

A LEUKÉMIA ÉS A ROSSZINDULATÚ DAGANATOS BETEGSÉGEK GYAKORISÁGA KÜLÖNBÖZŐ BETEGCSOPORTOK ROKONSÁGÁBAN

Írta: SCHULER DEZSŐ, FEKETE GYÖRGY, KRAUSE IZABELLA, FISCHER JÁNOS, BENE BÉLA,
TELEGDI LÁSZLÓ

(Semmelweis Orvostudományi Egyetem II. Gyermekklinikája, Budapest; MTA Számítás-
technikai és Automatizálási Kutató Intézete, Budapest)

Több megfigyelés (VIDEBAEK 1947, MILLER 1960—67, FRAUMENI 1973, KNUDSON 1973, SZALÓKY és LAUB 1973) szól amellett, hogy egyes daganatos megbetegedések és a leukémiák több családtagnál, halmozottan fordulhatnak elő. Korábbi vizsgálatainkban (FEKETE és mtsai 1972) magunk is vizsgáltuk a SOTE II. Gyermekklinikáján kezelt leukémiás gyermekek rokonságában a familiáris leukémiás és daganatos esetek gyakoriságát. A vizsgálatok során a „kontroll”-gyakoriság magasabb volt a vártnál, ezért a kérdés tisztázásához újabb összehasonlító megfigyeléseket kezdtünk.

Saját vizsgálatok és módszer

A SOTE II. Gyermekklinikáján kezelt gyermekekből a következő betegcsoportokat vizsgáltuk:

1. *Fejldési rendellenességgel* született gyermekek, számuk: 154. E csoportok tagjainál különböző szervek fejlődési rendellenességei fordultak elő; leggyakrabban ajak- és szájpadhasadék.

2. *Ismételt infekciókon* átesett gyermekek, számuk: 151 (ismétlődő légúti fertőzések, hurutos betegségek; többségüknél adenotomiára, ill. tonsillectomiára is sor került).

3. *Morbus saceres* gyermekek, számuk: 88. A diagnózist minden esetben a klinikai és az EEG-vizsgálatok igazolták. Különböző típusok, ill. etiológia szerint nem történt elkülönítés.

A betegeket a fenti csoportokba a klinika kórlapjainak átvizsgálásával és kiválogatásával osztottuk be. A gyermekek kora 0—15 év, a válogatás nemre való tekintet nélkül történt. A gyermekek rokonságára vonatkozó, postán kiküldött kérdőívek azonos kérdéseket tartalmaztak (szülők, testvérek, nagyszülők, a beteg anyjának és apjának testvérei és a beteg unokatestvérei). Kérdeztük e rokonságban a daganatos betegségek és a fehérvérűség előfordulását. Külön pontban kértük megjelölni, ha a kérdezett „nem tud felelni”.

A kérdőívet a betegek szülei kitöltés után postán küldték vissza. A matematikai értékelésnél az alábbi módszert használtuk.

Az egyes betegségek öröklődésmenetére a *multifaktoriális modellt* választottuk (FALCONER 1965, 1967, SMITH 1971). A modell feltételez egy, a betegséghez rendelt x háttérváltozót, amely két független komponensre: az x_g additív genetikai és az x_k környezeti hatásra bontható. Feltesszük, hogy x_g és x_k független, 0 várható értékű, h^2 , ill. $1-h^2$ szórásnégyzetű normális eloszlású

valószínűségi változók. Ha a populáció beteg egyedeinek relatív gyakorisága p , akkor a populációnak a betegségre vonatkozó küszöbértékén a

$$p = \Phi(K)$$

egyenlet által meghatározott K értéket értjük, ahol Φ a standard normális eloszlásfüggvényt jelöli. Így a betegség manifesztációját a modellben az $x > K$ egyenlőtlenséggel fejezhetjük ki. Ha az egyedet a rokonságával együtt tekintettük, akkor ezek háttérváltozóinak összessége többdimenziós valószínűségi változót alkot. Továbbra is feltételezve a normalitást (CURNOW 1972), a többdimenziós háttérváltozó valószínűségi sűrűségfüggvényét n -változós együttes normális eloszlás harangfelülete adja meg:

$$\varphi(x_1, x_2, \dots, x_n; C) = \frac{1}{\sqrt{2\pi(C)}} \exp - \frac{1}{2(C)} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n C_{ij} x_i x_j,$$

ahol C a rokonsági kapcsolatból, ill. örökölhetőségi értékből származtatható együttes szórásmatrixot jelöli. Az egyed megbetegedésének valószínűségét rokonságának egészségi állapotára mint feltételre vonatkozóan a következő feltételes valószínűség adja meg:

$$P(x > K) (\text{Rokonság}) = \frac{\Phi_{n+1}(\text{Rokonság} + \text{Egyed})}{\Phi_n(\text{Rokonság})}$$

(Itt $\Phi(n+1)$ -, ill. n -változós együttes normális eloszlásfüggvényt jelöl.) Vizsgálataink egyik tárgya e feltételes valószínűségek elméleti és tapasztalati értékeinek összevetése az első- és másodfokú rokonság körében.

A különböző csoportok rokonsági köre betegséggyakoriságának összehasonlítására homogenitás-vizsgálatot végeztünk négymezős kontingencia-táblázatokból számított, 1 szabadságfokú χ^2 értékek alapján. Szignifikancia-szintnek 0,05-öt választottuk, a kritikus érték 3,84.

Eredményeink

Az 1. táblázatban közöljük az egyes csoportok másodfokúig terjedő rokonsági körének összlétszámát. Valamennyi kérdőívet feldolgoztuk. A rokonságban kétesnek mutatkozó eseteket kihagytuk (ezek száma elenyésző).

A bevezetésben elmondottak értelmében az ismételt infekciós betegcsoport rokonságát mértük fel, ahol az immunrendszer zavara mint háttértényező különösen gyakran fordulhatott elő. Úgy gondoltuk, hogy a morbus saceres betegek is kontrollként szerepelhetnek. A hajlamosító lehetőségek másirányú megközelítése végett használtuk fel a fejlődési rendellenességet mutató gyermekek adatait is. A másodfokúig terjedő rokonságban előfordult daganatos és leukémiás megbetegedések gyakoriságát ugyancsak az 1. táblázat tünteti fel. A táblázatban feltüntetett rokongyakoriságok alapján számított négymezős χ^2 -értékek közül az ismételt infekciós csoport daganatos rokongyakoriságának a fejlődési rendellenesek megfelelő értékeivel történt összehasonlításában 4,76 adódott, ami szignifikáns ($p < 0,05$). Más szignifikáns χ^2 -értéket e csoportok között nem kaptunk.

1. táblázat

A vizsgált esetek száma a különböző betegcsoportokban
 Table 1. Number of patients and their relatives in different diseases

Vizsgált csoportok <i>Investigated groups</i>	Betegek <i>Patients</i>	Rokonok <i>Relatives</i>	Daganatos megbete- gedések <i>Malignant tumours</i>	Fehérvériség <i>Acut leucemia</i>
Morbus sacer <i>Epilepsy</i>	88	931	24 (2.570%)	2 (0.215%)
Fejlődési rendellenességek <i>Congenital malformations</i>	154	1722	36 (2.091%)	5 (0.290%)
Ismételt infekciók <i>Repeated infections</i>	151	1566	50 (3.213%)	3 (0.193%)

Ha az ismételt infekciós csoporttal a morbus saceres és a fejlődési rendellenes csoportot együtt állítjuk szembe, akkor is hasonló tendenciájú, de még nem szignifikáns az eltérés az infekciósok javára. A szignifikanciákat sehol sem befolyásolta, hogy a leukémiásokat hozzávettük-e vagy sem.

Megbeszélés

Vizsgálataink célja az volt, hogy képet kapjunk a daganatos betegségek és a leukémia familiáris előfordulásáról három alapvetően különböző betegcsoportnál. Arra kerestünk választ, hogy melyiknél észlelünk emelkedett családi daganathalmozódást. Ez közelebb vihet a daganat- és leukémiaképződés egyes tényezőinek pontosabb megismeréséhez.

PAGE és mtsai (1963) megfigyelései óta ismeretes, hogy az immunrendszer bizonyos kóros állapotaiban (Wiskott—Aldrich-syndroma, ataxia teleangiectasia, különböző iselált immunglobulin-hiányok) gyakrabban fordulnak elő daganatos megbetegedések. Ennek magyarázatára feltételezik, hogy a celluláris és humoralis immunitás különböző zavaraiiban az immunreakciók csökkenése miatt a szervezet képtelen elpusztítani a képződő tumorsejteket. A számos klinikai megfigyelésen (GATTI és GOOD 1971, WALDMANN és mtsai 1972, KERSEY és mtsai 1973) kívül e feltételezést állatkísérletes adatok is alátámasztják. Thymectomizált vagy antilymphocytasérummal kezelt újszülött állatoknál jóval gyorsabban és gyakrabban alakulnak ki vírusok és kemikáliák hatására daganatok (ALLISON és LAW 1968, MÄKELÄ 1973). Ugyancsak feltűnően gyakoriak a tumorok vese-transplantatio utáni tartós immunsuppresszióban (WEGMANN és mtsai 1974).

Az általunk vizsgált, infekciókban szenvedő betegeknel ugyan nem fordult elő az említett súlyos immunhiányos állapot, a gyakran ismétlődő hurutos megbetegedés azonban közvetett módon az immunrendszer, a szervezeti védekezőképesség relatíve csökkentebb voltára utal, legalábbis az esetek egy részében. Nem hagyható ugyanis figyelmen kívül az sem, hogy az ismételt infekciók oka a környezeti tényezőkben is kereshető (rossz hygiénés körülmények, zsúfolt lakásviszonyok).

A veleszületett rendellenességek is gyakrabban társulhatnak daganatos betegségekkel. MILLER (1963) 519 leukémiás gyermeknél a kontrollesoporthoz képest kétszer gyakrabban észlelt súlyos fejlődési rendellenességeket. A rendellenességek egy része genetikailag determinált, családi halmozódást is mutat. ZUELZER és mtsai (1968) D-trisomiás leukémiás gyermek családjában 3 gene-

ráción keresztül találtak különböző fejlődési rendellenességeket és kromoszóma-aberrációkat. A fejlődési rendellenességekkel járó Down-szindrómában pl. a leukémia az átlagpopulációhoz képest mintegy hússzor gyakrabban fordul elő. MILLER (1963) anyagában a Down-szindróma a leukémiás gyermekek testvérei között is az átlagosnál magasabb számban fordult elő. E két betegség gyakoribb társulását hazai anyagon is igazolták (SCHULER és mtsai 1972). A fejlődési rendellenességek és a tumorképződés társulását észlelték Wilms-tumorban, hepatoblastomában is (FRAUMENI és mtsai 1967, GEISER és mtsai 1970); e tumorerok egy része rendellenesen fejlődött szövetekből indul ki (teratoma, hamartoma).

A harmadik betegcsoportban szereplő morbus saceres gyermekeket kontrollcsoportnak választottuk. E megbetegedésnek az eddigi ismeretek szerint nincs összefüggése a gyakoribb tumorképződéssel. Ebben a csoportban az esetszámunk alacsonyabb. Adatainkat az országos daganatgyakorisággal (évi 2,2 ezrelék daganat és 0,06 ezrelék leukémia) összehasonlítva, ellentmondás nem mutatkozott. A nagyságrendi különbség abból adódik, hogy az országos adatok egy évre vonatkozó mortalitást tükröznek, míg felméréseink a betegek közvetlen rokonságára vonatkoznak, és több évtizedes mortalitási adatokat foglalnak össze. Nagyságrendileg ugyan adataink a külföldiektől nem különböznek, ezekkel való összevetésük mégsem végezhető el, mert a felmérés módszerei és a populációk különbözőek.

Ha az ismételt infekciót, a daganatos megbetegedést és a fehérvérűséget ugyanazon háttérváltozó, az immungyengeség különböző fokozatai manifestációjának tekintjük, akkor ennek megfelelő statisztikai értékelést kell végeznünk. Mivel mindegy, hogy a folytonos háttérváltozót milyen skálán mérjük, ezért mind a probandusoknál, mind a rokonságban standard normális eloszlású valószínűségi változónak is tekinthetjük az immungyengeséget. Ennek megfelelően a teljes rokonság immungyengeség-változóinak együttes eloszlását többváltozós Gauss-féle normális eloszlásnak vettük. Ha a változó h^2 örökölhetőségét becsülni tudjuk, akkor a rokonságban megfigyelt gyakoriságok segítségével meghatározhatjuk, hogy milyen immungyengeségi küszöbértékek felelnek meg azok a megbetegedések, amelyeket a fokozatok manifestációjaként modelleztünk. Képlettel kifejezve ez

$$K = \Phi^{-1}(p)$$

értelmében történik, ahol K a küszöbértéket, p a populációs gyakoriságot, Φ^{-1} pedig a modellekben szereplő eloszlásfüggvény inverzét jelöli. A fenti többküszöbös modellt szemlélteti az 1. ábra.

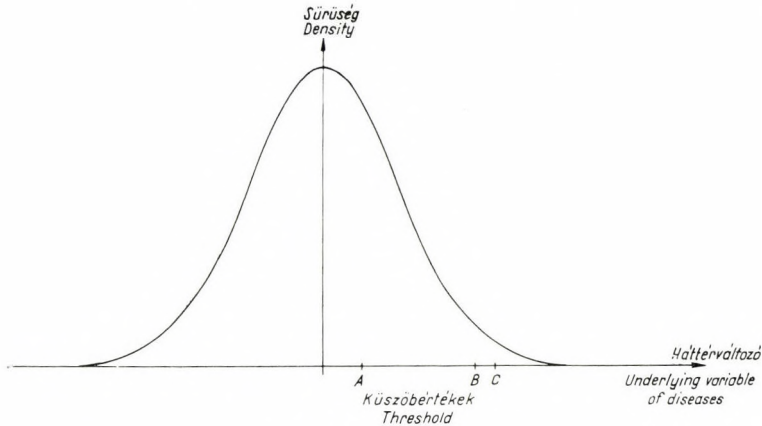
A leukémia családi előfordulása alacsony volt; az összehasonlító vizsgálatoknál ezt csak egyéb daganatos betegségekkel összevonva értékeltük. Feljogosított erre az összevonásra az is, hogy a leukémia pathogenetikai szempontból szintén a daganatos betegségek közé sorolható.

Szignifikancia-vizsgálatainkból kitűnik, hogy a „morbus sacer” és a „fejlődési rendellenességek” betegcsoportok rokonságában a tumorgyakoriság nem mutatott különbséget.

Eredményünk arra utalhat, hogy a fejlődési rendellenességek és a daganatok ismert társulása az azonos személyen való gyakoribb előfordulásra vonatkozik, ami nem jelenti a daganatoknak a rokonságban gyakoribb megjelenését, különösen, ha nem öröklődő anomáliáról, hanem embriopathiáról van szó. A vizsgálat alkalmával ugyanis ezeket nem értékeltük külön. Valószínű továbbá,

hogy az egyes fejlődési rendellenességek a tumorgenesis szempontjából nem egyforma jelentőségűek. Anyagunkban az index-személyeknek legnagyobb számban (multifaktoriális öröklődésű) ajak- és szájjpadhasadéka volt, és nem szerepeltek kromoszóma aberrációk.

Kifejezett volt viszont a különbség a „morbus sacer” + „fejlődési rendellenességek” csoportok familiáris daganatgyakorisága és az ismételt infekciókon átesett gyermekek rokonainál talált értékek között. Ez felveti annak a lehető-



1. ábra — Fig. 1.

ségét, hogy mind a gyakoribb infekcióért, mind a fokozott tumoros hajlamért azonos tényező, esetleg az immunrendszer genetikailag determinált gyengébb reakciója a felelős.

A fentiek szerint matematikai módszerünk alkalmas lehet arra, hogy segítségével ezt igazoljuk. Az eddig begyűjtött anyag a következőket mutatja: Az ismételt infekció erősebb kapcsolatot mutat a daganatos megbetegedésekkel, mint bármely más csoport (nagyobb a rokongyakoriság). A leukémiások száma nem nagy. A morbus saceres csoport és a régebbi kontroll nem különböztethető meg a rokonok daganatgyakorisága szempontjából a fejlődési rendellenes csoporttól, így az utóbbi mögött jelenleg nem valószínűsíthetünk lényeges, az immungyengeség mellett még fellépő, daganatra (vagy fehérvérűsége) hajlamosító tényezőket.

Mindezek alapján úgy látjuk, hogy a daganatos megbetegedések és az ismételt infekció kapcsolatára kell erősen koncentrálnunk a jövőbeli vizsgálatot. E betegségek rokonságának és a daganatos megbetegedések adekvát felosztása esetén a már említett modell megfelelő fokozatú változatát elemezhetnénk gyakorisági és örökölhetőségi becslések segítségével.

Felmérendőnek tartjuk továbbá analóg vizsgálatok elvégzése céljából a fejlődési rendellenesek rokonságában található daganatos és leukémiás megbetegedések gyakoriságát is. E két felmérés együttes eredménye dönthet egy esetleges több-háttérváltozós modell biológiai jogosultságáról.

Eredményeinkből természetesen messzemenő következtetés nem vonható le, de felhívják a figyelmet a gyakori infekciókra való hajlamnak esetleges patogenetikai szerepére a malignus tumorok aetiológiájában.

Köszönetnyilvánítás: Köszönetünket fejezzük ki Dr. Böszörményi Dalmának az anyag összeállításában nyújtott értékes segítségéért.

Összefoglalás

Szerzők kérdőíves módszerrel vizsgálták a Semmelweis Orvostudományi Egyetem II. Gyermekklinikáján kezelt gyermekek rokonságában a leukaemia és rosszindulatú tumorerőgokoriságát.

Vizsgálataik 154 fejlődési rendellenességgel született gyermek 1722 rokonára, 151 ismételt infection átesett gyermek 1566 rokonára és 88 morbus saceres gyermek 931 rokonára terjedtek ki.

A különböző csoportok rokonságában előforduló leukaemia- és tumorerőgokoriság összehasonlítására négymezős kontingencia-táblázatból számított homogenitás-vizsgálatot végeztek.

Az ismételt infectiokon átesett gyermekek rokonságában szignifikánsan magasabb volt a tumor és leukaemia gokoriság, mint a másik két csoportban.

Eredményeik és irodalmi adatok alapján feltételezik, hogy a genetikailag immungyengesség, fokozott infectios hajlam és a malignus tumorerőgok keletkezése között esetleg pathogenetikai összefüggés lehetséges.

IRODALOM

- ALLISON, A. C.—LAW, L. W. (1968): Effects of antilymphocyte serum on virus ontogenesis. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 127; 207.
- CURNOW, R. N. (1972): The multifactorial model for the inheritance of liability to certain diseases and its implications for relatives at risk. — *Biom.* 28; 931—946.
- FALCONER, D. S. (1965): The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence. — *Ann. Hum. Gen.* 29; 51—76.
- (1967): The inheritance liability to diseases with variable age of onset, with particular reference to diabetes mellitus. — *Ann. Hum. Gen.* 31; 1—20.
- FEKETE, G.—DOBOS, M.—SCHULER, D.—FISCHER, J. (1972): Leukose und Vererbung. — *Acta Paed. Acad. Sci. Hung.* 13; 387.
- FRAUMENI, J. F., Jr. (1973): Genetic factors. *In*: HOLLAND, J. F.—FREI, E. (Eds): *Cancer Medicine*. III. Lea and Febiger pp. 7—15.
- FRAUMENI, J. F. JR.—GEISER, C. F.—MANNING, M. D. (1967): Wilm's tumor and congenital hemihypertrophy. Report of five new cases and review of literature. — *Pediatrics* 40; 886.
- GATTI, R. A.—GOOD, R. A. (1971): Occurance of malignancy in immunodeficiency diseases. — *Cancer* 28; 89.
- GEISER, C. F.—BAEZ, A.—SCHINDLER, A. M.—SHIH, V. E. (1970): Epithelial hepatoblastoma associated with congenital hemihypertrophy and cystathioninuria: Presentation of a case. — *Pediatrics* 46; 66.
- KERSEY, J. H.—SPECTOR, B. D.—GOOD, R. A. (1973): Primary immunodeficiency diseases and cancer: The immunodeficiency-cancer registry. — *Int. J. Cancer* 12; 333.
- KNUDSON, A. G. JR. (1973): Mutation and human cancer. — *Adv. Cancer Res.* 17; 317. *Acad. Press, New-York, London.*
- MÁKELÁ, O. (1973): Influence of immunological reactions on carcinogenesis. — *Conf. on Host. Environment, Int. and the Etiology of Cancer in Man. (Cit.: J. H. KERSEY).*
- MILLER, R. W. (1963): Down's syndrome (mongolism), other congenital malformations and cancers among sibs of leukemic children. — *New Engl. J. Med.* 268; 393.
- (1967): The association of immune disease and malignant lymphoma. — *Ann. Intern. Med.* 66; 511—521.
- (1971): Deaths from childhood leukaemia and solid tumors among twins and other sibs in the United States 1960—67. — *J. Nat. Cancer Inst.* 46; 203.
- PAGE, A. R.—HANSEN, A. E.—GOOD, R. A. (1963): Occurrence of leukemia and lymphoma in patients with agammaglobulinemia. — *Blood* 21; 197.
- SCHULER, D.—DOBOS, M.—FEKETE, G.—MACHAY, T.—NEMESKÉRI, Á. (1972): Down's syndrome and malignancy. — *Acta Paed. Acad. Sci. Hung.* 13 (3); 245.
- SMITH, C. (1971): Recurrence risk for multifactorial inheritance. — *Am. J. of Hum. Gen.* 23; 578—588.
- SZALÓKY, P. W.—LAUB, M. (1973): Idült granulocytas leukémia anyán és leányán. — *Orv. Hetil.* 114; 2053.

- VIDEBAEK, A. (1947): Heredity in human leukemia and its relation to cancer. — Lewis, London.
- WALDMANN, T. A.—STROBER, W.—BLAESE, R. M. (1972): Immunodeficiency disease and malignancy. — *Ann. Intern. Med.* 77; 605.
- WEGMANN, W.—LARGIADER, F.—BINSWANGER, U. (1974): Maligne Geschwülste nach Nierentransplantation. — *Schweiz. med. Wschr.* 104; 809.
- ZUELZER, W. W.—THOMPSON, R. I.—MASTRANGELO, R. (1968): Evidence for a genitic factor related to leukemogenesis and congenital anomalies. — *J. Pediat.* 72; 367.

THE FREQUENCY OF LEUKAEMIA AND OTHER MALIGNANT DISEASES AMONG THE RELATIVES OF CHILDREN WITH NON-MALIGNANT DISEASES

by *D. Schuler, G. Fekete, Isabella Krause, J. Fischer, B. Bene, L. Telegdi*

(Summary)

The frequency of leukaemia and other malignant diseases was investigated with the help of questionnaires in the families of children, hospitalized at the 2nd Department of Paediatrics of the Semmelweis University Medical School, Budapest.

Data were obtained from 1722 relatives of 154 children born with congenital abnormalities, from 1566 relatives of 151 children who experienced recurrent infections and from 931 relatives of 88 epileptic children.

Chi-squared significance tests between leukaemia and tumour incidences were performed on two-by-two frequency tables of relatives for pairs of groups. The frequency of malignancies among the relatives of children with recurrent infections was significantly higher than among the relatives of the other two groups.

On the basis of these findings and similar reports in literature the authors suggest that there might be a pathogenetic relationship between genetically controlled immune-deficiency, susceptibility to infections and the occurrence of malignant tumours.

A szerző címe: DR. SCHULER DEZSŐ
Author's address: 1094 Budapest, Tűzoltó u. 7—9.
Semmelweis OTE II. Gyermekklinika

