
Forekomsten af cancer hos personer med Downs syndrom

MÅNEDENS NORDISKE ARTIKKEL

HENRIK HASLE

Børneafdelingen
Skejby Sygehus
Århus Universitetshospital
DK-8200 Århus N

INGE HAUNSTRUP CLEMMENSEN

Institut for Epidemiologisk Kræftforskning
Kræftens Bekæmpelse
Strandboulevarden 49
DK-2100 København Ø

MARGARETA MIKKELSEN

Skodsborg Strandvej 51
DK-2942 Skodsborg

Introduktion

: Det har længe været kendt, at børn med Downs syndrom har en øget risiko for leukæmi, men det har været usikkert, hvorvidt dette også gjaldt voksne. Ligeledes findes der kun få oplysninger om risikoen for solide tumorer.

Metode

: Fra Det Danske Cytogenetiske Register blev der identificeret 2 814 personer med Downs syndrom. Oplysninger om cancerforekomsten er søgt i Cancerregisteret. På baggrund af alders- og kønsspecifikke cancerrater i baggrundsbefolkningen er der beregnet standardiseret incidensratio og 95 % sikkerhedsintervaller.

Resultater

: Der blev observeret 60 tilfælde af cancer mod 49,8 forventet. Leukæmi udgjorde 60 % af neoplasierne i hele gruppen, men 97 % af cancertilfældene hos børn. Risikoen for leukæmi aftog med alderen med en standardiseret incidensratio på 56 hos børn < 5 år og på 10 i 5 – 29-års-alderen. Der var ingen leukæmitilfælde efter 29-års-alderen. Den kumulerede risiko for leukæmi var 2,1 % ved 5-års-alderen og 2,7 % ved 30-års-alderen. Der blev kun set 24 solide tumorer mod 47,8 forventet. Der blev ikke set nogen tilfælde af brystcancer mod 7,3 forventet. Der blev set flere tilfælde af testistumor, ovarietumor og retinoblastom end forventet, men forskellen var ikke statistisk signifikant.

Diskussion

: Forekomsten af cancer hos personer med Downs syndrom er unik med en meget høj risiko for leukæmi hos yngre børn og en nedsat risiko for solide tumorer i alle aldre. Det helt specielle cancermønster kan danne udgangspunkt for undersøgelser af kromosom 21's betydning for leukæmiudvikling og beskyttelse mod solide tumorer.

Artikkelen er tidligere publiceret i Ugeskrift for Læger 2000; 162: 4535 – 9

Den øgede risiko for leukæmi hos børn med Downs syndrom har været kendt siden de første systematiske undersøgelser i 1950'erne (1) og er siden beskrevet i flere oversigtsartikler (2 – 4). De fleste artikler har angivet en øget risiko for leukæmi på 10 – 20 gange det forventede, men der foreligger ikke aldersspecifikke risikoestimer, og det er usikkert, hvorvidt der også er en øget risiko for leukæmi hos voksne. Det er påvist, at der er en særlig høj risiko for sjældne leukæmiformer som myelodysplastisk syndrom (5) og megakaryocytisk leukæmi (6). Kasuistiske meddelelser har antydnet en øget risiko for testistumor, lymfom og retinoblastom. Imidlertid har større undersøgelser antydnet, at risikoen for solide tumorer er nedsat hos børn med Downs syndrom (7 – 9), ligesom der er fundet færre karcinomer end forventet hos voksne (10). Der foreligger ingen risikoestimer for solide tumorer hos personer med Downs syndrom. Den foreliggende undersøgelse giver, med baggrund i en stor kohorte af personer med Downs syndrom, aldersspecifikke risikoestimer for leukæmi og solide tumorer.

Materiale og metode

Undersøgelseskohorten

Det Danske Cytogenetiske Register blev etableret i 1968 og har siden indsamlet oplysninger om konstitutionelle kromosomforandringer. Registret er baseret på indrapportering fra de cytogenetiske laboratorier i hele landet. Det er skønnet, at registret har en nærmest komplet registrering af de diagnosticerede

konstitutionelle kromosomforandringer i Danmark siden 1961 (11 – 13). I december 1994 var der i Det Cytogenetiske Register oplysninger om 2 966 personer med Downs syndrom, heri er medtaget kromosomundersøgelser fra 1960"erne og de tidlige 1970"ere beskrevet som trisomi G. Opfølgning har kun været mulig for personer med gyldigt CPR-nummer. Derfor er alle, som er døde før CPR-nummerets indførelse i april 1968 ekskluderet. Den endelige undersøgelseskohorte bestod af 2.814 personer (1.536 mænd).

Opfølgningsprocedure

Information om vitalstatus og emigration blev søgt i Det Danske Personregister. Forekomsten af cancer blev søgt i Cancerregisteret. Da followup kun var mulig efter CPR"s indførelse i april 1968, blev der kun søgt cancertilfælde, som var diagnosticeret efter denne dato. Personrisikoår blev talt fra 1. april 1968 eller fra fødselsdagen for dem, der var født senere, til det først optrædende af død, emigration eller 31. december 1995.

Statistisk analyse

Antallet af observerede cancere er sammenlignet med det forventede antal baseret på køns-, alders- og tidsspecifikke rater for den samlede danske befolkning. Standardiserede incidensrater (SIR) blev beregnet som ratioen mellem observerede og forventede tilfælde; 95 % sikkerhedsintervaller (CI) blev beregnet ud fra antagelsen af, at det observerede antal cancere fulgte en Poissonfordeling. Hvis CI ikke inkluderer værdien 1, kan SIR betragtes som værende statistisk signifikant forskellig fra det forventede.

Resultater

Tabel 1

Observerede og forventede antal kræfttilfælde blandt 2 814 personer med Downs syndrom

Type (ICD-7)	Obser- verede	Forventede	SIR	95 % CI
Alle kræfttilfælde (140 – 205)	60	49,83	1,20	0,92 – 1,55
Mundhule (140 – 148)	0	1,04	0,00	0,0 – 2,88
Fordøjelseskanal (150 – 159)	4	6,52	0,61	0,17 – 1,57
ventrikel (151)	1	0,91	1,10	0,01 – 6,14
colon (153)	2	2,24	0,89	0,10 – 3,23
peritoneum (158 – 159)	1	0,01	67,77	0,89 – 3,77
Luftveje (160 – 164)	1	4,96	0,20	0,0 – 1,12
lunger (162)	1	4,22	0,24	0,0 – 1,32

Bryst (170)	0	7,32	0,00	0,0 – 0,41	
Kvindelige kønsorganer (171 – 176)	4	5,68	0,70	0,19 – 1,80	
uterus (172)	1	1,20	0,83	0,01 – 4,63	
ovarie (175)	3	1,52	1,97	0,40 – 5,77	
Mandlige kønsorganer (177 – 179)	4	2,82	1,42	0,38 – 3,63	
testis (178)	4	2,15	1,86	0,50 – 4,77	
Urinvejene (180 – 181)	4	2,97	1,35	0,36 – 3,45	
nyre (180)	1	1,19	0,84	0,01 – 4,66	
blære (181)	3	1,78	1,69	0,34 – 4,93	
Hud (190 – 191)	2	8,14	0,25	0,03 – 0,89	
non-melanom	2	5,76	0,35	0,04 – 1,25	
Andre specificerede (192 – 197)	2	4,75	0,42	0,05 – 1,52	
øje (192)	1	0,27	3,68	0,05 – 20,5	
hjerne (193)	1	3,32	0,30	0,00 – 1,68	
Sekundære og uspecificerede	(198 – 199)	3	0,92	3,27	0,66 – 9,56
Non-Hodgkin lymfom (200,202)	0	1,41	0,00	0,0 – 2,13	
Hodgkin sygdom (201)	0	0,92	0,00	0,0 – 3,25	
Alle solide tumorer (140 – 202)	24	47,77	0,50	0,32 – 0,75	
Leukæmi (204)	36	2,04	17,63	12,4 – 24,4	
Akut lymfoblastisk leukæmi	20	0,82	24,36	14,9 – 37,6	
Akut myeloid leukæmi	12	0,59	20,28	10,5 – 35,4	
Akut uspecificerede leukæmi	3	0,11	26,86	5,4 – 78,5	
Leukæmi uspecificeret	1	0,52	1,93	0,03 – 10,8	

Tabel 2

Risikoår, observerede og forventede antal solide tumorer i 5-års-aldersgrupper. SIR med 95 % CI er angivet for aldersgrupperne 0 – 29 og 30 år

Obser-					
Aldersgruppe	Risikoår	verede	Forventede	SIR	95 % CI

0 – 4	6 848	1	0,89		
5 – 9	6 440	0	0,53		
10 – 14	6 209	0	0,54	0,44	0,09 – 1,28
15 – 19	5 938	1	0,96		
20 – 24	5 311	0	1,56		
25 – 29	4 506	1	2,33		
30 – 34	3 494	2	2,87		
35 – 39	2 716	2	3,60		
40 – 44	2 247	2	4,99		
45 – 49	1 812	3	6,53	0,51	0,32 – 0,78
50 – 54	1 343	5	7,19		
55 – 59	901	3	7,09		
60+	688	4	8,69		
Total	48 453	24	47,77	0,50	0,32 – 0,75

Tabel 3

Observerede og forventede antal kræfttilfælde i alt samt fordelt på solide tumorer og leukæmi i forhold til køn

	Obser-			
	verede	Forventede	SIR	95 % CI
<i>Alle kræfttilfælde</i>				
Mænd	37	21,88	1,69	1,19 – 2,33
Kvinder	23	27,95	0,82	0,52 – 1,23
<i>Solide tumorer</i>				
Mænd	17	20,63	0,82	0,48 – 1,32
Kvinder	7	27,13	0,26	0,10 – 0,53
<i>Leukæmi</i>				
Mænd	20	1,22	16,36	9,99 – 25,26
Kvinder	16	0,82	19,55	11,16 – 31,74

Tabel 4

Observerede og forventede antal leukæmitilfælde i forhold til alder. SIR med 95 % CI er angivet for aldersgrupperne 0 – 4, 5 – 29 og 30 år

Aldersgruppe	Observerede	Forventede	SIR	95 % CI
<i>Alle leukæmier</i>				
0	4	0,06		
1	7	0,07		
2	9	0,12	56,41	37,8 – 81,0
3	7	0,14		
4	2	0,09		
5 – 9	1	0,23		
10 – 14	1	0,15		
15 – 19	2	0,14	9,88	3,96 – 20,37
20 – 24	2	0,10		
25 – 29	1	0,09		
30	0	0,82	0,00	0,00 – 4,50
Total	36	2,04	17,63	12,35 – 24,42
<i>Akut lymfoblastisk leukæmi</i>				
0	1	0,02		
1	1	0,05		
2	5	0,09	40,65	22,7 – 67,0
3	6	0,11		
4	2	0,07		
5 – 9	1	0,19		
10 – 14	1	0,10		
15 – 19	2	0,07	12,39	3,99 – 28,92
20 – 24	0	0,03		
25 – 29	1	0,02		
30	0	0,05	0,00	0,00 – 76,06
Total	20	0,82	24,36	14,87 – 37,63
<i>Akut myeloid leukæmi</i>				
0	2	0,02		
1	5	0,02		
2	3	0,01	153,9	73,7 – 283,0
3	0	0,01		
4	0	0,00		
5 – 9	0	0,02		

10 – 14	0	0,04		
15 – 19	0	0,05	10,30	1,16 – 37,17
20 – 24	2	0,05		
25 – 29	0	0,04		
30	0	0,33	0,00	0,0 – 11,10
Total	12	0,59	20,28	10,47 – 35,43

Det samlede antal af personrisikoår var 48.453 med relativt få risikoår i de ældste aldersgrupper pga. underrepræsentation af personer født i første halvdel af 1900-tallet. Klassisk trisomi 21 blev fundet hos 2.584 (91,8 %), mosaik hos 95 (3,4 %) og strukturelle forandringer hos 135 (4,8 %). De strukturelle forandringer omfattede hovedsagelig Robertsonian translokationer med kromosom 14 eller 21. Der blev observeret 60 tilfælde af cancer mod 49,8 forventede (SIR = 1,20; CI: 0,92 – 1,55) (tab 1). Der blev kun set 24 tilfælde af solide tumorer mod 47,8 forventede (SIR = 0,50; CI: 0,32 – 0,75). Der blev set følgende tumortyper: 1 ventrikelkarcinom, 2 colonkarcinomer, 1 lungekarcinom, 1 nyrepelviskarcinom, 3 blærekarcinomer, 2 hudkarcinomer, 3 karcinomer med ukendt primær tumor, 2 ovariekarcinomer, 1 dysgerminom i ovariet, 1 uterusadenokarcinom, 3 testisseminomer, 1 embryonalt karcinom i testis, 1 retroperitoneal kimcelletumor, 1 retinoblastom og 1 glioblastom. Den nedsatte risiko for solid tumor blev set i alle aldersgrupper (tab 2). Hos personer < 30 år blev der kun set tre solide tumorer, et retinoblastom hos en otte måneder gammel dreng (0,11 øjetumor forventet hos børn < 5 år, SIR = 9,14; CI: 0,12 – 50,86), et dysgerminom hos en 17-årig pige og et embryonalt karcinom i testis hos en 27-årig mand. SIR for solide tumorer var statistisk signifikant lavere hos kvinder end hos mænd (tab 3) med SIR-kvinder/SIR-mænd = 0,31; CI: 0,13 – 0,76. Det er især bemærkelsesværdigt, at der ikke blev fundet nogen tilfælde af brystcancer mod 7,3 forventet (p = 0,0007). Der var 36

tilfælde af leukæmi mod to forventede (SIR = 17,6; CI: 12,4 – 24,4). Leukæmi udgjorde 60 % af samtlige cancertilfælde, men 97 % af tilfældene hos børn < 15 år. Leukæmierne var registreret som akut lymfatisk leukæmi (ALL) hos 20, akut myeloid leukæmi (AML) hos 12 og var uspecificeret hos fire.

Cancerregisteret indsamler ikke systematiske oplysninger om myelodysplastisk syndrom; vi fandt tre sådanne tilfælde i Cancerregisteret, men de er ikke medtaget i den aktuelle opgørelse. SIR for leukæmi varierede betydeligt med alderen (tab 4). SIR var højst hos børn < 5 år (SIR = 56,4; CI: 37,8 – 81,0), signifikant lavere i aldersgruppen 5 – 29 år (SIR = 9,9; CI: 4,0 – 20,4). Der blev ikke observeret nogen leukæmitilfælde hos personer på 30 år eller ældre (0,82 forventede tilfælde). Den kumulerede risiko for leukæmi var 2,1 % ved 5-årsalderen og 2,7 % ved 30-årsalderen. SIR var signifikant højere for AML end ALL hos børn < 5 år, SIR-AML/SIR-ALL = 3,8; CI: 1,7 – 8,4. Der var ingen signifikant forskel på SIR for AML og ALL i aldersgruppen 5 – 29 år. Der var en ikke-signifikant overvægt af drenge med ALL (12 mod otte), men relativt færre

drenge med AML (fem mod syv). Klassisk trisomi 21 blev fundet hos 54 af de 59 personer med cancer, mosaik hos fire patienter og en havde en *Robertsonian* translokation. Der var ingen statistisk signifikante forskelle mellem risikoen for leukæmi blandt dem med klassisk trisomi 21, mosaik eller strukturelle abnormiteter.

Diskussion

Den samlede risiko for cancer var ikke statistisk signifikant forskellig fra det forventede, men fordelingen på cancertyper er meget unik, idet 60 % af cancertilfældene var leukæmier, og hos børn udgjorde leukæmi hele 97 % af cancertilfældene. Risikoen for solide tumorer var nedsat hos både børn og voksne. Den frie adgang til sundhedsydelse i Danmark gør det usandsynligt, at der er en signifikant underdiagnostik af cancer hos personer med Downs syndrom. Det Danske Cancerregister har en meget høj kvalitet og har oplysninger om stort set alle diagnosticerede cancertilfælde i Danmark.

Den ca. 18 gange øgede risiko for leukæmi er i overensstemmelse med tidligere undersøgelser (2). Vores undersøgelser viser, at risikoen for leukæmi er stærkt aldersafhængig med en SIR på 56 hos børn < 5 år, en SIR på ti for personer mellem fem og 29 år og ingen påviste leukæmitilfælde efter det fyldte 30. år. Forholdet mellem ALL og AML hos børn < 15 år var 1,7 mod 6,5 i den samlede børnegruppe (5).

Klassifikationen af leukæmi har ændret sig i løbet af de sidste årtier. Leukæmi hos børn med Downs syndrom kan være specielt vanskeligt at typeinddele (14). Myelodysplastisk syndrom optræder hyppigt hos børn med Downs syndrom, men denne sygdom har traditionelt været underdiagnosticeret (5). Med moderne diagnostiske metoder er det muligt, forholdet mellem AML og ALL er anderledes. Inklusion af myelodysplastisk syndrom ville yderligere øge andelen af myeloide leukæmier. Den foreliggende undersøgelse kan ikke give noget risikoestimat for myelodysplastisk syndrom.

Det er ukendt, hvilke faktorer der bidrager til den øgede risiko for leukæmi hos børn med Downs syndrom. Det ekstra kromosom 21's afgørende rolle i leukæmiudviklingen er vist i de tilfælde, hvor leukæmi har optrådt hos børn med Downs syndrom-mosaik, hvor leukæmien selektivt er optrådt i celler med trisomi 21. Ved leukæmi finder man ofte forandringer på kromosom 21. AML1-genet på kromosom 21q22 er forandret i 25 % af tilfældene af ALL hos børn og 15 % af tilfældene af AML og spiller desuden en afgørende rolle i den normale hæmatopoiese (15). Det er nødvendigt med yderligere undersøgelser for at afgøre, hvorvidt AML1-genet eller andre gener på kromosom 21 spiller en afgørende rolle for den øgede risiko for leukæmi ved Downs syndrom.

Tidligere undersøgelser har antydnet, at lymfomer er en af de hyppigste tumorer hos personer med Downs syndrom (16). Vi fandt ingen lymfomtilfælde mod 2,3 forventede, og det er dermed usandsynligt, at der er nogen væsentlig øget risiko for lymfom.

Der blev observeret flere testistumorer end forventet (SIR = 1,86; CI: 0,50 – 4,77). Fundet er ikke statistisk signifikant forskelligt fra det forventede, men i overensstemmelse med tidligere undersøgelser, der har antydnet en øget risiko for såvel testistumorer som ekstragerminale kimcelletumorer (7, 8). Den øgede risiko er dog betydelig mindre end den 50 gange øgede risiko, der er rapporteret på baggrund af kasuistiske meddelelser og mindre serier (8). Vi fandt også flere ovarietumorer end forventet. En af disse var et dysgerminom. Yderligere undersøgelser er nødvendige for at afgøre, hvorvidt også kvinder med Downs syndrom har en øget risiko for kimcelletumorer.

Det samlede antal solide tumorer var statistisk signifikant lavere end forventet. Der har kun været få rapporter om solide tumorer hos børn med Downs syndrom; således fandtes i en engelsk undersøgelse af 11 000 tumorer hos børn kun syv personer med Downs syndrom (7). I en europæisk undersøgelse af 6 724 tilfælde af neuroblastom fandt man ikke et eneste barn med Downs syndrom mod > 5 forventede (9). I en undersøgelse af 5 854 børn med Wilms tumor fandt man heller ingen tilfælde af Downs syndrom (17).

Tidligere undersøgelser (18) og en nylig oversigt (10) har også antydnet en nedsat risiko for solide tumorer hos voksne med Downs syndrom. Vores undersøgelse er den første, der giver tydelig evidens for, at risikoen for solide tumorer er nedsat hos både børn og voksne.

Den lave forekomst af karcinomer kan skyldes særlige eksponeringsforhold hos personer med Downs syndrom eller kan være direkte knyttet til effekten af det ekstra kromosom 21. En lavere risiko for esophagus- og lungecancer kan skyldes begrænset eksponering for arbejdsbetingede karcinogener, alkohol og tobak. Nedsat solexponering kan bidrage til den nedsatte risiko for hudcancer. Hormonale faktorer kan spille ind på brystcancerens risiko. Kvinder med Downs syndrom er stort set altid nulliparus, hvilket skulle øge risikoen for brystcancer, men de har på den anden side ofte tidligere menopause, hvilket skulle nedsætte risikoen. Det er usandsynligt, at de hormonale faktorer alene forklarer den højsignifikante nedsatte risiko for brystcancer, og man må antage, at der er beskyttende genetiske faktorer.

Der er fundet flere tumorsuppressorgener på kromosom 21; dog er der endnu ingen, som vides at være involveret i brystcancer. Kobber-zink- *superoxide* -dismutase er et vigtigt enzym i metaboliseringen af frie iltradikaler. Genet er lokaliseret på kromosom 21q22, og patienter med Downs syndrom har en 50 % øgning i enzymets aktivitet (19). Gen-dosis-effekten af kobber-zink-dismutase og muligvis andre enzymer kodet af gener på kromosom 21 kan muligvis beskytte mod karcinogener. På den anden side har in vitro-undersøgelser på celler fra Downs syndrom-patienter antydnet et øget oxidativt stress pga. dannelsen af frie radikaler. Det er derfor muligt, at beskyttelsen mod malign transformation delvis skyldes øget spontan apoptose (20). Yderligere undersøgelser er nødvendige for at belyse de genetiske faktors bidrag til den lave forekomst af solide tumorer hos Downs syndrom-patienter.

Forekomsten af cancer hos patienter med Downs syndrom er unik med en høj risiko for leukæmi i barnealderen og en markant nedsat risiko for solide tumorer hos både børn og voksne. Resultaterne antyder, at der på kromosom

21 findes leukæmogene gener og flere tumorsuppressorgener, og dermed kan Downs syndrom tjene som en enestående model for undersøgelsen af de generelle aspekter ved karcinogenese.

Vi skylder Jan Hansen, Dansk Cytogenetisk Register, Århus, stor tak for kvalitetssikring af registret samt hjælp til identifikation af undersøgelseskohorten. De danske cytogenetiske laboratorier takkes for deres bidrag til Dansk Cytogenetisk Register og tilladelse til at anvende data. Programmør Niels Christensen, Kræftens Bekæmpelse, takkes for hjælpen med udtræk af data fra Cancerregisteret. Statistiker Birthe Lykke Thomsen, Kræftens Bekæmpelse, takkes for statistisk rådgivning.

LITTERATUR

1. Krivit W, Good RA. Simultaneous occurrence of mongolism and leukemia. *Am J Dis Child* 1957; 94: 289 – 98.
2. Fong CT, Brodeur GM. Down's syndrome and leukemia: epidemiology, genetics, cytogenetics and mechanisms of leukemogenesis. *Cancer Genet Cytogenet* 1987; 28: 55 – 76.
3. Iselius L, Jacobs P, Morton N. Leukaemia and transient leukaemia in Down syndrome. *Hum Genet* 1990; 85: 477 – 85.
4. Zipursky A, Poon A, Doyle J. Leukemia in Down syndrome: a review. *Leuk Res* 1992; 9: 139 – 49.
5. Hasle H, Kerndrup G, Jacobsen BB. Childhood myelodysplastic syndrome in Denmark: incidence and predisposing conditions. *Leukemia* 1995; 9: 1569 – 72.
6. Zipursky A, Thorner P, de Harven E, Christensen H, Doyle J. Myelodysplasia and acute megakaryoblastic leukemia in Down's syndrome. *Leuk Res* 1994; 18: 163 – 71.
7. Narod SA, Stiller CA, Lenoir GM. An estimate of the heritable fraction of childhood cancer. *Br J Cancer* 1991; 63: 993 – 9.
8. Satgé D, Sasco AJ, Cure H, Leduc B, Sommelet D, Vekemans MJ. An excess of testicular germ cell tumors in Down's syndrome: three case reports and a review of the literature. *Cancer* 1997; 80: 929 – 35.
9. Satgé D, Sasco AJ, Carlsen NLT, Stiller CA, Rubie H, Héro B et al. A lack of neuroblastoma in Down syndrome: a study from 11 European countries. *Cancer Res* 1998; 58: 448 – 52.
10. Satgé D, Sommelet D, Geneix A, Nishi M, Malet P, Vekemans M. A tumoral profile in Down syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 78: 207 – 16.
11. Nielsen J. Topics in human genetics. Volume V. The Danish Cytogenetic Central Register: organization and results. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1980.

12. Hasle H, Mellempgaard A, Nielsen J, Hansen J. Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. *Br J Cancer* 1995; 71: 416 – 20.
 13. Hasle H, Olsen JH, Nielsen J, Hansen J, Friedrich U, Tommerup N. Occurrence of cancer in women with Turner syndrome. *Br J Cancer* 1996; 73: 1156 – 9.
 14. Slørdahl SH, Smeland EB, Holte H, Grønn M, Lie SO, Seip M. Leukemic blasts with markers of four cell lineages in Down's syndrome («Megakaryoblastic leukemia»). *Med Pediatr Oncol* 1993; 21: 254 – 8.
 15. Okuda T, Cai Z, Yang S, Lenny N, Lyu CJ, van Deursen JM et al. Expression of a knocked-in AML1-ETO leukemia gene inhibits the establishment of normal definitive hematopoiesis and directly generates dysplastic hematopoietic progenitors. *Blood* 1998; 91: 3134 – 43.
 16. Satgé D, le Tourneau A, Verger JP, Lefort S, Geneix A, Malet P et al. A case report of Down syndrome and centroblastic lymphoma. *Pathol Res Pract* 1996; 192: 1266 – 9.
 17. Olson JM, Hamilton A, Breslow NE. Non-11p constitutional chromosome abnormalities in Wilms' tumor patients. *Med Pediatr Oncol* 1995; 24: 305 – 9.
 18. Øster J, Mikkelsen M, Nielsen A. Mortality and life-table in Down's syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1975; 64: 322 – 6.
 19. De la Torre R, Casado A, Lopez-Fernández E, Carrascosa D, Ramirez V, Saez J. Overexpression of copper-zinc superoxide dismutase in trisomy 21. *Experientia* 1996; 52: 871 – 3.
 20. Busciglio J, Yankner BA. Apoptosis and increased generation of reactive oxygen species in Down's syndrome neurons in vitro. *Nature* 1995; 378: 776 – 9.
-

Publisert: 10. oktober 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2025. Lastet ned fra tidsskriftet.no 26. desember 2025.