

Hodgkini lümfoomi etioloogia

Assar Luha – Kaitseministeerium

Võtmesõnad: Hodgkini lümfoom, etioloogia, riskitegurid

Hodgkini lümfoomi (HL) etioloogiat on põhjalikult uuritud, ent endiselt puudub teadlastel hea vastus küsimusele, kuidas vältida HLi haigestumist. Kõige veenvamalt on tõestatud Epstein-Barr-i viiruse (EBV) roll HLi etiopatogeneesis. EBV kõrval on HLi võimalike etioloogiliste või riskiteguritena uuritud ja välja toodud järgmised: leetri-viirus, Semiani viirus 40, HI-viirus, inimese herpesviirus-6; pärilikkus; keemilised ained (trikloroetüleen); ioniseeriv kiirgus; elu- või töökeskkonna eripära. Samas pole nende seos HLi kujunemises võrreldes EBVga samavõrd veenvat tõestust leidnud. Senisest uurimisest võib järeldada, et tähelepanu tuleb pöörata lümfotsüütide ja EBV regulatsiooni dünaamika sõltuvusele organismisestest ning -välistest elektrilistest, magnetilistest, elektromagnetilistest, kiirguslikest ja bioelektromagnetilistest protsessidest.

Hodgkini lümfoomi (HL) etiopatogeneesi teaduslik uurimine ja mõistmine on osutunud (arsti)teadlastele keeruliseks probleemiks. Juba 1832. aastal avaldas Thomas Hodgkin artiklis “Absorbeerivate näärmete ja põrna haiguslikud ilmingud” (*On Some Morbid Appearance of the Absor-*

bent Glands and Spleen) esimest korda haiguse kirjelduse. Esmakirjeldaja Hodgkini nime kasutatakse haiguse puhul alates 1865. aastast.

Algselt pigem „tõvena” defineeritud haigust klassifitseeritakse tänapäeval kindlalt pahaloomuliste kasvajaliste protsesside hulka. Ent selleks andis alust alles HLi-spetsiifiliste Reedi-Sternbergi hiidrakude sedastamine, kui teineteisest sõltumatult kirjeldasid Carl Sternberg (1898) ja Dorothy Reed (1902) HLi-spetsiifilisi hiidrakke, mida tänapäeval tuntakse kui Reedi-Sternbergi hiidrakke.

Vaatamata HLi teadusliku uurimise pikale ajaloole on teadlaste jaoks probleemid – nii HLi põhjused, terviklikud patogeneesiahelad kui ka vastus küsimusele, kuidas vältida haigestumist – olnud üleval teaduse arengu kõige viljakamatel sajanditel kogu maailmas ja on selgete lahendusteta siiaani. 21. sajandi alguses kohtame teaduskirjanduses endiselt tõdemust, et HLi etioloogia on ebaselge. Kuna puudub täpne arusaam etiopatogeneesist, pole ka suudetud rahvusvahelisel (ennekõike WHO) ja riiklikul tasandil kasutusele võtta tõhusaid meetmeid lümfoomidesse haigestumise vältimiseks. Asjaolu võib tuleneda põhjusest, et teadusuuringutes ei käsitleta protsesside tekkemehhanisme terviklikult, mis omakorda annaks teoreetilised alused otsuste tegemiseks. Ilmselt on teadlasi uinutanud ka asjaolu, et HLi tõhus ravi on õnnestunud välja töötada enne täpset haiguse etiopatogeneesi sedastamist.

ETIOLOOGILISED TEGURID

Maailma erinevates teaduskeskustes uuritud hinnates väidan, et HLi võimalike etioloogiliste tegurite mõistmisel pole teadlastel ühtset arvamust. Ühes on teadlased veendunud, et B-lümfotsüüdis, üksikutel juhtudel ka T-lümfotsüüdis tekkinud kromosoomihäire viib pahaloomuliste kasvajarakkude kontrollimatu vohamiseni (1). Ent millised etioloogilised tegurid võivad selles osaleda?

PÄRILIKKUS

Perekondade ja rahvastiku (statistiliste) uurimustega teostatud pärilikkuse uuringud HLi puhul on siiani andnud mitteveenvaid tulemusi.

Perekondlik taust on tuvastatud umbes 5%-l HLi-juhtumitest. HLi haigestunute sugulastel on suurem HLi haigestumise risk. HLi pärilikkuse uurimustes on leitud haigestumise riski kolmekordne suurenemine esimese astme sugulastel. See seos on tugevam noortel, meestel ja õdedel-vendadel. HLi riski suurenemine ilmneb monosügootsetel kaksikutel (2–5). Paraku ei välisitata perekondade ja rahvastiku statistilistes uurimustes muude etioloogiliste tegurite (kattuvat) toimet, mistõttu tuleb nendesse uurimustesse suhtuda väga kriitiliselt.

HL on seostatud inimese leukotsüüdi antigeeni (HLA) tüübiga. Leitud on küll nõrk, ent märkimisväärne seos HLA esimese klassi regiooni (kuuenda kromosoomi) ja (perekondliku) (EBV-positiivse) HLi esinemise vahel (6). Samuti on näidatud, et täiskasvanu HL on mõjutatud HLA teise klassi antigeenide poolt, kuigi ei ole selge, mis on peamine vastuvõtlikkuse lookus (2).

HLi pärilikkuse uurimisel on Mathas jt (7) jõudnud järeldusele, et B-rakkude diferentseerumist kontrollib keeruline kogum pärilikkuse poolt piiratud transkriptsioonitegureid, et transkriptsiooniteguri E2A sisemine pärssimine HLH (heeliks-silmus-heeliks, ingl *helix-loop-helix*) valkude ABF-1 ja Id2 poolt on vahendajaks neoplastiliste B-rakkude reprogrammeerumisele Hodgkini lümfoomis.

Järeldus: HLi puhul on küll vähemärgatav perekondlik taust, ent perekondlik-geneetiline foon pole ilmselt HLi etiopatogeneesis primaarne. Võimalik, et B-rakkude diferentseerumise kontrollimehhanismide uurimise jätkudes ilmneb uusi fakte, mis toovad enam selgust pärilikkuse ja HLi seostesse.

VIIRUSED**EPSTEINI-BARRI VIIRUS (EBV)**

Kasvajate viirusteooriale pani aluse Francis Peyton Rous (Nobeli füsioloogia ja meditsiini auhind 1966), kes 1911. aastal avastas kanadel pahaloomulise kasvaja tekitaja – Rousi sarkoomi viiruse.

Viirusteooriat HLi etiopatogeneesis on sügavamalt uuritud alates Evansi (1971) tähelepanekust, et HLi põdevatel noorematel täiskasvanutel ilmneb sarnaseid epidemioloogilisi tunnusoone infektsioosse mononukleosisiga (2).

EBV on üks enam uuritud HLi võimalikke riskitegureid (põhjuseid) ja samas ka paremini tõestatud seos. Näiteks Indias teostatud laste HLi uurimuses immunohistokeemilise ja *in situ* hübriidsatsiooni meetoditega uuriti 145 eelnevalt ravimata last ning tulemusi võrreldi kontrollrühmaga, millesse kuulus 25 last. EBV positiivsus leiti koguni 96,6%-l HLi-juhtumitest. Kontrollrühmas ühtegi EBV-positiivset juhtumit ei olnud (8). Ühtlasi on leitud, et EBV-positiivne seos on tugevam HLi segarakulise (kuni 50% haigusjuhtudest) ja nodulaarse skleroosi (kuni 35% haigusjuhtudest) histoloogilise alltüübi puhul (9).

EBV ja HLi seose uurimise tulemusena saab tõdeda, et EBV-positiivne ja EBV-negatiivne HL võivad olla erineva etioloogiaga (10–12).

EBV on *Herpes simplex* gammaherpesviirus, mis asümptomaatilisel persisterib peaaegu kõikide täiskasvanute organismis, võib põhjustada inimesel infektsioosset mononukleosi, mis võib omakorda olla HLi riskiteguriks.

EBV ja HLi seose teooriat on aastate jooksul tublisti täiustatud. EBV nakatab kõigepealt suu, neelu ja sülnäärmete epiteelirakud, kus toimub viiruse paljunemine. Nendest rakkudest levib viirus verre, kus nakatab (puhkavaid) B-lümfotsüüte.

EBV latentset säilimist tagavad viiruse valgud: EBVga assotsieerunud tuuma antigeenid (EBNA-1, 2, 3A, 3B, 3C, LP) ning latentset membraanivalgud (LMP-1, LMP-2A, LMP-2B) ja kaks RNA molekuli/geeni (EBER-1 ja EBER-2) (13).

EBV latentse membraanivalku 1 (LMP-1) peetakse tõenäoliseks soodustavaks teguriks HLi geneesis. LMP2A osaleb tõenäoliselt samuti HLi geneesis, aidates ära hoida selliste rakkude apoptoosi, millel puudub funktsionaalne immunoglobuliin.

Knight jt (14) on uurinud, kuidas EBV stimuleerib latentselt nakatunud B-rakkude vohamist ja soodustab inimesel lümfikoe pahaloomulise kasvaja teket, ning jõudnud järeldusele, et EBV latentne antigeen 3C võib olla retinoblastoomvalgu lagunemise vahendajaks SCFi-rakulise (SCF on ubikitiinliigaas-alkude perekonda kuuluv kompleks, kuhu kuuluvad Skp1, Cul1, F-box) ubikitiinliigaasi kaudu.

Ent EBV ja HLi seose uurimine on seotud ühe huvitava tähelepanekuga. Maailma nendes piirkondades, kus HLi seostatakse kõige enam EBVga, esineb infektsioosse mononukleooosi sündroomi (IMS) kõige vähem. Teisalt, piirkondades, kus IMSi esineb sagedamini, leidub EBV markereid kasvajatel kõige harvem (15). Samas, EBV-positiivse HLi suhteline risk suureneb patsientidel, kellel on/oli seroloogiliselt tõestatud infektsioosne mononukleooos (11, 16, 17). Aastaid hiljem kinnitavad Hjalgrim jt (12), et infektsioosne mononukleooos on seotud ainult EBV-positiivse HLiga.

Siiski, HLi puhul EBV antigeeni sedastamine või EBV genoomi sedastamine RS-rakkudes keskmiselt kuni 50%-l (30–70%) (11, 18, 19) haigusjuhtudest eeldab HLi viirusteooria toimimise puhul ka teiste viiruste genoomide sedastamist.

Immunohistokeemilise, tagurpidise transkriptaasi-polümeraasi ahelreaktsiooni ja *in situ* hübriidisatsiooniuringutega on näidatud leetriveriiruse esinemist veidi enam kui poolte HLi-patsientide kasvajarakkudes, esinedes nii EBV-positiivsetel kui ka EBV-negatiivsetel patsientidel (15, 20). Leetriveriiruse võimalik roll ja ülekanerajad HLi patogeneesis vajavad siiski laiaulatuslikumaid uuringuid.

Semiani viirus 40 (SV40) on vähe uuritud, ent ühes uurimuses on SV40 DNAd isoleeritud 9%-l HLi-juhtumitest (21).

HLi haigestumiste arvu dünaamikas (maailmas) on täheldatud mõningast kasvu osaliselt seoses AIDSi-haigete (HIV-1), immuundefitsiidis olevate inimeste 3–10 korda sagedasema haigestumisega HLi (15). See annab omakorda võimaluse edasi arendada HLi etiopatogeneesi viirusteooriat. Paraku on AIDS suhteliselt „noor haigus” ja võimaldab HLi seostada üksnes HIV-1-ga nakatunud patsientidel.

Herpesviirus-6 (HHV-6) on T-lümfotroopne DNA-viirus, mille seoste uurimine HLi etiopatogeneesis on osutunud vastuoluliseks. Epidemioloogilistes uuringutes on leitud HLi-patsientidel anti-HHV-6 antikehade kõrgemaid tiitreid kui kontrollrühmas, ent erinevalt EBVst, ei ole täheldatud HHV-6 DNA esinemist neoplastilistes RS-rakkudes. See seab kahtluse alla HHV-6 rolli HLi patogeneesis. Sama on täheldatud HHV-7 ja HHV-8 puhul (2, 15).

Teiste viiruste (nt tsütomegaloviirus, mumpsiviirus, *varicella-zoster* viirus, adeno-viirused) HLi teket soodustavat seost pole tõestatud.

KEEMILISED AINED JA ÜHENDID

Teoreetiliselt on võimalik keemiliste blastomogeensete ainete (nende lenduvate osakeste) sattumine organismi seedetrakti, hingamisteede kaudu või ka läbi naha. Mürgid või nende jääk-laguproduktid võivad ladestuda organismi kudedes, seguneda raku elektrolüütidega või lahustuda vees.

HLi puhul on täheldatud, et juba üsasise- ne ekspositsioon keemilistele ainetele (pestitsiididele) võib suurendada HLi haigestumise riski lastel (22). Keemilistest ainetest ilmneb trikloroetüleeni ekspositsiooni võimalik seos HLi etiopatogeneesi (23). Benseeni, fenoksüherbitsiidide, klorofenoolide võimalik osalemine HLi etiopatogeneesis pole veenvat tõestamist leidnud (2).

Erimeelsusi tugevatoimeliste herbi- ja pestitsiidide rollis ning üldisemalt kasvajatesse haigestumises on on põhjustanud dikloro-difenüül-trikloroetaani (DDT) ekspositsiooni uurimine. DDT ja tema metaboliit DDE (dikloro-difenüül-dikloroetüleen) on rasvlahustuvad ühendid, ei lahustu vees, ladestuvad nii pinnasesse kui ka inimese organismi rasvkoos, tunduvalt vähem veres või rinnapiimas (24). DDT võimalikus ülekandemehhanismis HLi puhul ja toime ajalistes seostes selgus puudub. Samas võib eeldada, et DDT toimemehhanism putukatel võib põhimõtteliselt olla sama või sarnane toimega inimesele ning seda tuleks põhjalikumalt uurida.

Autori arvates võib kloor- või fosfororgaaniliste keemiliste ainete toime sõltuda nende molekulide poolestumise ajast. Selle tagajärjel võivad organismi ladestunud keemiliste ainete pooldunud aineosad moodustada polaarseid struktuure, mis on vastuolus organismi raku- protsesside normaalse talitusega, ja luua eeldused teistsuguste ehk haigust tekitavate rakkude moodustumiseks. Ent organismis ladestunud kloor- või fosfororgaaniliste keemiliste ainete poolestumise ja organismi immuunsüsteemi (immuunrakkude) vastureaktsiooni uurimisega on teadaolevalt vähe tegeletud.

Kuna HLi esinemissagedus on suurem just arenenud tööstusriikides, kus erinevates tootmis- ja tööstusharudes on kasutatud tugevatoimelisi keemilisi ühendeid, ei saa välistada HLi etiopatogeneesis blastomogeensete keemiliste ainete suuremat osatähtsust täiskasvanutel.

IONISEERIV KIIRGUS

Ioniseeriva kiirguse sagedusspekter on 3×10^{15} – 3×10^{21} ja enam Hz, siia spektrialasse kuuluvad UV-, röntgeni-, gammakiirgus ja kosmiline gammakiirgus.

Teoreetiliselt võib ioniseeriv kiirgus esile kutsuda keemiliste sidemete katkemise valgumolekulides ja ioniseerida neid molekule. Vee ioniseerumine viib vabade radikaalide tekkeni, mis võivad mõjutada valke, lipiide ja süsivesikuid. Vabad radikaalid võivad lõhkuda kovalentseid sidemeid raku DNAs, põhjustades transkriptsiooni-/reprodukt-sioonihäireid (25).

HLi puhul on täheldatav vastuolulisus ioniseeriva kiirguse toime mõistmisel. Näiteks raamatus "Hodgkin Lymphoma" (3) väidetakse viitega kahele varem avaldatud artiklile (Boice jt 1996; Halnan 1988), et HL on üks nendest vähestest kasvajatest, mis selgelt ei ole seotud kiirguse toimega. Seda väidet kinnitab osaliselt UV-kiirguse toime uurimine. Statistiliste uuringutega on näidatud, et UV-kiirguse sagedasem ekspositsioon (päevitamine) ilmselt D-vitamiini sünteesi kaudu, vähendab HLi haigestumise suhtelist riski (26, 27).

RS-rakkude elujõulisuse tagamisel pais- tab aga olevat väga oluline roll tsütoplasmas mitteaktiivsena asuval transkriptsioonite- guril NFKappaB-l (1), mille aktiveerumi- ses osalevad nii sisemised kui ka välimised stiimulid, sh need, mis on seotud ioniseeriva kiirgusega (25). Uuringud selles valdkonnas jätkuvad. Seega ei saa ioniseeriva kiirguse, sh loodusliku gammakiirguse mõju HLi pa- togeneesis ilmselt eirata. Võrdlevalt tuleks uurida ioniseeriva kiirguse sagedusspektri erinevate sageduste toime suhteid HLi eti- opatogeneesis. Teoreetiliselt peaks ka loodus- lik gammakiirgus põhjustama vabade radi- kaalide generatsiooni seoses ioniseeritud kiirgustest põhjustatud ioonvooludega, mis praktiliselt saavad mõjutada rakkude elekt- rilisi, sh elektromagnetilisi protsesse.

Elukutse (töökeskonna) eripära HLi etioloogias on püütud vaadelda eraldiseis-

vana. Teisalt, nii viraalse, keemilise kui ka ioniseeriva kiirguse ekspositsioon, võimalik isegi nende kolme ekspositsiooni koostoime, ei tarvitse olla seotud elukutse või töökeskkonnaga.

Töökeskkonna eripära käsitlevates uurimustes on jõutud järeldustele, et HLi haigestumise risk võib olla suurenenud kummi- ja plasttoodete valmistajatel (28). Täheldatud on HLi sagedasem esinemine metsatööstuses puidutöötajatel (2). Eelnevast võib järeldada, et elukutse või töökeskkonna eripäraga seonduvad HLi haigestumised taanduvad paljuski keemiliste ainete ekspositsioonile.

MUUD ETIOLOOGILISED TEGURID

Väiksema osatähtsusega riskitegurite (harjumused, toitumine, psühhosomaatilised aspektid, suured traumad jms) uurimisel HLi patogeneesis kas pole siiani seoseid tuvastatud või lahknevad uurimustes saadud tulemused. Teisalt, näiteks psühhosomaatilisi aspekte HLi etiopatogeneesis pole ka komplekselt ja sügavuti uuritud.

Statistiliste uuringutega on tuvastatud, et võrreldes mittesuitsetajatega on suitsetajatel meestel suurem risk haigestuda HLi segarakulisse, vähem nodulaarse skleroosi alltüüpi (29). Samavõrd on suurem suitsetavatel naistel, eriti EBV-positiivsetel, risk haigestuda HLi segarakulisse alltüüpi (30). Teised jälle on jõudnud järeldusele, et suitsetamise ja HLi haigestumise vahel seost ei ole (31).

Vaatamata vastuolulistele seisukohtadele jõuavad Gorini jt (32) järeldusele, et mõõdukalt alkoholi (toimeaineid eristamata) tarvitaval mittesuitsetajatel väheneb HLi haigestumise risk.

Kokkuvõttes saab järeldada, et suitsetamine suurendab, mõõdukas alkoholitarbimine vähendab HLi haigestumise riski. Seega saab järeldada, et suitsetamine on HLi riskitegur, mida saab vältida.

Üllatava seoseni kasvajate, sh lümfoomide etioloogia uuringutes jõuab Iamshanov (33), järeldades, et geomagnetvälja lokaalsed karakteristikud mõjutavad loote arengut ja tulevikus uudismoodustiste teket. Selleks

hinnatakse kuu keskmist geomagnetilist indeksi sünnile eelneva 9 kuu jooksul ja 6 kuu jooksul pärast sündi, kasutades indeksi arvutamiseks valemit $\Sigma ki = a + b \times T_{kasvaja}$. Autor tõdeb, et geomagnetväljast sõltuvate uudismoodustiste hulka kuuluvad rinnanäärme-, kopsu-, kusepõievähk, hüpofüüsiadenoom, munandivähk, eesnäärmevähk, maksavähk, lümfogranulomatoos, lümfoomid ja ilmselt ka maovähk (küsümärgiga). Autor rõhutab, et kindlasti on iga haigestumise puhul tegemist individuaalse eripäraga, ent toob eraldi välja selgepiirilise sõltuvusliku korrelatsiooni lümfogranulomatoosi ja lümfoomi puhul, mis selgelt eristuvad korrelatsioonist teiste kasvajate puhul.

Siiski ei saa HLi ja looduslike (elektro)magnetiliste protsesside kohta selget korrelatsiooni veel välja tuua, mistõttu Jamshanovi uurimuse kinnitamiseks või ümberlükkamiseks kulub aega. Vastust vajab küsimus, milline oleks looduslike elektiriliste ja magnetiliste protsesside ülekandemehhanism HLi etiopatogeneesis.

KUIDAS EDASI?

Riik ja teadlased on sattunud olukorda, kus tulenevalt HLi etiopatogeneesist, milles osalevad viirused jt ilmselt looduslikku päritolu tegurid, pole riigil kohustust seadustega reguleerida valdkondi, mis ei sõltu inimese tahtest.

Eeldusel, et ka tugevatoimelised keemilised ained või ühendid osalevad HLi patogeneesis, ilmneb teine tõsine probleem. Näiteks on tugevatoimeliste herbi- või pestitsiidide kasutamise õiguslik reguleerimine äärmiselt keeruline, kuna nende kaugtoime uurimine eeldab aastakümnetepikkust (loomadel) katsetamist, mis veel ei taga ohutust inimesele. See on ilmsiks tulnud just DDT puhul, mille poolestusaeg on kuni 15 aastat ja mis säilib vees kuni 150 aastat.

HLi etiopatogeneesi uurimist analüüsid võib järeldada – selleks, et jõuda HLi etioloogia uurimisel uuele tasemele, on vajalik praktiliste uuringute korraldamise eeldusena täiustada teoreetilisi aluseid ja eelda-

tavasti välja töötada uus uurimismetoodika. Eestis tuleks tõhustada HLI, samuti mitte-HLI võimalike etioloogiliste tegurite ning nende ülekandemehhanismide uuringuid.

KOKKUVÕTE

Vaatamata HLI uurimise pikale ajaloole pole endiselt võimalik vastata küsimusele, kuidas vältida HLI haigestumist. HLI põhjuste kohta on tehtud palju uurimusi, ent seosed on nõrgad või vähe veenvad.

HLI etioloogiliste ja/või riskiteguritena on uuritud ning teaduskirjanduses välja toodud infektsioossed tegurid, peamiselt viirused (Epsteini-Barri viirus ja HIV-1). Oluline osa võib olla pärilikkusel; keemilistel ainetel (trikloro-ütleen, benseen, klorofenoolid); radioaktiivsel (ioniseerival) kiirgusel; elu- või töökeskkonnal.

Kõige veenvamalt on suudetud tõestada EBV roll HLI etiopatogeneesis. EBV-negatiivsete HLI haigusjuhtumite etiopatogenees pole niivõrd veenvat tõestust leidnud.

Vähest tähelepanu on osutatud HLI puhul immuunrakkude funktsioonide dünaamika

sõltuvusele tervikuna organismisisestest ja -välistest elektromagnetilistest protsessidest. Tulenevalt sellest võiks teadlaste uueks väljakutseks olla töötada välja teoreetilised alused immuunrakkude regulatsiooni dünaamika sõltuvuse kohta organismisisestest ja -välistest elektrilistest jms (magnetilistest, elektromagnetilistest, kiirguslikest, bioelektromagnetilistest) protsessidest HLI patogeneesis praktiliste uuringute korraldamise eeldusena. Uue kvaliteedi nii ioniseeriva kui ka mitte-ioniseeriva kiirguse ja HLI (samuti teiste lümfoomide) vaheliste seoste uurimisel peaks andma uue metoodika väljatöötamine, mis võimaldaks õppida tundma lümfotsüütide elektrilisi protsesse vahetult inimese organismis.

TÄNUAVALDUS

Tänan professor Hele Everausi ja dotsent Heli Grünbergi kriitiliste kommentaaride eest artikli kirjutamise ajal.

Assar.Luha@kmin.ee

KIRJANDUS

- Küppers R, Hansmann ML. The Hodgkin and Reed/Sternberg cell. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37(3):511–7.
- Canellos GP, Lister TA, Young B, eds. *The lymphomas*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2006.
- Hoppe RT, Mauch PT, Armitage JO, Diehl V, Weiss LM, eds. *Hodgkin lymphoma*. 2nd ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins, Walters Kluwer; 2007.
- Rudant J, Menegaux F, Leverger G, et al. Family history of cancer in children with acute leukemia, Hodgkin's lymphoma or non-Hodgkin's lymphoma: the ESCALE study (SFCE). *Int J Cancer* 2007;121(1):119–26.
- Goldin LR, Pfeiffer RM, Gridley G, et al. Familial aggregation of Hodgkin lymphoma and related tumors. *Cancer* 2004;100:1902–8.
- Diepstra A, Niens M, Vellenga E, et al. Association with HLA class I in Epstein-Barr-virus-positive and with HLA class III in Epstein-Barr-virus-negative Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 2005;365(9478):2216–24.
- Mathas S, Janz M, Hummel F, et al. Intrinsic inhibition of transcription factor E2A by HLH proteins ABF-1 and Id2 mediates reprogramming of neoplastic B cell in Hodgkin lymphoma. *Nat Immunol* 2006;7(2):207–15.
- Dinand V, Dawar R, Arya LS, et al. Hodgkin's lymphoma in Indian children: prevalence and significance of Epstein-Barr virus detection in Hodgkin's and Reed-Sternberg cells. *Eur J Cancer* 2007;43(1):161–8.
- Keresztes K, Miltenyi Z, Bessenyei B, et al. Association between the Epstein-Barr virus and Hodgkin's lymphoma in the North-Eastern part of Hungary: effects on therapy and survival. *Acta Haematol* 2006;116(2):101–7.
- Mueller NE. Hodgkin's disease. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, eds. *Cancer epidemiology and prevention*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1996. p.893–919.
- Jarrett RF. Risk factors for Hodgkin's lymphoma by EBV status and significance of detection of EBV genomes in serum of patients with EBV-associated Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003;44(Suppl 3):S27–32.
- Hjalgrim H, Smedby KE, Rostgaard K, et al. Infectious mononucleosis, childhood social environment, and risk of Hodgkin lymphoma. *Cancer Res* 2007;67(5):2382–8.
- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2005.
- Knight JS, Sharma N, Robertson ES. Epstein-Barr virus antigen 3C can mediate the degradation of the retinoblastoma protein through an SCF cellular ubiquitin ligase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(51):18562–6.
- Meyer RM, Ambinder RF, Stroobants S. Hodgkin's lymphoma: evolving concepts with implications for practice. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*; 2004. p.184–202.
- Hjalgrim H, Asklung J, Sørensen P, et al. Risk of Hodgkin's disease and other cancers after infectious mononucleosis. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(18):1522–8.
- Hjalgrim H, Asklung J, Rostgaard K, et al. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 2003;349(14):1324–32.
- Ahmed N, Heslop HE. Viral lymphomagenesis. *Curr Opin Hematol* 2006;13(4):254–9.
- Andersson J. Epstein-Barr virus and Hodgkin's lymphoma. *Herpes* 2006;13(1):12–6.

20. Benharroch D, Shemer-Avni Y, Levy A, et al. New candidate virus in association with Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma* 2003;44(4):605–10.
21. Shivapurkar N, Harada K, Reddy J, et al. Presence of simian virus 40 DNA sequences in human lymphomas. *Lancet* 2002;359(9309):851–2.
22. Flower KB, Hoppin JA, Lynch CF, et al. Cancer risk and parental pesticide application in children of Agricultural Health Study participants. *Environ Health Perspect* 2004;112(5):631–5.
23. Wartenberg D, Reyner D, Scott CS. Trichloroethylene and cancer: epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect* 2000;108(Suppl 2):161–76.
24. Jaga K, Brosius D. Pesticide exposure: human cancers on the horizon. *Rev Environ Health* 1999;14(1):39–50.
25. Freidberg EC, Walker GC, Siede W, Wood RD, Schultz RA, Ellenberger T. DNA repair and mutagenesis. 2nd ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2006.
26. Ekström Smedby K. Ultraviolet light, autoimmune disorders and the etiology of malignant lymphomas. Dissertation 05:278. Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet. Stockholm: Karolinska University Press; 2005. ISBN 91-7140-313-2.
27. Smedby KE, Hjalgrim H, Melbye M, et al. Ultraviolet radiation exposure and risk of malignant lymphomas. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(3):199–209.
28. Mester B, Nieters A, Deeg E, et al. Occupation and malignant lymphoma: a population based case control study in Germany. *Occup Environ Med* 2006;63(1):17–26.
29. Briggs NC, Hall HI, Brann EA, et al. Cigarette smoking and risk of Hodgkin's disease: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2002;156(11):1011–20.
30. Glaser SL, Keegan TH, Clarke CA, et al. Smoking and Hodgkin lymphoma risk in women United States. *Cancer Causes Control* 2004;15(4):387–97.
31. Fernberg P, Odenbro A, Bellocco R, et al. Tobacco use, body mass index and the risk of malignant lymphomas – a nationwide cohort study in Sweden. *Int J Cancer* 2006;118(9):2298–302.
32. Gorini G, Stagnaro E, Fontana V, et al. Alcohol consumption and risk of Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma: a multicentre case-control study. *Ann Oncol* 2007;18(1):143–8.
33. Iamshanov VA. Geomagnetic field variation in early ontogenesis as a risk factor for oncopathology. *Vopr Onkol* 2003;49(5):608–11. (in Russian)

SUMMARY

Etiology of Hodgkin's lymphoma

Although Hodgkin's lymphoma (HL) has been thoroughly studied there is yet no good answer to the question of how to avoid Hodgkin's lymphoma. The role of Epstein-Barr virus (EBV) in the transformation of B-lymphocytes has been most convincingly proved. Evidently, EBV-positive HL and EBV-negative HL have different etiologies. The other etiological or risk factors of HL have been studied and pointed out: measles' virus, Semian virus 40, human immunodeficiency virus (HIV), heredity, chemical substances (trichloroethylene), ionizing radiation, peculiarity of the living or working

environment. However, these possible etiological and/or risk factors for formation of HL have not been proved as reliably as the role of EBV. Investigation of the above mentioned etiological factors allows to conclude that more attention should be paid to the theoretical basis of the dependence of the dynamics of regulation of lymphocytes and EBV on the extracorporeal and intracorporeal electric (magnetic, electromagnetic, radiation, bioelectromagnetic) processes. Practical studies of the pathogenesis of Hodgkin's lymphoma would be of utmost importance.