

Factores de riesgo para los linfomas de Hodgkin

J. Ferrís Tortajada^a, J. García Castell^b, J.A. López Andreu^c,
O. Berbel Tornero^d y S. Clar Gimeno^a

^aUnidad de Oncología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario La Fe. ^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital de Sagunto. ^cServicio de Neumología Pediátrica y ^dDepartamento de Pediatría. Hospital Infantil La Fe. Valencia.

(*An Esp Pediatr* 2001; 55: 239-243)

Objetivo

La finalidad del presente trabajo es divulgar entre los pediatras los factores de riesgo asociados al linfoma de Hodgkin (LH) durante las épocas pediátrica y adulta.

Métodos

Revisión bibliográfica de los últimos 25 años obtenida principalmente del Medline, IAR Cancer y Cancerlit sobre los factores de riesgo de LH. Se han seleccionado los trabajos más interesantes y de sus referencias se han recuperado los más relevantes de los años previos a la búsqueda.

Resultados

Los principales factores de riesgo asociados con mayor o menor consistencia al desarrollo de LH son los siguientes: *a*) genéticos (variaciones en las regiones de la clase II HLA); *b*) infecciosos (virus de Epstein-Barr); *c*) ambiente infantil y clase social; *d*) inmunodeficiencias congénitas y adquiridas; *e*) condiciones médicas, y *f*) exposiciones profesionales (industria de la madera y derivados).

Conclusiones

La etiología de la mayoría de los LH es desconocida. Los factores de riesgo convincentemente asociados a un mayor riesgo de LH son: *a*) genético-familiares; *b*) virus de Epstein-Barr (mononucleosis infecciosa); *c*) inmunodeficiencias congénitas y adquiridas, y *d*) exposición ocupacional a la industria de la madera y derivados.

Palabras clave:

Factores de riesgo. Linfoma de Hodgkin. Virus de Epstein-Barr. Mononucleosis infecciosa. Inmunodeficiencias. Industria maderera.

RISK FACTORS FOR HODGKIN'S LYMPHOMAS

Objective

To divulge the risk factors associated with Hodgkin's lymphoma (HL) in children and adults among pediatricians.

Methods

We performed a literature review of the last 25 years through the Medline, IAR Cancer, and Cancerlit databases. The search profile was "HL risk factors". The most interesting papers, as well as those cited and published more than 25 years prior to the search, were selected.

Results

The following risk factors for HL were reported with greater or lesser evidence: *a*) genetic (variation in the HLA class II region); *b*) viral infections (Epstein-Barr virus); *c*) childhood environment and socio-economic status; *d*) congenital and acquired immunodeficiency; *e*) medical conditions and *f*) occupational exposure (the wood industry and its derivatives).

Conclusions

The etiology of most HL is unknown. The most important risk factors are: 1) genetic; 2) Epstein-Barr virus (infectious mononucleosis); 3) congenital and acquired immunodeficiency; 4) occupational exposure (the wood industry).

Key words:

Risk factors. Hodgkin's Lymphoma. Epstein-Barr virus. Infectious mononucleosis. Immunodeficiency. Wood industry.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas constituyen un grupo de neoplasias derivadas del sistema linfopoyético^{1,2}. Los dos principales grupos de linfomas son los de Hodgkin y los no hodgkinianos^{2,3}. El linfoma de Hodgkin (LH), también denominado enfermedad de Hodgkin, está caracterizado por la presencia de células mononucleadas de Hodgkin y su derivado polinuclear o célula de Reed-Sternberg. Estas células tumorales de carácter clonal en la mayoría de casos derivan de la línea linfocitaria B y sólo representan una pequeña proporción de la masa tumoral donde predomi-

Correspondencia: Dr. J. Ferrís Tortajada.
Unidad de Oncología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario La Fe. Valencia.
Avda. de Campanas, 21. 46009 Valencia.
Correo electrónico: ferris_jos@gva.es

Recibido en abril de 2001.
Aceptado para su publicación en abril de 2001.

TABLA 1. Porcentaje relativo respecto al total de cáncer pediátrico de LH y LNH, desglosado en grupos de 5 años durante las dos primeras décadas de vida^{1,6}

Edad	LH	LNH
< 5 años	0,4	3
5 a 9 años	3	8
10 a 14 años	9	9
15 a 19 años	16	8

LH: linfoma de Hodgkin; LNH: linfoma no hodgkiniano.

TABLA 2. Principales factores de riesgo asociados al linfoma de Hodgkin^{1,4-11}

Genético-familiares
Grupos étnicos
Variaciones genéticas de la clase II HLA
Hermanos gemelos y no gemelos
Infecciosos
Virus de Epstein-Barr
Otros virus
Ambiente infantil y clase social
Inmunodeficiencias
Congénitas
Adquiridas: postrasplante, sida
Condiciones médicas
Exposiciones ocupacionales
Industria de la madera y derivados

HLA: antígeno de histocompatibilidad.

nan los infiltrados reactivos de linfocitos maduros, células plasmáticas y eosinófilos^{1,4,5}.

Los LH abarcan del 5 al 7% de los cánceres ocurridos durante las primeras 2 décadas de vida, y son inexistentes en el segmento de edad de 0 a 5 años. Entre los 5-9 años es del 3%; del 9% entre los 10 y los 14 y del 16% entre los 15 y los 19 años (tabla 1)^{1,6}. La frecuencia de los subtipos histológicos en las primeras dos décadas son los siguientes: esclerosis nodular (70% de los casos), celularidad mixta (16% de los casos), depleción linfocitaria (2% de los casos) y no especificados (5-6% de los casos)^{4,6}.

La mayoría de las causas de los LH son desconocidas, pero los resultados de estudios epidemiológicos, inmunológicos, virológicos y de biología molecular han permitido identificar diversos factores de riesgo asociados al desarrollo de los LH^{1,4-11}. En la presente revisión se pretende actualizar y divulgar entre los pediatras los principales factores de riesgo implicados en el desarrollo de los LH (tabla 2).

FACTORES DE RIESGO

Genéticos-familiares

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado una baja incidencia, especialmente de la variedad histoló-

gica de esclerosis nodular, entre poblaciones étnicas de Asia oriental, postulando que las peculiaridades genéticas serían las causantes de estos hallazgos. Así mismo, se ha demostrado un aumento de su incidencia, principalmente de la variedad de celularidad mixta, entre poblaciones autóctonas del sur de Asia, con independencia de los otros factores asociados que posteriormente se comentarán^{10,12,13}.

Los estudios de biología molecular han permitido avanzar en la relación entre los factores genéticos y el riesgo de desarrollar LH. Las respuestas inmunitarias a los agentes infecciosos pueden estar influidas por variaciones genéticas en la región de la clase II HLA, con algunos *loci* incrementando la susceptibilidad y otros la resistencia a los LH. Se ha observado un mayor riesgo con el alelo *DPB1-0301* del *locus HLA-DPB1* y el menor riesgo ligado con el *DPB1-0201*. La relación *DPB1-0301* fue mayor en mujeres con todos los subtipos histológicos excepto con la esclerosis nodular. Entre varones existe un mayor riesgo de la variedad de LH con predominio linfocitario asociado al *DPB1-2001* y de celularidad mixta en el *DPB1-3401*. Los aminoácidos codificados en estas regiones cromosómicas intervienen en la génesis de los LH¹⁴⁻¹⁶.

Los factores genéticos también están implicados en la explicación de la historia familiar, donde los gemelos monozygóticos tienen 99 veces mayor riesgo que el esperado a desarrollar LH y entre los hermanos de un paciente el riesgo es 7 veces mayor que el normal. En estos casos, probablemente los factores medioambientales familiares y sociales potencian a los genéticos¹⁷⁻¹⁹.

Infecciosos

En las primeras descripciones del LH ya se sugirió una probable etiología infecciosa debido a la elevada frecuencia de fiebre y adenopatías cervicales como elementos clínicos típicos al momento de su diagnóstico^{20,21}. Posteriormente al publicarse diversas agrupaciones de casos de LH y el mayor riesgo de dicha enfermedad entre hermanos de pacientes afectados, aún se reforzó más la hipótesis infecciosa²². Existe una considerable controversia sobre si estos agrupamientos tienen explicación biológica o son meras coincidencias del azar. Los casos descritos de agrupamientos son un pequeño argumento a la hipótesis que la LH es una enfermedad contagiosa primariamente transmitida por contagio de persona a persona. Pero el principal soporte científico a la teoría infecciosa en la etiopatogenia del LH surgió con la identificación del virus de Epstein-Barr (VEB) y su asociación con el LH²³⁻²⁶.

Existen suficientes estudios epidemiológicos, serológicos y de biología molecular para apoyar la hipótesis de una asociación directa entre el VEB y el LH^{21,23-37}.

Entre los trabajos epidemiológicos clínicos, destacar la relación entre la mononucleosis infecciosa y el LH, especialmente en adultos jóvenes^{26-29,31,32}. En estas edades

existe un riesgo significativamente mayor al esperado de desarrollar LH en los 5 años siguientes a la mononucleosis infecciosa. Se desconoce si es el resultado directo de la infección por el VEB o es secundario a la inmunosupresión transitoria, pero es aparente que después de los 5 años el riesgo de desarrollar el LH retorna a lo normal. La infección por VEB en los primeros años de vida raramente se acompaña de síntomas o signos clínicos significativos, pero como en la mayoría de los virus del grupo herpes, la primoinfección en edades posteriores produce manifestaciones más floridas y graves. Además, la mononucleosis es una enfermedad de grupos socioeconómicos elevados que escapan de la infección precoz, y es interesante destacar que el LH en los adultos jóvenes de Estados Unidos y países occidentales ocurre con mayor frecuencia entre las clases sociales altas. Aunque la mononucleosis infecciosa tiene otros agentes causales, el papel de otros virus como el HHV-6 en la etiopatogenia de los LH es menos probable³⁷.

Diversos estudios serológicos realizados al diagnóstico de LH han demostrado cifras elevadas de anticuerpos contra el antígeno del VEB que son indicativos de replicación viral, así como tasas mayores de anticuerpos contra el antígeno de la cápside^{31,33,34}. Estos hallazgos simplemente pueden reflejar una reactivación del VEB latente como resultado de la disfunción inmunitaria característica del LH. Pero estudios serológicos longitudinales (prospectivos y retrospectivos) casos controles en bancos de sangre durante 4-5 años antes del diagnóstico de LH, han evidenciado títulos del antígeno precoz, nuclear y de la cápside viral superiores a los controles y por lo general más elevados en los 3 años previos al diagnóstico de LH^{28,31,34}.

Más convincentes han sido los resultados de las técnicas de biología molecular (hibridación *in situ* y reacciones en cadena de la polimerasa, PCR) identificando secuencias genómicas del VEB en las células de Reed-Sternberg de las adenopatías de niños y adultos afectados de LH así como la detección de sus derivados proteicos en las células tumorales^{30,35,36}. Entre el 30-50% de los casos de LH son positivos al genoma del VEB^{35,36}.

Ambiente infantil y clase social

Población pediátrica

En los países subdesarrollados hay mayor riesgo a desarrollar LH en ambientes socioeconómicos bajos y en las familias numerosas con hacinamiento y en mínimas condiciones higiénico-sanitarias^{6,11}.

En los estudios epidemiológicos realizados en países desarrollados hay un mayor riesgo en las clases sociales bajas para desarrollar LH sólo en niños menores de 10 años, mientras que entre los 10 y 14 años el riesgo es similar y se invierte en los adultos jóvenes (16-34 años), donde hay un mayor riesgo entre las clases sociales altas, familias aisladas y con uno o dos hijos^{6,38}.

Adultos jóvenes

Los primeros estudios epidemiológicos realizados entre soldados norteamericanos en las décadas de los años sesenta y setenta evidenciaron un riesgo dos veces mayor al esperado en los pertenecientes a nivel alto de estudios³⁹. Resultados similares se han obtenidos en otros países occidentales, donde también se observó una relación inversa con el tamaño de la familia y con el número de orden de nacimiento con un mayor riesgo entre los hijos primogénitos y un menor riesgo entre el 4-5 nacimiento⁴⁰.

Diversos estudios de casos controles con base poblacional demostraron que el tamaño de la familia, aunque es un indicador de la clase social, persiste como factor de riesgo a pesar de corregir educación, clase socioeconómica, tipo de vivienda, religión, número de amigos y contactos infantiles e historia previa de mononucleosis infecciosa. Los adultos jóvenes que habitan en viviendas con tres o más unidades familiares presentan la mitad de riesgo de desarrollar LH que los hijos de viviendas unifamiliares. Así mismo entre pacientes con LH se constata que han tenido menos compañeros y contactos de juegos infantiles y los padres son de un nivel educacional más alto^{31,41,42}.

Resumiendo, la LH en adultos jóvenes está asociada a un alto nivel de educación, clase social elevada, familias pequeñas con menor aglomeración doméstica y entre primogénitos. Todos estos factores fomentan la susceptibilidad a infecciones tardías respecto a las enfermedades propias de la infancia.

Inmunodeficiencias

El mayor o menor riesgo a desarrollar LH está afectado por sobreestimulación inmunitaria y por estados de inmunosupresión⁸.

Entre los supervivientes de trasplante alogénico de médula ósea existe un riesgo 5-6 veces mayor al esperado a desarrollar LH, relacionándolo con la sobreestimulación de la inmunidad celular y a la exposición al VEB⁴³. El LH es menos frecuente entre pacientes sometidos a trasplante renal, representando únicamente el 2% de todos los linfomas^{44,45}.

Existen evidencias respecto al mayor riesgo de desarrollar LH entre pacientes con inmunodeficiencias primarias. Entre las enfermedades con mayor prevalencia están la ataxia-telangiectasia, el síndrome de Wiskott-Aldrich y la inmunodeficiencia común variable. Todos estos pacientes no controlan las infecciones por VEB y la incidencia de LH es del 10% de todas las neoplasias⁴⁶⁻⁴⁸.

Entre los síndromes de inmunodeficiencia adquiridas y el mayor riesgo a presentar LH, destaca la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, cuyos pacientes presentan riesgos 18-22 veces mayor al esperado a presentar LH especialmente en los primeros meses del diagnóstico^{49,50}. Contrariamente y por razones desconocidas no se ha evidenciado un exceso de LH en las poblaciones

centroafricanas a pesar del dramático aumento de casos de sida y de otras neoplasias asociadas⁵¹.

Condiciones médicas

Algunos trabajos sugirieron que los pacientes amigdalectomizados presentaban un mayor riesgo a desarrollar LH, atribuido a la pérdida de la función inmunoprotectora natural del tejido amigdalal^{5,10,52}. Sin embargo, otros estudios no ratificaron ni documentaron dichos resultados ni la hipótesis comentada^{52,53}.

Recientemente se ha publicado un riesgo mayor al esperado, aunque no significativo, de presentar LH entre los pacientes portadores de prótesis articulares de metal-polietileno⁵⁴.

Exposiciones ocupacionales

La exposición profesional más consistentemente asociada al LH es la industria de la madera y derivados. Se ha descrito un riesgo 7,2 veces superior al esperado entre los trabajadores de la madera y especialmente a la exposición al serrín⁵⁵⁻⁵⁷.

Otras profesiones presentan datos menos consistentes. Se ha descrito un mayor riesgo de LH con las exposiciones industriales químicas a solventes y pesticidas (plásticos y derivados, caucho, herbicidas e insecticidas, clorofenoles y ácido fenóxico)^{58,59}. Estudios más recientes asocian el LH entre los hombres empleados en la industria del algodón y entre las mujeres trabajadoras de peluquerías^{59,60}. En el Reino Unido se ha descrito una mayor prevalencia de casos de LH entre los habitantes que residen en la proximidad de complejos industriales con refinerías de petróleo⁶¹.

COMENTARIOS FINALES

La etiología de la mayoría de los LH es desconocida. Los factores de riesgo convincentemente asociados a un mayor riesgo de LH son los siguientes: *a)* genético-familiares; *b)* VEB en su forma clínica de la mononucleosis infecciosa; *c)* inmunodeficiencias congénitas y adquiridas, y *d)* exposición ocupacional en la industria de la madera y derivados. Otros factores de riesgo con menor evidencia son: *a)* ambiente infantil y clase social y *b)* condiciones médicas como la amigdalectomía y algunas prótesis sintéticas.

Los progresos actuales del proceso de la carcinogénesis nos permitirán en un futuro próximo obtener un conocimiento más completo de los factores etiológicos para realizar una prevención efectiva basada en la eliminación o modificación de los factores de riesgo⁶². La prevención es la mejor forma de tratar las neoplasias pues la enfermedad es la carcinogénesis y no el cáncer. Al diagnosticar clínicamente un tumor maligno, éste ya ha superado el 90% de su vida biológica y lógicamente se han perdido los momentos más óptimos para conseguir un control efectivo con el menor coste posible⁶³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL et al, eds. Cancer incidence and survival among children and adolescent: United States SEER Program 1975-1995. National Cancer Institute, SEER Program. Bethesda: NIH, 1999; Pub. n.º 99-4649.
2. Sandlund JH. Childhood lymphoma. En: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE, eds. Clinical oncology, 2.ª edición. Nueva York: Churchill Livingstone, 2000; 2435-2450.
3. Bunnin NJ, Meadows MD. Lymphoma in children. En: Holland JF, Frei III E, Bast Jr RC, eds. Cancer Medicine, 4.ª ed. Baltimore: Williams-Wilkins, 1997; 3035-3045.
4. Hudson MM, Donaldson SS. Hodgkin's Disease. En: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and practice of pediatric oncology, 3.ª ed. Filadelfia: Lippincott-Raven Publishers, 1997; 523-543.
5. Kaufman D, Longo DL. Hodgkin's Disease. En: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE, eds. Clinical Oncology, 2.ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 2000; 2620-2657.
6. Little J. Epidemiology of childhood cancer. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Lyon: IARC Sci, 1999; Publ n.º 149.
7. Linet MS, Ries LAG, Smith MA, Tarone RE, Devesa SS. Cancer Surveillance Series: recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States. J Natl Cancer Int 1999; 91: 1051-1058.
8. Baris D, Zahm SH. Epidemiology of lymphomas. Cur Op Oncol 2000; 12: 383-394.
9. Harras A, Edwards BK, Blot WS, Ries LAG. Cancer Rates and Risks. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Bethesda: NIH, 1996; Publ n.º 96-691.
10. Mueller NE. Hodgkin's disease. En: Schottfeld D, Fraumeni JF, eds. Cancer epidemiology and prevention. Nueva York: Oxford University Press, 1996; 893-919.
11. Stiller CA. What causes Hodgkin's disease in children? Eur J Cancer 1998; 34: 523-528.
12. MacMahon B. Epidemiology of Hodgkin's disease. Cancer Res 1966; 26: 1189-1200.
13. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J, eds. Cancer incidence in five continents, Vol. VI. International Agency for Research on Cancer. Lión: IARC, 1992; Publ n.º 120.
14. Taylor GM, Gokhale DA, Crowther D et al. Further investigation of the role of HLA-DPB1 in adult Hodgkin's disease (HD) suggest an influence on susceptibility to different HD subtypes. Br J Cancer 1999; 80: 1405-1411.
15. Chakravarti A, Halloran SL, Bale SJ et al. Etiological heterogeneity in Hodgkin's disease: HLA linked and unlinked determinants of susceptibility independent of histological concordance. Genet Epidemiol 1986; 3: 407-415.
16. Hors J, Dausset J. HLA and susceptibility to Hodgkin's disease. Immunol Rev 1983; 70: 167-191.
17. Mack TM, Cozen W, Shibata DK, Weiss LM, Nathwari BN, Hernandez AM et al. Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. N Engl J Med 1995; 332: 413-418.
18. Grufferman S, Cole P, Smith PG et al. Hodgkin's disease in sibling. N Engl J Med 1977; 296: 248-250.
19. Ferraris AM, Racchi O, Rapezzi D et al. Familial Hodgkin's disease: a disease of young adulthood? Ann Hematol 1997; 74: 131-134.
20. Vianna NJ, Greenwald P, Davies JNP. Extended epidemic of Hodgkin's disease in high school student. Lancet 1971; 1: 1209-1211.

21. Mac Mahon B. Epidemiological evidence on the nature of Hodgkin's disease. *Cancer* 1957; 10: 1045-1054.
22. Klinger RJ, Minton JP. Case clustering of Hodgkin's disease in a small rural community, with associations among cases. *Lancet* 1973; 1: 168-171.
23. Sleckman BG, Mauch PM, Ambinder RF, Mann R, Pinkus GS, Kadin ME et al. Epstein-Barr virus in Hodgkin's disease: correlation of risk factors and disease characteristics with molecular evidence of viral infection: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 1117-1121.
24. Glaser SL, Lin RJ, Stewart SL, Ambinder RF, Jarret RF, Brousset P et al. Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristics in international data. *Int J Cancer* 1997; 20: 375-382.
25. Armstrong AA, Alexander FE, Cartwright R, Angus B, Krajewski AS, Wright DH et al. Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease: further evidence for the three disease hypothesis. *Leukemia* 1998; 12: 1272-1276.
26. Armstrong AA, Alexander FE, Paes RP, Morad NA, Gallagher A, Krajewski AS et al. Association of Epstein-Barr virus with pediatric Hodgkin's disease. *Am J Pathol* 1993; 142: 1683-1688.
27. Evans AS, Gutensohn NM. A population-based case-control study of EBV and other viral antibodies among persons with Hodgkin's disease and their sibling. *Int J Cancer* 1984; 34: 149-157.
28. Mueller N, Evans A, Harris NL, Comstock GW, Jellum E, Magnus K. Hodgkin's disease and Epstein-Barr virus. Altered antibody pattern before diagnosis. *N Engl J Med* 1989; 320: 689-695.
29. Ambinder R, Browning P, Lorenzana I, Leventhal BG, Cosenza H, Mann RB et al. Epstein-Barr virus and childhood Hodgkin's disease in Honduras and United States. *Blood* 1993; 81: 462-467.
30. Pallesen G, Hamilton-Dutoit SJ, Rowe M, Young LS. Expression of Epstein-Barr virus latent gene products in tumors cells of Hodgkin's disease. *Lancet* 1991; 337: 320-322.
31. Bernard SM, Cartwright RA, Darwin CM, Richards ID, Roberts B, O'Brien C. Hodgkin's disease: case control epidemiological study in Yorkshire. *Br J Cancer* 1987; 55: 85-90.
32. Serraino D, Franceschi S, Talamani E, Barra S, Negri E, Carbone A et al. Socioeconomic indicators, infectious diseases and Hodgkin's disease. *Int J Cancer* 1991; 47: 352-357.
33. Gutensohn NM. Social class and age at diagnosis of Hodgkin's disease: New epidemiologic evidence for the "two-disease hypothesis". *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 689-695.
34. Lehtinen T, Lumio J, Dillner J, Hakama M, Knekt P, Lehtinen M et al. Increased risk of malignant lymphoma indicated by elevated Epstein-Barr virus antibodies. A prospective study. *Cancer Causes Control* 1993; 4: 187-193.
35. Uhara H, Sato Y, Mukai K, Akao I, Matsuno Y, Furuya S. Detection of Epstein-Barr virus DNA in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease using the polymerase chain reaction and in situ hybridization. *Jpn J Cancer Res* 1990; 81: 272-278.
36. Khan G, Norton AJ, Slavina G. Epstein-Barr virus in Hodgkin's disease: relation to age and subtype. *Cancer* 1993; 71: 3124-3129.
37. Levine P, Ebbesen P, Ablashi DV, Saxinger WC, Nordentoft A, Connelly RR et al. Antibodies to human herpes virus-6 and clinical course in patients with Hodgkin's disease. *Int J Cancer* 1992; 51: 53-57.
38. Gutensohn NM, Shapiro DS. Social class risk factors among children with Hodgkin's disease. *Int J Cancer* 1982; 30: 433-435.
39. Cohen BM, Smetana HE, Miller RW. Hodgkin's disease: long survival in a study of 388 world war II army cases. *Cancer* 1964; 17: 856-866.
40. Gutensohn NM, Cole P. Epidemiology of Hodgkin's disease in the young. *Int J Cancer* 1977; 19: 595-604.
41. Gutensohn NM, Cole P. Childhood social environment and Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1981; 304: 135-140.
42. Abramson JH, Pridan H, Sacks M, Avitzour M, Peritz E. A case-control study of Hodgkin's disease in Israel. *J Natl Cancer Inst* 1978; 61: 307-314.
43. Rowlings PA, Curtis RE, Passweg JR, Deeg HJ, Socie G, Travis LB et al. Increased incidence of Hodgkin's disease after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3122-3127.
44. Sheil AGR. Cancer in organ transplant recipients: part of an induced immune deficiency syndrome. *Brit Med J* 1984; 288: 659-661.
45. Doyle TJ, Venkatachalam KK, Maeda K, Saeed SM, Tilchen EJ et al. Hodgkin's disease in renal transplant recipients. *Cancer* 1983; 51: 245-247.
46. Filipovich AH, Spector BC, Kersey J. Immunodeficiency in humans as a risk factor in the development of malignancy. *Prev Med* 1980; 9: 252-259.
47. List AF, Greco FA, Vogler LB. Lymphoproliferative diseases in immunocompromised host: the role of Epstein-Barr virus. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1673-1689.
48. Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJP. The primary immunodeficiencies. *N Engl J Med* 1984; 311: 235-242.
49. Grulich AE. AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21: 27-30.
50. Petruckevitch A, Del Amo J, Phillips AN, Stephenson JM, Johnson AM, De Cock KM et al. Risk of cancer in patients with HIV disease. *Int J Stud AIDS* 1999; 10: 38-42.
51. Chokunonga E, Levy LM, Basset MT, Borok MZ, Mauchaza BG, Chirenje MZ et al. Aids and cancer in Africa: the evolving epidemic in Zimbabwe. *AIDS* 1999; 13: 2583-2588.
52. Mueller N, Swanson GM, Hsieh CC et al. Tonsillectomy and Hodgkin's disease: results from comparison population-based studies. *J Natl Cancer Int* 1987; 78: 1-5.
53. Bonelli L, Vitale V, Bistolgi F, Landucci M, Bruzzi P. Hodgkin's disease in adults: association with social factors and age at tonsillectomy. A case-control study. *Int J Cancer* 1990; 45: 423-427.
54. Paavolainen P, Pukkala E, Pulkkinen P, Visuri T. Cancer incidence after total knee arthroplasty: a nationwide Finnish cohort from 1980 to 1996 involving 944 patients. *Acta Orthoped Scand* 1999; 70: 609-617.
55. Greene MH, Brinton LA, Fraumeni JH Jr, D'Amico R. Familial and sporadic Hodgkin's disease associated with occupational wood exposure. *Lancet* 1978; 2: 626-627.
56. Peterson GR, Milham S Jr. Hodgkin's disease mortality and occupational exposure to wood. *J Natl Cancer Inst* 1974; 53: 957-958.
57. Kirchoff LV, Evans AS, McClelland KE, Carvalho RP, Pannuti CS. A case-control study of Hodgkin's disease in Brazil. I. Epidemiologic aspects. *Ann J Epidemiol* 1980; 112: 595-608.
58. Mc Cunney RJ. Hodgkin's disease, work, and the environment: a review. *J Occup Environ Med* 1999; 41: 36-46.
59. Khuder SA, Mutgi AB, Schaub EA, Tano BD. Meta-analysis of Hodgkin's disease among farmers. *Scan J Work Environ Health* 1999; 25: 436-441.
60. Robinson CF, Walker JT. Cancer mortality among women employed in fact-growing U.S. occupations. *Am J Int Med* 1999; 36: 186-192.
61. Wilkinson P, Thakrar B, Walls P, Landon M, Falconer S, Grundy C et al. Lymphohaematopoietic malignancy around all industrial complexes that include major oil refineries in Great Britain. *Occup Environ Med* 1999; 56: 577-580.
62. Dove WF. Genes and Cancer: Risk determinants and agents of change. En: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE, eds. *Clinical Oncology*, 2ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 2000; 54-76.
63. Keefe KA, Meyskens FL Jr. Cancer Prevention. En: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE, eds. *Clinical Oncology*, 2ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 2000; 318-365.