

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Ústav hygieny a epidemiologie

Studničkova 7, 128 00 Praha 2

Přednosta: prof. MUDr. Milan Tuček, CSc.

Vedoucí terénní stáže: MUDr. Ivana Holcátová, CSc.

Hodgkinův lymfom

Rizikové faktory a Epidemiologie

V Praze, dne 22. 12. 2017

Kristýna Majstríková a Markéta Novotná

Kruh 4005

Abstrakt: Tato práce pojednává o rizikových faktorech a epidemiologii Hodgkinova lymfomu. Je to nádorové onemocnění lymfatického systému, které se v České republice vyskytuje v incidenci 2,6 na 100 000 mužů a žen. Jedná se o nádor vyskytující se nejčastěji v mladém věku a více u mužů než u žen. Etiopatogenetické faktory jsou stále zkoumány, ale existují určité asociace mezi námi uvedenými rizikovými faktory a onemocněním Hodgkinova lymfomu. Prognóza tohoto novotvaru se drží posledních 15 let přes 85%.

Klíčová slova: Hodgkinův lymfom, rizikové faktory, epidemiologie

Obsah

1	Úvod do problematiky	4
1.1	Hodgkinův lymfom.....	4
1.1.1	Výskyt	4
1.1.2	Histologie	4
1.1.3	Klinický obraz	4
1.1.4	Diagnostika.....	5
1.2	Léčba	5
2	Metodika	6
3	Výsledky.....	7
3.1	Rizikové faktory	7
3.1.1	Epstein – Barr virus (EBV)	7
3.1.2	Genetické vlivy	8
3.1.3	Imunodeficience	8
3.1.4	Autoimunitní onemocnění.....	9
3.1.5	Socio – ekonomické podmínky	9
3.1.6	Ostatní virové infekce	9
3.2	Epidemiologie.....	10
3.2.1	Incidence obecně	10
3.2.2	Incidence dle věku a pohlaví.....	12
3.2.3	Počet úmrtí a úmrtnost	13
3.2.4	Prevalence	14
3.2.5	Prognóza.....	15
4	Závěr	17
5	Přehled použité literatury	18

1 Úvod do problematiky

1.1 Hodgkinův lymfom

Jedná se o nádorové onemocnění nejasné etiologie a patogeneze postihující lymfatickou tkáň. Za patogenetické faktory jsou považovány 1. infekce (především EBV), 2. porušená imunitní odpověď a 3. genetické vlivy. Infekce se často udává jako spouštěcí mechanismus vzniku Hodgkinova lymfomu (dále také jako HL), avšak přímý vztah mezi infekcí virem EB a chorobou nebyl prokázán. Patogeneze samotná nebyla zatím zcela objasněna, ale je prokázáno, že nádorové buňky Hodgkinovy a Reedové-Sternberga jsou odvozeny od B lymfocytů, jež ztratily svůj fenotyp.

1.1.1 Výskyt

Hodgkinův lymfom postihuje typicky mladé osoby, nejčastěji 2. a 3. dekády, dále incidence stoupá po 5. dekádě. Nádorový proces jako takový propuká v jedné lymfatické uzlině, odkud se šíří do okolních uzlin i do systémové cirkulace. První postižené uzliny bývají krční, mediastinální, axilární a paraaortální.

1.1.2 Histologie

Histologicky dělíme HL podle počtu buněk Reedové-Sternberga a dle celulární reakce – typ I s převahou lymfocytů – uzlina má zcela setřelou strukturu, bez přítomnosti RS buněk, nodulární struktury jsou tvořeny malými lymfocyty a histiocytárními buňkami, má dobrou prognózu; typ II nodulárně-sklerotický tvoří různé velké uzly, které jsou obklopeny silnou vrstvou hyalinizujícího vaziva; typ III smíšený – dochází k polymorfní difúzní infiltraci celé uzliny RS buňkami, Hodgkinovými bb., neutrofily, eozinofily, je agresivní, horší prognóza než typ II, ale léčitelné; typ IV klasický chudý na lymfocyty – difúzní, bohatý na Hodgkinovy buňky a RS buňky, málo lymfocytů, nejhorší prognóza. [2]

1.1.3 Klinický obraz

Klinicky se HL projevuje nebolestivým zvětšením uzlin, splenomegalií, horečkou, svěděním, pocením, malátností, poklesem hmotnosti (tedy typické B-příznaky). HL dále dělíme do 4 stádií I-IV podle míry postižení lymfatického, popř. extralymfatického systému. Každé

stádium se dělí na A a B – A jsou pacienti bez celkových příznaků; B jsou pacienti s celkovými příznaky (B-příznaky). [1]

1.1.4 Diagnostika

Diagnostiku provádíme extirpací uzliny a následným histopatologickým vyšetřením.

Diagnostickým kritériem je přítomnost RS buněk, nebo buněk Hodgkinových. Dalšími metodami jsou RTG hrudníku, sono břicha, scintigrafie jater, sleziny, CT, lymfografie, popřípadě PET. Zároveň můžeme provést trepanobiopsii kostní dřeně.

1.2 Léčba

Hodgkinův lymfom je velice dobře citlivý na chemoterapii a radioterapii. I proto je jeho prognóza už několik let kolem 85 %.

2 Metodika

Pro vypracování seminární práce bylo čerpáno z odborných článků a studií na doméně PubMed, dále z odborných knih, článků a vědeckých časopisů. V epidemiologické části bylo využito zejména statistických dat Národního onkologického registru České Republiky v dokumentu *Novotvary 2015*. Epidemiologická data jsou proto pro Českou republiku orientována nejvíce na rok 2015. Celosvětová čísla byla čerpána z časopisu JAMA Oncology a nakonec americká statistická data byla získána z databáze SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results).

Cílem práce bylo zjistit prozatím známé rizikové faktory pro vznik Hodgkinova lymfomu, a jeho epidemiologii.

3 Výsledky

3.1 Rizikové faktory

Rizikové faktory Hodgkinova lymfomu jsou převážně stále subjektem zkoumání, ačkoliv existují určité korelace zejména s EB virem, genetickými vlivy, imunodeficiencí a podobně.

3.1.1 Epstein – Barr virus (EBV)

EBV patří mezi herpetické viry (DNA viry). Je původcem infekční mononukleózy (dále také jako IM), podílí se na malignitách (Burkittův lymfom, Hodgkinův lymfom, nazofaryngeální karcinom) a nejspíše se podílí i na patogenezi chronického únavového syndromu. Cesta přenosu je buď přímým kontaktem (sliny – „nemoc z líbání“) nebo kapénkově. Inkubační doba onemocnění je 2-7 týdnů, zanechává dlouhodobou imunitu. Klinicky se IM projevuje bolestí v krku, horečkou, lymfadenopatií. Diagnostické pro IM je přítomnost atypických mononukleárů (aktivované T lymfocyty) a heterofilních protilátek v séru. [3]

EBV je jeden z hlavních rizikových faktorů asociovaných s výskytem HL. EBV RNA byla detekována v RS buňkách u 40 % pacientů. Zároveň má velká část pacientů s HL zvýšený titr protilátek třídy IgG a IgA proti virovému kapsidovému antigenu (VCA EBV) a zvýšený titr protilátek třídy IgG a IgA proti časnému antigenu (EA). Toto dále podporuje teorii, že infekce EB virem může předcházet rozvoji onemocnění HL anebo expanzi nádorových buněk.

Incidence EBV asociovaných HL se liší v závislosti na věku, pohlaví, etniku i histologické variantě. Nejčastěji se vyskytuje u Asiatů (93 %) a u smíšeně buněčného podtypu a lymfocytární deplečního HL. [4]

Přestože se infekční mononukleóza v USA i v Evropě vyskytuje nejvíce u adolescentů a mladých dospělých, častěji mají HL neasociovaný s EBV. Existuje však důkaz, že nedávno prodělaná infekce může u geneticky vnímavého jedince vyvolat defektní imunitní reakci, která umožňuje proliferaci a maligní transformaci EBV infikovaných buněk.

Pro EBV pozitivní HL je charakteristická genová exprese odpovídající za přežití B lymfocytů z germinálních center. Mezi tyto genové produkty patří: EBNA1 (EBV encoded genes nuclear antigen 1), jež je potřebný pro replikaci EBV genomu v proliferujících buňkách; LMP1 (Latent Membrane Protein 1), transmembránová signální molekula, která má schopnost

napodobit CD40 receptor a stimulovat tak B lymfocyty; LMP2 (Latent Membrane Protein 2), transmembránová signální molekula napodobující signální modul BCR. BCR a CD40 se účastní na regulaci přežití a selekci B buněk v germinálních centrech. LMP1 patří do superrodiny TNFR (Tumor Necrosis Factor Receptor), která aktivuje transkripční faktor NF-kappaB (Nuclear Factor-KappaB). Ten se váže na promotory RNA polymerázy II a ovlivňuje expresi genů důležitých pro imunitu, zánětlivou odpověď, buněčný růst a buněčnou smrt. [5]

Na základě dosavadního výzkumu nelze potvrdit, že EBV je jednoznačný etiopatogenetický faktor pro vznik HL. Rozvoj infekční mononukleózy totiž může být jen sekundárním projevem snížené schopnosti kontrolovat EBV infekci. Patogeneze vzniku HL je komplexní, a kromě EBV se na ní podílejí i další rizikové faktory.

3.1.2 Genetické vlivy

Na základě různých studií byla prokázána asociace výskytu HL společně s některými genetickými vlivy. Mezi jednu ze zmíněných studií patří populační analýza pacientů s HL, která byla provedena ve Švédsku. Tato studie potvrdila u příbuzných prvního stupně až čtyřnásobně vyšší riziko HL. Stejně tak bylo riziko potvrzeno již dříve. Nejvíce riziko roste u monozygotních dvojčat.

Jiné studie potvrzují vyšší incidenci výskytu HL (resp. EBV pozitivního HL) v souvislosti s rasovým a etnickým původem. Nejčastěji se vyskytuje u Asiatů či Hispánců.

Diskutovaná a studovaná je i korelace mezi přítomností HLA-A1 alely s vyšším výskytem EBV pozitivního HL. Mezi další rizikové alely pro EBV+ HL patří HLA-DR10 a HLA-B37. U EBV- HL se více vyskytuje alela HLA-B5. Zároveň však musíme poukázat na alely, které mají inverzní vztah k HL – HLA-A2 vzhledem k EBV+ HL a HLA-DR7 vzhledem k EBV- HL. [7]

3.1.3 Imunodeficiencie

Dalším rizikovým faktorem pro vznik HL je jakákoliv forma imunodeficitu. Může se jednat o kongenitální imunodeficienci, nebo imunosupresi po operacích, resp. transplantacích.

Například u pacientů po alogenní transplantaci kostní dřeně vzrostlo riziko HL. Z celkového počtu operovaných 18 531, bylo u 8 pacientů zjištěn HL, 6 pacientů bylo současně pozitivní na EBV a 2 na HIV. [8]

3.1.4 Autoimunitní onemocnění

Ve studii prováděné ve Švédsku v letech 1964-2010 byl prokázán zvýšený výskyt sekundárního HL. Vyskytoval se spíše u starších osob. Nejvyšší incidence byla v souvislosti s autoimunitní hemolytickou anémií, sarkoidózou, SLE, imunní trombocytopenickou purpurou, psoriázou, a tak dále.

3.1.5 Socio – ekonomické podmínky

Mezi potenciální rizikové faktory jsou zařazena i některá zaměstnání, typicky práce se dřevem, práce v uranových dolech s expozicí gama záření, vystavení se herbicidům. Podstata jejich účinku na rozvoj onemocnění není známa.

Určitou roli v rozvoji HL může mít i kouření. U kuřáků je pouze mírně zvýšené riziko rozvoje HL než u nekuřáků. Tento faktor je spojen se smíšeně buněčnou variantou HL. [6]

3.1.6 Ostatní virové infekce

Byl prokázán vztah mezi infekcí HIV a onemocněním HL, riziko se zvyšuje asi 5-10x. Tento vztah však může mít určitou souvislost s tím, že skoro všichni pacienti HIV+ HL jsou současně EBV+. Je dokázáno, že HL se vyskytuje u pacientů HIV+ na antiretrovirové terapii s nízkou virovou náloží.

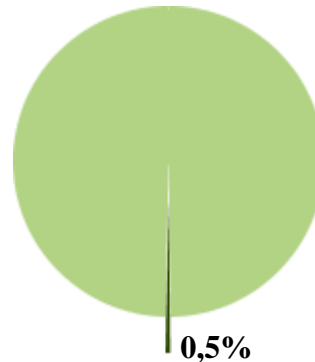
Virus HHV-6 byl pomocí metod PCR, ale i FISH či imunohistochemicky, detekovaný u 86 % pacientů s nodulárně sklerotickou variantou HL. Význam tohoto viru v rámci HL je však nejasný. Herpes zoster virus je spojen s nízkým rizikem výskytu HL. [9]

3.2 Epidemiologie

3.2.1 Incidence obecně

Hodgkinův lymfom patří celosvětově v četnosti všech nádorů na 28. místo. Co se týče jednotlivých zemí, tak je jeho četnost v rozmezí na 11. (Palestina) a 31. místě (Arménie, Japonsko). V České Republice patří mezi 27. nejčastější nádor. [13]

Graf 1 Hodgkinův lymfom reprezentuje 0.5% všech novotvarů v USA. Převzato z [12]



Dle americké databáze SEER byl počet nových případů Hodgkinova lymfomu 2,6 na 100 000 mužů a žen ročně. Tyto údaje byly přizpůsobeny věku a vycházely z počtu případů a smrtí mezi roky 2010 a 2014. Co se týče celoživotního riziku, tak stejná databáze v USA udává, že přibližně 0,2 procenta mužů a žen bude diagnostikována s Hodgkinovým lymfomem v průběhu jejich života, vycházející z dat mezi rokem 2012 a 2014. [12]

V České Republice byl dle Národního onkologického registru v roce 2015 počet nových případů 3,1 na 100 000 mužů, což je lehce více, než je světový standard (2,3 na 100 000 mužů). U žen byl nárůst o něco menší – 2,2 na 100 000 žen, to je v porovnání se světovým standardem opět lehce vyšší (1,8 na 100 000 žen). V průměru je to tedy 2,65 na 100 000 mužů i žen v České republice. Nejvyšší počet nových případů u mužů byl v Jihočeském kraji, nejnižší naopak v kraji Královehradeckém. U žen byl nejvyšší přírůstek v kraji Plzeňském a nejnižší stejně jako u mužů v kraji Královehradeckém. Tato údaje jsou k nahlédnutí v tabulce číslo 1 a 2. [10]

Tabulka č. 1: Incidence Hodgkinova lymfomu v r. 2015 – MUŽI. Data čerpána z [10]

Kde	Celkový počet	Na 100 tisíc mužů	V % celku	Světový standard
Česká republika	161	3,1	0,3	2,3
Praha	20	3,3	0,4	2,4
Středočeský kraj	28	4,3	0,5	3,6
Jihočeský kraj	14	4,5	0,4	2,8
Plzeňský kraj	12	4,2	0,3	3
Karlovarský kraj	3	2	0,2	1,1
Ústecký kraj	10	2,5	0,3	1,5
Liberecký kraj	9	4,2	0,4	2,8
Královehradecký kraj	4	1,5	0,1	1,5
Pardubický kraj	7	2,7	0,3	2
Kraj Vysočina	7	2,8	0,3	2,3
Jihomoravský kraj	10	1,7	0,2	1,4
Olomoucký kraj	5	1,6	0,2	1,6
Zlínský kraj	10	3,5	0,4	2,5
Moravskoslezský kraj	22	3,7	0,4	2,9

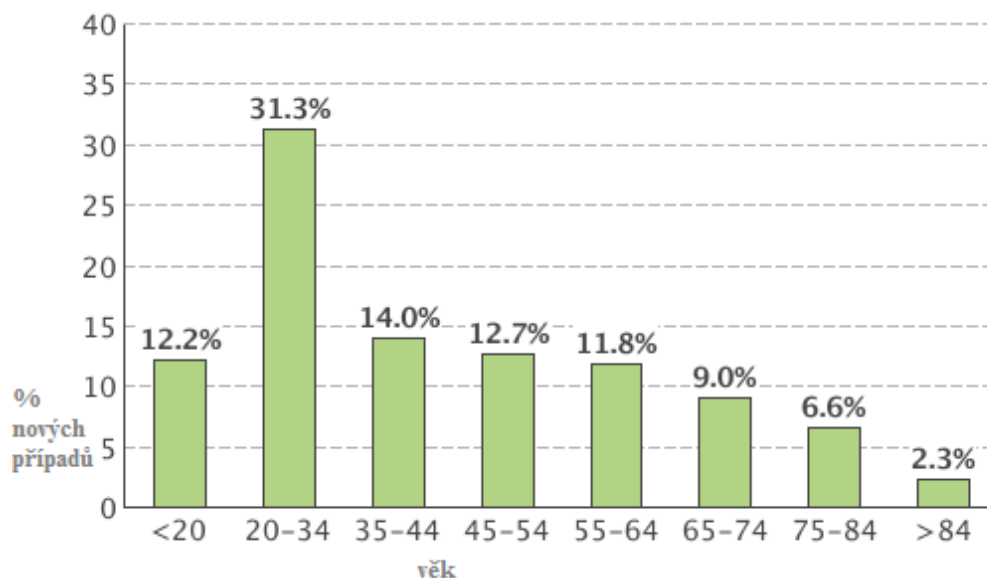
Tabulka č. 2: Incidence Hodgkinova lymfomu v r. 2015 – ŽENY. Data čerpána z [10]

Kde	Celkový počet	Na 100 tisíc žen	V % celku	Světový standard
Česká republika	116	2,2	0,2	1,8
Praha	13	2	0,2	2,3
Středočeský kraj	10	1,5	0,2	1
Jihočeský kraj	6	1,9	0,2	1,5
Plzeňský kraj	13	4,5	0,4	3,6
Karlovarský kraj	4	2,6	0,2	2,8
Ústecký kraj	10	2,4	0,3	1,5
Liberecký kraj	5	2,2	0,3	1,4
Královehradecký kraj	3	1,1	0,1	1,1
Pardubický kraj	6	2,3	0,3	2,5
Kraj Vysočina	5	1,9	0,2	1,5
Jihomoravský kraj	9	1,5	0,2	1,3
Olomoucký kraj	10	3,1	0,3	2,2
Zlínský kraj	5	1,7	0,2	1,3
Moravskoslezský kraj	17	2,7	0,3	2,8

3.2.2 Incidence dle věku a pohlaví

Hodgkinův lymfom je více častý mezi mladými dospělými a více mezi muži než mezi ženami. Výskyt je jak u dětí, tak dospělých, ale jejich léčba je rozdílná.

V USA dle nových případů v letech 2010 – 2014 nejvyšší incidence v letech 20 až 34, kdy medián všech případů je 39 let.



Graf 2 Incidence dle věku v USA. Medián je 39 let. Převzato z [12]

V České republice byl v roce 2015 nejvyšší počet nových případů jak u mužů a žen ve dvou věkových rozmezích. U mužů bylo nejvíc případů v letech 25 až 29 a následně ve věkovém rozpětí 65 a 69. U žen to bylo v letech 20 – 24 a poté stejně jako u mužů 65 – 69 let.

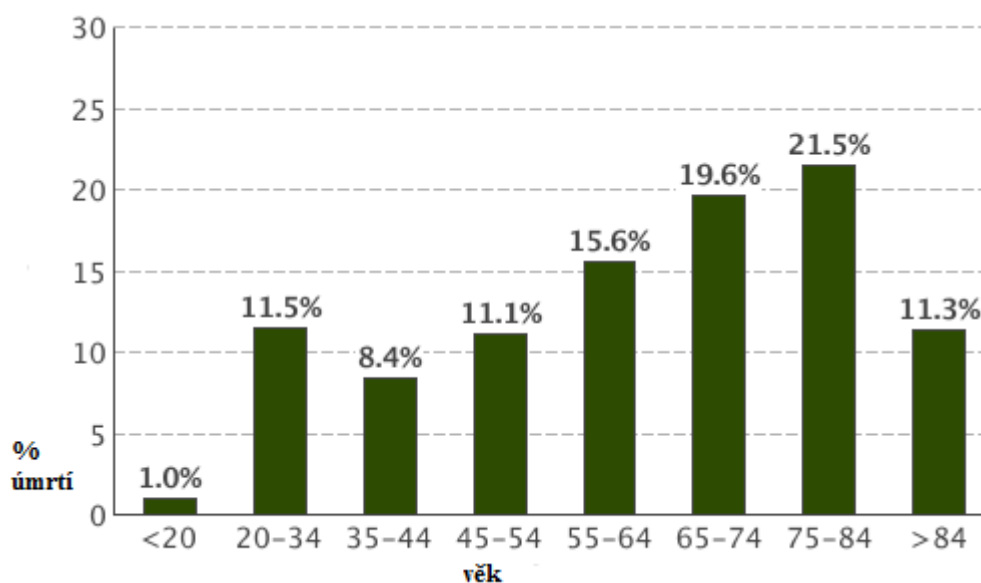
Tabulka č. 3: Incidence Hodgkinova lymfomu podle věku v roce 2015. Data čerpána z [10]

Věková skupina	Muži absolutní	Muži na 100 tisíc	Ženy absolutní	Ženy na 100 tisíc
0 - 4	-	-	-	-
4 - 9	1	0,3	-	-
10 - 14	-	-	1	0,4
15 - 19	2	0,8	8	3,6
20 - 24	9	2,9	12	4,0
25 - 29	18	5,1	8	2,4
30 - 34	17	4,4	8	2,2
35 - 39	8	1,7	7	1,6
40 - 44	11	2,5	12	2,9
45 - 49	14	3,9	7	2,1
50 - 54	5	1,5	5	1,5

55 - 59	16	4,9	8	2,4
60 - 64	14	4	5	1,3
65 - 69	18	5,7	12	3,3
70 - 74	14	6,6	8	2,9
75 - 79	9	7,1	5	2,6
80 - 84	3	3,6	9	6
85 plus	2	3,7	1	0,8
CELKEM	161	3,1	116	2,2

3.2.3 Počet úmrtí a úmrtnost

Počet úmrtí v rozmezí let 2010 a 2014 byl v USA 0,3 úmrtí na 100 000 mužů i žen. Na grafu 3 můžeme vidět, že nejvyšší počet úmrtí byl ve skupině 75 až 84 let, kdy medián byl 66 let.



Graf 3 Počet úmrtí v rozmezí let 2010 a 2014 v USA. Medián úmrtí je 66 let. Převzato z [12]

V České republice byla úmrtnost lehce vyšší v porovnání se statistickými daty z USA. U mužů byla v roce 2015 na 100 tisíc mužů úmrtnost 0,6, respektive 0,5 u žen. Tato údaje ukazuje tabulka č. 4. V tabulce č 5 můžeme vidět, že v České republice je nejvyšší počet úmrtí ve skupině 65 až 74 u mužů a 80 až 84 let u žen.

Tabulka č. 4: Zemřelí a úmrtnost na Hodgkinův lymfom 2015. Data čerpána z [10]

Pohlaví	Celkový počet	Na 100 tisíc mužů / žen	V % celku	Světový standard
MUŽI	31	0,6	0,2	0,3
ŽENY	29	0,5	0,2	0,2

Tabulka č. 5: Zemřelí a úmrtnost na Hodgkinův lymfom podle věkových skupin v r. 2015. Data čerpána z [10]

Věková skupina	Muži absolutní	Muži na 100 tisíc	Ženy absolutní	Ženy na 100 tisíc
0 - 4	-	-	-	-
4 - 9	-	-	-	-
10 - 14	-	-	-	-
15 - 19	-	-	-	-
20 - 24	-	-	-	-
25 - 29	-	-	-	-
30 - 34	1	0,3	-	-
35 - 39	-	-	-	-
40 - 44	2	0,5	1	0,2
45 - 49	3	0,8	-	-
50 - 54	2	0,6	2	0,6
55 - 59	1	0,3	5	1,5
60 - 64	5	1,4	2	0,5
65 - 69	7	2,2	3	0,8
70 - 74	4	1,9	3	1,1
75 - 79	5	4	2	1,1
80 - 84	0	0	7	4,7
85 plus	1	1,9	4	3
CELKEM	31	0,6	29	0,5

3.2.4 Prevalence

Prevalence Hodgkinova lymfomu byla v USA v roce 2014 odhadována na 204 065 lidí žijících s tímto novotvarem ve Spojených státech amerických. V České republice byla k 31. prosinci 2015 prevalence 2 869 mužů a 2 817 žen (tabulka č. 6).

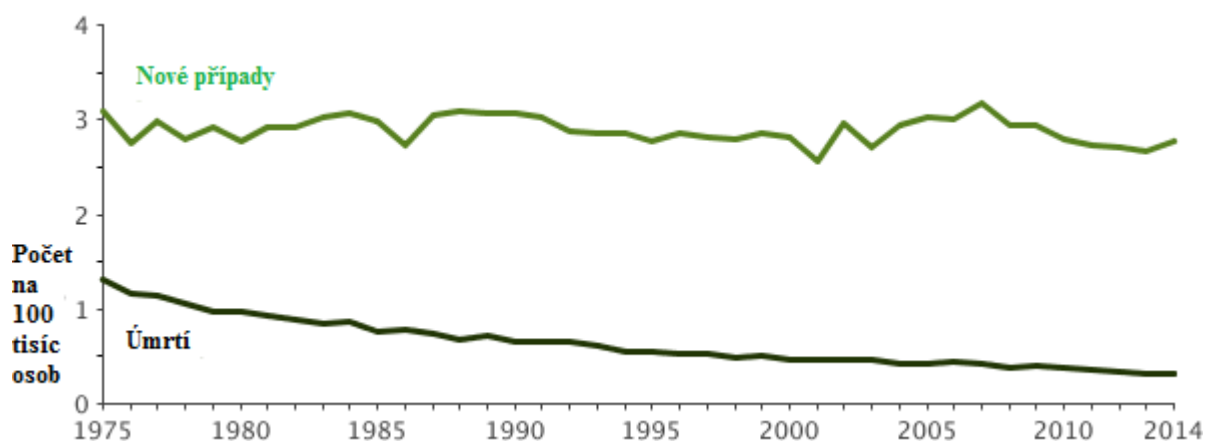
Tabulka č. 6: Prevalence Hodgkinova lymfomu k 31.12. 2015. Data čerpána z [10]

Přežívající u diagnostikovaných onemocnění v letech 1977 - 2015

Absolutně			Na 100 tisíc obyvatel		
muži	ženy	celkem	muži	ženy	celkem
2 869	2 817	5 686	55,4	52,5	53,9

3.2.5 Prognóza

Hodgkinův lymfom patří k velmi dobře léčitelným nádorům. Pětileté relativní celkové přežití u pacientů s Hodgkinovým lymfomem je podle databáze SEER mezi lety 2007 – 2013 rovna 86,4 %.



Graf 4 Incidence a mortalita v USA mezi lety 1975 a 2014. Převzato z [12]

V tabulce číslo 7 můžeme vidět, jak se prognóza za posledních 30 let zvýšila až o patnáct procent. Diagnostika i léčba tohoto nádoru se výrazně zlepšila. Hodgkinův lymfom velmi dobře reaguje na chemoterapii a radioterapii, proto je léčba tak vysoce úspěšná.

Tabulka č. 7: Pětileté relativní celkové přežití v USA, 1975 -2014. Převzato z [11]

Rok	1975	1980	1985	1990	1995	2000	2005	2009
5 leté relativní celkové přežití	69,9%	73,4%	78,7%	81,0%	82,2%	86,4%	88,5%	85,4%

4 Závěr

V této práci bylo pojednáno o známých rizikových faktorech Hodgkinova lymfomu. Mezi hlavní etiopatogenetické faktory vzniku tohoto novotvaru patří virus Epstein – Barrové. Dále mají značný vliv genetické predispozice určitých HLA genů, imunodeficience nebo různé autoimunitní choroby. Byla zjištěna i vyšší incidence výskytu Hodgkinova lymfomu u osob s infekčními agens HIV nebo HHV-6.

Celosvětově patří výskyt Hodgkinova lymfomu k méně častým nádorům, kolem 0,5%. Incidence v České republice je srovnatelná s výskytem ve světě. Největší výskyt tohoto novotvaru je ve druhé a třetí dekádě a častější je u mužů než u žen. Úmrtnost má nejvyšší četnost u osob v sedmé a osmé dekádě. Diagnostika a léčba tohoto nádoru se za posledních třicet let celosvětově zlepšila, a proto je prognóza pětiletého relativního přežití tohoto onemocnění dlouhodobě kolem 85%.

5 Přehled použité literatury

- [1] Češka, R., T. Štulc, V. Tesař a M. Lukáš. Interna. 2., aktualizované vydání. Praha: Stanislav Juhaňák - Triton, 2015. ISBN 978-80-7387-895-5.
- [2] Povýšil, C. a Šteiner I. Speciální patologie. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, c2007. ISBN 978-80-7262-494-2.
- [3] Rozsypal, H. Základy infekčního lékařství. V Praze: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum, 2015. ISBN 978-80-246-2932-2.
- [4] Mociková, H. Epidemiologie a rizikové faktory spojené s výskytem Hodgkinova lymfomu. : Epidemiology and risk factors associated with the occurrence of Hodgkin's lymphoma. Transfusiology & Haematology Today / Transfuze a Hematologie Dnes. 20, 3, 81-86, Sept. 2014. ISSN: 12135763.
- [5] Knecht H, Mai S. LMP1 and Dynamic Progressive Telomere Dysfunction: A Major Culprit in EBV-Associated Hodgkin's Lymphoma. Viruses. 2017;9(7); <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28654015>
- [6] Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. CA Cancer J Clin. 2017; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29194581>
- [7] Cordeiro A, Monzó M, Navarro A. Non-Coding RNAs in Hodgkin Lymphoma. Int J Mol Sci. 2017;18(6); <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28555062>
- [8] Rowlings PA, Curtis RE, Passweg JR, et al. Increased incidence of Hodgkin's disease after allogeneic bone marrow transplantation. J Clin Oncol 1999; 17: 3122-3127
- [9] Malik F, Ali N, Jafri SIM, Fidler C. Casual or Causal? Two Unique Cases of Hodgkin's Lymphoma: A Case Report and Literature Review. Am J Case Rep. 2017;18:553-557.; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28522794>

[10] Zdravotnická statistika: Novotvary 2015 ČR [online]. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 2015

[11] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017.

[12] SEER Cancer Stat Facts: Hodgkin Lymphoma. National Cancer Institute. Bethesda, MD, <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html>

[13] Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA Oncol. 2017;3(4):524–548. doi:10.1001/jamaoncol.2016.5688