

VÝZNAM PREVENCE INFEKČÍ V EPIDEMIOLOGII NÁDORŮ

THE PREVENTION OF INFECTIONS IN TUMOR EPIDEMIOLOGY

KOLÁŘOVÁ M.¹, ZAVŘELOVÁ M.¹, BEŇA F.¹, KOLÁŘOVÁ L.²

¹ODDĚLENÍ EPIDEMIOLOGIE INFEKČNÍCH CHOROB LF MU BRNO,

²KLINIKA INFEKČNÍCH CHOROB FN BRNO

Rous (1911) was the first to demonstrate that cancer can be caused by infectious agents with his work on chicken sarcoma virus. Many infectious agents are recognised in last 20 years as causal or risk factors for a number of malignant diseases. Several viruses (HBV, HCV, EBV, HTLV, HIV, HPV), the bacterium (*Helicobacter pylori*) and several parasites (*Schistosoma* spp., *Clonorchiasis*) have been implicated in the pathogenesis of various human malignancies, either directly or indirectly. These malignancies usually represent the late outcome of the infection. Co-factors, both external (environmental) and internal (genetic) and physiologic at the immunologic and molecular levels) also play important roles in pathogenesis of malignancies. In this article we review the actual evidence for „causality“ with respect to infectious agents linked with cancer.

Koexistence různých biologických systémů je podmíněna řadou evolučních proměn. I soužití člověka s mikroorganismy je složitým stále se měnícím procesem vzájemného ovlivňování a adaptací. Empirické zkušenosti, ale i řady epidemiologických studií a mikrobiologických objevů, přispěly k poznání těchto vzájemných vztahů.

Bouřlivý rozvoj medicínských věd v posledních desetiletích prohloubil i poznatky z oblasti epidemiologie infekčních nemocí, jejich patogenetických mechanismů, následků, terapie včetně možnosti prevence až eliminace infekcí. Epidemiologickým mezníkem se stal rok 1977, kdy se podařilo díky preventivní aktivní imunizaci celosvětově eradikovat variolu. Poslední člověk onemocněl variolou v epidemiologické souvislosti 26. října 1977.

Tento proces je však nekonečný. I v současné biokulturní éře se stále objevují noví původci (borelie, HIV, priony) nebo se mění jejich vlastnosti např. stávají se rezistentní k antibiotikům.

Preventivní opatření snižující incidenci infekcí však představují ochranu osob nejen před infekčním procesem. V odborné literatuře se stále častěji objevují zprávy, ve kterých je přítomnost původců infekčních chorob etiopatogeneticky spojována např. s funkčním postižením kardiovaskulárního systému nebo jsou infekční agens považována za příčinu nebo rizikový faktor pro vznik maligních onemocnění.

Poprvé vyslovil tuto myšlenku Rous (Parkin et al. 1999). Ve své práci o kuřecím sarkomu viru prokázal, že karcinom může být vyvolán infekčním původcem. Původně se zdál tento objev nepodstatný pro lidskou populaci. Během posledních 20 let však byla v řadě epidemiologických studií prokázána úloha některých infekčních agens především virů v etiologii lidských nádorů.

Nejvíce ze všech infekčních agens s podílem na etiologii nádorů patří mezi DNA nebo RNA viry. Perzistence virů v těle po prodělané infekci především v raném věku nebo imunosuprese pacienta mohou vést k integraci a rozvoji nádorů.

K onkogenním DNA virům, které jsou přímo nebo nepřímo spoluzodpovědné v patogenezi lidských malignit řadíme **původce virové hepatitidy typu B (HBV)**. Chronická infekce HBV je zřejmě etiologickým faktorem jednoho z 10 nejčastějších nádorů – **hepatocelulárního karcinomu (HCC)**. Onemocnění jater spojená s chronickou HBV infekcí včetně HCC způsobují více než 1 milion úmrtí ročně. Tento typ karcinomu se vyskytuje nejvíce v endemických oblastech atam, kde se infekce vyskytuje již v raném věku, neboť interval mezi infekcí a vznikem karcinomu je 30 – 40 let.

Kromě HBV infekcí jsou dalším rizikovým faktorem např. dietní expozice karcinogenním aflatoxinům z fermentovaných nebo zaplísňených potravin (Sylla et al., 1999), konzumace alkoholu, dlouhodobé užívání některých orálních kontraceptiv a kouření.

V USA byly v letošním roce publikovány závěry, podle kterých i chronická a progresivní **hepatitida C (VHC)** může být příčinou jaterní cirhózy a **karcinomu jater**. (Baffis et al. 1999, Liang et al., 2000)

Tak preventivní strategie akceptované v prevenci virových hepatitid snižují i incidenci hepatocelulárního karcinomu. Jedná se o skrining HBsAg positivity u těhotných a následná pasivní a aktivní vakcinace novorozenců, zavedení imunizace proti VHB do pravidelného očkovacího kalendáře, zvláštní očkování pro zdravotníky a vybrané pacienty, osvěta a vakcinace i.v. narkomanů, adekvátní dezinfekce a sterilizace opakovaně používaných parenterálních pomůcek, skrining dárců krevních přípravků a transplantátů a další.

Kauzální agens infekční mononukleózy – **Epstein-Barr virus (EBV)** je ubikvitární lidský (gamma) herpesvirus. S ostatními herpesviry je shodný morfologicky, ale liší se sérologicky – infikuje a transformuje B-lymfocyty, ale i epiteliální buňky oronasopharyngu, kde dochází k replikaci

Infekční mononukleóza je akutní onemocnění, které se může objevit v kterémkoliv věku (nejčastěji mezi 10 – 35 roky) buď v epidemiích nebo jako sporadické případy. Virus je všeobecně rozšířen, je přenášen pravděpodobně slinami. Symptomy nemoci jsou různé, ale většinou zahrnují horečku, nespřávající, nehnisavé, mírně bolestivé zvětšené lymfatické uzliny. Přibližně asi polovina případů má splenomegalii. Nemoc trvá 1 až několik týdnů, zřídka má fatální průběh. Komplikace sestávají obvykle ze sekundárních infekcí faryngu nejčastěji streptokokové etiologie.

EB virové infekce mohou vzácně vyústit v **B-lymfocytární lymfom**. Zvláštním případem je monoklonální tumor B-buněk tzv. **Burkittův lymfom (BL)** čelisti u afrických dětí, u kterého jsou obvykle prokazatelné EB virové antigeny, ale etiologická role EBV u tohoto nádoru není objasněna. Tumor se může také objevit u imuno-suprimovaných pacientů (po transplantaci orgánů, s familiární imunodeficiencí a nejčastěji u AIDS).

O vztahu mezi EBV a BL svědčí:

- a) vysoké titry IgG protilátek proti virovým kapsidovým antigenům EBV – zvyšují riziko vzniku BL 30 x během 7 – 72 měsíců.
- b) přítomnost EBV genomu ve všech nádorových buňkách.
- c) in vitro EBV transformace B-buněk

U Burkittova lymfomu byla definována charakteristická cytogenetická odchylka translokace mezi dlouhými raménky chromozomů 8 a 14, 2 a 22. Protoonkogen c-myc je translokován ze své normální pozice na chromozomu 8 do oblasti genu pro těžký řetězec na 14. chromozomu. Buňky předurčené k B diferenciaci mají pravděpodobnou zvýšenou expresi tohoto genu pro těžký řetězec a zdá se možné, že tato zvýšená exprese c-myc (v její nové abnormální pozici) je v příčinné souvislosti s maligní transformací.

Tumor se vyskytuje celosvětově s vyšší incidencí v malarických oblastech. Pro rozvoj BL je důležité prožití primární choroby v časném věku nebo později vzniklá imunoprese a reaktivace EBV. Malárie je důležitý kofaktor v Africe a Papui New Guinei. EBV a malárie jsou B-buněčné mitogeny a indukují polyklonální B-buněčnou proliferaci. Malárie oslabuje T-buněčnou kontrolu B-buněčné proliferace.

Inkubační doba je odhadovaná na 2 - 12 let (nejčastěji za 6 let) od primární EB infekce.

Vznik **Hodgkinova tumoru lymfatického systému** s různými histologickými obrazy je také spojován s předchozí infekcí EBV a to z několika konkrétních důvodů. Např. v histologickém nálezu jsou vždy přítomny vysoce specifické tzv. Reed-Sternbergovy buňky, které jsou typické i pro infekční mononukleózu. Některé klinické projevy nemoci (noční pocení, horečka, lymfadenopatie) jsou v obou případech shodné. Nejdůležitější je PCR průkaz přítomnosti EBV genomu v Reed-Sternbergových buňkách s klonální integrací a produkcí specifických latentních fenotypů odlišných od Burkittova lymfomu. Přítomnost EBV v nádorových buňkách je odlišná v různých geografických oblastech. Nejčastěji je nalezen EBV při postižení pacienta s AIDS Hodgkinovou chorobou.

Inkubační doba je neznámá, vnímavost k tumoru všeobecná. Určitými rizikovými faktory jsou vyšší socioekonomická úroveň, prožití infekční mononukleózy, věk v době primární infekce a jiné. Mezi pacienty s AIDS, obzvláště se současnou i.v. aplikací drog je signifikantně vyšší incidence Hodgkinovy choroby s nálezem EBV.

Prevence a způsoby ovlivnění incidence jsou neznámé.

EB virus bývá v části nemocných asociován s patogenezi **nasofaryngeálního karcinomu**. Maligní tumor epitelálních buněk nazofaryngu se vyskytuje obvykle u dospělých mezi 20 až 40 lety ve všech populacích. Až 10 x vyšší incidence postihuje některé skupiny obyvatel v Číně.

IgA proti kapsidovému antigenu EBV v séru i v nazofaryngeálním sekretu je charakteristický nález a je dokonce používán jako screeningový test.

Tumor je provázán s EBV infekcí, ale jeho kausalita není potvrzena. Serologická a virologická evidence je postavena na vysokém titru EBV protilátek a přítomnosti genomu v nádorových buňkách (Kaye MK. et al., 1998).

Expozice nitrosaminům z některých potravin je důležitý kofaktor vzniku onemocnění stejně jako genetické faktory (např. čínský původ).

EBV genom byl identifikován také v **lymfopiteliálních karcinomech slinných žláz, patra, thymu a parotid a také v některých případech plicních a žaludečních nádorů**. Nejčerstvější závěry předpokládají, že 6 – 10% žaludečních nádorů obsahuje EBV genom v tumorózních buňkách zejména u klasických nediferencovaných typů.

Snížení incidence post-EBV infekčních nádorových nemocí je postaveno především na včasné detekci jednotlivých typů nádorů. Určité zkušenosti jsou s prevencí EBV infekce v dětském věku a epidemiologickým dozorem nad malárií, které mohou redukovat incidenci Burkittova lymfomu v Africe a Papui Nová Guinea.

Ze skupiny Retrovirů je třeba zmínit sférické a obalené C-oncoviry alterující T-buněčnou funkci tzv. **Human T-Cell Lymphotropic Viruses (HTLV) typ 1,2**.

HTLV-1 je na základě četných sérologických, virologických a epidemiologických studií spojován s **T-buněčnou leukémií/lymfomem dospělých (ATLL)**. Onemocněnís vazbou na infekci HTLV-1 bylo poprvé popsáno v Japonsku v roce 1970 (Takatsuki, 1996). Protilátky proti HTLV-1 u zdravých dospělých jsou obecně častější v geografických oblastech, kde se uvedená malignita častěji vyskytuje – v jižním Japonsku a na Karibských ostrovech, kde promítenost obyvatel dosahuje až 30 %.

Virus byl izolován z napadených T-buněk, integrován v monoklonálních nádorových buňkách.

Zdrojem nákazy jsou osoby infikované HTLV. K parenterálnímu přenosu dochází nejčastěji při krevních transfuzích. Sérokonverze se objevuje u 48-82 % příjemců HTLV-1 kontaminovaných buněčných krevních produktů, ale riziko není spojováno s aplikací krevních faktorů nebo

nebuněčných krevních derivátů. Skutečnost, že virus byl izolován od téměř 100 % zdravých HTLV-1 séropozitivních dárců naznačuje, že asymptomatické nosiči jsou potenciálně infekční.

Vysoká séropozitivita se vyskytuje u sexuálních partnerů HTLV-1 infikovaných osob a i.v. narkomanů. Přenos HTLV-1 z matky na dítě při kojení přináší větší riziko rozvoje malignit v pozdějším věku než v předchozích příkladech.

HTLV-2 je méně prostudovaný než HTLV-1, způsobuje asymptomatické infekce v některých částech Afriky, a mezi Americkými Indiány a i.v. narkomany v USA (Parkin, 1999). HTLV-2 byl původně izolovaný ve 2 případech **leukémie z vlasatých buněk**, ale kausalita nebyla prokázána.

Interval mezi časnou infekcí HTLV a vznikem tumoru není znám. Maximální výskyt ATLL byl zaznamenán kolem 50 roku věku.

Preventivní opatření jsou uplatňována v zemích s vyšší incidencí HTLV infekcí. Např. v Japonsku byl již v roce 1986 vypracován preventivní program zahrnující screeningové vyšetření krve dárců (s poklesem přenosu infekce o 16 %) a striktní zákaz kojení HTLV pozitivních matek. Podobná opatření byla zavedena v některých oblastech USA. Avšak přesný dopad těchto intervenčních postupů se zatím nepodařilo vyhodnotit.

Další ze skupiny **retrovirů – HIV** byl poprvé označen za karcinogenní pro člověka v roce 1996. Toto sdělení bylo postaveno na prokázaném vztahu mezi HIV infekcí a 2 typů nádorů: **Kaposiho sarkom (KS) a Non-Hodgkinův lymfom (NHL)** (Parkin, 1999).

Kaposiho sarkom - normálně vzácný karcinom je relativně častou komplikací AIDS. I u těchto pacientů je jeho výskyt odlišný v různých rizikových skupinách – asi 21 % u homosexuálů ve srovnání např. s 2-3 % u heterosexuálů a i.v. narkomanů.

AIDS surveillance program registruje skutečnost, že NHL se manifestuje asi u 3 % případů AIDS v USA a v Evropě. Lymfom je relativně pozdní komplikací AIDS, vyskytuje se zejména u pacientů s prolongovanou imunosupresí.

Původně mezi sexuálně přenosné choroby patří infekce genitálního traktu etiologicky vázané k různým typům lidských **papilomavirů (Human Papilomavirus – HPV)**.

Současné znalosti potvrzují v souvislosti s infekcí HPV vyšší výskyt všech typů **cervikálních dysplazií a nádorů**. Známe více než 50 subtypů HPV, z nichž subtypy 6 a 11 jsou spojovány s mírnou dysplazií a zatímco typy 16, 18 a 31 mají za následek atypie těžšího stupně. Herpes simplex virus působí synergeticky, nehraje však při vzniku nádorového onemocnění rozhodující úlohu.

Rakovina cervixu se téměř vůbec nevyskytuje u panen. Frekvence jejího výskytu stoupá s počtem partnerů a počtem partnerek těchto partnerů. Používání kondomů nebo diafragmy má protektivní účinek. Zvýšené riziko je ve srovnání s jinými způsoby antikoncepce při dlouhodobém užívání kontraceptiv. Zvýšenému riziku jsou vystaveni i kuřáci (Dillner, 1997).

V oblasti vulvy se sexuálně přenášený HPV podílí na vzniku charakteristických genitálních bradavic (Condylomata acuminata) na vulvě, perineu, poševní sliznici a cervixu. Těhotenství a imunosuprese infekci podporují. Výskyt těchto lézí je také spojován se vznikem dysplazií a cervikálního karcinomu. V současné době je papilomavirus (typ 6, 16, 18) uváděn i přímo v souvislosti s **karcinomem vulvy** (Gorbach, 1998).

Penilní HPV infekce a onemocnění jsou častá u sexuálně aktivních mužů v různých manifestačních formách. Subklinické formy mohou demonstrovat intraepiteliální neoplazii a neléčené mohou vzácně progredovat v invazivní nádory (Palefsky, 1996). Léčení klinicky detekovatelných lézí je nutné i z důvodů snižování počtu zdrojů infekce pro další sexuální partnery.

Další preventivní opatření zahrnují pravidelný cytologický screening u sexuálně aktivních žen, omezení počtu sexuálních partnerů, protektivní používání kondomů nebo diafragmy, omezení kouření, časná léčba kondylomatózních genitálních afekcí u žen. Pokud je u ženy prokázána buněčná atypie, je třeba vysadit perorální antikoncepci a užívat některé z bariérových metod.

Jako možné preventivní řešení v budoucnosti se jeví práce na vývoji vakcíny proti HPV.

Ačkoliv u pacientů s epidermodysplasia verruciformis a s anogenitálními nebo laryngeálními papilomy může dojít ke vzniku maligních neoplazmů, většina HPV infekcí není premaligní. Např. u 40 % pacientů po renální transplantaci dochází k rozvoji squamózních buněčných karcinomů v preexistujících bradavicích až 10 let po transplantaci. HPV bývá občas izolován u pacientů s normálním imunitním systémem u squamózních buněčných karcinomů, keratoacantózy, bradavičnatých karcinomů a aktinických keratóz. Souvislost však není statisticky prokázána.

HPV typ 16, který je prokazatelně považován za etiologické agens karcinomu cervixu, uvádí dánští autoři publikace z roku 1997 za sexuální přenosnou infekci způsobující **anální karcinom**.

Hypotézu o epidemiologických souvislostech mezi infekcí **Helicobacter pylori (H. pylori)** a karcinomem žaludku poprvé vyslovil Marshall v roce 1983. O 11 let později byl zařazen tento původce v seznamu karcinogenů vydaných mezinárodní společností pro výzkum rakoviny při WHO (Forman, 1995). Takové rozhodnutí je založeno na bázi rozsáhlé epidemiologické evidence a statistiky významných údajů o účasti infekce H. pylori na etiologii gastrických karcinomů a gastrických lymfomů.

Karcinom žaludku byl v roce 1990 celosvětově druhým nejčastějším onkologickým onemocněním (za karcinomem plic) s přibližně 900 000 nově diagnostikovaných případů za každý rok. Některé atrofické gastritidy jako suspektní prekancerózy jsou spojovány dokonce ve dvou odlišných směrech s intragastrickou bakteriální kolonizací. V obou případech se bakterie podílí na patogenезi multifokální gastritidy (Houben, 1995):

a) typ A - postupující atrofická gastritida na těle a fundu žaludku. Achlorhydrie nebo hypochlorhydrie vedou k přerůstání aerobní i anaerobní flóry (původně z horních cest dýchacích a fekální mikroflóry), schopné konvertovat nitráty v nitrity a následně v N-nitroso sloučeniny. Vznikají tak známé potenciální karcinogeny indukující zejména intestinální typ karcinomu žaludku.

c) typ B - atrofická gastritida je lokalizována primárně do antra žaludku s možnou expanzí do těla žaludku (nikdy ne v místě gastroesophageálního spojení). Je spojena s normo- nebo hypersekrecí kyselin a s peptickou ulcerací.

Nově objevený H. pylori je jednou z nejdůležitějších příčin chronické atrofické antrální gastritidy – důležitého prekursora malignit.

Primární gastrický Non-Hodgkin lymfom je řídké onemocnění, je evidováno pouze 7 případů na milion obyvatel ročně. V epidemiologických studiích zvyšuje přítomnost H. pylori riziko vzniku difuzního histiocytického lymfomu 6 krát. Zdá se, že právě infekce H. pylori umožňuje přítomnost lymfocytů v žaludku. Zřetelná souvislost byla sledována mezi infekcí H. pylori a tzv. MALT (mucosa-associated Lymphoid tissue lymphoma) lymfomem.

Vývoj nádorových onemocnění žaludku ovlivňují i jiné faktory vázané na dietní zvyky (nitráty a soli zvyšují riziko, ovoce a zelenina snižují riziko), genetická propozice a infekce bakteriálními kmeny s produkcí cytotoxinů.

Exaktní preventivní způsoby ovlivnění a snížení incidence

karcinomu žaludku nejsou známy. Monitoring HP infekcí (detekce achlorhydrií, atrofických gastritid, redukce infekcí např. dokonalou dezinfekcí gastrooskopů, pH elektrod a jiných nástrojů vstupujících do žaludku), eradikační přístupy nebo v budoucnu vakcinace představují významný potenciál v prevenci této důležité malignity. Nejdůležitější prevencí zůstává zlepšení diet a suplementace vitamíny.

Ze skupiny helmintů jsou citovány v této souvislosti infekce krevními motolicemi **Schistosoma spp.** při bilharzióze.

Těmito parazity je celosvětově infikováno kolem 200 miliónů osob. V jejich životním cyklu, který zahrnuje i člověka, žijí dospělí červi v terminálních venulách střeva nebo močového měchýře. Vajíčka jsou vylučována stolicí nebo močí do vody, kde se z nich uvolí larvální stádia, schopná infikovat plže-mezihostitele. Vývoj je zakončen vznikem infekčních larev (cerkárií), které se vylučují z plůž do vody a pronikají kůží nebo mukózními sliznicemi do lidského těla. Po penetraci se cercarie mění ve schistosomuly, jež se dostávají do portálního oběhu jater, kde rychle dospívají.

Dospělí červi po několika týdnech kopulují a migrují převážně do terminálních venul, kde samičky kladou vajíčka. Následkem lytické sekrece se některá vajíčka dostávají do lumen střeva nebo močového měchýře a jsou vylučována stolicí nebo močí.

Jiná vajíčka zůstávají ve stěně střeva nebo močového měchýře, zatímco další se dostávají cirkulací do jater, plic vsácně i jiných orgánů. Živí červi nevyvolávají léze a zřídka jsou původci symptomů. S. haematobium způsobuje tzv. urogenitální či egyptskou formu schistosomiázy a vyskytuje se na středním Východě a v Africe. Další S. japonicum je rozšířena v Číně a na Filipínách, v malých ohniscích v Indonésii a na Celebesu. V Japonsku byl životní cyklus parazita úspěšně přerušeno.

Participace schistosomí u maligních procesů je spojována s komplikacemi, které souvisí s chronickými průběhy za 6 měsíců až několik let po infekci. Mezi nejvýznamnější patologické následky patří vedle jaterní fibrózy a portální hypertenze možná **kolorektální malignita v intestinální formě**, obstruktivní uropatie, infertilita (WHO, 1993).

Egyptská chronická schistosomosa bývá doprovázena **rakovinou močového měchýře**.

Do stejné skupiny infekcí se řadí i **Clonorchiasis** vyvolané čínskou motolicí jaterní (Clonorchis sinensis). Vyskytuje se endemicky v oblastech Japonska, Koreje, Číny, Tchaj-wanu a jihovýchodní Asie. Postiženo je více než 20 miliónů osob.

K infekci určitých druhů vodních plůž dochází po pozření vajíček, která jsou vylučována do vody lidskými nebo zvířecími fekáliemi. Plže opouštějí larvální stádia, která vyhledávají různé sladkovodní ryby, v jejichž svalovině se encystují v metacerkárii. K infekci člověka dochází při konzumaci syrových a tepelně nedostatečně upravených ryb. V duodenu se metacerkarie excystují, parazité stoupají žlučovody do středních a malých žlučovodů. Zde dospívají a prožívají celý život a kladou vajíčka do žluče. Během chronického stádia infekce dochází ke ztlušťování stěn žlučovodů, periduktální fibróze, dilataci, městnání žluče a sekundárním infekcím.

Motolice mohou také pronikat do pankreatických vývodů a způsobovat pankreatitidu a cholelithiázu. S prolongovanou infekcí bývá spojen **cholangiokarcinom**.

Literatura

1. Baffis V., Shrier I., Sherker A. H., Szilagyi A.: Use of interferon for prevention of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection. Ann Intern Med (United States) Nov 2, 1999, 131(9) pp. 696-701
2. Dillner J. et al.: Prospective Seroepidemiologic Study of Human Papillomavirus Infection as a Risk Factor for Invasive Cervical Cancer. J Natl cancer Inst. Vol 89, No 17, September 3, 1997
3. Forman D.: Helicobacter pylori and Gastric Cancer. Scand J Gastroenterol 1996, 31 Suppl 220:23-6
4. Gorbach S. L., Bartlett J. G., Blacklow N. R.: Infectious Diseases. Copyright 1998 by W.B. Saunders Company
5. Houben Gmp., Stockbrugger R. W.: Bacteria in the Aetio-pathogenesis of Gastric Cancer: A Review. Scand J Gastroenterol 1995, 30 Suppl 212:13-8
6. Kaye M. K., Kieff E.: Epstein-Barr Virus in: Infectious Diseases, sec. ed., W.B. Saunders Company, 1998

7. Liang T.J., Rehmann B., Seeff L. B., Hoofnagle J. H.: Pathogenesis, natural history, treatment and prevention of hepatitis C. Ann Intern Med (United States), Feb 15, 2000, 132(4), pp. 296-305
8. Parkin D. M., Pisani P., Muñoz N., Ferlay J.: The Global Health Burden of Infection Associated Cancers. Cancer Surveys 1999, Volume 33: Infections and Human Cancer
9. Sylla A., Diallo M. S., Castegnaro J., Wild C. P.: Interactions between hepatitis B virus infection and exposure to aflatoxins in the development of hepatocellular carcinoma: a molecular epidemiological approach. Mutat Res (Netherlands), Jul 16, 1999, 428(1-2), pp. 187-96
10. Takatsuki K., Matsuoka M., Yamaguchi K.: Adult T-Cell Leukemia in Japan. J. of acquired Immune deficiency syndromes and Human Retrovirology, Vol. 13, Suppl. 1, 1996
11. WHO Expert Committee on the Control of Schistosomiasis: disease and mortality Bulletin of the World Health Organization 71 (6): 657-662 (1993)