

FAMILIÆR FOREKOMST AV MALIGNT LYMFOM

Johanna Furuholmen

Vår 2014



Universitetet i Oslo
Det medisinske fakultet

ABSTRACT

Familial malignant lymphoma

Malignant lymphoma may occur in families together with other hematological diseases. The pattern of inheritance is still unknown. The purpose of this study is to find which malignant diseases appear together and to search for patterns of inheritance.

During the period 01.10.2007 to 31.12.2009 all patients with chronic lymphatic leukemia were asked to join in a study where they named close family members with malignant hematological disease. 40 families with at least two cases of malignant hematological disease, of which at least one was a case of malignant lymphoma, were identified and included in our study. All cases were verified with the Norwegian Cancer Registry.

The material consist of 51 pairs of proband–affected family members comprising 101 hematological patients from the last 60 years; 21 (41 %) parent–offspring pairs, 4 (8 %) grandparent–offspring pairs, 9 (18 %) uncle/aunt–nephew/cousin pairs, and 17 (33 %) pairs of siblings. The material shows a pleiotropy of both lymphoproliferative and myeloproliferative disease. The predominant proband-affected family member combination was malignant lymphoma and chronic lymphatic leukemia (53 %). In parent-offspring pairs, a significant anticipation was discovered, that is a lower age of onset of disease in the children, compared to the parents. Furthermore, signs of a birth order effect in the patrilineal transmissions from parent to offspring were observed.

Malignant lymphoma has susceptibility alleles linked to other malignant hematological diseases. This results in a pleiotropy of familial disease. Our results

may align with the theory of a complex inheritance that follows non-Mendelian patterns.

INNHOOLD

SAMMENDRAG	5
INNLEDNING	6
MATERIALE OG METODER	
Pasientpopulasjon og familier	7
Diagnoser	9
Statistiske metoder	9
RESULTATER	
Familielasjoner	9
Diagnoser	10
DISKUSJON	11
TABELLER	14
LITTERATUR	17

SAMMENDRAG

Bakgrunn. Maligne lymfomer kan forekomme familiært, ofte i kombinasjon med andre maligne hematopoietiske sykdommer. Arvegangen er lite kjent. Hensikten med denne studien var å undersøke hvilke maligne hematopoietiske sykdommer som opptrer sammen og se etter mønster i arvegangen.

Material og metode. I perioden 01.10.2007 til 31.12.2009 ble alle pasienter med kronisk lymfatisk leukemi, bedt om å angi forekomsten av malign hematopoietisk sykdom i nær familie. 40 familier med to eller flere tilfeller av malign hematopoietisk sykdom, hvor minst ett tilfelle var malignt lymfom, ble identifisert og inkludert i denne undersøkelsen. Sykdomsopplysningene ble verifisert i Krefregisteret. Vi har brukt stamtavler fra familiene for å studere arvegangen. Pasienten med malignt lymfom angis som proband. Materialet omfatter 101 pasienter og 53 kombinasjoner mellom probanden og et annet familiemedlem med malign sykdom.

Resultater. Av totalt 101 pasienter hadde 60 (59 %) malignt lymfom. I gjennomsnitt var det 2,5 pasient med malign hematopoietisk sykdom per familie. Vi fant 51 par av proband-affisert familiemedlem; 21 (41 %) foreldre-barn kombinasjoner, 4 (8 %) besteforeldre-barnebarn kombinasjoner, 9 (18 %) onkel/tante-nevø/niese kombinasjoner og 17 (33 %) søsken kombinasjoner. Den hyppigste sykdomskombinasjonen var malignt lymfom og kronisk lymfatisk leukemi (53 %). Vi observerte en tendens til fødselsrangorden ved nedarving via far (paternell arv). Vi fant også en signifikant antesipasjon, det vil si lavere debutalder av sykdom hos barn enn foreldre.

Fortolkning. Maligne lymfomer har risikoalleler koblet til andre maligne hematologiske sykdommer, og opptrer i familier sammen med annen malign blodsykdom (pleiotropi). Resultatene passer med tidligere teorier om en kompleks nedarving som ikke følger tradisjonelle arvemønstre.

INNLEDNING

Maligne lymfomer (ML), Hodgkin lymfom (HL) og non-Hodgkin lymfom (NHL), utgjør sammen med akutt lymfoblastisk leukemi, kronisk lymfatisk leukemi og myelomatose, de maligne lymfoproliferative sykdommer (LPS) som omfatter 40 diagnoser (1). I 2011 var det 1071 nye tilfeller av ML i Norge, og NHL utgjorde den største gruppen (87,5 %). Diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) var den hyppigste enkeltdiagnosen (2). Myelomatose og KLL rammer primært eldre med en debutalder på 70-72 år, aggressiv NHL har debutalder på 50-60 år, indolent NHL 35-50 år og HL rammer primært yngre voksne med en debutalder på 20-30 år (2). Hver type malign lymfoproliferativ sykdom er et resultat av spesifikke mutasjoner i lymfoide stamceller som skjer på ulike stadier av B- og T-lymfocyttenes normale differensiering. Den muterte lymfoide stamcellen har endret vekstmønster med produksjon av monoklonale, diagnosespesifikke neoplastiske celler (3).

LPS kan forekomme familiært med flere tilfeller i samme familie eller solitært (4-7). Ved familiær forekomst ses både lymfo- og myeloproliferative sykdommer ofte fordelt over flere generasjoner (7). Den pleiotrope sykdomsforekomsten tyder på en felles arvelig disposisjon (4-7). Ved assosiasjonsstudier av hele genomet har man de siste årene påvist flere risikoalleler, som bekrefter en slik genetisk disposisjon. Dette er foreløpig best undersøkt ved kronisk lymfatisk leukemi (KLL) (8-12). Risikoallelene er avgjørende for hvor mottakelig en person er for de somatiske mutasjonene som ligger bak utviklingen av malign hematopoietisk sykdom.

Til tross for at vi har tilegnet oss kunnskap om genetiske mekanismer bak familiær lymfoproliferativ sykdom, vet vi veldig lite om arvegangen. Bedret kunnskap om arvegangen er viktig for genetisk rådgivning, for valg av frisk donor fra affisert familiemedlem ved allogen stamcelletransplantasjon og for patofysiologisk og epidemiologisk forståelse av malign hematopoietisk sykdom. I dag kan arvegangen bare avdekkes ved å studere stamtavler i affiserte familier. I

Norge har vi tilgang til et stort kildemateriale gjennom et 60 år gammelt og velfungerende Krefregister. Krefregisteret kan brukes til å bekrefte diagnostiske opplysninger om familiemedlemmer og dermed sikre en kontrollert, genealogisk undersøkelse. Formålet med denne studien er å undersøke hvilke maligne hematopoietiske sykdommer som opptrer sammen og studere mønster i arvegangen.

MATERIALE OG METODER

Pasientpopulasjon og familier

I perioden 01.10.2007 til 31.12.2009 ble alle nye tilfeller av KLL i Norge bedt om å delta i en nasjonal epidemiologisk studie (13). Som del av studien ble familieanamnesen systematisk registret med spørreskjema for hver pasient. Anamnestiske opplysninger om malign hematopoietisk sykdom hos familiemedlemmene ble verifisert eller korrigert i Krefregisteret eller ved gjennomgang av sykehusjournaler for pasienter som var døde før personnummer ble innført i Norge. Fra dette materiale ble 31 familier med minst to tilfeller av malign hematopoietisk sykdom, hvor minst en (probanden) hadde malignt lymfom, inkludert i vår undersøkelse. Under arbeidet med KLL- studien (13) fikk vi dessuten opplysninger om ni familier som tilfredsstilte inklusjonskriteriene i den aktuelle undersøkelsen. Også disse ni familiene ble inkludert etter informert samtykke og informasjonen ble verifisert i Krefregisteret.

Materialet består dermed av 40 familier med en proband med malignt lymfom og minst en slektning med malign hematopoietisk sykdom. For hver familie ble stamtreet tegnet opp i minst tre generasjoner rundt probanden som en oversikt over alle verifiserte friske og affiserte familiemedlemmer. Datainnsamlingen bestod i opptelling av par i stamtrærne som dannes mellom probanden og en affisert slektning; enten probandens søsken, foreldre, besteforeldre eller barn (Tabell 1). ”Proband-affisert slektning” er parameteren som evalueres i undersøkelsen. Ved

den endelige opptellingen av antall affiserte par, viste det seg at det i 13 tilfeller var to probander i samme familie. Det forklarer at det er 53 probander i 40 familier. Retningslinjene for opptelling av par i slike stamtrær er tidligere beskrevet (14): i 10 av de 13 tilfellene var to probander plassert forskjellige steder i store familier, så hver proband kunne inngå i pardannelse i hver sin del av familien. I tre av de 13 tilfellene var det to probander i samme søskenflokk som ga mulighet for avlesning av 17 par med søsken. Dessuten var det to foreldre-barn kombinasjoner i en familie hvor både foreldre og barn hadde malignt lymfom (Tabell 1). Probandens relasjon til affiserte foreldre (Tabell 2) og til andre affiserte familiemedlemmer (Tabell 3) ble registrert.

Det ble i alt påvist 101 pasienter (Tabell 1) som tilsvarer gjennomsnittlig 2.5 pasient med malign hematopoietisk sykdom per familie.

Materialet omfatter 150 generasjoner fra midten av 1950-tallet til 2011. Materialet er innsamlet i forbindelse med en epidemiologisk undersøkelse av KLL (13) og må derfor antas å ha en overvekt av KLL i forhold til hva som kunne forventes ved en prospektiv undersøkelse av familiært lymfom. I alt 27 pasienter med KLL er inkludert i undersøkelsen (Tabell 1), og 23 av disse pasientene inngår også i den nasjonale epidemiologiske undersøkelsen av KLL (13).

Pasientene ble inkludert etter informert skriftlig samtykke. Familieopplysningene ble sammen med ordinær kreftmelding sendt til Krefregisteret som fungerte som sekretariat for studien. All kontakt med pasientene skjedde gjennom behandlingsansvarlig lege. Studien var et samarbeidsprosjekt mellom Norsk Selskap for Hematologi (NSfH) og Krefregisteret. Norske hematologer ble orientert om studien gjennom NSfH, og detaljert informasjon om studien var tilgjengelig på NSfHs og Krefregisterets hjemmesider. Studien var godkjent av regional komité for medisinsk forskningsetikk (REK S-06353b), Datatilsynet (07/00254-2) og Sosial- og Helsedirektoratet (07/324).

Diagnoser

De diagnostiske kriteriene for malign hematopoietisk sykdom har vært revidert flere ganger i løpet av undersøkelsesperioden. Kreftregisteret har derfor registrert underdiagnoser for HL og NHL basert på Rappaport-klassifisering (1960-tallet), Lukes and Collins klassifisering (1974), Kiel-klassifiseringen (1970-tallet), Working formulation (1990-tallet) og gjeldende WHO-klassifisering (1) som er brukt i den aktuelle studien. I de fleste tilfeller kan man med rimelig sikkerhet oversette diagnoser basert på tidligere klassifiseringssystemer til WHO-klassifisering med sikker ICD-10 nummerering. Tvilstilfeller, i litteraturen betegnet NOS (not otherwise specified), er angitt med denne betegnelsen i tekst og tabeller. Alle levende probanders diagnoser er sikret med de metodene WHO-klassifiseringen krever. Vi har slått sammen Waldenströms makroglobulinemi og lymfoplasmacytoid lymfom fordi de utgjør samme sykdomsenhet.

Statistiske metoder

Antall vertikale-, skrå- og horisontale kombinasjoner mellom probanden og affiserte familiemedlemmer er sammenlignet ved å se på kombinasjonenes forekomst i prosent. Tosidig Wilcoxon's-for-tegnstest (15) er brukt til å vurdere om aldersforskjellen ved sykdomsdebut hos foreldre og barn er signifikant forskjellig.

RESULTATER

Familierelasjoner

Foreldre-barn var den vanligste kombinasjonen blant affiserte familiemedlemmer og ble funnet i 21 (41 %) av totalt 51 familiekombinasjoner. I 19 familier var det en affisert forelder, og i en familie var det to foreldre-barn kombinasjoner hvor både foreldre og sønn var affisert (Tabell 1).

I 18 av de 19 foreldre-barn kombinasjonene med kun en affisert forelder var foreldrene eldre enn barnet ved sykdomsdebut ($P < 0,001$, tosidig) (Tabell 2). Det eneste unntaket var en HL-KLL kombinasjon, hvor faren var 49 år og datteren 58 år ved sykdomsdebut.

I de 19 kombinasjonene med en affisert forelder (Tabell 2) var det 11 maternelle nedarvinger og mot åtte paternelle. På morssiden var det i alt 31 søsken, og to foreldre- barn kombinasjoner var med enebarn. På farssiden var det i alt 21 søsken, og en kombinasjon var med enebarn. Det ble vurdert at materialet er for lite til å sammenligne maternell og paternell fødselsrangorden med Haldane Smiths test (16) som ikke er robust nok til så små grupper. Derfor kan vi kun observere at probanden er først i søskenrekken i fem av ni maternelle kombinasjoner sammenlignet med at probanden bare er første søsken i en av syv paternelle kombinasjoner. Med andre ord ser vi tegn til fødselsrangorden ved paternell arv, men ikke ved maternell arv, slik det tidligere er beskrevet ved KLL (13,14).

Besteforeldre-barnebarn kombinasjoner fant vi bare i fire (8 %) av alle kombinasjonene (Tabell 3) med tre tilfeller av maternell arv og ett tilfelle av paternell arv. Foreldre-barn og besteforeldre-barnebarn utgjør vertikal arv.

Familierelasjoner som omfatter onkel/tante–nevø/niese kombinasjoner, såkalt skrå arv, fant vi i 9 (18 %) av kombinasjonene, seks med maternell og tre med paternell arv. Søskenpar, såkalt horisontal arv, fant vi i 17 (33 %) av familiekombinasjonene.

Diagnoser

I 40 familier med totalt 101 familiemedlemmer med malign hematopoietisk sykdom hadde 60 (59 %) malignt lymfom; HL ni, NHL 51 (indolent NHL 31, aggressiv NHL 15, NHL NOS fem). Malignt lymfom–KLL var den hyppigste sykdomskombinasjonen og utgjorde 27 av 51 par (53 %), dernest malignt lymfom–malignt lymfom med 10 av 51 par (20 %) og så malignt lymfom–myelomatose med seks av 51 par (11 %).

I foreldre-barn kombinasjonene fant vi kun B-lymfoproliferativ sykdom. I de 19 foreldre- barn kombinasjonene med en affisert forelder dominerer KLL blant barna: 11 av 19 barn (58 %) hadde KLL og bare seks av barna hadde malignt lymfom sammenlignet med at 16 av 19 (84 %) foreldre hadde malignt lymfom. Vi fant ingen mønstre i fordelingen av diagnosene relatert til kjønn verken hos foreldre eller barn.

I besteforeldre-barnebarn relasjonene og ved skrå arv fant vi overvekt av B-lymfoproliferativ sykdom, men også to tilfeller av T-lymfoproliferativ sykdom og to tilfeller av myeloproliferativ sykdom (Tabell 3).

17 proband-søsken kombinasjoner viste: HL-HL ett par, HL-myelomatose ett par, indolent NHL-indolent NHL fire par, indolent NHL-myelofibrose ett par, indolent NHL-leukemi fire par (KLL to, storcellet granulær T-lymfocyt leukemi to), aggressiv NHL-KLL to par, aggressiv NHL-myeloproliferativ sykdom to par (akutt myelogen leukemi og essensiell trombocytose), aggressiv NHL-myelomatose ett par, og NHL NOS-KLL ett par.

DISKUSJON

I denne studien av familiær forekomst av malignt lymfom finner vi at maligne lymfomer forekommer i familier sammen med annen malign blodsykdom (pleiotropi) som omfatter både lymfo- og myeloproliferative sykdommer. Den hyppigste familiekombinasjonen til en proband med malignt lymfom er kronisk lymfatisk leukemi (53 %). Dette kan være en bias fordi materialet er selektert under en epidemiologisk studie av KLL. Fordi KLL forekommer hyppigere hos menn (17), kunne vi ha forventet en overvekt av mannlige pasienter, men vi finner ingen sikker kjønnsforskjell.

I vårt materiale ser vi flere mekanismer som understøtter teorien om en underliggende arvelig sykdomsdisposisjon. Den første er fødselsrangsorden. Materialet er lite, men vi ser tendens til at når malignt lymfom nedarves fra fars side

(paternell arv), er det økt forekomst av affiserte barn sent i søskenrekken, men ikke ved nedarving fra mor (maternell arv). Dette fenomenet er også beskrevet i andre studier (13, 14).

Under graviditet kan mor nedregulere ekspresjon av paternelle alleler hos fosteret via DNA-metylering. Dette er en mekanisme som kalles genomisk imprinting (18), og mekanismen kan sikre dominant ekspresjon av mors gener i avkommet. En fødselsrangsorden antar man videre blant annet skyldes en mekanisme som heter mikrokimerisme (14,19). Mikrokimerisme vil si at det normalt utveksles lymfocytter og monocytter fra foster til mor over mor-foster barrieren som gjør at mor utvikler en toleranse mot den paternelle delen av fosteret. Dette kan forklare en økende toleranse for far med økende antall graviditeter slik at mor ikke nedregulerer, men tillater hans risikoalleler for malign hematopoietisk sykdom å overføres til barna senest i søskenflokk. (14)

Til tross for tendensen vi ser, må vi ta hensyn til at alle søsknene ikke er blitt observert lenge nok til å sikre at de ikke vil utvikle malign hematopoietisk sykdom. 30% av de friske familie medlemmene var i live da studien ble gjennomført, og kan potensielt utvikle sykdom senere. Dette er en viktig bias fordi de fleste som utvikler LPS er eldre. (2)

Abort er en annen mulig bias. Tidlige aborter, som ikke registreres av moren (sen menstruasjon) er naturlig nok ikke kjent i vårt materiale, selv om senaborter og dødfødsler er registrert. Det vil si at det finnes flere, potensielle søsken som vil ha kunnet påvirket effekten av fødselsrangsorden.

Lavere debutalder for sykdom hos barna enn hos foreldre er en annen mekanisme som er fremtredende i vårt materiale og kalles antesipasjon. Antesipasjon kan i prinsippet vise seg ved lavere alder ved sykdomsdebut og/eller ved et stigende antall høymaligne diagnoser i de yngste generasjonene (20). Vi finner bare lavere alder ved sykdomsdebut som er i tråd med tidligere publikasjoner (21). Bias vil være bedret diagnostikk, men også at folk går mer regelmessig til legen enn før som gjør

at barn vil kunne diagnostiseres tidligere enn sine foreldre. En annen bias er forskjellig fordeling av sykdomsdiagnoser hos foreldre og barn, lymfomer rammer oftere yngre voksne enn kronisk lymfatisk leukemi. (2) Studiens funn er statistisk signifikante, også når det korrigeres for slike bias. (Tabell 1).

Undersøkelsen har begrensinger når det gjelder identifikasjon av syke familiemedlemmer med lavgradig, symptomfri sykdom som lett underdiagnostiseres. Eksempler er monoklonal gammopati av usikker klinisk betydning (MGUS), monoklonal B-lymfocytose av usikker klinisk betydning (CLUS) og KLL stadium A (22, 23). Dette vil sannsynligvis gjelde både for foreldre og barn.

Dessuten kan forekomsten av lymfatisk sykdom påvirkes av lymfotrope virus som Epstein Barr (24). Simultan utsettelse for slike virus hos foreldre og barn, vil muligens kunne påvirke debut av sykdom.

Arvegangen vi ser er uten tegn til klassisk, enkel Mendelsk nedarving, men vi har lite å støtte oss til når det gjelder å kunne trekke noen nærmere konklusjoner. Genomundersøkelser for risikoalleler, som først og fremst er gjort ved KLL, sier ingenting om arvegangen (8-12). Publiserte data fra store pasientregistre inkluderer ikke de friske familiemedlemmene i stor nok grad til at man kan se fordelingen av syke og friske over mange generasjoner (5-7).

Eksistensen av risikoalleler for malignt lymfom og andre holdepunkter for arvelig sykdom, slik som familiær opphopning (4, 5, 7, 12, 25), reiser spørsmålet om alle maligne lymfomer egentlig er arvelige. Representerer solitære former bare lav penetrans av risikoalleler i familier eller finnes det både arvelige og ikke-arvelige former?

Tabell 1

Hematopoietiske diagnoser i kombinasjon til proband med malignt lymfom, 40 familier.

PROBAND	KOMBINASJON	DIAGNOSER				
		ML	KLL	MM	T-LPS	MPS
Antall	n = par av proband – slektning					
19	Foreldre - barn n = 19	22	13	3	0	0
4	Besteforeldre - barnebarn n = 4	4	2	1	1	0
9	Onkel, tante - nevø, niese n = 9	9	7	0	0	2
20	Søsken n = 17	22	5	2	2	3
1	To affiserte foreldre og et affisert barn n = 2	3	0	0	0	0
53	n = 51	60	27	6	3	5

Forkortelser: ML malignt lymfom
KLL kronisk lymfatisk leukemi
MM myelomatose
T-LPS T-lymfoproliferativ sykdom
MPS myeloproliferativ sykdom

Tabell 2

Hematopoietiske diagnoser i kombinasjon med proband med malign lymfom.

Foreldre-barn, en affisert forelder.

Diagnose	PROBAND		Diagnose	FORELDER eller BARN			
	Mann	Kvinne		Mann	Kvinne	Paternell	Maternell
Aggressiv NHL ¹⁾	0	3	- Kronisk lymfatisk leukemi	1	2	0	3
Indolent NHL ²⁾	5	5	- Indolent NHL ³⁾	0	1	0	1
			- Hodgkins lymfom	2	0	0	2
			- Myelomatose	2	1	2	1
			- Kronisk lymfatisk leukemi	2	2	3	1
NHL NOS	1	3	- Kronisk lymfatisk leukemi	2	2	1	3
Hodgkins lymfom	2	0	- Kronisk lymfatisk leukemi	0	2	2	0
Totalt	8	11		9	10	8	11
Alder ved sykdomsdebut n = 19		Foreldre	Barn				
Median		71 år	60 år				
25 % kvartil		63 år	42 år				
75 % kvartil		80 år	61 år				
Minimum		46 år	26 år				
Maximum		87 år	69 år				
P(Wilcoxon tosidig)			P<0.001				

Fotnoter:

1) Diffust storcellet B-celle lymfom 3

2) Follikulært lymfom 5, Lymfoplasmacytoid lymfom 4, Marginalisone lymfom 1

3) Follikulært lymfom 1

Tabell 3

Hematopoietiske kombinasjoner til proband med malignt lymfom, andre enn foreldre-barn.

Diagnose	Mann	Kvinne	Diagnose	Mann	Kvinne	Paternell	Maternell
PROBAND			BESTEFØRELDRE, BARNEBARN				
Aggressiv NHL ¹⁾	2	1	-T prolymfocyt leukemi	0	1	0	1
			-Kronisk lymfatisk leukemi	0	1	0	1
			-Myelomatose	1	0	0	1
Indolent NHL ²⁾	0	1	-Kronisk lymfatisk leukemi	1	0	1	0
PROBAND			ONKEL, TANTE, NEVØ, NIESE				
Aggressiv NHL ³⁾	3	1	-Kronisk lymfatisk leukemi	0	2	1	1
			-Myeloproliferativ sykdom ⁴⁾	1	1	0	2
Indolent NHL ⁵⁾	1	2	-Kronisk lymfatisk leukemi	2	1	1	2
Hodgkins lymfom	1	1	-Kronisk lymfatisk leukemi	2	0	1	1
PROBAND			SØSKEN (beskrevet i teksten)				

Fotnoter:
 1) Diffust storcellet B-celle lymfom 2, Burkitts lymfom 1
 2) Follikulært lymfom 1
 3) Diffust storcellet B-celle lymfom 3, Burkitts lymfom 1
 4) Kronisk myelogen leukemi 1, Akutt myelogen leukemi 1
 5) Follikulært lymfom 2, T-celle lymfom 1

LITTERATUR

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al. WHO classification of tumours: pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001.
2. Report from the Norwegian Cancer Registry, [www.kreftregisteret.no/Registries/Cancer Statistics](http://www.kreftregisteret.no/Registries/Cancer%20Statistics)
3. Bain BJ. Overview. Cytogenetic analysis in Hematology. *Best Practice & Research Clinical Hematology*. 2001 Sep; 14: 463-77.
4. Houlston RS, Sellick G, Yuille M et al. Causation of chronic lymphocytic leukemia – insight from familial disease. *Leuk Res* 2003; 27: 871-76.
5. 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 Sep 15; 104(6): 1850-4.
6. Segel GB, Lichtman MA. Familial (inherited) leukemia, lymphoma, and myeloma: an overview. *Blood Cells Mol Dis*. 2004; 32: 246-61.
7. Wang SS, Slinger SL, Brennan P et al. Family history of hematopoietic malignancies and risk of non-Hodgkin lymphoma (NHL): a pooled analysis of 10211 cases and 11905 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Blood* 2007; 109: 3479-88.
8. 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: 420-29.
9. Slager SL, Skibola CF, Di Bernardo MC et al. Common variation at 6p21.31 (BAK1) influences the risk of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2012; 120: 843-46.
10. Di Bernardo MC, Crowther-Swanepoel D, Broderick P et al. A genome-wide association study identifies six susceptibility loci for chronic lymphocytic leukemia. *Nat Genet*. 2008; 40: 1204-10.
11. Sherborne AL, Houlston RS. What are genome-wide association studies telling us about B-cell tumor development? *Oncotarget*. 2010; 1: 367-72.
12. Moutsianas L, Enciso-Mora V, Ma YP et al. Multiple Hodgkin lymphoma associated loci within the HLA region at chromosome 6p21.3. *Blood* 2011; 118: 670-74.
13. Tjønnfjord GE, Jønsson V, Ly B et al. Familiær forekomst av kronisk lymfatisk leukemi i Norge. *Tidsskr Nor Legeforening*. 2012; 132: 2060-63.
14. Jønsson V, Tjønnfjord G, Samuelsen SO et al. Birth order pattern in the inheritance of chronic lymphocytic leukemia and related lymphoproliferative diseases. *Leuk Lymph*. 2007; 48: 2387-96.
15. Wilcoxon F. Probability tables for individual comparisons by ranking methods. *Biometrics* 1947; 3: 119 – 122.
16. Haldane JBS, Smith CAB. A simple exact test for birth-order effect. *Ann Eugenics* 1947; 14: 117 – 124.
17. Tjønnfjord GE, Ly BE, Johannesen TB, Tierens A, Beiske K, Heim S, Jønsson V. Kronisk lymfatisk leukemi i Norge – insidens og prognose ved diagnosetidspunktet. *Tidsskr Nor Legeforening*. 2012; 132: 2056-9.
18. Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet*. 2003 Mar; 33: 245-54.
19. Gammil HS, Nelson JL. Naturally acquired microchimerism. *Int J Biol*. 2010; 54: 531-43.
20. Awan H, Jønsson V, Johannesen TB et al. Anticipation in families with chronic lymphocytic leukemia and other lymphoproliferative disorders. *Transl Oncogenomics* 2010; 4:1-9
21. Emery AEH. Parental age and birth order In: Emery AEH (ed.) *Methodology in medical genetics*, 2nd Edition. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1986. pp. 140-53.
22. Marti GE, Carter P, Abbasi F et al. B-cell monoclonal lymphocytosis and B-cell abnormalities in the setting of familial B-cell CLL. *Cytometry B Clin Cytom*. 2003; 52: 1-12.

- [22:23.](#) Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2008; 359: 575-83.
- [23:24.](#) Hjalgrim H, Smedby KE, Rostgaard K et al. Infectious mononucleosis, childhood social environment and risk of Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res.* 2007; 67: 2382-88
- [24:25.](#) Skibola CF, Curry JD, Nieters A. Genetic susceptibility to lymphoma. *Haematologica.* 2007; 92: 960-9.