

Ny studie om kronisk lymfatisk leukemi i Norge

Det er holdepunkter for å anta at det finnes en arvelig mekanisme i utbredelsen av kronisk lymfatisk leukemi og andre lymfoproliferative sykdommer. Innsamling og fortolkning av stamtavler over affiserte familier er viktig for forskningen omkring disse sykdommenes genetikk. En ny epidemiologisk studie skal nå igangsettes.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er den hyppigste form for leukemi hos voksne i Norge. Hvert år diagnostiseres om lag 190 nye tilfeller. Median alder ved diagnose-tidspunktet er ca. 72 år. Behandlingen er palliativ.

Ved studier av stamtavler over familien til disse pasientene finner man et økt antall andre tilfeller av sykdommen ned igjennom generasjonene, betegnet familiær KLL-opp-hopning (clustering) (1–3). Dessuten har slike familier såkalt pleiotropi, dvs. mer komorbiditet av andre lymfoproliferative sykdommer enn man kunne forvente ut fra sykdommenes insidens i den generelle befolkning (3). Opphopning og pleiotropi kan sammen gi forklaringen på at opptreden av kronisk lymfatisk leukemi og/eller annen form for lymfoproliferativ sykdom i familien er den største risikofaktor for kronisk lymfatisk leukemi (1, 3).

Antesipasjon betegner stigende aggressivitet og yngre debutalder hos de affiserte ned gjennom generasjonene (4). Dette er en epidemiologisk faktor som ikke er veldig markant og som kun kan påvises i noen familier med mange sykdomstilfeller. Konkordans av opphopning, pleiotropi og antesipasjon tyder på en genetisk faktor, noe som ytterligere støttes av den utpregede etniske forekomst av kronisk lymfatisk leukemi – med størst utbredelse hos europeere eller etterkommere av europeere, bl.a. utvandrere til Nord-Amerika (1–3). Vi kjenner i dag ingen miljøfaktorer som entydig kan utløse den arvelige primærmutasjonen ved kronisk lymfatisk leukemi eller andre lymfoproliferative sykdommer, men genetiske faktorer kan likevel ha innflytelse på somatiske sekundærmutasjoner. Dette gjelder særlig genetisk disposisjon for infeksjoner som kan stimulere en allerede igangsatt tumorutvikling, der spesielt *Helicobacter pylori*, hiv, herpesvirus og hepatitt C-virus er av betydning. Det gjelder også den vevstypetypede profil som skal til for å uttrykke autoimmunitet (5).

Bakgrunn

De primære gener er ennå ikke kjent og arvegangen ikke sikkert fastlagt. Resultater fra koblingsstudier og genomscreening tyder på at monoallele polygener under epigenetisk påvirkning er involvert i primærmutasjonen (6). Dette må ikke forveksles med intragenetisk delesjon og trisomimani-festasjoner av de diagnostiske undertyper av kronisk lymfatisk leukemi. Primærmutasjonens gener ser ut til å ha en ikke-mendelsk nedarving som ikke følger de tradisjonelle mønstre i recessiv, kodominant, dominant og X-bundet arv (6, 7).

En arvelig sykdom er aldri patofysiologisk forstått før dens gener og dens arvegang er kjent. For kronisk lymfatisk leukemi betyr det bl.a. at kurativ behandling, noe som ikke er mulig med kjemoterapi eller strålebehandling, muligens kan oppnås med genterapi, forutsatt at genene er kjent. En mutasjon i et onkogen eller et DNA-reparasjonsgen, som primærmutasjonen kan vise seg å være, kan være monoallel med tap av villtypeallel, slik at sykdommen får et tilsynelatende dominant karaktertrekk initialt som senere forsvinner eller absorberes i andre DNA-forandringer som sekundærmutasjonene forårsaker (7, 8). Derfor er det ikke uventet at man ved genetiske undersøkelser av manifest sykdom har problemer med å påvise initialmutasjonen. Ved andre kreftformer, slik som kolorektal kreft, brystkreft, prostatakreft og lungekreft, kjennes primærmutasjonsgener.

Ny studie trenger aktiv deltakelse fra legene

I Norge har vi med våre lange tradisjoner med registrering av kreftsykdommer og vår høye insidens av kronisk lymfatisk leukemi en enestående mulighet til å bidra. I regi av Norsk Selskap for Hematologi er det nylig utarbeidet en protokoll for en studie av epidemiologi og genetikk ved kronisk lymfatisk leukemi her i landet. Studieprotokollen

er godkjent av Datatilsynet, av regional komité for medisinsk forskningsetikk og av Sosial- og helsedirektoratet. Vi oppfordrer alle leger til å medvirke ved å

- fortsette å melde alle pasienter med nyoppdaget kronisk lymfatisk leukemi til Krefregisteret
- forespørre aktuelle pasienter om de vil delta i studien
- være med på å fylle ut skjemaer og rekvirere blodprøve til biobank ved Avdeling for patologi, Rikshospitalet

Spørsmål om studien kan rettes til regionale kordinatører i alle helseregioner (se Krefregisterets nettside www.krefregisteret.no, der også skjemaene finnes) eller undertegnede.

Tom Børge Johannesen

Bernt Ly

bernt.ly@krefregisteret.no
Krefregisteret
0310 Oslo

Sven Ove Samuelsen

Matematisk institutt
Universitetet i Oslo

Geir E. Tjønnfjord

Rikshospitalet

Viggo Jønsson

Aker universitetssykehus

Litteratur

1. Olsen JH. Epidemiology. I: Degos L, Linch DC, Löwenberg B, red. Textbook of malignant hematology. London: Taylor & Francis, 2005: 466–81.
2. Sgambati MT, Linet MS, Devesa SS. Chronic lymphocytic leukemia: epidemiology, familial and genetic aspects. I: Cheson BD, red. Chronic lymphocytic leukemia. New York: Marcel Dekker, 2001: 33–62.
3. Segel GB, Lichtman MA. Familial inherited leukemia, lymphoma, and myeloma: an overview. *Blood Cells Mol Dis* 2004; 32: 246–61.
4. Yuille MR, Houlston RS, Catovsky D. Anticipation in familial chronic lymphocytic leukemia families. *Leukemia* 1998; 12: 1696–8.
5. Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2005; 352: 804–15.
6. 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.
7. Peto J. Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature* 2001; 411: 390–95.
8. Houlston RS, Peto J. The future of association studies of common cancers. *Hum Genet* 2003; 112: 434–5.

Manuskriptet ble mottatt 16.11. 2007 og godkjent 1.2. 2008. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.