [16, 17].

Dominant autosomal arv med lav penetrans har længe været anset for at være den mest sandsynlige mekanisme ved

LPS, men må antageligt i analogi med familiær adenomatøs colonpolypose og familiær retinoblastom »fortolkes som autosomal recessiv på det cellulære niveau, fordi canceren synes at være et resultat af efterfølgende somatiske mutationer, i hvilke cellerne bliver heterozygot for et recessivt neoplasmeårsagende gen« [16]. Figur 1 og Figur 2 illustrerer denne sekvens af somatiske mutationer frem mod den manifesterede cancerdiagnose.

Muligheden for en ikke-mendelsk, epigenetisk nedarvning ved LPS kan ikke afvises, og der afventes undersøgelser af mulige mekanismer som eksempelvis svangerskabsrelateret mikrokimerisme og/eller genomisk imprinting.

### Historisk

I et genetisk og epidemiologisk perspektiv er observationsperioden for LPS ofte kun tre eller fire generationer tilbage i tiden. Først fra 1915 kender vi i Danmark den første CLL-diagnose, som med rimelig sikkerhed lader sig verificere, og i det hele taget var diagnostik af LPS langt op i 1900-tallet ofte usikker. Tidligere, da der kun var mulighed for diagnostik ved lysmikroskopisk undersøgelse af blod, knoglemarv og biopsier fra lymfoide væv, var CLL bedre defineret end non-Hodgkins lymfomer, der – grænsende til det paradoksale – i lang tid var defineret ved det, de ikke var, nemlig negationen til Hodgkins lymfom, der jo ofte kunne kendes fra andre lymfomer (og tuberkulose) ved forekomsten af Reed-Sternberg-kæmpeceller. De diagnostiske kriterier for LPS er ændret gennem tiderne, hvilket afgjort gør det vanskeligere at kontrollere og sammenligne epidemiologiske data (incidens- og mortalitetsrater etc.) over tid. Af samme grund er det vanskeligt for familiemedlemmer at huske navne på sygdommene, når man hos LPS-patienter spørger om familiære dispositioner med henblik på genealogisk indblik og optegnelse af familens stamtræ.

*Gall & Mallorys* klassifikation af NHL fra 1942 sammenfattede for første gang histologi og klinisk forløb, og *Rappaport* beskrev i 1956 for første gang et morfologisk klassifikationsystem. *Good & Finstad* relaterede i 1967 LPS til B- og T-lymfocytter, og *Lennert* beskrev mere detaljeret LPS's mulige relation til immunsystemets cellulære komponenter i sin berømte Kieler-klassifikation fra 1972. Working Formulation fastslog i 1982 den stadigt gældende inddeling i lav- mellem- og høj-maligne sygdomme under LPS og relationerne til overlevelse. Denne inddeling blev i 1994 ført videre i REAL-klassifikationen og i WHO-klassifikationen fra 2001 med kombineret brug af cytologi-histologi, CD-antigenmarkering samt cytogenetik og molekylærbiologiske metoder [20]. Klassifikationen er i stadig modifikation [32]. Det gælder nu, at CLL, Hodgkins lymfom og myelomatose er obligate B-lymfocytære monoklonale, autonomt progredierende systemsygdomme, mens de fleste diagnoser af non-Hodgkins lymfomer, både de små- og storcellede lymfomer, findes i både B- og T-lymfocytære undertyper. De småcellede typer af LPS

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

er langsomt prolifererende og gennemgående inkurabile sygdomme, mens de storcellede eller lymfoblastære er hurtigt prolifererende og potentielt helbredelige sygdomme.

Det kendetegner LPS, at de kan have lange prækliniske opløb. Velkendt er monoklonal gammopati af usikker signifikans (MGUS) med forekomst af en M-komponent hos en ellers rask person, der efter mange år kan få LPS [33, 34]. Kronisk lymfocytose af usikker signifikans (CLUS) er et asymptomatisk forstadium til CLL, hvor den autonome B-lymfocytære monoklon er systemisk til stede i meget små mængder hos ellers helt raske personer [19, 22]. *Mucous membrane associeret lymfocytoid tissue lymphoma* (MALTOM) er slimhindenoduli med kronisk infektion, eksempelvis infektion med *Helicobacter pylori* i ventriklen, hvor det kroniske antigene stimulus undertiden kan transformere det polyklonale infektionsinfiltrat til et oligo- og senere et monoklonalt, lavmalignt MALT-lymfom [35, 36]. Hertil kommer en anden mulig transformationsdiversitet i MALTOM hos patienter med i forvejen etableret LPS. Den kendes bl.a. hos patienter, der har CLL eller Waldenströms makroglobulinæmi og får ulcus, hvorved de monoklonale leukæmiceller under påvirkning af langvarig antigenstimulation af *Helicobacter pylori* i inflammationsinfiltratet undertiden kan transformeres til nye lymfom- eller leukæmimonokloner [35, 36]. Forekomsten af sådanne langvarige og asymptomatiske forstadier betyder underrapportering af LPS i epidemiologiske studier og viser endnu engang, hvor vigtigt det er at have mulighed for også at undersøge raske familiemedlemmer til en LPS-proband.

### Kronisk lymfatisk leukæmi som prototype på lymfoproliferativ sygdom

CLL er den hyppigste diagnose under LPS i Europa, Nordamerika og Australien. Desuden er CLL den af diagnoserne under LPS, der i retrospektive undersøgelser med gennemgang af gamle journaler og vævspræparater lettest lader sig be- eller afkræfte. Ved en sådan opgørelse sker der en vurdering af kvaliteten af de foreliggende journaloplysninger og præparater og dermed grundlaget for diagnosen efter den tids kriterier. Desuden sammenlignes, så godt det lader sig gøre, den tids diagnose med de nugældende kriterier for at vurdere, om det er sandsynligt, at diagnosen ville holde i dag [37]. Restgruppe af patienter, hos hvem der er tvivl om diagnosen, er ved opgørelser af CLL klart mindre end ved de andre diagnoser under LPS. Denne kombination af størst forekomst (størst incidens) og størst diagnostisk sikkerhed (reproducerbarhed over tid) gør CLL til den diagnose, der fokuseres på i undersøgelser af LPS og arv, og på dette område er der en lang dansk tradition. I 1930'erne og 1940'erne var kredsen omkring *Julius Engelbreth-Holm* på Rigshospitalet meget optaget af arvelig kræft, ikke mindst leukæmi. I 1947 disputerede *Aage Videbæk* om arvelighed ved human leukæmi baseret på nogle fåtallige litteraturstudier og egne observationer af københavnske patienter [38]. *Videbæk* viste, at CLL kunne være familiært

forekommende, at mandlige patienter var i overtal, og at tilfælde af CLL i slægten var en disponerende faktor for CLL. I det observationsvindue på mere end et halvt århundrede, som opfølgingsstudiet af dette materiale repræsenterer, er hans konklusioner blevet stående. I Danmark har vi siden 1943 haft et velfungerende cancerregister, hvilket giver os nogle helt enestående muligheder for genealogiske og epidemiologiske studier af bl.a. LPS. Etableringen af Det Centrale Personregister i 1968 har skabt mulighed for en præcis beskrivelse af familiære forhold og dermed en mulighed for nøjagtig beskrivelse af familiær ophobning.

Den pleiotrope forekomst af LPS (Tabel 1) anses for at være et vigtigt spor indtil den endnu ukendte, initiale stamcelledefekt (Figur 1 og Figur 2). Den er - når alt kommer til alt - målet for at få øget patofysiologisk indsigt og for at udvikle genetisk, kurativ behandling, der ellers ikke hidtil for CLL og småcellede typer af LPS er opnået med kombinationer af kemo- og immunterapi samt strålebehandling. Arbejdet med at finde stamcelledefekten, der hidtil kun kunne gøres med humane materialer, men som nu måske kunne se ud til at få en supplerende dyremodel [39], har resulteret i talrige publikationer, der alligevel ender med sporing af en sekundær, somatisk mutation og ikke den initiale, genetiske defekt. Ved CLL har hverken *variable gene H rearranged for coding of immunoglobulin production* (VH)-status eller de cytogenetiske undergrupper 17p, 11q, trisomi 12 og 13q (Figur 2) dokumenteret identitet med den kongenit stamcelledefekt. Tværtimod er 17p og 11q relateret til det næsten universelle p53-onkogen og altså ikke specielt relateret til LPS. Et lignende eksempel med relation til LPS er Philadelphia-translokationen, t(9;22) ved kronisk myeloid leukæmi (CML), T-lymfomer og både T- og B- akut lymfoblastær leukæmi (ALL). Ved ingen af disse diagnoser er Philadelphia-translokationen overbevisende »genotypisk«, heller ikke ved CML [40]. Der er tale om et aberrant fusionsonkogen med betydelig diversitet udgæt fra mindst tre forskellige *breakpoints* med deraf følgende diversitet for proteinsyntese (*breakpoints differ at a molecular level*) og både lymfoid og myeloid potentiale [40]. Men hidtil er den initiale »genotypiske« defekt bag sygdommene forblevet ukendt.

Korrespondance: *Viggo Jønsson*, Hæmatologisk Afdeling, Aker Universitetssygehus, Oslo Universitet, N-0514 Oslo. E-mail: [viggo.jonsson@medisin.uio.no](mailto:viggo.jonsson@medisin.uio.no)

Antaget: 19. april 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

#### Litteratur

- Olsen JH. Epidemiology. I: Degos L, Linch DC, Löwenberg B, red. Textbook of malignant hematology. London: Taylor & Francis, 2005:466-81.
- Linnet MS, Cartwright RA. The leukemias. I: Schottenfeld D, Faumeni JF Jr, red. Cancer epidemiology and prevention. New York: Oxford University Press, 1996: 841-92.
- Sgambati MT, Linnet MS, Devesa SS. Chronic lymphocytic leukemia, epidemiology, familial and genetic aspects. I: Cheson BD, red. Chronic lymphocytic leukemia. New York: Marcel Dekker Publ., 2001:33-62.
- International Agency for Research on Cancer. Cancer in five continents vol VIII. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2002 (IARC Scientific Publications no. 155).
- Ponder BAJ. Cancer genetics. Nature 2001;411:336-41.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

6. Ponder BAJ. Inherited predisposition to cancer *Trends Genet* 1990;6:213-8.
7. Cannon-Albright LA, Thomas A, Goldgar DE et al. Familiality of cancer in Utah. *Cancer Res* 1994;54:2378-85.
8. Amundadottir LT, Thorvaldsson S, Gudbjartsson DF et al. Cancer as a complex phenotype, pattern of cancer distribution within and beyond the nuclear family. *PLOS Med* 2004;1:229-36.
9. Ögmundsdóttir HM, Haraldsdóttir V, Johannesson G et al. Familiality of benign and malignant paraproteinemias, a population-based cancer registry study of multiple myeloma families. *Haematologica* 2005;90:66-71.
10. Goldin LR, Pfeiffer RM, Li X et al. Familial risk of lymphoproliferative tumors in families of patients with chronic lymphocytic leukemia, results from the Swedish family-cancer database. *Blood* 2004;104:1850-4.
11. Goldin LR, Pfeiffer RM, Gridley G et al. Familial aggregation of Hodgkin lymphoma and related tumors. *Cancer* 2004;100:1902-8.
12. Goldin LR, Landgren O, McMaster ML et al. Familial aggregation and heterogeneity of non-Hodgkin lymphoma in population-based samples. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2005;14:2402-6.
13. Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2005;352:804-15.
14. Yuille MR, Houlston RS, Catovsky D. Anticipation in familial chronic lymphocytic leukemia families. *Leukemia* 1998;12:1696-8.
15. Daugherty SE, Pfeiffer RM, Mellemkjaer L et al. No evidence for anticipation in lymphoproliferative tumors in population-based samples. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1245-50.
16. Peto J, Houlston RS. Genetics and the common cancers *Eur J Cancer* 2001;37:S88-96.
17. Houlston RS, Peto J. The future of association studies of common cancers. *Hum Genet* 2003;112:434-5.
18. Hervé M, Xu K, Ng YS et al. Unmutated and mutated chronic lymphocytic leukemia derived from self-reactive B cell precursors despite expression different antibody reactivity. *J Clin Invest* 2005;115:1636-43.
19. Rawstron AC, Yuille MR, Fuller J et al. Inherited predisposition to CLL is detectable as subclinical monoclonal B-lymphocyte expansion. *Blood* 2002;100:2289-90.
20. Muller-Hermelink HK, Catovsky D, Montserrat E et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. I: Jaffe E, Harris NL, Stein H et al, red. *Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC Press, 2001:127-30.
21. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343:1910-6.
22. Rawstron A, Hillmen P, Houlston R. Clonal lymphocytes in persons without known chronic lymphocytic leukemia, implications of recent findings in family members of CLL patients. *Semin Hematol* 2004;41:192-200.
23. Yuille MR, Matutes E, Marossy A et al. Familial chronic lymphocytic leukaemia, a survey and review of published studies. *Br J Haematol* 2000;109:794-9.
24. Houlston RS, Sellick G, Yuille M et al. Causation of chronic lymphocytic leukemia, insights from familial disease. *Leuk Res* 2003;27:871-6.
25. Sellick GS, Webb EL, Allinson R et al. A high-density SNP genome-wide linkage scan for chronic lymphocytic leukemia-susceptibility loci. *Am J Hum Genet* 2005;77:420-9.
26. Bevan S, Catovsky D, Marossy A et al. Linkage analysis for ATM in familial chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 1999;13:1497-500.
27. Yuille MR, Condie A, Hudson CD et al. ATM mutations are rare in familial chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002;100:603-9.
28. Machulla HK, Muller LP, Schaaf A et al. Association of chronic lymphocytic leukemia with specific alleles of the HLA-DR4:DR53:DR8 haplotype in German patients. *Int J Cancer* 2001;92:203-7.
29. Hirose S, Hamano Y, Shirai T. Genetic factors predisposing to B-CLL and to autoimmune disease in spontaneous murine model. *Leukemia* 1997;11(suppl 3):267-70.
30. Bevan S, Catovsky D, Matutes E et al. Linkage analysis for major histocompatibility complex-related genetic susceptibility in familial chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2000;96:3982-4.
31. Klitz W, Aldrich CL, Fides N et al. Localization of predisposition to Hodgkin's disease in the HLA class II region. *Am J Hum Genet* 1994;54:497-505.
32. Ottensmeier C. The classification of lymphomas and leukemias. *Chemico-Biological Interactions* 2001;135:653-64.
33. Gregersen H, Mellemkjaer L, Ibsen JS et al. Cancer risk in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Am J Hematol* 2000;63:1-6.
34. Kyle RA, Terneau TM, Rajkumar SV et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002;346:564-9.
35. Chan JK, Ng CS, Isaacson PG. Relationship between high-grade lymphoma and low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALToma) of the stomach. *Am J Pathol* 1990;136:1153-64.
36. Isaacson PG. Lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). *Histopathology* 1990;16: 617-22.
37. Jönsson V, Houlston RS, Catovsky et al. CLL family "pedigree14" revisited: 1947-2004. *Leukemia* 2005;19:1025-8.
38. Videbæk Aa. Heredity in human leukemia and its relation to cancer. A genetic and clinical study of 209 probands. London: HK Lewis and Co Publ., 1947:1-278.
39. Bichi R, Shinton SA, Martin ES et al. Human chronic lymphocytic leukemia modeled in mouse by targeted TCL1 expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:6955-60.
40. Bain BB. An overview of translocation-related oncogenesis in chronic myeloid leukaemias. I Bain BB, red. *Chronic myeloproliferative disorders, cytogenetic and molecular genetic abnormalities*. Basel: Karger Verlag, 2003:1-8.

## Tilskud til lægemidler

Lægemiddelstyrelsen meddeler, at der pr. 22. maj 2006 ydes generelt tilskud efter sygesikringslovens § 7 til følgende lægemidler:

(G-04-CA-01) Alfuzosin »Winthrop« depottabletter\*, Sanofi-Synthelabo AB  
 (N-06-AB-03) Fluoxetin »Copyfarm« opløselige tabletter\*, Copyfarm A/S  
 (R-01-AD-05) Rhinocort Turbohaler næsepudder\*, Abacus Medicine ApS  
 (R-03-AK-07) Rilast Forte Turbuhaler inhalationspulver\*, Singad Pharma  
 (N-02-CC-01) Sumatriptan »Sandoz« fillovertrukne tabletter\*, Sandoz GmbH  
 (G-04-CA-02) Tamsulosinhydrochlorid »Actavis« kapsler\*, Actavis Nordic A/S  
 (S-01-ED-51) Duotrav øjendråber, Alcon Danmark A/S  
 (R-03-AC-03) Dracanyl turbuhaler inhalationspulver\*, Abacus Medicine ApS

gruppe uden klausulering over for bestemte sygdomme

Denne bestemmelse trådte i kraft den 22. maj 2006.

\*) Omfattet af tilskudsprissystemet.