

# EPIDEMIOLOŠKE ZNAČILNOSTI MALIGNOMOV KRVOTVORNEGA IN LIMFATIČNEGA TKIVA

*Maja Primic-Žakelj, Tina Žagar, Vesna Zadnik*

**Povzetek.** Malignomi krvotvornega in limfatičnega tkiva so heterogena skupina bolezni, ki nastanejo zaradi nepovratne spremembe krvotvorne matične celice ali celic limfatične vrste. Diagnostika teh bolezni je postala z razvojem molekularnih in genetski tehnik natančnejša, zato se število različnih vrst bolezni in njihovo razvrščanje vedno bolj izpopolnjujeta. V kliniki se uporablja klasifikacija Svetovne zdravstvene organizacije iz leta 2008, v epidemiologiji pa zaenkrat večinoma še klasično razvrščanje v skladu z 10. revizijo *Mednarodne klasifikacije bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov*, ki je za prikaz razširjenosti bolezni v svetu in v Sloveniji uporabljeno tudi v tem prispevku.

Malignomi krvotvornega in limfatičnega tkiva po incidenci obsegajo 6,5 % bremena raka na svetu in 6,8 % v Evropi (brez nemelanomskega kožnega). V Evropi so najpogostejši ne-Hodgkinovi limfomi (2,7 % vseh rakov), sledijo levkemije (2,4 %), plazmacitom (1,1 %) in Hodgkinov limfom (0,5 %).

V Sloveniji so v obdobju 2006–2010 te bolezni obsegale 6,7 % vseh rakov (brez nemelanomskega kožnega). Podobno kot v Evropi so bili pri nas najpogostejši ne-Hodgkinovi limfomi (2,7 %), sledile so levkemije (2,4 %), plazmacitom (1,2 %) in Hodgkinov limfom (0,5 %).

V prispevku so prikazani incidenca v obdobju 2006–2010, trend incidenčnih in umrljivostnih stopenj posameznih skupin bolezni v Sloveniji, starostno specifična incidenčna stopnja in populacijsko preživetje bolnikov. Na koncu so povzeti doslej znani dejavniki tveganja posameznih skupin teh bolezni.

## UVOD

Za epidemiologe, pa tudi klinike, so malignomi krvotvornega in limfatičnega tkiva poseben izziv. Če želimo proučevati breme bolezni in dejavnike tveganja, pa tudi primerno zdraviti, potrebujemo ustrezen način, kako številčno označiti vrsto (morfologija) in mesto (topografija) bolezni in jih razvrstiti v skupine, čemur so namenjene klasifikacije bolezni. V registrih raka pri razvrščanju bolezni upoštevamo mednarodna priporočila za registre, tako da so podatki med državami primerljivi. Morfološke vrste malignomov krvotvornega in limfatičnega tkiva razvrščamo po *Mednarodni klasifikaciji bolezni za onkologijo* (MKB-O-3) (1), v večje skupine pa jih združujemo po 10. reviziji *Mednarodne klasifikacije bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov* (MKB-10) (2). Leta 2010 izdana različica MKB-10 je uvedla nekaj sprememb v združevanju posameznih vrst malignomov krvotvornega in limfatičnega tkiva v večje skupine (MKB-10, verzija 2010 (3)). Največje razlike so pri klasifikaciji malignomov limfatičnega tkiva. MKB-10 iz leta 2010 ni bila nikoli sprejeta kot uradna klasifikacija v slovenski zdravstveni statistiki in v mednarodnih epidemioloških prikazih. Ker pa natančnejše opredeljuje posamezne vrste limfatičnih malignomov, smo v letnem poročilu slovenskega Registra raka podatke za zbolele leta 2010 prikazali po obeh verzijah MKB-10 (4).

Z razvojem molekularnih in genetskih tehnik je mogoče natančneje opredeliti vrsto celičnih sprememb, ki nastanejo pri limfomih in levkemijah, in zato bolj usmerjeno zdraviti. S tem se večja tudi število različnih vrst bolezni, njihovo razvrščanje pa izpopolnjuje. Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) je leta 2001 objavila posebno klasifikacijo, ki opredeljuje malignome krvotvornega in limfatičnega tkiva glede na imunofenotip, genetske spremembe in klinično sliko (5). Leta 2008 je bila ta klasifikacija posodobljena (6) in v kliniki zamenjuje številne dodatne klasifikacije malignomov krvotvornega in limfatičnega tkiva. V registrih raka zaenkrat še ni uveljavljena, uporablja pa se v klinični praksi. O njej več v naslednjih prispevkih.

V tem pregledu bo breme malignomov krvotvornega in limfatičnega tkiva prikazano po klasifikacijah in skupinah, kot jih prikazujejo registri raka. Kode MKB-10 in njim pripadajoče kode za morfolologijo po MKBO-3, ki sodijo v te skupine, so prikazane v Tabeli 1. Samo pri ne-Hodgkinovih limfomih dodajamo k prikazu bremena bolezni po klasični MKB-10 (2) tudi razvrstitev po MKB-10, verzija 2010 (3). Malignih imunoproliferativnih bolezni zaradi premajhnega števila (4 novi primeri v 5 letih) v tem prispevku ne obravnavamo.

Breme bolezni bo opisano z osnovnimi epidemiološkimi kazalniki – incidenco, umrljivostjo in s preživetjem bolnikov. Incidenca pomeni število vseh v enem koledarskem letu na novo ugotovljenih primerov raka v točno določeni populaciji. Groba incidenčna stopnja je število novih primerov, preračunano na 100.000 oseb opazovane populacije. Če analiziramo incidenco v daljšem časovnem obdobju (običajno se starostna struktura prebivalstva v času spreminja) ali če primerjamo incidenco med populacijami z različno starostno strukturo, je treba uporabiti eno od metod starostne standardizacije. Starostno standardizirana stopnja je teoretična incidenčna stopnja, pri kateri predpostavimo, da je starostna struktura opazovane populacije enaka starostni strukturi v standardni populaciji (7).

Preživetje bolnikov je prikazano kot relativni odstotni delež preživetja, ki pomeni razmerje med opazovanim preživetjem proučevane skupine in preživetjem, ki bi ga pričakovali pri enako stari skupini istega spola v slovenski populaciji. Je približek preživetja bolnikov, če bi upoštevali kot vzrok smrti samo izbranega raka. Metoda je natančneje opisana v knjigi *Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1991–2005* (8).

Za Slovenijo so prikazani rezultati analize podatkov Registra raka Republike Slovenije (RRRS), ki smo jih iz računalniške baze izpisali 18. julija 2014. Prav zato so nekateri rezultati drugačni od objavljenih v letnih poročilih RRRS ali v knjigi *Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1991–2005* (8).

Po podatkih RRRS je v obdobju 2006–2010 za malignomi krvotvornega in limfatičnega tkiva v Sloveniji zbolelo skupaj 4.130 ljudi (2.133 moških in 1.997 žensk); to je 826 povprečno letno (427 moških in 399 žensk). Leta

2010 je zbolelo 845 ljudi (444 moških in 401 žensk). V letih 2006–2010 so primeri te bolezni obsegali 6,7 % vseh novih primerov raka (brez nemelanomskega kožnega).

*Tabela 1. Kode MKB-10 (2) in njim pripadajoče kode za morfologijo po MKB-O-3 (1), ki sodijo v posamezne skupine malignomov krvotvornega in limfatičnega tkiva.*

| Opis                                 | Razvrščanje po MKB-10                                                                                          | Pripadajoče morfologije po MKB-O-3                                                                                                                    |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hodgkinov limfom                     | C81                                                                                                            | 9650–9655, 9659, 9661–9665, 9667                                                                                                                      |
| Ne-Hodgkinov limfom                  | C82–C85                                                                                                        | 9590, 9591, 9596, 9670, 9671, 9673, 9675, 9678–9680, 9684, 9687, 9689–9691, 9695, 9698, 9699, 9700–9702, 9705, 9708, 9709, 9714, 9716–9719, 9727–9729 |
| Imunoproliferativne bolezni          | C88                                                                                                            | 9760–9764                                                                                                                                             |
| Plazmacitom                          | C90                                                                                                            | 9731–9734                                                                                                                                             |
| Akutna limfoblastna levkemija        | C91.0                                                                                                          | 9826, 9835–9837                                                                                                                                       |
| Kronična limfocitna levkemija        | C91.1                                                                                                          | 9823                                                                                                                                                  |
| Akutna mieloična levkemija           | C92.0, C92.4, C92.5, C93.0, C94.0, C94.2, C94.4, C94.5, C95.0                                                  | 9801, 9840, 9861, 9866, 9867, 9870–9874, 9891, 9895–9897, 9910, 9920, 9931                                                                            |
| Kronična mieloična levkemija         | C92.1, C93.1                                                                                                   | 9863, 9875, 9876                                                                                                                                      |
| Kronične mieloproliferativne bolezni | C94.1, C96.7                                                                                                   | 9950, 9960, 9961, 9962, 9964                                                                                                                          |
| Mielodisplastični sindromi           | C96.7                                                                                                          | 9980, 9982, 9983, 9984, 9985, 9989                                                                                                                    |
| Druge levkemije                      | C91.3, C91.4, C91.5, C91.7, C91.9, C92.3, C92.7, C92.9, C94.3, C95.1, C95.7, C95.9, C96.0, C96.1, C96.2, C96.3 | 9740, 9741, 9742, 9750, 9754, 9755, 9800, 9805, 9820, 9827, 9832–9834, 9860, 9930, 9940, 9945, 9946                                                   |

## MALIGNI LIMFOMI

Maligni limfomi so raznolika skupina rakavih bolezni, ki nastanejo zaradi nenadzorovanega razraščanja celic limfatičnega tkiva. Klasično jih delimo v Hodgkinov limfom (HL) in ne-Hodgkinove limfome (NHL). Klasifikacija SZO razvršča limfome glede na vrsto celic, iz katerih nastanejo, v B-celične in T/NK-celične, na zrele in nezrele in na Hodgkinov limfom (4). Vsako od teh skupin sestavlja večje število bolezni, ki se razlikujejo po morfologiji, imunoloških in genetskih značilnostih, kliničnem poteku, možnostih zdravljenja in izidu bolezni. Po tej klasifikaciji sodijo med zrele B-celične in T/NK-celične limfome tudi plazmacitom in kronična limfocitna levkemija, med nezrele pa akutna limfoblastna levkemija. V opisu bremena bolezni so limfomi razvrščeni klasično po 10. reviziji MKB v HL in NHL, kot jih še vedno prikazujejo tudi mednarodne podatkovne zbirke, npr. *GLOBOCAN* (9) in *EUCAN* (10), plazmacitom, akutna limfoblastna (ALL) in kronična limfocitna levkemija (KLL) bosta prikazani posebej.

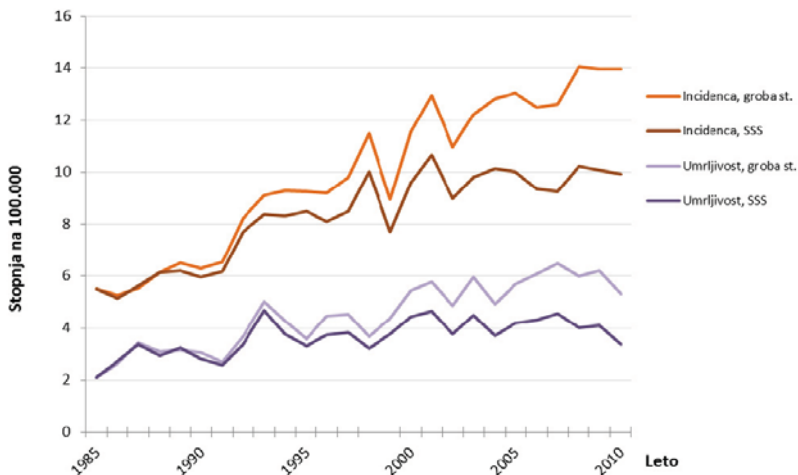
### Ne-Hodgkinovi limfomi

Ocenjujejo, da so od 14,090.149 novih primerov raka (brez nemelanomskega kožnega) na svetu (7,427.148 pri moških in 6,663.001 pri ženskah) leta 2012 primeri ne-Hodgkinovega limfoma (NHL) obsegali 2,7 % vsega bremena raka (2,9 % pri moških in 2,5 % pri ženskah). Od 8,201.030 smrti zaradi raka (4,653.132 moških in 3,547.898 žensk) jih je bilo 2,4 % zaradi NHL (2,5 % moških in 2,4 % žensk) (8). Starostno standardizirana incidenčna stopnja je večja v bolj razvitih svetovnih področjih, največja v S Ameriki, Avstraliji in na Novi Zelandiji ter v severni in zahodni Evropi (9).

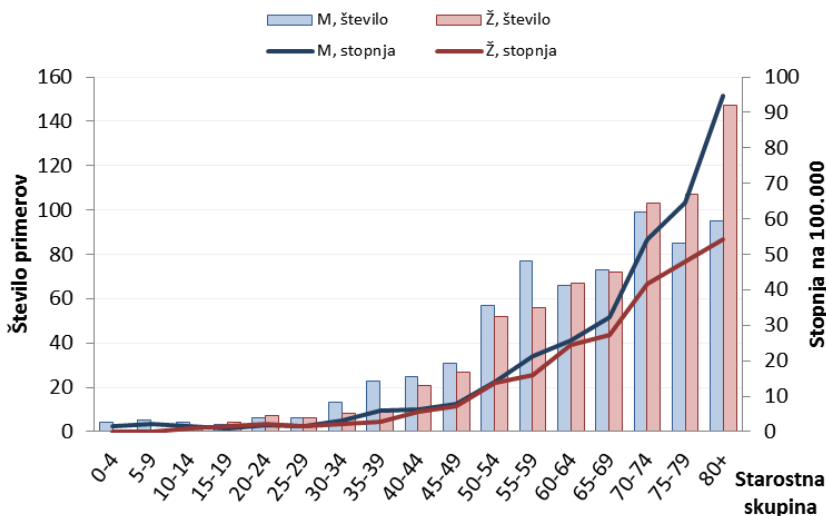
V Evropi je bila leta 2012 ocenjena starostno standardizirana incidenčna stopnja NHL (evropski standard) pri obeh spolih skupaj 9,8/100.000 (11,9/100.000 pri moških in 8,0/100.000 pri ženskah). Največja je bila na Finskem, Irskem in Nizozemskem (> 15/100.000), najmanjša pa v Bosni in Hercegovini, Grčiji in Albaniji (< 3/100.000). Slovenija je bila z ocenjeno stopnjo 10,5/100.000 (11,9/100.000 pri moških in 9,4/100.000 pri ženskah) v sredini lestvice evropskih držav (10).

V Sloveniji je v obdobju 2006–2010 za NHL zbolelo 1.365 ljudi, 673 moških in 692 žensk, letno v povprečju 135 moških in 138 žensk (154 moških in 134 žensk v letu 2010). Groba incidenčna stopnja je pri obeh spolih podobna (v letih 2006–2010 je bila povprečna letna groba incidenčna stopnja 13,4/100.000), starostno standardizirana pa je, kot drugod na svetu in v Evropi (11), nekoliko večja pri moških kot pri ženskah. Ne glede na te razlike se od leta 1985 incidenčna stopnja veča, bolj groba kot starostno standardizirana (Slika 1), saj so NHL pogostejši pri starejših (Slika 2). Zato

porast grobe incidenčne stopnje pripisujemo predvsem staranju prebivalstva, ne toliko večjemu vplivu dejavnikov tveganja. Podobno kot drugod na svetu (10) je bil porast incidenčne stopnje večji do leta 2000. Starostno standardizirana umrljivostna stopnja se od leta 2003 ne veča, nakazuje se celo zmanjševanje umrljivosti po letu 2007 (Slika 1).



Slika 1. Groba in starostno standardizirana incidenčna in umrljivostna stopnja za ne-Hodgkinov limfom, Slovenija 1985–2010.



Slika 2. Povprečna starostno specifična incidenca in incidenčna stopnja za ne-Hodgkinov limfom po spolu, Slovenija 2006–2010.

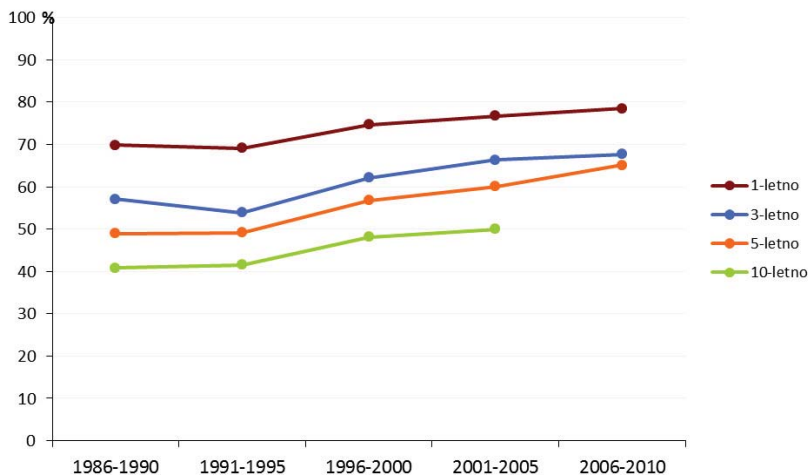
Pogostejše vrste NHL, razvrščene v skladu z MKB 10, verzija 2010 (3) (vendar samo kode od C82 do C85, brez imunoproliferativnih bolezni, brez plazmacitoma, ALL in KLL) skupaj z morfološkimi kodami MKB-O-3 prikazuje Tabela 2. V letih 2006–2010 so bili najpogostejši difuzni velikocelični limfomi B (605 novih primerov; 44,3 %).

*Tabela 2. Število in odstotni delež pogostejših (najmanj 10 primerov v 5 letih pri obeh spolih skupaj) vrst ne-Hodgkinovega limfoma po spolu in pri obeh spolih skupaj, Slovenija 2006–2010.*

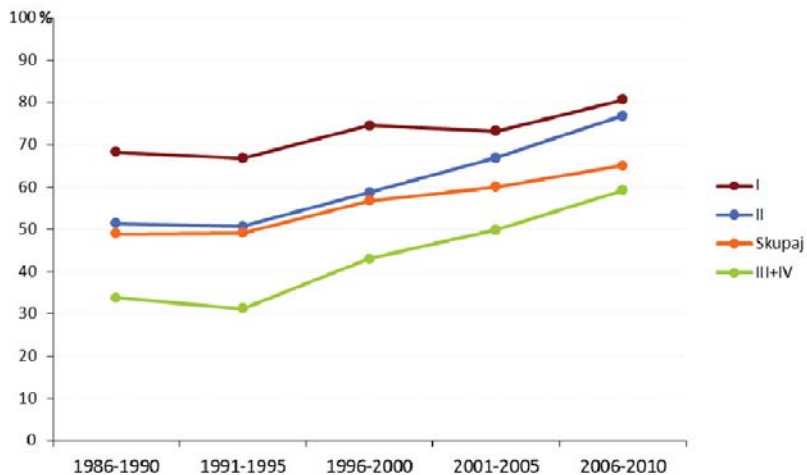
| Naziv                                            | Koda MKB-10 (2010)                                                   | Koda MKB-O-3 za morfologijo                                            | Moški      |              | Ženske     |              | Oba spola skupaj |              |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|------------|--------------|------------------|--------------|
|                                                  |                                                                      |                                                                        | Število    | %            | Število    | %            | Število          | %            |
| Difuzni velikocelični limfom B                   | C83.3                                                                | 9680, 9684                                                             | 293        | 43,5         | 312        | 45,1         | 605              | 44,3         |
| Ekstranodalni limfom marginalne cone (MALTom)    | C88.4                                                                | 9699                                                                   | 61         | 9,1          | 68         | 9,8          | 129              | 9,5          |
| Limfom plaščnih celic                            | C83.1                                                                | 9673                                                                   | 72         | 10,7         | 29         | 4,2          | 101              | 7,4          |
| Drobnoocelični limfom B neopredeljen             | C83.0                                                                | 9670, 9671, 9689                                                       | 44         | 6,5          | 44         | 6,4          | 88               | 6,4          |
| Folikularni limfom, stopnja III                  | C82.2                                                                | 9698                                                                   | 25         | 3,7          | 38         | 5,5          | 63               | 4,6          |
| Folikularni limfom, stopnja II                   | C82.1                                                                | 9691                                                                   | 25         | 3,7          | 35         | 5,1          | 60               | 4,4          |
| Periferni limfom T                               | C84.4                                                                | 9702                                                                   | 25         | 3,7          | 20         | 2,9          | 45               | 3,3          |
| Folikularni limfom, stopnja I                    | C82.0                                                                | 9695                                                                   | 11         | 1,6          | 21         | 3,0          | 32               | 2,3          |
| Anaplastični velikocelični limfom, ALK pozitiven | C84.6                                                                | 9714                                                                   | 12         | 1,8          | 20         | 2,9          | 32               | 2,3          |
| Folikularni limfom, neopredeljen                 | C82.9                                                                | 9690                                                                   | 14         | 2,1          | 11         | 1,6          | 25               | 1,8          |
| Burkittov limfom                                 | C83.7                                                                | 9687                                                                   | 15         | 2,2          | 3          | 0,4          | 18               | 1,3          |
| Mediastinalni (timični) velikocelični limfom B   | C85.2                                                                | 9679                                                                   | 6          | 0,9          | 10         | 1,4          | 16               | 1,2          |
| Angioimunoblastni limfom T                       | C86.5                                                                | 9705                                                                   | 3          | 0,4          | 7          | 1,0          | 10               | 0,7          |
| Drugi opredeljeni NHL                            | C82.6, C83.5, C84.0, C84.8, C85.7, C86.0, C86.1, C86.2, C86.3, C86.6 | 9596, 9690, 9700, 9708, 9709, 9716, 9717, 9718, 9719, 9727, 9729, 9761 | 29         | 4,3          | 24         | 3,5          | 53               | 3,9          |
| Ne-Hodgkinov limfom, neopredeljen                | C85.9                                                                |                                                                        | 38         | 5,6          | 50         | 7,2          | 88               | 6,4          |
| <b>Skupaj</b>                                    |                                                                      |                                                                        | <b>673</b> | <b>100,0</b> | <b>692</b> | <b>100,0</b> | <b>1365</b>      | <b>100,0</b> |

Pri 39 % bolnikov, zbolelih v letih 2006–2010, je bila bolezen odkrita v stadijih bolezni I in II po klasifikaciji Ann-Arbor (12), pri 45 % v stadijih III in IV, pri 16 % pa stadij ni bil določen. V primerjavi z bolniki, zbolelimi v letih 1985–1990, se je nekoliko zmanjšal delež bolnikov s prvima dvema stadijema, verjetno na račun natančnejše diagnostike; presenetljivo pa se je zvečal delež bolnikov z nedoločenim stadijem (z 8 %, zbolelih v letih 1985–1990).

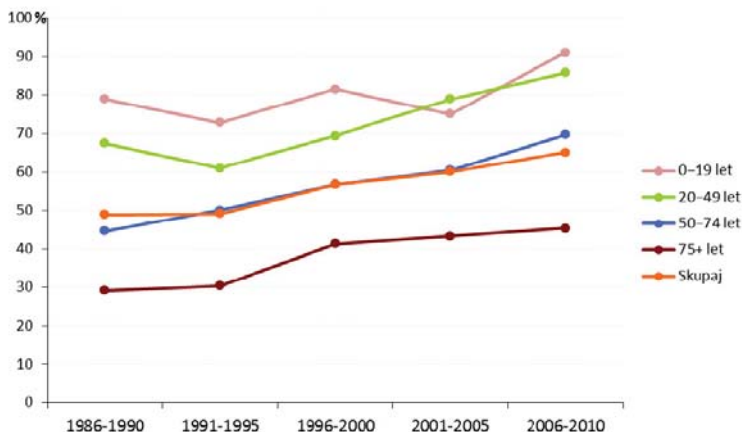
Petletno relativno preživetje vseh bolnikov z NHL je le orientacijski kazalnik napredka na področju diagnostike in zdravljenja NHL, saj poleg vseh značilnosti, ki ga ima populacijsko preživetje, odseva tudi raznolikost v številu in poteku različnih bolezni, ki sodijo v to skupino. Spodbudno pa je, da se postopno veča, z 49,0 % v obdobju 1986–1990 na 65,1 % v obdobju 2006–2010 (Slika 3). Največje petletno relativno preživetje so imeli v zadnjem obdobju bolniki s prvim stadijem bolezni (80,7 %) (Slika 4) in tisti, ki so zboleli mlajši od 50 let (Slika 5).



Slika 3. Deset-, pet-, tri- in enoletno relativno preživetje bolnikov z ne-Hodgkinovim limfomom po spolu po obdobju postavitve diagnoze, Slovenija 1986–2010.



Slika 4. Petletno relativno preživetje bolnikov z ne-Hodgkinovim limfomom po stadiju in obdobju postavitve diagnoze, Slovenija 1986–2010.



Slika 5. Petletno relativno preživetje bolnikov z ne-Hodgkinovim limfomom po starosti in obdobju postavitve diagnoze, Slovenija 1986–2010.

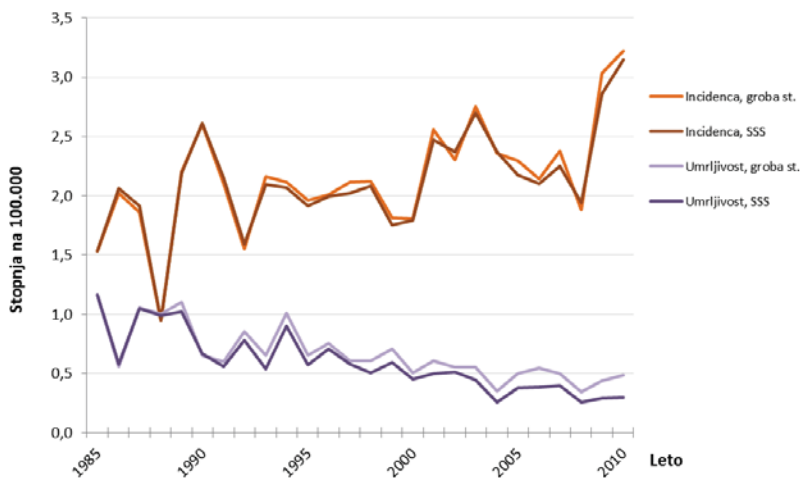
## Hodgkinov limfom

Ocenjujejo, da so leta 2012 primeri HL obsegali 0,5 % svetovnega bremena raka (0,5 % pri moških in 0,4 % pri ženskah). Od vseh smrti za rakom je bilo 0,3 % smrti zaradi HL (0,3 % pri moških in enako pri ženskah) (8). Podobno kot pri NHL je starostno standardizirana incidenčna stopnja večja v bolj razvitih svetovnih področjih, največja v S Ameriki, Avstraliji in na Novi Zelandiji ter v severni in zahodni Evropi (8).

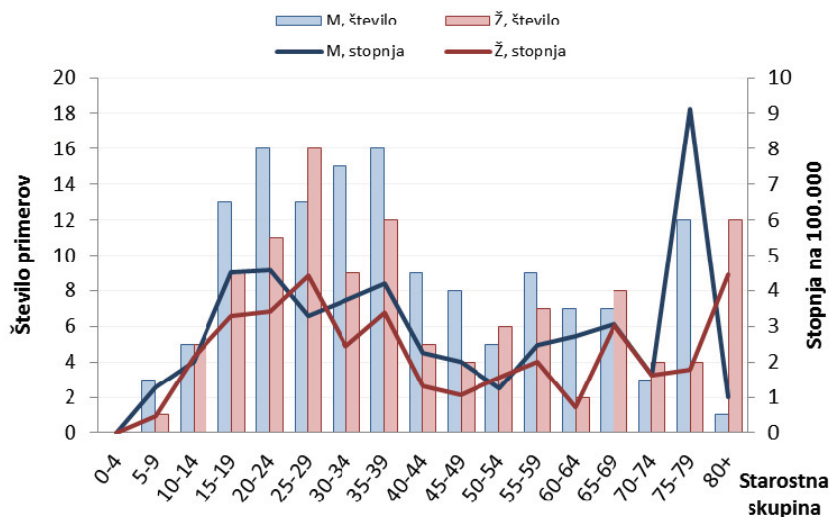
V Evropi je bila leta 2012 pri obeh spolih skupaj ocenjena starostno standardizirana incidenčna stopnja (evropski standard) HL 2,3/100.000 (2,5/100.000 pri moških in 2,1/100.000 pri ženskah). Največja je bila na Hrvaškem, v Belgiji, Franciji in v Švici (> 2,8/100.000), najmanjša pa na Islandiji, v Romuniji in v Albaniji (< 1,4/100.000). Slovenija je bila z ocenjeno stopnjo 1,9/100.000 (2,2/100.000 pri moških in 1,5/100.000 pri ženskah) v spodnji tretjini lestvice evropskih držav (9).

V Sloveniji je v obdobju 2006–2010 za HL zbolelo 257 ljudi, 142 moških in 115 žensk, letno v povprečju 28 moških in 23 žensk. Groba incidenčna stopnja je nekoliko večja pri moških (povprečna letna v obdobju 2006–2010 je bila 2,8 pri moških in 2,2 pri ženskah), pri obeh spolih skupaj se počasi veča, od 1,5/100.000 leta 1985 na 3,2/100.000 leta 2010. Med grobo in starostno standardizirano stopnjo ni bistvenih razlik, saj za HL zbolivajo mlajši. Groba umrljivostna stopnja se je v 20 letih skoraj prepolovila – z 1,2/100.000 se je zmanjšala na 0,5/100.000 (Slika 6). Starostno specifična

incidenčna stopnja kaže pri obeh spolih dva vrhova, enega pri mlajših odraslih in drugega pri starejših (Slika 7).

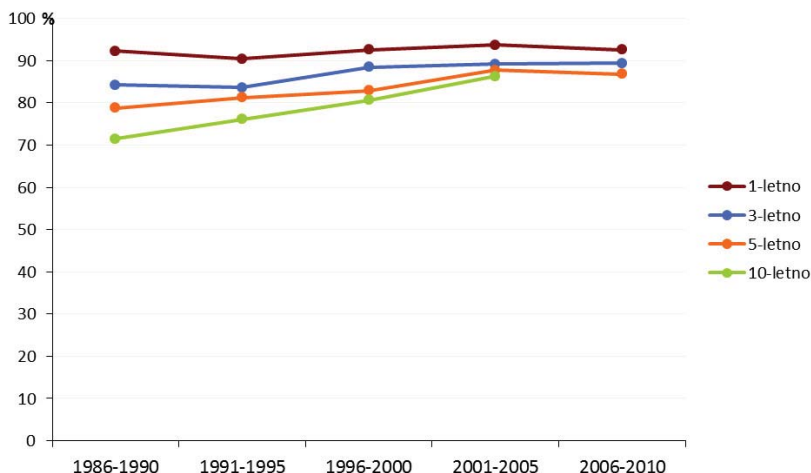


Slika 6. Groba in starostno standardizirana incidenčna in umrljivostna stopnja za Hodgkinov limfom, Slovenija 1985–2010.

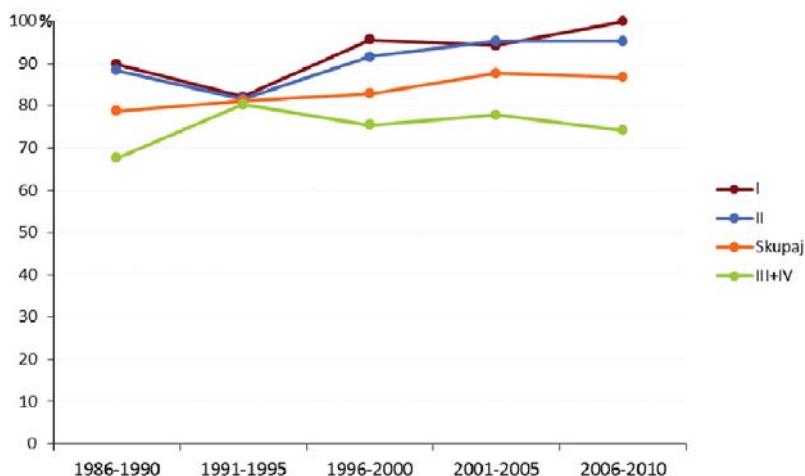


Slika 7. Povprečna starostno specifična incidenca in incidenčna stopnja za Hodgkinov limfom po spolu, Slovenija 2006–2010.

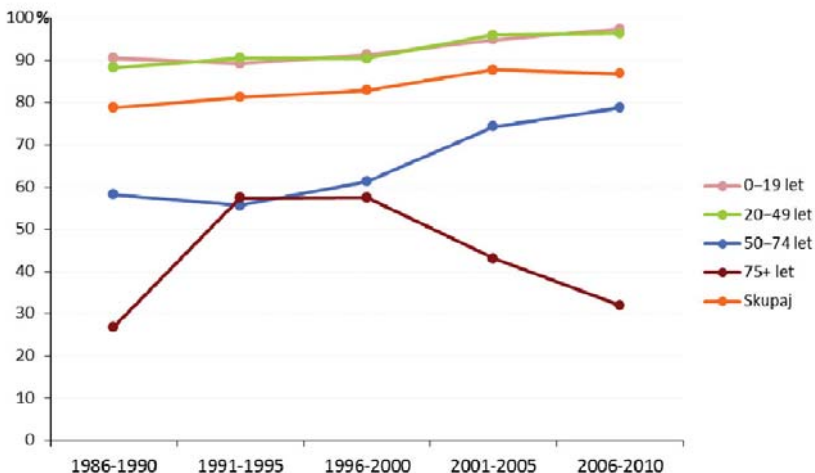
Tudi HL je skupina več različnih bolezni. V letih 2006–2010 so bili med 257 novimi primeri HL najpogostejši tip nodularna skleroza (42,4 %), sledila je mešanocelična oblika (39,3 %), nodularna oblika s prevladovanjem limfocitov (4,3 %), HL z deplecijo limfocitov (1,6 %); neopredeljenega HL je bilo 12,5 %.



Slika 8. Deset-, pet-, tri- in enoletno relativno preživetje bolnikov s Hodgkinovim limfomom po obdobju postavitve diagnoze, Slovenija 1986–2010.



Slika 9. Petletno relativno preživetje bolnikov s Hodgkinovim limfomom po stadiju in obdobju postavitve diagnoze, Slovenija 1986–2010.



Slika 10. Petletno relativno preživetje bolnikov s Hodgkinovim limfomom po starosti in obdobju postavitve diagnoze, Slovenija 1986–2010.

Pri 56 % bolnikov, zbolelih v letih 2006–2010, je bila bolezen odkrita v stadijih bolezni I in II po klasifikacij Ann-Arbor (11), pri 40 % v stadijih III in IV, pri 4 % stadij ni bil določen. V primerjavi z bolniki, zbolelimi v letih 1991–1995, se je delež bolnikov z zgodnejšima stadijema zvečal za 9 odstotnih točk, za 10 odstotnih točk pa se je zmanjšal delež bolnikov s poznejšima stadijema.

Petletno relativno preživetje vseh bolnikov s HL se postopno veča, z 78,8 % v obdobju 1986–1990 na 86,8 % v obdobju 2006–2010 (Slika 8). Največje petletno relativno preživetje so imeli v zadnjem obdobju bolniki s prvim stadijem bolezni (100 %) (Slika 9) in tisti, ki so zboleli mlajši od 50 let (Slika 10).

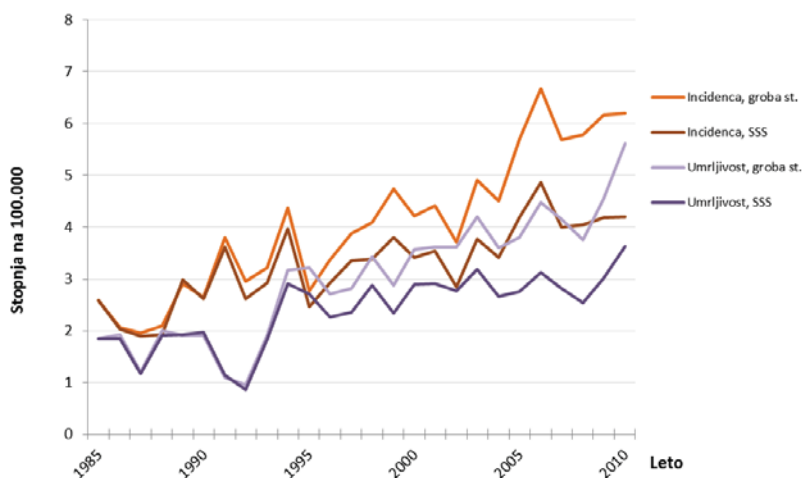
## Plazmacitom

Ocenjujejo, da so leta 2012 primeri plazmacitoma obsegali 0,8 % svetovnega bremena raka, približno enako pri moških kot pri ženskah. Od vseh smrti za rakom je bilo 1,0 % zaradi plazmacitoma (0,9 % pri moških in 1,0 % pri ženskah) (8). Starostno standardizirana incidenčna stopnja je – podobno kot pri NHL in HL – večja v S. Ameriki, Avstraliji in v zahodni Evropi (8).

V Evropi je bila leta 2012 pri obeh spolih skupaj ocenjena starostno standardizirana incidenčna stopnja (evropski standard) plazmacitoma 3,8/100.000 (4,7/100.000 pri moških in 3,1/100.000 pri ženskah). Največja je bila na Norveškem, v Franciji in na Irskem (nad 6,0/100.000), najmanjša pa v Bosni in Hercegovini, Makedoniji in v Albaniji (manj kot 1,0/100.000). Slovenija je

bila z ocenjeno stopnjo 4,7/100.000 (6,0/100.000 pri moških in 3,6/100.000 pri ženskah) v zgornji tretjini lestvice evropskih držav (9).

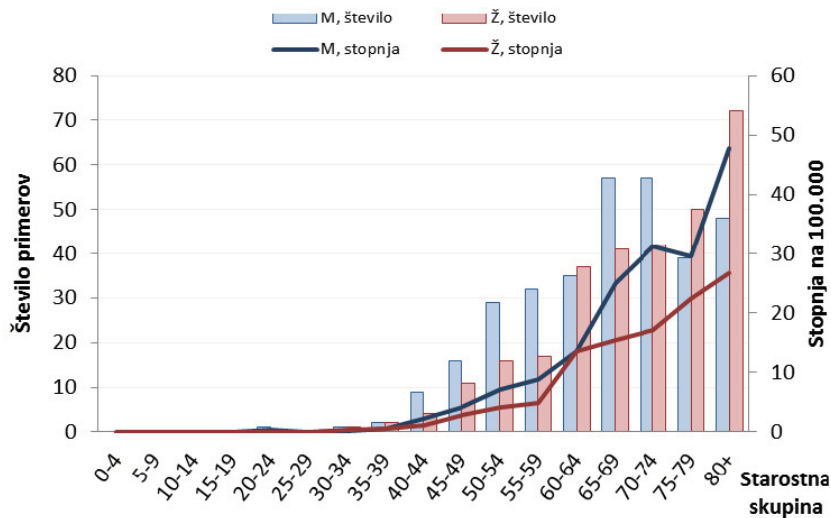
V Sloveniji je v obdobju 2006–2010 za plazmacitomom zbolelo 619 ljudi, 326 moških in 293 žensk, letno v povprečju 65 moških in 59 žensk. Groba incidenčna stopnja je nekoliko večja pri moških (povprečna letna v obdobju 2006–2010 6,5 pri moških in 5,7 pri ženskah), pri obeh spolih skupaj se postopno večja, z 2,6/100.000 leta 1985 na 6,2/100.000 leta 2010 (Slika 11), predvsem zaradi staranja prebivalstva, saj je plazmacitom pretežno bolezen starejših (Slika 12); starostno standardizirana umrljivostna stopnja je od leta 1995 ustaljena (Slika 11).



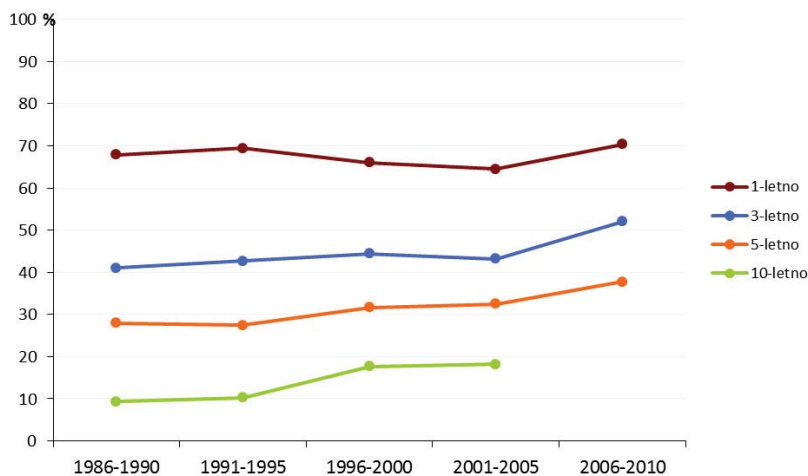
Slika 11. Groba in starostno standardizirana incidenčna in umrljivostna stopnja pri plazmacitomu, Slovenija 1985–2010.

Plazmacitom je skupina več različnih bolezni. Med vsemi 619 bolniki, zbolelimi v letih 2006–2010, jih je imelo ob diagnozi 554 (89,5 %) difuzni plazmacitom, 48 (7,8 %) solitarnega, 10 (1,6 %) ekstrapredularnega in 7 (1,1 %) plazmocitno levkemijo.

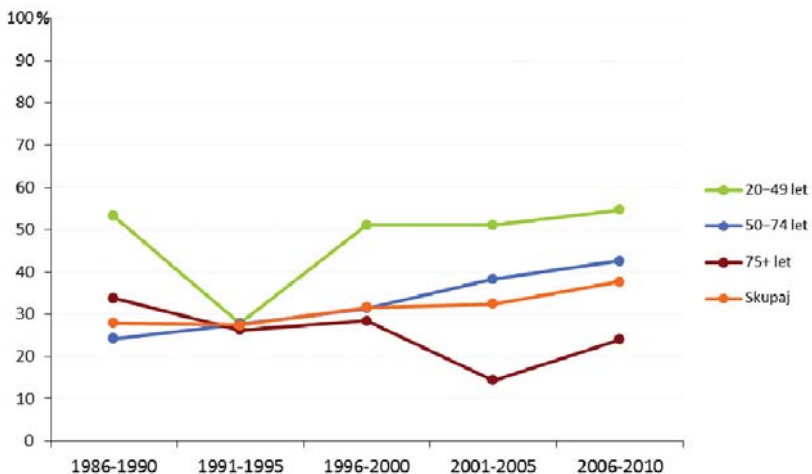
Petletno relativno preživetje vseh bolnikov s plazmacitomom se le postopno večja, z 28,0 % v obdobju 1986–1990 na 37,7 % v obdobju 2006–2010 (Slika 13). Največje petletno relativno preživetje so imeli v zadnjem obdobju bolniki, ki so zboleli mlajši od 50 let bolnikov (Slika 14), vendar v tej starosti zbolijo manj kot 10 % vseh.



Slika 12. Povprečna starostno specifična incidenca in incidenčna stopnja pri plazmacitomu po spolu, Slovenija 2006–2010.



Slika 13. Deset-, pet-, tri- in enoletno relativno preživetje bolnikov s plazmacitomom po obdobju postavitve diagnoze, Slovenija 1986–2010.



Slika 14. Petletno relativno preživetje bolnikov s plazmacitomom po starosti in obdobju postavitve diagnoze, Slovenija 1986–2010.

## LEVKEMIJE

Tudi levkemije so, podobno kot limfomi, raznolika skupina rakavih bolezni, ki nastanejo zaradi okvare in nenadzorovanega razraščanja krvotvornih matičnih celic in celic limfatične vrste. Klasično se delijo v akutne (limfoblastna in mieloblastna) in kronične levkemije (limfocitna in mieloična). V mednarodnih epidemioloških podatkovnih zbirkah praviloma najdemo podatke le za vse levkemije skupaj, kliniki pa za njihovo razvrščanje v zadnjih letih uporabljajo klasifikacijo SZO (4), po kateri se akutna limfoblastna levkemija razvršča med nezrele B-celične in T/NK-celične limfome, kronična limfocitna levkemija pa med zrele. V opisu bremena levkemij v Sloveniji je uporabljena klasična razvrstitev levkemij v akutne in kronične limfoblastne/limfocitne in mieloične.

Ocenjujejo, da je leta 2012 za levkemijami na svetu zbolelo 351.965 ljudi, kar je 2,5 % svetovnega bremena raka (2,7 % pri moških in 2,3 % pri ženskah). Od vseh smrti za rakom je bilo 3,2 % zaradi levkemij (3,3 % pri moških in 3,2 % pri ženskah) (8). Podobno kot limfomi so tudi levkemije pogostejše v bolj razvitih svetovnih področjih, v S Ameriki, Avstraliji, na Novi Zelandiji ter v severni in zahodni Evropi (8).

V Evropi je bila leta 2012 pri obeh spolih skupaj ocenjena starostno standardizirana incidenčna stopnja (evropski standard) 8,8/100.000 (11,3/100.000 pri

moških in 6,9/100.000 pri ženskah). Največja je bila na Cipru, na Irskem in v Grčiji (nad 11,0/100.000), najmanjša pa v Moldaviji in Bosni in Hercegovini, Grčiji in Albaniji (manj kot 5,0/100.000). Slovenija je bila z ocenjeno stopnjo 8,4/100.000 (10,4/100.000 pri moških in 7,1/100.000 pri ženskah) v spodnji polovici lestvice evropskih držav (9).

Celovitih podatkov o razširjenosti posameznih vrst levkemij v svetu in v Evropi zaenkrat ni, izsledki raziskave HAEMACARE prikazujejo incidenčno stopnjo hematoloških malignomov v obdobju 2000–2002 po podatkih 44 registrov raka v Evropi, razvrščenih po posebej prilagojeni klasifikaciji za ta projekt. Pri levkemijah je bila največja starostno standardizirana incidenčna stopnja kronične limfocitne levkemije (KLL; 3,79/100.000), sledile so akutna mieloična levkemija (AML; 2,96/100.000), akutna limfoblastna levkemija (ALL; 1,42/100.000) in kronična mieloična levkemija (KML; 0,92/100.000) (13).

V Sloveniji je v obdobju 2006–2010 za levkemijami zbolelo 1.219 ljudi, 691 moških in 528 žensk, letno v povprečju 244 ljudi (138 moških in 106 žensk). Največji delež novih primerov je imela KLL (41,3 %), sledili so primeri z AML (37,2 %), ALL (8,6 %) in KML (6,5 %); 6,4 % bolnikov je imelo druge vrste levkemij.

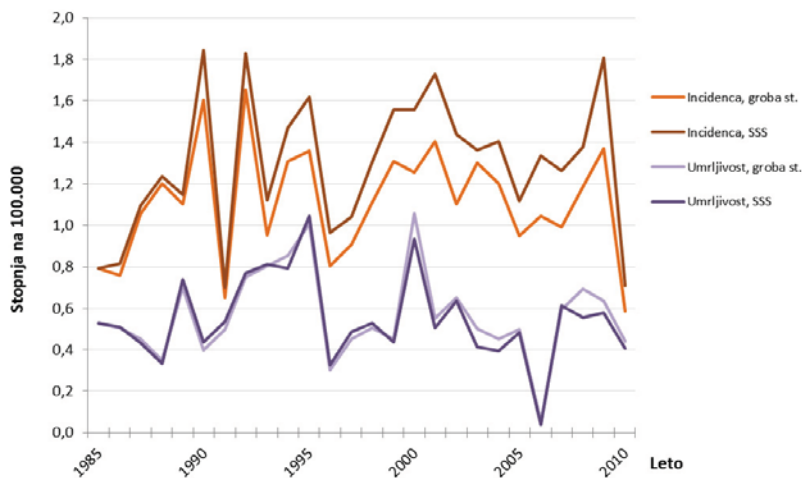
### **Akutna limfoblastna levkemija**

ALL je redka bolezen, vendar je tudi najpogostejši malignom pri otrocih, starih 0–14 let (Slika 16). V Sloveniji je v obdobju 2006–2010 za ALL zbolelo 105 ljudi (60 moških in 45 žensk), letno v povprečju 21. Med vsemi bolniki v tem obdobju je bilo 45 otrok, starih 0–14 let (23 dečkov in 22 deklic); med otroki so primeri ALL v tem časovnem obdobju obsegali 22 % vseh primerov rakov.

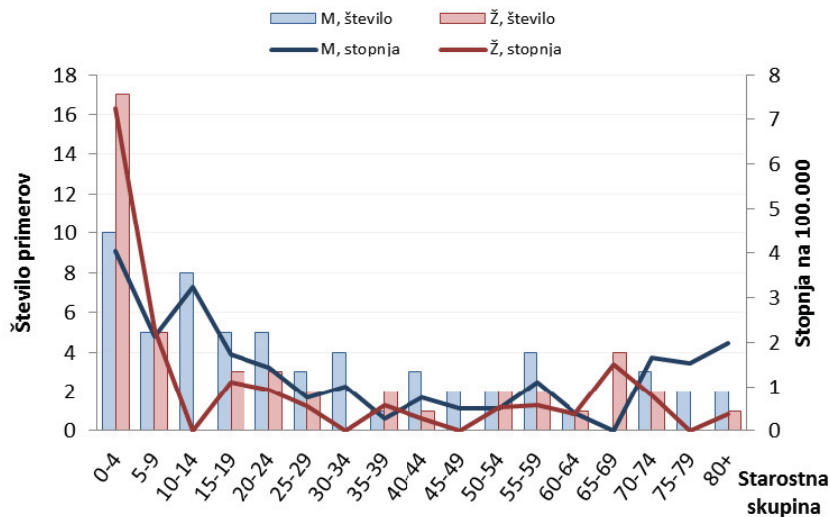
Groba incidenčna stopnja kaže zaradi majhnega števila primerov v posameznem letu precejšnja nihanja, vseeno pa ni opaziti spreminjajočih se trendov v obdobju 1985–2010. V 2006–2010 je bila povprečna letna groba incidenčna stopnja 1,0/100.000 prebivalcev (1,2 pri moških in 0,9 pri ženskah). Ker je bolezen pogostejša pri mladih, je razumljivo, da je starostno standardizirana stopnja večja od grobe. Groba in starostno standardizirana umrljivostna stopnja nakazujeta rahel padajoč trend po letu 2000 (Slika 15).

Petletno relativno preživetje vseh bolnikov z ALL se v zadnjem desetletju ni bistveno spremenilo (Slika 17), razlikuje pa so glede na starost ob diagnozi. Največje petletno relativno preživetje so imeli mladi bolniki (0–19 let), ki so zboleli v obdobju 2001–2005 (87,6 %); v zadnjem desetletju se je v starosti 20–49 let preživetje zvečalo za več kot 25 odstotnih točk (Slika 18). Zaradi majhnih števil in širokih intervalov zaupanja pa je potrebna previdnost pri interpretaciji teh rezultatov. Zato zaradi premajhnih števil na Sliki 18 ni nari-

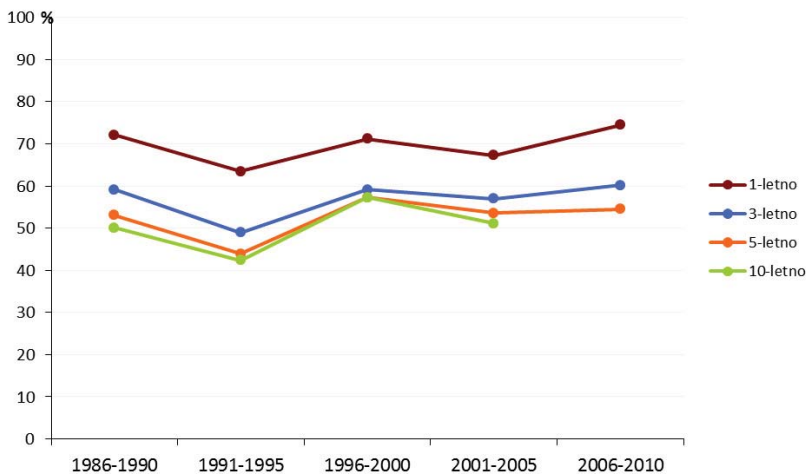
sano preživetje bolnikov, starih 75 let in več, ter bolnikov, starih 50–74 let ob diagnozi v letih 1991–1995 ter 1996–2000.



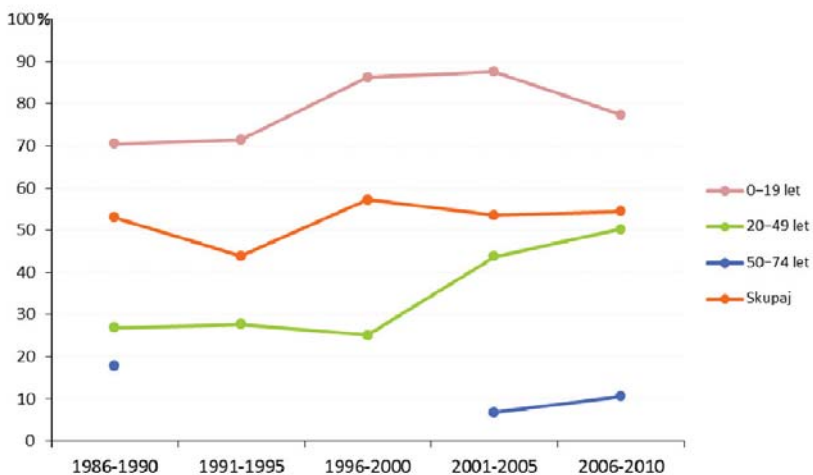
Slika 15. Groba in starostno standardizirana incidenčna in umrljivostna stopnja pri akutni limfoblastni levkemiji, Slovenija 1985–2010.



Slika 16. Povprečna starostno specifična incidenca in incidenčna stopnja pri akutni limfoblastni levkemiji po spolu, Slovenija 2006–2010.



Slika 17. Deset-, pet-, tri- in enoletno relativno preživetje bolnikov z akutno limfoblasto levkemijo po obdobju postavitve diagnoze, Slovenija 1986–2010.

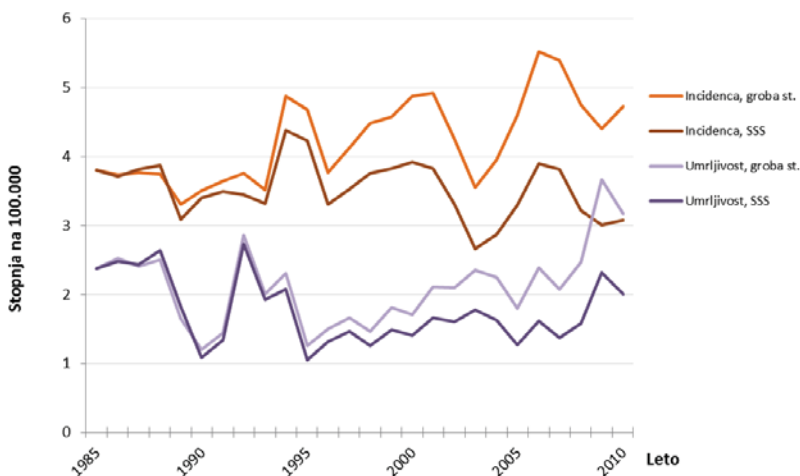


Slika 18. Petletno relativno preživetje bolnikov z akutno limfoblasto levkemijo po starosti in obdobju postavitve diagnoze, Slovenija 1986–2010. Zaradi majhnih števil in širokih intervalov zaupanja ni narisano preživetje bolnikov, starih  $\geq 75$  let ob diagnozi, ter bolnikov, starih 50–74 let, zbolelih v obdobjih 1991–1995 in 1996–2000.

## Kronična limfocitna levkemija

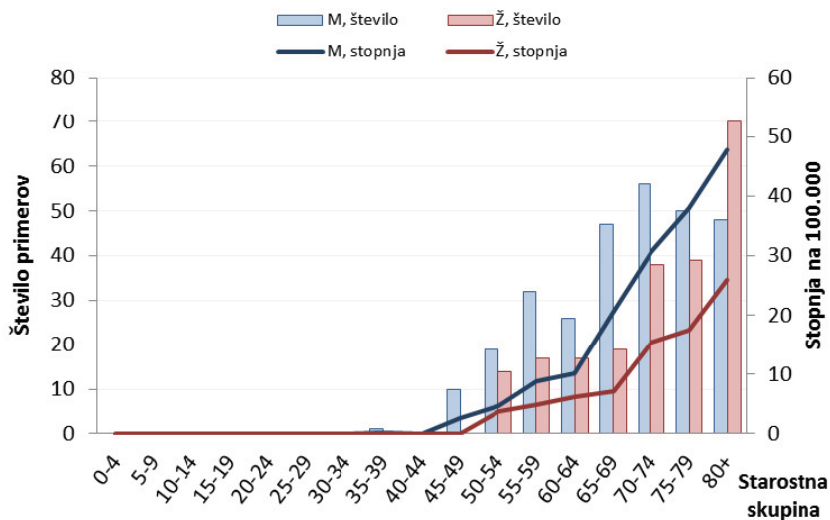
KLL je podobno kot drugod po svetu tudi pri nas najpogostejša levkemija pri odraslih; izjemno je redka pri mlajših od 50 let. V obdobju 2006–2010 je bila pri obeh spolih skoraj polovica bolnikov ob diagnozi starih 50–74 let, ostali pa so bili še starejši (Slika 20). V Sloveniji je v obdobju 2006–2010 za KLL zbolelo 503 ljudi (289 moških in 214 žensk), letno v povprečju okrog 100. Kot drugod je tudi pri nas bolezen pogostejša pri moških.

Groba incidenčna stopnja se po letu 1990 zmerno večja, medtem ko se starostno standardizirana manjša; povprečna letna groba incidenčna stopnja v obdobju 2006–2010 je bila 5,0/100.000 (5,8 pri moških in 4,2 pri ženskah). Groba in starostno standardizirana umrljivostna stopnja imata po letu 1995 rastoč trend (Slika 19).

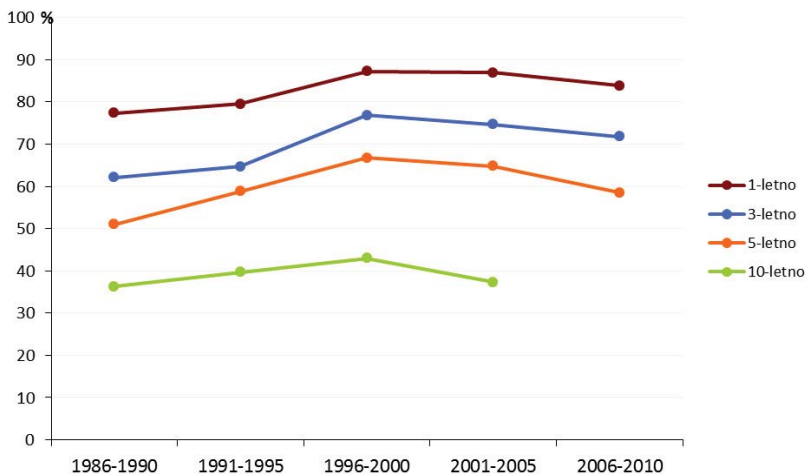


Slika 19. Groba in starostno standardizirana incidenčna in umrljivostna stopnja pri kronični limfocitni levkemiji, Slovenija 1985–2010.

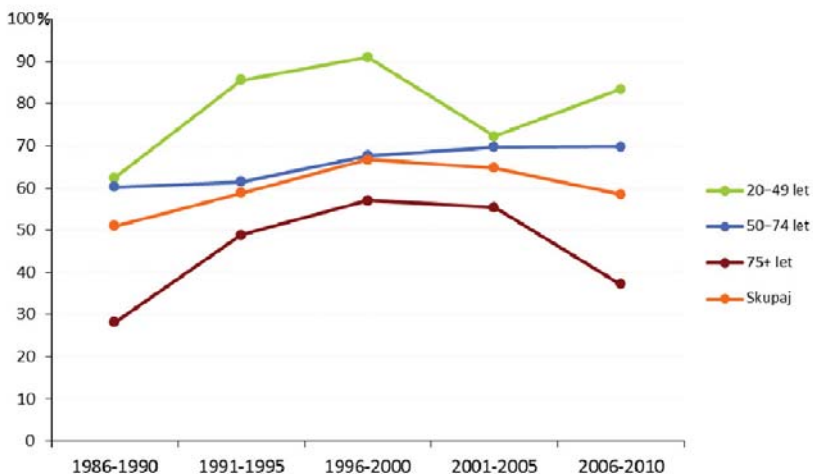
Petletno relativno preživetje vseh bolnikov s KLL se je v zadnjem desetletju nekoliko zmanjšalo (Slika 21), predvsem zaradi slabšanja preživetja v najstarejši starostni skupini. V starostni skupini 50–74 let se je v dvajsetih letih preživetje postopno zvečalo za 10 odstotnih točk. Preživetje se je sicer večalo tudi pri najstarejši skupini, razlog zmanjšanja v zadnjem obdobju bo treba še preveriti (Slika 22).



Slika 20. Povprečna starostno specifična incidenca in incidenčna stopnja pri kronični limfocitni levkemiji po spolu, Slovenija 2006–2010.



Slika 21. Deset-, pet-, tri- in enoletno relativno preživetje bolnikov s kronično limfocitno levkemijo po obdobju postavitve diagnoze, Slovenija 1986–2010.



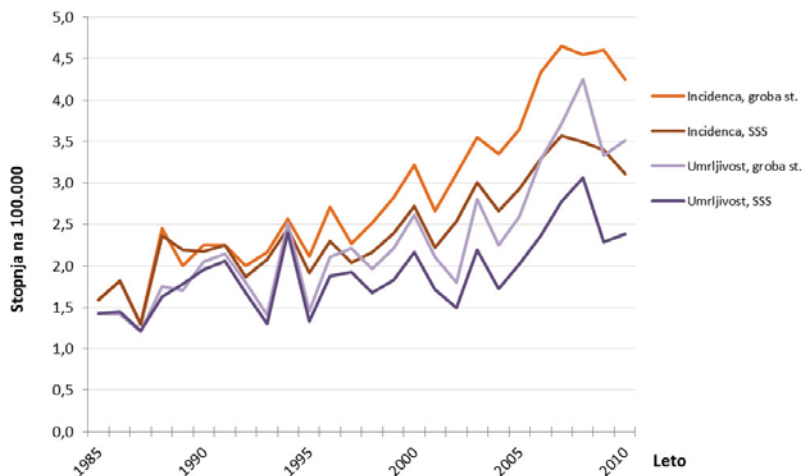
Slika 22. Petletno relativno preživetje bolnikov s kronično limfocitno levkemijo po starosti in obdobju postavitve diagnoze, Slovenija 1986–2010.

## Akutna mieloična levkemija

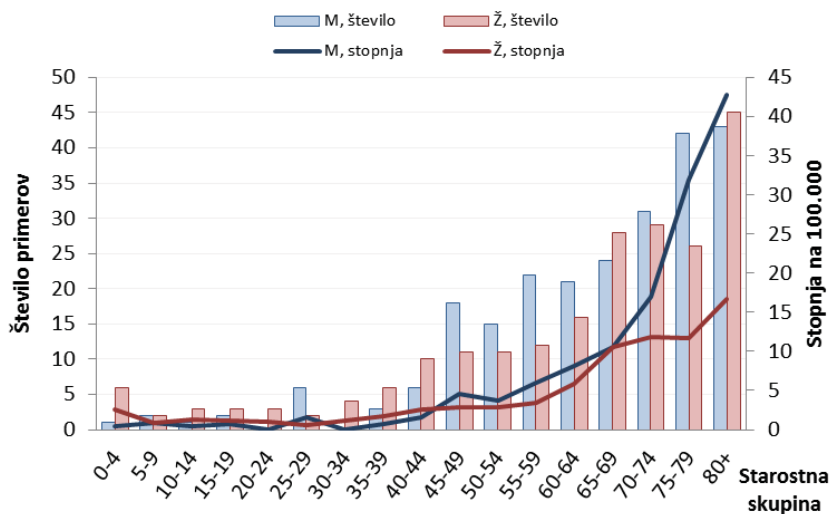
Tudi AML je raznolika skupina bolezni; klasifikacija SZO jo razvršča v AML z značilnimi citogenetskimi spremembami, v AML z displazijo več celičnih vrst, v AML zaradi kemoterapije in/ali obsevanja in v nekategorizirano (6).

AML je podobno kot drugod po svetu druga najpogostejša levkemija pri odraslih in je izjemno redka bolezen pri mlajših od 50 let. V obdobju 2006–2010 je pred 50. letom starosti zbolelo le 16 % moških in 23 % žensk (Slika 24). Kot drugod je tudi pri nas bolezen pogostejša pri moških. V Sloveniji je v obdobju 2006–2010 za AML zbolelo 454 ljudi (237 moških in 217 žensk), letno v povprečju okrog 90.

Groba incidenčna in umrljivostna stopnja se po letu 1995 večata. Povprečna letna groba incidenčna stopnja v obdobju 2006–2010 je bila 4,5/100.000 (4,7 pri moških in 4,2 pri ženskah). Trend rasti obeh starostno standardiziranih stopenj je počasnejši (Slika 23), saj je bolezen pogostejša pri starejših.



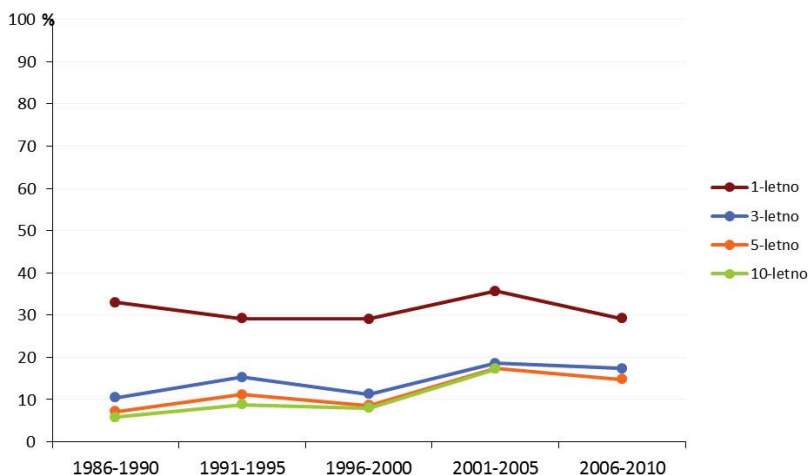
Slika 23. Groba in starostno standardizirana incidenčna in umrljivostna stopnja pri akutni mieločni levkemiji, Slovenija 1985–2010.



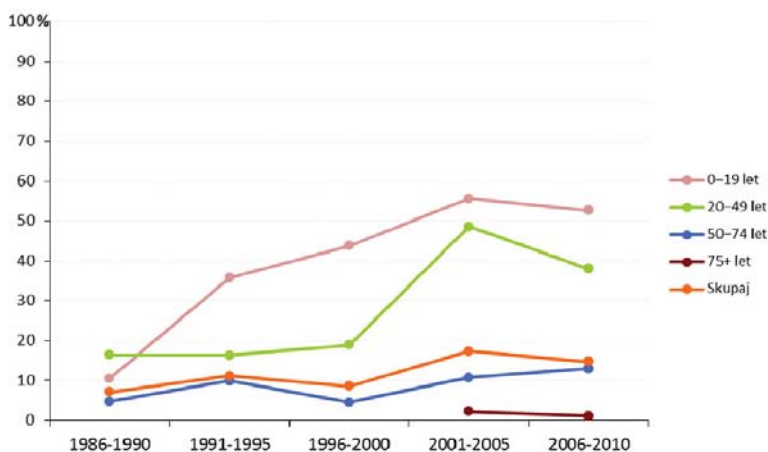
Slika 24. Povprečna starostno specifična incidenca in incidenčna stopnja pri akutni mieločni levkemiji po spolu, Slovenija 2006–2010.

Petletno relativno preživetje vseh bolnikov z AML se postopno večja, je pa še vedno manjše od 20 % (Slika 25). Večje izboljšanje je pri mlajših od 50 let,

medtem ko bolniki, stari 75 let in več, ne preživijo več kot 5 let po diagnozi (Slika 26).



Slika 25. Deset-, pet-, tri- in enoletno relativno preživetje bolnikov z akutno mieloično levkemijo po obdobju postavitve diagnoze, Slovenija 1986–2010.

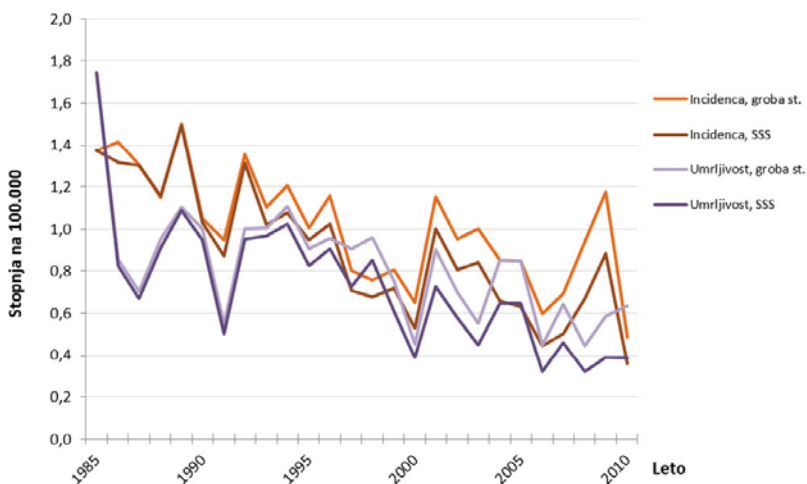


Slika 26. Petletno relativno preživetje bolnikov z AML po starosti in obdobju postavitve diagnoze, Slovenija 1986–2010. Zaradi majhnih števil in širokih intervalov zaupanja ni narisano preživetje za starostno skupino  $\geq 75$  let za obdobja 1986–1990, 1991–1995 in 1996–2000.

## Kronična mieloična levkemija

KML je maligna novotvorba krvotvorne matične celice, ki jo uvrščamo med mieloproliferativne bolezni.

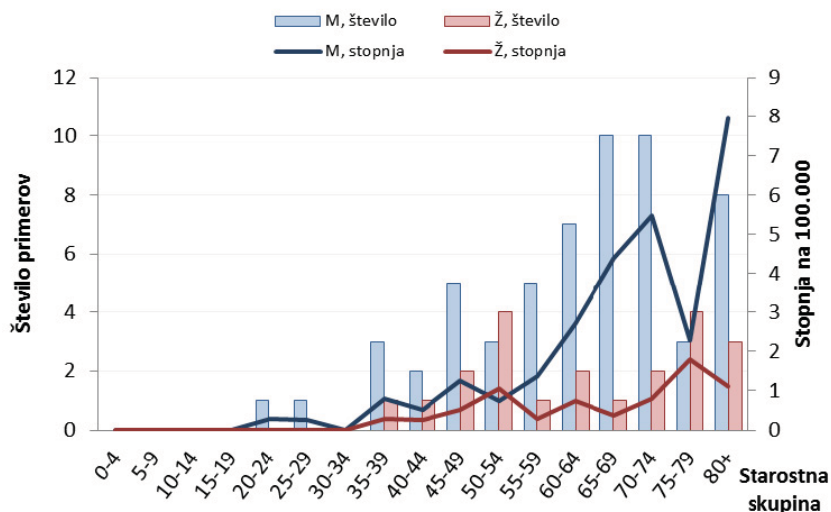
KML je v Sloveniji najredkejša od opredeljenih levkemij. V obdobju 2006–2010 je za njo zbolelo 79 ljudi (58 moških in 21 žensk), letno v povprečju 16. Bolezen je pogostejša pri moških in pri starejših; v obdobju 2006–2010 je pred 50. letom starosti zbolelo le 20 % moških in 19 % žensk (Slika 28). Povprečna groba incidenčna stopnja v tem obdobju je bila pri obeh spolih 0,8/100.000 (1,2/100.000 pri moških in 0,4/100.000 pri ženskah). Incidenčni in umrljivostni stopnji se v vsem opazovanem obdobju nekoliko manjšajo (Slika 27). Groba incidenčna stopnja je v Sloveniji manjša od ugotovljene v raziskavi HAEMACARE (13) za obdobje 2000–2002; možno je, da pri nas vsi primeri niso diagnosticirani ali pa so pomanjkljivo prijavljeni v RRRS.



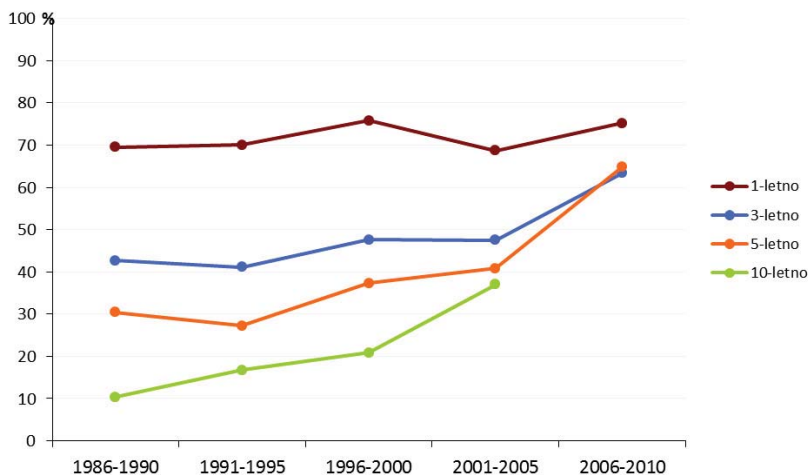
Slika 27. Groba in starostno standardizirana incidenčna in umrljivostna stopnja pri kronični mieloični levkemiji, Slovenija 1985–2010.

Petletno relativno preživetje vseh bolnikov s KML se v vsem opazovanem obdobju veča, še posebej v zadnjem desetletju (Slika 29). Petletno relativno preživetje bolnikov, zbolelih v letih 2001–2005, je bilo 40,8 %, tistih, zbolelih v letih 2006–2010, pa 64,8 %. Največji napredek je pri mlajših od 50 let, saj od 16 bolnikov, diagnosticiranih v letih 2006–2010, do leta 2014 nihče ni umrl (Slika 30). Večanje preživetja v zadnjem obdobju zagotovo odseva

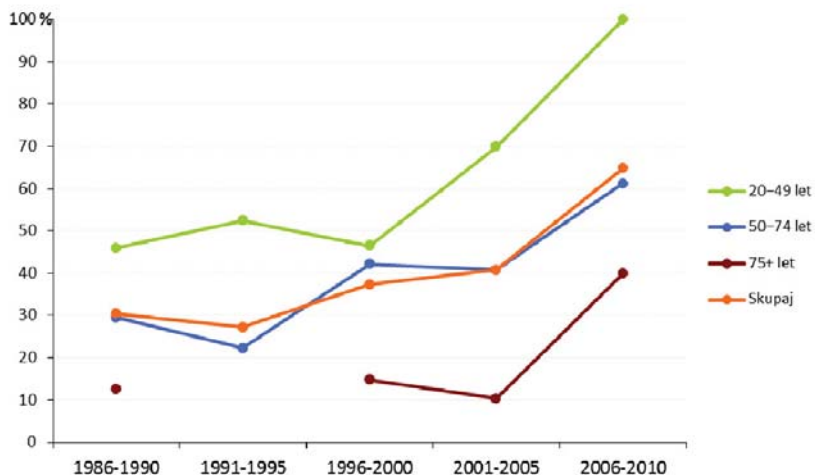
zdravljenje z imatinibom in drugimi zdravili v skladu z najsodobnejšimi priporočili (14).



Slika 28. Povprečna starostno specifična incidenca in incidenčna stopnja pri kronični mieloični levkemiji po spolu, Slovenija 2006–2010.



Slika 29. Deset-, pet-, tri- in enoletno relativno preživetje bolnikov s kronično mieloično levkemijo po obdobju postavitve diagnoze, Slovenija 1986–2010.



Slika 30. Petletno relativno preživetje bolnikov s kronično mieloično levkemijo po starosti in obdobju postavitve diagnoze, Slovenija 1986–2010. Zaradi majhnih števil in širokih intervalov zaupanja ni narisano preživetje bolnikov, starejših od 75 let, zbolelih v obdobju 1991–1995.

## DRUGE KRONIČNE MIELOPROLIFERATIVNE BOLEZNI IN MIELODISPLASTIČNI SINDROM

Poleg KML smo v RRRS v obdobju 2006–2010 registrirali še 356 primerov drugih kroničnih mieloproliferativnih bolezni: 211 primerov esencialne trombocitemije (povprečna letna groba incidenčna stopnja je bila 2,0/100.000), 68 primerov primarne mielofibroze (0,7/100.000), 66 primerov prave policitemije (0,7/100.000), 10 primerov neklasificirane kronične mieloproliferativne bolezni (0,1/100.000) in 1 primer kronične eozinofilne levkemije.

Od 314 mielodisplastičnih sindromov, registriranih v obdobju 2006–2010, je bilo največ neopredeljenih (140; 1,4/100.000), sledile so refraktarne anemije (111; 1,1/100.000), refraktarna anemija s presežkom blastnih celic (44 primerov; 0,4/100.000), refraktarne anemije s sideroblasti (12; 0,1/100.000) in refraktarne anemije z displazijo več celičnih vrst (6).

## DEJAVNIKI TVEGANJA MALIGNOMOV KRVOTVORNEGA IN LIMFATIČNEGA TKIVA

Rakotvornost posameznih dejavnikov ugotavljajo z bazičnimi in epidemiološkimi raziskavami. Pri bazičnih laboratorijskih raziskavah gre za kratkotrajne poskuse na celičnih kulturah in bakterijah ter za dolgotrajne na živalih. Z

analitičnimi epidemiološkimi pa preverjajo povezanost med izpostavljenostjo in rakom pri človeku. O tem, ali je ta zveza res vzročna, večinoma presojajo skupine strokovnjakov, ki snovi na osnovi strogo določenih meril razvrščajo v več skupin glede na stopnjo dokazane povezanosti z rakom.

*Tabela 3. Dejavniki, ki so jih v Mednarodni agenciji za raziskovanje raka iz Lyona (International Agency for Research on cancer, IARC) razvrstili kot dokazane ali verjetne karcinogene za malignome krvotvornih in limfatičnih tkiv (16).*

| Karcinogen                                 | Vzročna povezava                                                                               | Verjetna povezava                                  |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>Kemikalije in mešanice</b>              |                                                                                                |                                                    |
| benzen                                     | levkemija (akutna, nelimfocitna)                                                               | levkemija (ALL, KLL, plazmocitom, NHL)             |
| 1,3-butadien                               | hematolimfatični organi                                                                        |                                                    |
| etilen oksid                               | -                                                                                              | HL, plazmocitom, KLL                               |
| formaldehid                                | levkemije (predvsem mieloične)                                                                 |                                                    |
| 2,3,7,8-tetrakloro-dibenzo-para-dioksin    | -                                                                                              | NHL                                                |
| <b>Poklici</b>                             |                                                                                                |                                                    |
| pleskanje                                  | -                                                                                              | otroške levkemije, če so bile izpostavljene matere |
| gumarska industrija                        | levkemije, limfomi                                                                             |                                                    |
| <b>Sevanje</b>                             |                                                                                                |                                                    |
| alfa-delci                                 |                                                                                                |                                                    |
| - radon-222 in razpadni produkti           | -                                                                                              | levkemije                                          |
| - torij-232 in razpadni produkti           | levkemije (razen KLL)                                                                          |                                                    |
| beta-delci                                 |                                                                                                |                                                    |
| - fosfor-32                                | levkemije (akutne)                                                                             |                                                    |
| - stroncij-90                              | levkemije                                                                                      |                                                    |
| X in gama sevanje                          | levkemije (razen KLL)                                                                          | plazmocitom, NHL                                   |
| elektromagnetna polja zelo nizkih frekvenc |                                                                                                | otroške levkemije                                  |
| <b>Biološki dejavniki</b>                  |                                                                                                |                                                    |
| Epstein-Barrov virus                       | Burkittov limfom, HL, nekateri limfomi (ekstranodalni T/NK), NHL (povezan z imunsko supresijo) |                                                    |
| virus hepatitisa C                         | NHL                                                                                            |                                                    |
| HTLV, tip1                                 | levkemije in/ali limfomi (T-celični pri odraslih)                                              |                                                    |
| herpes-virus (HV) 8/Kaposijev sarkom HV    | limfomi                                                                                        |                                                    |
| Helicobacter pylori                        | limfom MALT želodca                                                                            |                                                    |
| HIV tip 1                                  | NHL                                                                                            |                                                    |
| <b>Razvade</b>                             |                                                                                                |                                                    |
| kajenje tobaka                             | mieloična levkemija                                                                            | otroške levkemije pri otrocih kadičev (zlasti ALL) |
| <b>Zdravila</b>                            |                                                                                                |                                                    |
| azatioprin                                 | NHL                                                                                            |                                                    |
| busulfan                                   | AML                                                                                            |                                                    |
| klorambucil                                | AML                                                                                            |                                                    |
| ciklofosfamid                              | AML                                                                                            |                                                    |
| ciklosporin                                | NHL                                                                                            |                                                    |
| etopozid                                   |                                                                                                | AML                                                |
| etopozid s cisplatinom in bleomicinom      | AML                                                                                            |                                                    |
| melfalan                                   | AML                                                                                            |                                                    |
| MOPP                                       | AML                                                                                            |                                                    |
| semustin                                   | AML                                                                                            |                                                    |
| tiotepa                                    | levkemije                                                                                      |                                                    |
| treosulfan                                 | AML                                                                                            |                                                    |

Mednarodna agencija za raziskovanje raka iz Lyona (*International Agency for Research on cancer*, IARC), ki je posebna agencija SZO, že več kot 40 let na osnovi zbranih rezultatov različnih raziskav s pomočjo skupin strokovnjakov razvršča kemične, biološke in fizikalne dejavnike glede na stopnjo dokazov za vzročno povezavo z rakom v več skupin (15). Tabela 3 prikazuje kemične, fizikalne in biološke dejavnike, ki so bodisi dokazano ali verjetno povezani z malignomi krvotvornega in limfatičnega tkiva. V prvi skupini so vsi tisti dejavniki, ki so dokazano karcinogeni za človeka, torej je vzročna povezava med dejavnikom in rakavo boleznijo trdna. Verjetna povezava pa pomeni, da vzročna povezava med dejavnikom in rakavo boleznijo ne izpolnjuje vseh meril za odločitev o vzročnosti; večinoma so sem uvrščeni dejavniki iz skupin 2A in 2B (16).

Leta 2011 so v posebnih publikacijah povzeli vse dotedanje izsledke in preiskovane dejavnike ponovno razvrstili glede na stopnjo povezanosti z rakom oz. posameznimi rakavimi boleznimi (17). V dosedanjih analitičnih epidemioloških raziskavah etiologije malignomov krvotvornega in limfatičnega tkiva večinoma še ni upoštevana natančnejša morfološka klasifikacija SZO, zato se večina raziskav nanaša bodisi na celotno skupino bolezni ali večje skupine. Z natančnejšo razvrstitvijo bo mogoče natančneje iskati tudi dejavnike tveganja posameznih vrst bolezni. Glede na to, da so te posamezne vrste bolezni večinoma zelo redke, pa bo za proučevanje njihove etiologije zagotovo treba združiti primere bolezni iz več držav.

## LITERATURA

1. World Health Organisation. International classification of diseases for Oncology. 3<sup>rd</sup> ed. Geneva: World Health Organisation, 2000.
2. Inštitut za varovanje zdravja RS. Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene. 10. revizija (International statistical classification of diseases and related health problems). Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja, 1995.
3. World Health Organisation. International statistical classification of diseases and related health problems – 10<sup>th</sup> revision, edition 2010 (4<sup>th</sup> ed.). Geneva: WHO Press, 2011. Doseženo 11. 9. 2014 s spletne strani <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>.
4. Rak v Sloveniji 2010. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2013. Doseženo 11. 9. 2014 s spletne strani [http://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/RRS/LP\\_2010.pdf](http://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/RRS/LP_2010.pdf).
5. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. World Health Organization classification of tumours: Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press, 2001.
6. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al, editors. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press, 2008.
7. Zadnik V, Primič-Žakelj M. SLORA. Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. Doseženo 20. 8. 2014 s spletne strani <http://www.slora.si>.

8. Primic-Žakelj M, Zadnik V, Žagar T, Zakotnik B. Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1991–2005 v Sloveniji (Survival of cancer patients, diagnosed in 1991–2005 in Slovenia). Ljubljana: Onkološki inštitut, 2009.
9. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: IARC Press, 2013. Doseženo 20. 8. 2014 s spletne strani <http://globocan.iarc.fr>.
10. Steliarova-Foucher E, O'Callaghan M, Ferlay J, Masuyer E, Forman D, Comber H, Bray F. European Cancer Observatory: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in Europe. Version 1.0 (September 2012) European Network of Cancer Registries, IARC. Doseženo 20. 8. 2014 s spletne strani <http://eco.iarc.fr>.
11. Roman E, Smith AG. Epidemiology of lymphomas. *Histopathology* 2011; 58: 4–14.
12. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971; 31: 1860–1.
13. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMA-CARE project. *Blood* 2010; 116: 3724–34.
14. Preložnik Zupan I, Pajič T, Glaser M, Grmek-Zemljič T, Grat M, Fikfak N, et al. Epidemiološki podatki bolnikov s kronično mieloično levkemijo v Sloveniji (2002–2007). *Zdrav Vestn* 2008; 77: 51–5.
15. IARC. Preamble to the IARC monographs. Lyon, France: IARC, 2006. Doseženo 20. 8. 2014 s spletne strani <http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/index.php>.
16. IARC. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. A review of human carcinogens. Lyon, France: IARC, 2011; 100. Doseženo 20. 8. 2014 s spletne strani <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/PDFs/index.php>.
17. Coglian VJ, Baan R, Straif K. Preventable exposures associated with human cancers. *JNCI* 2011; 103: 1–13.