

## Λευχαιμογένεση στην παιδική ηλικία Αιτιολογικοί παράγοντες και παθογενετικοί μηχανισμοί

Η οξεία λευχαιμία αποτελεί το συχνότερο κακόηθες νόσημα της παιδικής ηλικίας, εκπροσωπώντας το 30% περίπου του συνόλου του παιδικού καρκίνου. Παρότι μέχρι σήμερα υπάρχουν αρκετά αναπάντητα ερωτήματα που αφορούν στην αιτιολογία και τα μοριακά γεγονότα που συντελούν στην εμφάνισή της, εντούτοις θεωρείται ως το πλέον καλά μελετημένο κακόηθες νόσημα σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο. Ορισμένοι περιβαλλοντικοί παράγοντες (π.χ. ιονίζουσα ακτινοβολία, τοξικές χημικές ενώσεις, αντινεοπλασματικά φάρμακα) έχουν αιτιοπαθογενετικά συσχετιστεί με την εμφάνιση της οξείας λευχαιμίας, χωρίς όμως να είναι πλήρως διευκρινισμένοι οι μηχανισμοί μέσω των οποίων ασκούν τη βλαπτική τους δράση. Τούτο δε αφορά κατά κύριο λόγο την παιδική μορφή της νόσου. Επιπρόσθετα, η λευχαιμία θεωρείται νόσημα με γενετική βάση, υπό την έννοια ότι για τη λευχαιμική εκτροπή των φυσιολογικών κυττάρων της λεμφικής και μυελικής σειράς προαπαιτείται βλάβη στο γενετικό τους υλικό. Η γενετικά προκαθορισμένη αυτή βλάβη, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, εκφράζεται σε τελικό επίπεδο κακοήθους φαινοτύπου μόνον όταν συσσωρευθούν πολλαπλές επιπρόσθετες επίκτητες αλλαγές στο κυτταρικό γονιδίωμα (πολυσταδιακή διαδικασία λευχαιμογένεσης). Σπανιότερα, οι βλάβες αυτές επισυμβαίνουν σε ένα ήδη εγκατεστημένο συγγενές έλλειμμα, το οποίο προδιαθέτει ισχυρά στη λευχαιμική εκτροπή των κυττάρων, με τυπικό παράδειγμα το έλλειμμα του γονιδίου της νευροϊνωμάτωσης τύπου 1. Στο παρόν άρθρο ανασκόπησης καταγράφονται οι παράγοντες και οι καταστάσεις εκείνες που συμβάλλουν ή θεωρητικώς προκαλούν τη λευχαιμική εκτροπή των φυσιολογικών κυττάρων και ταυτόχρονα αναλύονται οι συνθεότεροι μηχανισμοί που οδηγούν στην εμφάνιση της παιδικής λευχαιμίας.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πορεία και η τελική έκβαση των παιδιών με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) πριν από 25 χρόνια θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως απογοητευτική. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς κατέληξαν σε σύντομο χρονικό διάστημα από τη διάγνωση, δεδομένου ότι οι θεραπευτικές δυνατότητες ήταν πολύ περιορισμένες. Με την πάροδο όμως του χρόνου επιτεύχθηκαν μεγάλα θεραπευτικά άλματα. Η συνδυασμένη χορήγηση χημειοθεραπευτικών προσέλαβε τη μορφή συνεχώς βελτιούμενων θεραπευτικών πρωτοκόλλων και η μέση επιβίωση των ασθενών άρχισε να παρουσιάζει σταθερή άνοδο. Σήμερα, στις αρχές του 21ου αιώνα, έχουμε πετύχει ιδιαίτε-

ρα σημαντικά θεραπευτικά αποτελέσματα, έτσι ώστε το μεγαλύτερο ποσοστό των παιδιών με οξεία λευχαιμία να απολαμβάνει μακρόχρονη επιβίωση ελεύθερη νόσου.

Πολλοί ήταν οι επιμέρους παράγοντες που συνέβαλαν στην πραγματοποίηση αυτού του στόχου. Σημαντικότεροι ίσως από αυτούς υπήρξαν η συνεχής εντατικοποίηση των θεραπευτικών πρωτοκόλλων και η ακριβέστερη ταξινόμηση των ασθενών σε προγνωστικές ομάδες χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου. Με τη σωστή αξιολόγηση των προγνωστικών δεικτών, η εντατική χημειοθεραπεία και οι πιο επιθετικές θεραπευτικές παρεμβάσεις, όπως η αλλογενής μεταμόσχευση μυελού των οστών, περιορίστηκαν στους υψηλού μόνο κινδύνου α-

Ι.Π. Παναγιώτου,  
Σ. Πολυχρονόπουλου-  
Ανδρουθακάκη

Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-  
Ογκολογίας, Νοσοκομείο Παίδων  
«Αγία Σοφία», Αθήνα

Leukemogenesis in childhood.  
Etiologic factors  
and pathogenetic mechanisms

*Abstract at the end of the article*

### Λέξεις ευρετηρίου

Λευχαιμογένεση  
Οξεία λευχαιμία  
Παιδική ηλικία  
Προδιαθεσικοί παράγοντες

Υποβλήθηκε 20.4.1999  
Εγκρίθηκε 20.9.1999

σθeneίς. Επιπρόσθετα, με τη θεραπευτική αυτή πολιτική, οι χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου ασθενείς προφυλάχθηκαν από τις άμεσες και απώτερες ανεπιθύμητες ενέργειες μιας ασκόπως ιδιαίτερα εντατικοποιημένης χημειοθεραπείας (ΧΜΘ), χωρίς αυτό να μειώσει την ευεργετική δράση της ληφθείσας συνολικής θεραπείας στην τελική επιβίωσή τους. Ταυτόχρονα δε αυξήθηκε το προσδόκιμο επιβίωσης σε μεγαλύτερο αριθμό παιδιών που ανήκαν στην ομάδα υψηλού κινδύνου.

Η λευχαιμία της παιδικής ηλικίας είναι γεγονός ότι αποτελεί, μεταξύ άλλων ανάλογων νοσημάτων, το πρότυπο της επιτυχημένης ερευνητικής μελέτης, αλλά παράλληλα και το πρότυπο της αξιοθαύμαστης εφαρμογής στην κλινική πράξη και προς όφελος των πασχόντων παιδιών των ερευνητικών αυτών δεδομένων. Σήμερα, έχουν πλέον διευκρινιστεί πολλά σημεία της φυσικής ιστορίας και της βιολογικής συμπεριφοράς της, γεγονός που συνέβαλε και στην πλέον επιτυχή αντιμετώπισή της.

Σε αυτή την προσπάθεια, ουσιαστικός αρωγός υπήρξε η θεαματική εξέλιξη της Μοριακής Βιολογίας, που συμπορευόμενη με τις πιο «κλασικές» επιστήμες, όπως π.χ. η Επιδημιολογία, φώτισε αρκετά σκοτεινά μονοπάτια της λευχαιμογένεσης και οδήγησε στη γνώση της διαδικασίας μέσα από την οποία ένα φυσιολογικό κύτταρο εγκαταλείπει ξαφνικά τη φυσική και φυσιολογική του πορεία και μετατρέπεται σε λευχαιμικό κύτταρο. Σήμερα, θεωρούμε ότι η λευχαιμογένεση είναι μια πολυσταδιακή διαδικασία και συντελείται μέσω ποικίλων και πολυσύνθετων μηχανισμών. Παρά ταύτα, παραμένει σε πολλά σημεία της σκοτεινή και το ενδιαφέρον για την πλήρη διερεύνησή της διατηρείται υψηλό, όχι μόνο για το σύνολο του ιατρικού κόσμου, αλλά και για τους πάσχοντες και τις οικογένειές τους.

Οι παράγοντες που κατά καιρούς έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση όχι μόνο των λευχαιμιών, αλλά και άλλων κακοήθων νοσημάτων, σχετίζονται είτε με το περιβάλλον (π.χ. ιονίζουσα ακτινοβολία, λοιμώξεις κ.ά.), είτε με τον ίδιο τον πάσχοντα (π.χ. κληρονομικά νοσήματα, βάρος γέννησης κ.ά.).

## 2. ΙΟΝΙΖΟΥΣΑ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ

Η ρίψη της ατομικής βόμβας στη Hiroshima και στο Nagasaki έδωσε την «ευκαιρία» στους επιστήμονες να διαπιστώσουν τις καταστροφικές –άμεσες και απώτερες– συνέπειες της ιονίζουσας ακτινοβολίας στα άτομα που εκτέθηκαν σε αυτήν.<sup>1</sup> Ανάλογες μελέτες έχουν γίνει σε ακτινοβοληθέντες ασθενείς και σε εργαζόμενους, που λόγω της φύσης του επαγγέλματός τους έλαβαν ραδιενέργεια. Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι, τελικά, η ιονίζουσα ακτινοβολία αποτελεί ισχυρό προδιαθεσικό παράγοντα

για την εμφάνιση κακοήθων νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένων και των λευχαιμιών.<sup>2</sup>

Ο χρόνος που μεσολαβεί από την έκθεση στην ιονίζουσα ακτινοβολία μέχρι την εμφάνιση της κακοήθειας κυμαίνεται ευρέως και φαίνεται ότι εξαρτάται από το είδος της νεοπλασίας (συμπαγείς όγκοι ή αιματολογικές κακοήθειες). Οι λευχαιμίες κατά κανόνα εμφανίζονται σε χρονικό διάστημα 3–10 ετών από την ακτινοβολήση, αν και έχουν περιγραφεί μεμονωμένα περιστατικά, στα οποία η νόσος παρουσιάστηκε μέχρι και 20 χρόνια από την έκθεση.<sup>3</sup> Αντίθετα, οι συμπαγείς όγκοι εμφανίζονται αργότερα και συνήθως εντοπίζονται μέσα στο πεδίο της προηγηθείσας ακτινοβολήσης. Τα έμβρυα και τα παιδιά ηλικίας μικρότερης των 10 ετών φαίνεται να παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευαισθησία στην καρκινογόνο δράση της ραδιενέργειας, ο δε κίνδυνος αυξάνεται με την αύξηση των δόσεων.<sup>1</sup>

Το πυρηνικό ατύχημα του Chernobyl έδωσε δυστυχώς στην ανθρωπότητα άλλη μια οδυνηρή εμπειρία και παράλληλα μια δυνατότητα για νεότερες επιδημιολογικές μελέτες πάνω στην επίπτωση της ακτινοβολίας, μεταξύ άλλων, και στη λευχαιμογένεση, χωρίς όμως τα συμπεράσματα αυτών των ερευνών να συμβαδίζουν απόλυτα με τα αντίστοιχα των μελετών που είχαν προηγηθεί, αλλά και χωρίς ακόμη αυτά να έχουν πλήρως διαμορφωθεί.

Χαρακτηριστικά, αναφέρονται μελέτες που διεξήχθησαν στη Φινλανδία και τη Σουηδία, που, ως κράτη γεινιάζοντα με την ευρύτερη περιοχή του ατυχήματος και λόγω των υπαρχόντων ρευμάτων αέρα, προσέλαβαν μεγάλες δόσεις ραδιενέργειας. Στις μελέτες αυτές διαπιστώθηκε ότι αν και ο απόλυτος ετήσιος αριθμός των περιστατικών με οξεία λευχαιμία ήταν μεγαλύτερος στα χρόνια που ακολούθησαν το πυρηνικό ατύχημα, η τελική συνολική επίπτωση της νόσου δεν εμφάνιζε στατιστικώς σημαντική διαφορά σε σχέση με τα έτη που προηγήθηκαν του πυρηνικού ατυχήματος.<sup>4,5</sup>

Ανάλογη έρευνα, για τις επιπτώσεις της ραδιενέργειας από το ατύχημα του Chernobyl, έγινε και στην Ελλάδα και ολοκληρώθηκε το Δεκέμβριο του 1994.<sup>6</sup> Η μελέτη αυτή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η μόνη στατιστικώς σημαντική αύξηση της ετήσιας επίπτωσης της παιδικής λευχαιμίας αφορούσε αποκλειστικά το σκέλος της βρεφικής λευχαιμίας. Θα πρέπει όμως ιδιαίτερα να σημειωθεί ότι η βρεφική λευχαιμία αντιπροσωπεύει πολύ μικρό ποσοστό του συνόλου της παιδικής λευχαιμίας και, συνεπώς, ο περιορισμένος αριθμός των περιστατικών δεν βοηθά στην εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.<sup>6</sup>

Ως προς τη συνολική διαφοροποίηση των συμπερασμάτων που εμφανίζουν οι νεότερες μελέτες σε σχέση

με τις παλαιότερες, στις οποίες υπήρχε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση της ακτινοβολίας και της λευχαιμογένεσης, πιθανά αυτή να οφείλεται είτε στις μικρότερες δόσεις που έλαβαν τα εκτεθέντα άτομα ή στο μικρό χρονικό διάστημα που είχε μεσολαβήσει από το ατύχημα του Chernobyl μέχρι τη διενέργεια των μελετών.

Η προσλαμβανόμενη ραδιενέργεια από τις διαγνωστικές απεικονιστικές μεθόδους αποτελεί μια άλλη σημαντική συνιστώσα του συνόλου της ιονίζουσας ακτινοβολίας που σε ετήσια βάση δέχεται ο άνθρωπος οργανισμός. Η συνεισφορά της στη διαδικασία της λευχαιμογένεσης είναι για την πλειονότητα των ερευνητών αποδεδειγμένη. Για παράδειγμα, είναι γνωστό ότι η έκθεση του εμβρύου στην προερχόμενη από διαγνωστικό απεικονιστικό έλεγχο της μητέρας ακτινοβολία αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης οξείας λευχαιμίας στη μετέπειτα ζωή, ενώ το ίδιο φαίνεται να ισχύει και στην περίπτωση ακτινοβολήσης του πατέρα πριν από τη σύλληψη του εμβρύου.<sup>1</sup>

Σε πολυκεντρική μελέτη, όπου ελέγχθηκε η επίπτωση της ακτινοβολίας στα πλαίσια διαγνωστικού ελέγχου των γονέων πριν από τη σύλληψη, κατά την ενδομήτρια ζωή, καθώς και μεταγενέστερα, κατά την εξωμήτρια ζωή του βρέφους, διαπιστώθηκε αύξηση σε απόλυτους αριθμούς των λεμφοκυττάρων, των λευχαιμίων και των όγκων του κεντρικού νευρικού συστήματος, χωρίς όμως να προκύψει στατιστική σημαντικότητα των ευρημάτων αυτών.<sup>7</sup> Βεβαίως, θα πρέπει να συνυπολογιστεί στην τελική αξιολόγηση των δεδομένων της ανωτέρω μελέτης το ενδεχόμενο ύπαρξης ετερογενούς πληθυσμιακού δείγματος, και ως εκ τούτου, η πιθανότητα παρουσίας στατιστικών «κένων». Οι προβληματισμοί αυτοί εκφράζονται και από τους ίδιους τους συγγραφείς της μελέτης.<sup>7</sup>

Φαίνεται λοιπόν, τελικά, ότι υπάρχουν αποκλίσεις στα αποτελέσματα των μελετών για την επίδραση της διαγνωστικής ακτινοβολήσης στον άνθρωπο. Παρά ταύτα, όλες οι ενδείξεις συγκλίνουν στην προτροπή για αποφυγή οποιουδήποτε ακτινολογικού ελέγχου, χωρίς απόλυτα τεκμηριωμένη ιατρική ένδειξη.

### 3. ΜΑΓΝΗΤΙΚΑ ΠΕΔΙΑ

Στη δεκαετία του '80 είδαν το φως της δημοσιότητας μελέτες, προερχόμενες από τις Ηνωμένες Πολιτείες, που συνέδεαν την έκθεση εργαζομένων σε μαγνητικά πεδία (π.χ. επισκευαστές ραδιοφώνων, τηλεοράσεων κ.λπ.) με την αύξηση των κακοήθων νοσημάτων.<sup>8</sup> Σε μεταγενέστερες όμως μελέτες, η πιθανή λευχαιμογόνος δράση των μαγνητικών πεδίων δεν επιβεβαιώθηκε, συμπέρασμα στο οποίο επίσης κατέληξε και έρευνα στον Ελλαδικό χώρο.<sup>9,10</sup>

### 4. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ

Φάρμακα που κατά καιρούς έχουν ενοχοποιηθεί για εμφάνιση οξείας λευχαιμίας είναι τα αντικαρκινικά κυκλοφωσφαμίδη, μελφαλάνη, βουσουλφάνη, νιπροζουρίες, επιποδοφυλλοτοξίνες και κλωραμβουκίλη, το μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φαινυλβουταζόνη και το αντιβιοτικό κλωραμφαινικόλη. Ο κίνδυνος εμφάνισης οξείας λευχαιμίας από τους ανωτέρω φαρμακευτικούς παράγοντες είναι μικρός, αλλά με τη δεδομένη αναντικατάστατη δράση ορισμένων από αυτούς είναι και αναπόφευκτος. Αξίζει να τονισθεί ότι το είδος του υποκειμένου κακοήθους νοσήματος, οι τυχόν υπάρχουσες χρωμοσωματικές βλάβες και η συνεργιστική λευχαιμογόνος δράση των αντικαρκινικών σκευασμάτων με άλλους θεραπευτικούς παράγοντες, όπως η ακτινοβολία, αυξάνουν σημαντικά την τελική πιθανότητα εμφάνισης της λευχαιμίας.<sup>1,11</sup>

Η δευτεροπαθής λευχαιμία ανήκει κατά κανόνα στην ομάδα της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΟΜΛ) και έρχεται τρίτη σε σειρά συχνότητας μεταξύ των δευτεροπαθών κακοηθειών, μετά τα σαρκώματα των οστών και των μαλακών μορίων. Από τα φάρμακα που έχουν κατά κύριο λόγο χαρακτηριστεί ως λευχαιμογόνα είναι οι επιποδοφυλλοτοξίνες ετοποσίδη (VP16) και τενιποσίδη (VM26), ιδιαίτερα δε όταν χορηγούνται σε εντατικοποιημένα θεραπευτικά σχήματα.<sup>1</sup>

### 5. ΚΟΙΝΕΣ ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Μετά από πολλά χρόνια έρευνας στη λευχαιμογένεση, υπάρχει έντονη η αίσθηση στην επιστημονική κοινότητα ότι οι λευχαιμίες σε σημαντικό ποσοστό σχετίζονται αιτιοπαθογενετικά με διάφορες ιογενείς λοιμώξεις που επισυμβαίνουν κατά την εξωμήτρια ζωή. Η υπόθεση αυτή κατά κύριο λόγο αφορά τις λευχαιμίες από Β-λεμφοκύτταρα και κυρίως την κοινή ΟΛΛ (common-ΟΛΛ), η οποία αντιπροσωπεύει περίπου το 75% του συνόλου της παιδικής οξείας λευχαιμίας και η οποία εμφανίζει αυξημένη επίπτωση στις ηλικίες 2-5 ετών. Υποστηρίζεται λοιπόν η άποψη ότι, πιθανά στα πλαίσια μιας ανεπιτυχούς, υπερβολικής απάντησης του οργανισμού σε κάποια ιογενή λοίμωξη, το φυσιολογικό λεμφοκύτταρο εκτρέπεται από την προγραμματισμένη του πορεία και μεταβάλλεται σε βλαστικό-λευχαιμικό κύτταρο.<sup>2,12,13</sup> Ο χρόνος που επισυμβαίνει η μόλυνση με έναν ή περισσότερους λοιμογόνους ιογενείς παράγοντες των ευάλωτων και μη ανοσοποιημένων ατόμων, πιθανά δικαιολογεί τις από μακρού γνωστές διαφορές στην επίπτωση της λευχαιμίας μεταξύ των κρατών, αλλά και των κοινωνικοοικονομικών τάξεων του ίδιου κράτους. Επιδημιολογικά, τα κάτωθι δεδομένα, όπως ερμηνεύονται στη συνέχεια, επικουρούν τη θεωρία της «ιογενούς» αιτιολογίας της λευχαιμογένεσης:

- α. Ο κίνδυνος εμφάνισης της ΟΛΛ εξαρτάται σημαντικά από το κοινωνικοοικονομικό καθεστώς μιας χώρας, η δε παράμετρος αυτή φαίνεται να είναι πιο ισχυρή επιδημιολογικά, ακόμα και από τα επιμέρους χαρακτηριστικά του ατόμου ή της οικογένειάς του.
- β. Ο κίνδυνος εμφάνισης της ΟΛΛ αυξάνεται όταν αναμειγνύονται μέλη της ίδιας οικογένειας, τα οποία διέμεναν σε διαφορετικά γεωγραφικά διαμερίσματα και άρα έχουν εκτεθεί σε διαφορετικούς λοιμογόνους παράγοντες.
- γ. Η συχνότητα της παιδικής ΟΛΛ ποικίλλει ευρέως από κράτος σε κράτος και εμφανίζει αυξημένη συχνότητα στα αναπτυγμένα κράτη.

Έτσι, στις αναπτυσσόμενες κοινωνίες, όπου τα νεογνά και τα βρέφη εκτίθενται σε ποικίλους λοιμογόνους παράγοντες αμέσως μετά τη γέννηση ή στον πρώτο χρόνο της ζωής τους, αναπτύσσουν πρώιμα ανοσία έναντι ποικίλων ιών. Επιπλέον, η ανωριμότητα του ανοσοποιητικού συστήματος στη νεογνική και βρεφική ηλικία καθιστά την ανοσιακή απάντηση των νεογνών και των βρεφών στις ιογενείς λοιμώξεις ηπιότερη, με αποτέλεσμα ο κίνδυνος, σε αυτή την ηλικία, μιας ανώμαλης και υπερβολικής απάντησης, που κατά κανόνα συνδυάζεται με ανεξέλεγκτη δραστηριότητα των λεμφοκυττάρων, να είναι μειωμένος. Κατά συνέπεια, ο κίνδυνος εμφάνισης λευχαιμικής εκτροπής περιορίζεται σημαντικά.<sup>2,13,14</sup> Η θεωρητική συσχέτιση της ΟΛΛ με τις ιογενείς λοιμώξεις πιθανά εν μέρει ερμηνεύει και τη σπανιότητα του νοσήματος σε παιδιά ηλικίας μικρότερης του ενός έτους.

Αντίθετα με τα ανωτέρω, στα ήδη αναπτυγμένα βιομηχανικά και ισχυρά οικονομικά κράτη, η έκθεση των παιδιών στους διάφορους λοιμογόνους παράγοντες συσχετίζεται με μεγαλύτερες ηλικίες, συνδυαζόμενη και με ισχυρότερη ανοσιακή απάντηση στον εισβάλλοντα ιό. Ενδεχομένως, λοιπόν, στην υπέρμετρη αυτή ανοσιακή απάντηση στην ιογενή λοίμωξη και με βάση την προαναφερθείσα άλογη εκτροπή ενός λεμφοκυτταρικού κλώνου σε λευχαιμικό, να οφείλεται η αυξημένη συχνότητα της ΟΛΛ αφενός στα ανώτερα κοινωνικοοικονομικά στρώματα και αφετέρου σε παιδιά ηλικίας μεταξύ 2 και 5 ετών.<sup>13,14</sup>

## 6. ΒΑΡΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ

Η παρατήρηση ότι βάρος γέννησης άνω των 4 kg σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση ορισμένων κακοήθων νοσημάτων της παιδικής ηλικίας χρονολογείται από μακρού. Η παρατήρηση αφορούσε παιδιά με νεφροβλάστωμα, όγκους του κεντρικού νευρικού συστήματος, νευροβλά-

στωμα και λευχαιμία και υπάρχουν αρκετές αναφορές που επιβεβαιώνουν τη σχέση αυτή.<sup>15,16</sup>

Σχετικά πρόσφατα δημοσιεύθηκε εργασία, στην οποία μελετήθηκαν αναδρομικά 3.711 παιδιά με κακοήθη νοσήματα, όπου αποδείχθηκε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ του υψηλού βάρους γέννησης και του κινδύνου εμφάνισης λευχαιμίας, νεφροβλαστώματος ή νευροβλαστώματος.<sup>17</sup> Ειδικότερα για την οξεία λευχαιμία (ΟΛΛ-ΟΜΛ), η συσχέτιση αφορούσε τους ασθενείς με ηλικία μικρότερη των 2 ετών, χωρίς όμως αυτή η διαπίστωση να μπορεί να εξηγηθεί από τους συγγραφείς.<sup>17</sup>

Σε γενικές γραμμές, πάντως, οι παράγοντες που πιθανά προδιαθέτουν στην εμφάνιση λευχαιμίας σε παιδιά με αυξημένο βάρος γέννησης είναι:<sup>15,17-19</sup>

- Η έκθεση του εμβρύου σε διαγνωστική ακτινοβολία λόγω μεγάλου μεγέθους (πνευλομετρία)
- Ο μητρικός διαβήτης
- Η υπερέκφραση ή η δυσλειτουργία αυξητικών παραγόντων.

## 7. ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Η θετική συσχέτιση γενετικών νοσημάτων και λευχαιμογένεσης είναι πολλαπλώς διαπιστωμένη και αποδεδειγμένη. Ο κατάλογος των γενετικά μεταβιβαζόμενων νοσημάτων, στα οποία αναφέρεται συχνότερη εμφάνιση λευχαιμιών, είναι σχετικά εκτεταμένος, τα συνηθέστερα όμως νοσήματα που αποπαθογενετικά έχουν συνδεθεί με τη διαδικασία της λευχαιμογένεσης αναφέρονται στη συνέχεια.

Τα παιδιά με τρισωμία 21 (σύνδρομο Down) έχουν 10–15 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο από το γενικό παιδικό πληθυσμό να εμφανίσουν οξεία λευχαιμία κατά την πρώτη δεκαετία της ζωής τους. Η σχέση ΟΛΛ:ΟΜΛ στα παιδιά αυτά είναι ίδια με τον υπόλοιπο παιδικό πληθυσμό, με εξαίρεση την ηλικία των 3 ετών, όπου η ΟΜΛ και ειδικότερα ο τύπος M<sub>7</sub> (μεγακαρυοκυτταρική λευχαιμία) είναι πιο συχνή. Άλλες σπανιότερες νοσολογικές οντότητες, που αποδεδειγμένα προδιαθέτουν στην εμφάνιση ΟΛΛ ή ΟΜΛ, είναι η αναιμία Fanconi, το σύνδρομο Bloom, η αταξία-τηλεαγγειεκτασία, η νευροϊνωμάτωση και η φυλοσύνδετη αγαμμασφαιριναιμία.<sup>1,20,21</sup>

Οι μηχανισμοί, μέσω των οποίων ασκείται η λευχαιμογόνος δράση στα ανωτέρω νοσήματα, ποικίλλουν ανά νόσημα και αφορούν:<sup>1,21-24</sup>

- Αστάθεια γενετικού υλικού λόγω διαταραχής των επιδιορθωτικών μηχανισμών του DNA (αναιμία Fanconi, τρισωμία 21, αταξία-τηλεαγγειεκτασία). Αυτό ουσιαστικά σημαίνει ότι, αν στο γενετικό υλικό των κυττάρων εμφανιστεί *de novo* μετάλλαξη, η δυνατότητα αναπλή-

ρωσης του ελλείμματος είναι μειωμένη ή δεν υπάρχει, με αποτέλεσμα να είναι δυνατή η εκτροπή του κυττάρου σε λευχαιμικό.

- Αυτόματους γενετικούς ανασυνδυασμούς χρωμοσωμάτων σωματικών κυττάρων (σύνδρομο Bloom). Δεδομένου ότι η μετάθεση των χρωμοσωμάτων συνιστά το συχνότερο κυτταρογενετικό εύρημα των βλαστικών κυττάρων στις αιματολογικές κακοήθειες και ειδικότερα στις λευχαιμίες, είναι προφανής η αιτιολογική τους συσχέτιση με τη λευχαιμογένεση στο σύνδρομο Bloom και σε άλλα ανάλογα νοσήματα.
- Ανοσοανεπάρκεια (φυλοσύνδετη αγαμμασφαιριναιμία, αταξία-ηπλεαγγειεκτασία). Είναι γνωστή η αναγκαιότητα της παρουσίας ακέραιου ανοσοποιητικού συστήματος για την προστασία του οργανισμού από την εμφάνιση κακοήθων νοσημάτων, μέσω της συνεχούς ανοσοεπιτήρησης. Ως εκ τούτου, κάθε διαταραχή –συγγενής ή επίκτητη– της εύρυθμης λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος, στα πλαίσια μιας από τις ανωτέρω ανοσοανεπάρκειες, είναι δυνατό να ευοδώσει την εμφάνιση κακοήθων νοσημάτων.
- Απώλεια ογκοκατασταλτικού γονιδίου (π.χ. τύπου I νευροϊνωμάτων). Ο τρόπος με τον οποίο εμπλέκονται τα κατασταλτικά του όγκου γονίδια στη λευχαιμογένεση αναλύεται κατωτέρω σε ειδικό κεφάλαιο.

## 8. ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ

Το πρώτο κακοήθες νόσημα, στο οποίο διαπιστώθηκε σαφής κληρονομική προδιάθεση, ήταν το ρετινοβλάστωμα, το οποίο άλλοτε εμφανίζεται σποραδικά και άλλοτε παρουσιάζει οικογενή επίπτωση.<sup>1</sup> Σε μοριακό επίπεδο, στο συστηματικό γονότυπο διαπιστώνεται έλλειμμα του ογκοκατασταλτικού γονιδίου *Rb*, με συνέπεια οι φέροντες αυτή τη γενετική βλάβη να εμφανίζουν ισχυρή προδιάθεση για την ανάπτυξη της νόσου.<sup>25</sup>

Γενικά, πάντως, φαίνεται ότι μια μορφή καρκίνου μπορεί να εμφανίζει οικογενή επίπτωση (α) λόγω υπάρχοντος γενετικού ελλείμματος, (β) λόγω έκθεσης σε κοινούς καρκινογόνους παράγοντες, (γ) στα πλαίσια πολυγονιδιακού τύπου κληρονομικότητας ή (δ) λόγω συνδυασμού των ανωτέρω ή και άλλων επιπρόσθετων παραγόντων.<sup>12</sup>

Όπως προκύπτει από επιδημιολογικές μελέτες, τα αδελφία παιδιών που πάσχουν από κάποια μορφή καρκίνου παρουσιάζουν περίπου διπλάσιο κίνδυνο, σε σχέση με το γενικό παιδικό πληθυσμό, να εμφανίσουν αντίστοιχο νεόπλασμα. Ειδικότερα για την παιδική λευχαιμία, ο κίνδυνος αυτός ίσως είναι κατά τι μεγαλύτερος. Σε μεγαλύτερο κίνδυνο βρίσκονται τα μονοζωγενή δί-

δυμα, τα οποία έχουν πιθανότητα 20–25% να εμφανίσουν λευχαιμία αν το άλλο δίδυμο αναπτύξει το νόσημα σε ηλικία κάτω των 6 ετών, ενώ το ποσοστό αυτό ανέρχεται μέχρι και 100% αν η ηλικία εμφάνισης της λευχαιμίας είναι μικρότερη του 1 έτους. Ο αυξημένος παράγοντας κινδύνου καταργείται αν ο μονοζωγενής δίδυμος παρουσιάσει τη λευχαιμία σε ηλικία άνω των 7 ετών.<sup>21</sup>

Όσον αφορά στα παιδιά γονέων που στο παρελθόν είχαν νοσήσει και θεραπευθεί από οξεία λευχαιμία, αυτά δεν φαίνεται να έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης λευχαιμίας, παρότι αναφέρονται ορισμένες μεμονωμένες περιπτώσεις σε επιγόνους αποθεραπευθέντων ασθενών. Επίσης, τα τέκνα γονέων που νόσησαν αμέσως μετά τη γέννηση του παιδιού τους, παρουσιάζουν κίνδυνο ανάλογο με αυτόν του γενικού πληθυσμού.<sup>1</sup>

## 9. ΟΓΚΟΓΟΝΙΔΙΑ ΚΑΙ ΟΓΚΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ ΓΟΝΙΔΙΑ

Η εμφάνιση λευχαιμίας σε ένα παιδί, όπως προκύπτει και από την ήδη αναφερθείσα ποικιλία των αιτιολογικών προδιαθεσικών παραγόντων, είναι δύσκολο, αν όχι αδύνατο, να ενταχθεί σε ένα κοινό πρότυπο ανάπτυξης.

Είναι αποδεδειγμένο ότι για την εμφάνιση του λευχαιμικού κλώνου απαιτούνται κατ' ελάχιστον δύο γενετικά συμβάντα ή δύο γενετικά γεγονότα, τα οποία τελικά εκτρέπουν το φυσιολογικό αιμοποιητικό κύτταρο προς κακοήθη πορεία. Τα γεγονότα αυτά, ως επί το πλείστον, αφορούν μεταλλάξεις του γενετικού υλικού των φυσιολογικών κυττάρων, οι οποίες διαδέχονται η μία την άλλη με ανεξάρτητο τρόπο. Το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ των δύο γεγονότων ποικίλλει και χαρακτηρίζεται ως λανθάνουσα περίοδος.<sup>26</sup>

Το πρώτο γεγονός, που κατά κάποιον τρόπο «εναισθητοποιεί» το κύτταρο σε πιθανή επερχόμενη νέα βλάβη, δυνατόν να οφείλεται σε μετάλλαξη μεταβιβαζόμενη από τους γονείς (π.χ. κληρονομικά νοσήματα) ή σε επίκτητο γεγονός (π.χ. έκθεση σε ακτινοβολία). Στο στάδιο αυτό της καρκινογένεσης, οι διορθωτικοί μηχανισμοί του κυττάρου, αν παρέμβουν σωστά, μπορούν να επιδιορθώσουν τη βλάβη ή να οδηγήσουν το κύτταρο σε αποπτωτικό θάνατο. Σε αντίθετη περίπτωση, το κύτταρο εξακολουθεί να ζει με διαταραγμένο γενετικό υλικό, οπότε ένα δεύτερο γεγονός είναι πιθανό τελικά να προκαλέσει την οριστική και αμετάκλητη λευχαιμική εκτροπή του.<sup>27,28</sup>

Η διαδικασία αυτή τροποποιείται σημαντικά στην περίπτωση όπου η λευχαιμία προκαλείται από τη δράση κάποιου ογκογόνου ιού. Από τους ιούς αυτούς, οι πιο καλά μελετημένοι είναι οι ρετροϊοί με γενετικό υλικό απο-

τελούμενο από RNA και οι οποίοι διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, τους ταχέως και τους βραδέως μεταλλάσσοντες ιούς.<sup>28</sup>

Οι ταχέως μεταλλάσσοντες ρετροϊοί, εκτός των απαραίτητων για τον πολλαπλασιασμό τους γονιδίων, περιέχουν επιπλέον και ένα τουλάχιστον γονίδιο, του οποίου η δραστηριοποίηση είναι δυνατό να προκαλέσει λευχαιμική εκτροπή του κυτάρου. Τα γονίδια αυτά, εξαιτίας της συγκεκριμένης δυνατότητας που έχουν, φέρονται με το προσωνύμιο ογκογονίδια και απαντώνται τόσο στους RNA όσο και στους DNA ιούς. Προέρχονται από φυσιολογικά υπάρχοντα γονίδια του γονιδιώματος του ξενιστή, τα οποία έχουν «κλαπεί» κατά τη διαδικασία της αρχικής μόλυνσης από τον ιό των κυττάρων του ξενιστή (ιού-πειρατές). Τα εν λόγω κυτταρικά γονίδια, σε αντιδιαστολή με τα ιικά ογκογονίδια, ονομάζονται πρωτοογκογονίδια.<sup>29,30</sup>

Τα πρωτοογκογονίδια είναι από τα πλέον αρχέγονα γονίδια του ανθρώπινου γονιδιώματος και πιθανά ασκούν ρυθμιστικό ρόλο στη διαδικασία του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των κυττάρων. Με την παρουσία τους και ειδικότερα μέσω των πρωτεϊνών που παράγουν, ανακόπτουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, όταν αυτό είναι απαραίτητο, και ευοδώνουν τη διαφοροποίηση των κυττάρων σε ώριμα και λειτουργικά κύτταρα. Μέσω μεταλλάξεων, που μπορεί να επέλθουν στα πρωτοογκογονίδια, είναι δυνατό να ακολουθήσει η λευχαιμική εκτροπή των κυττάρων, δηλαδή ο ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός παράλληλα με ανεπαρκή ή μηδενική διαφοροποίηση. Λόγω των σημαντικών αυτών ιδιοτήτων που κατέχουν τα πρωτοογκογονίδια στην εκάστοτε ρύθμιση της τύχης και της βιολογικής πορείας των κυττάρων που ελέγχουν, ευφυώς τους προσδίδεται και ο χαρακτηρισμός «εχθροί εντός των τειχών». Οι αλλαγές στη λειτουργική έκφραση των πρωτοογκογονιδίων είναι δυνατό να οφείλονται σε οποιοδήποτε καρκινογόνο παράγοντα από όσους ήδη αναφέρθηκαν (π.χ. ακτινοβολία, φάρμακα κ.λπ.).<sup>26,30</sup>

Τα ογκογονίδια, κατ' αναλογία, ασκούν τη βλαπτική τους δράση μέσω των ογκοπρωτεϊνών που παράγουν και οι οποίες δρουν ως:<sup>29</sup>

- Αυξητικοί παράγοντες
- Υποδοχείς αυξητικών παραγόντων
- Κινάσες της τυροσίνης
- Μεταγωγείς του ενδοκυτταρίου σήματος
- Πυρηνικές πρωτεΐνες.

Τα ενεχόμενα στην καρκινογένεση γονίδια διαιρούνται, ανάλογα με τον τρόπο δράσης τους, σε 3 μεγάλες κατηγορίες. Στην πρώτη και μεγαλύτερη ομάδα συγκαταλέγονται εκείνα τα οποία κωδικοποιούν πρωτεΐνες που

δρουν ως μεταγραφικοί παράγοντες ή ως δεσμευτές ρυθμιστικών γονιδιακών περιοχών που διεγείρουν ή αναστέλλουν τη διαδικασία της μεταγραφής. Στις άλλες δύο ομάδες περιλαμβάνονται γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες, οι οποίες είτε δρουν ως πρωτεϊνικές κινάσες, είτε παρεμβαίνουν στον αποπτωτικό θάνατο των κυττάρων, είτε, τέλος, λειτουργούν ως ογκοκατασταλτικά γονίδια.<sup>29,30</sup>

### 9.1. 1ος μηχανισμός

Χαρακτηριστικό παράδειγμα πρωτεΐνης με δράση μεταγραφικού παράγοντα αποτελεί η πρωτεΐνη που προκύπτει από τη σύντηξη των *E2A* και *PBX1* γονιδίων και τη δημιουργία ενός νέου χιμαιρικού γονιδίου. Το γονίδιο αυτό σχηματίζεται από τη μετάθεση t(1;19) και έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή της χιμαιρικής πρωτεΐνης *E2A-PBX1*, η οποία χαρακτηρίζει την προ-B-ΟΛΛ. Η μεταλλαγή του φυσιολογικού κυττάρου οφείλεται στην υπερέκφραση στα λεμφοκύτταρα του γονιδίου *PBX1*, το οποίο, με τη σειρά του, δραστηριοποιεί άλλα γονιδιαστόχους, άγνωστα μέχρι στιγμής.<sup>31,32</sup>

### 9.2. 2ος μηχανισμός

Ένα άλλο σημαντικό γονίδιο στη διαδικασία της λευχαιμογένεσης είναι το γονίδιο *myc*. Αυτό κωδικοποιεί πρωτεΐνη που έχει την τάση να συνδέεται με μη ειδικές περιοχές του DNA και να ρυθμίζει τη διαδικασία του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Η παρέμβαση της πρωτεΐνης αυτής είναι πιο σημαντική στα πρώιμα στάδια της G<sub>1</sub> φάσης του κυτταρικού κύκλου, ενώ στα φυσιολογικά κύτταρα τα επίπεδά της μειώνονται με την ωρίμανση του κυττάρου. Υπερβολική έκφραση του γονιδίου *myc* μπορεί να οδηγήσει το κύτταρο σε αδιάκοπο πολλαπλασιασμό, με τελικό αποτέλεσμα την κακοήθη εξαλλαγή του. Στις αιματολογικές κακοήθειες, η μετάθεση που σχετίζεται με το γονίδιο αυτό είναι η t(8;14), μια πολύ συχνή χρωμοσωμιακή βλάβη που χαρακτηρίζει τις ΟΛΛ από Β-λεμφοκύτταρα και τα λεμφώματα τύπου Burkitt. Στη μετάθεση αυτή, το γονίδιο *myc* μεταφέρεται κοντά στο γονίδιο μεταγραφής των βαριών αλυσίδων των ανοσοσφαιρινών. Το τελευταίο έχει ισχυρή μεταγραφική δραστηριότητα, γεγονός που οδηγεί σε παράλληλη αυξημένη μεταγραφή και του *myc* γονιδίου και άρα υπερέκφρασή του.<sup>33,34</sup>

### 9.3. 3ος μηχανισμός

Ένας τρίτος μηχανισμός, μέσω του οποίου διαμεσολαβείται η λευχαιμική εκτροπή, είναι εκείνος όπου η παραγόμενη από το προϊόν γενετικής βλάβης πρωτεΐνη δρα ως κινάση. Πολύ γνωστό παράδειγμα, που απαντάται και στην παιδική λευχαιμία, είναι η μετάθεση t(9;22), γνωστή και ως χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια. Η εν λόγω μετά-

θεση ανευρίσκεται στο 95% της χρονίας μυελογενούς λευχαιμίας και στο 25% της ΟΛΛ των ενηλίκων, στο 3–5% της παιδικής ΟΛΛ και σε ποσοστό μικρότερο του 1% στις ΟΜΛ της παιδικής ηλικίας. Στη βλάβη αυτή, το γονίδιο *ABL* μεταφέρεται από το χρωμόσωμα 9 στην περιοχή *BCR* του χρωμοσώματος 22. Η σχηματιζόμενη χιμαιρική πρωτεΐνη *BCR-ABL* έχει αυξημένη δράση κινάσης της τυροσίνης και το γεγονός αυτό καταλήγει στη δημιουργία ανεξέλεγκτα πολλαπλασιαζόμενου λευχαιμικού κλώνου.<sup>32,34,35</sup>

#### 9.4. 4ος μηχανισμός

Η αδρανοποίηση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων είναι ένας άλλος διακριτός μηχανισμός κακοήθους κυτταρικής εξαλλαγής, που απαντάται τόσο στις λευχαιμίες όσο και στους συμπαγείς όγκους. Οι παραγόμενες από τα συγκεκριμένα γονίδια πρωτεΐνες ασκούν ρυθμιστική δράση στον πολλαπλασιασμό του κυττάρου, εμποδίζοντας τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και ευοδώνοντας τη διαφοροποίησή του, γεγονός που αναιρείται επί ελλείμματος ή αδρανοποίησής τους. Χαρακτηριστικό παράδειγμα τέτοιου μηχανισμού αποτελεί η προκύπτουσα βλάβη από ελλείμμα του γονιδίου της νευροϊνωμάτωσης (γονίδιο *NF1*), το οποίο φυσιολογικά δρα ως ογκοκατασταλτικό γονίδιο στα πρώιμα κύτταρα της μυελικής σειράς. Η δράση του γονιδίου αυτού εξασκείται μέσω της παραγόμενης από αυτό πρωτεΐνης, της νευροφιμπρομίνης, η οποία επάγει τη μετατροπή του δραστηριοποιη-

μένου συμπλόκου μορίου *Ras-GTP* στην αδρανή του μορφή *Ras-GDP*. Με τον τρόπο αυτόν ελέγχεται και διακόπεται η διαδικασία του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Είναι λοιπόν εμφανές ότι απώλεια ή αδρανοποίηση του *NF1* οδηγεί τελικά το κύτταρο σε ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και σε πιθανή κακοήθη εξαλλαγή.<sup>24,29</sup> Για το λόγο αυτόν, παιδιά που φέρουν συστηματικά αδρανοποιημένο *NF1* στα πλαίσια της νευροϊνωμάτωσης τύπου I εμφανίζουν ισχυρή προδιάθεση για ανάπτυξη μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων, οξείας λευχαιμίας και άλλου τύπου κακοηθειών.

#### 10. ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Όπως προκύπτει από τις μέχρι σήμερα μελέτες πάνω στους παράγοντες και τους μηχανισμούς της λευχαιμογένεσης στην παιδική ηλικία, πολλά σημεία στην πολλαπλασιαστική διαδικασία της κακοήθους εξαλλαγής ενός φυσιολογικού κυττάρου σε λευχαιμικό έχουν ήδη αποκρυπτογραφηθεί. Υπάρχουν όμως ακόμη αδιευκρίνιστες πτυχές και ερωτηματικά στους σύνθετους αυτούς μηχανισμούς. Η έρευνα συνεχίζεται, τα δεδομένα πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται με ασύλληπτους σχεδόν ρυθμούς και ίσως η απάντηση στα ερωτήματά μας να έρθει σύντομα. Ελπίζουμε ότι η απάντηση αυτή θα υποδείξει και την οριστική, ευδεχομένως, θεραπευτική λύση των κακοήθων νοσημάτων, τόσο των παιδιών, όσο και των ενηλίκων.

#### ABSTRACT

##### **Leukemogenesis in childhood. Etiologic factors and pathogenetic mechanisms**

J.P. PANAGIOTOU, S. POLYCHRONOPOULOU-ANDROULAKAKI

*Department of Pediatric Hematology-Oncology, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens, Greece*

*Archives of Hellenic Medicine 2000, 17(6):576–583*

Acute leukemia in children accounts for approximately one-third of pediatric malignancies and is the commonest among them. Leukemia represents an excellent example of successful scientific research and therapeutic achievement in cancer, although there remain many unanswered questions concerning its etiology at the cellular and molecular level. Although several environmental and genetic factors, such as ionizing radiation, toxic chemicals, antineoplastic drugs and certain genetic diseases, have been linked with an increased risk of developing leukemia, the etiologic basis of the disease, especially in children, remains unclear. There is strong evidence for considering acute leukemia in children as a genetic disease, in that somatically acquired genetic changes may play a major role in its pathogenesis. However, no specific predisposing genetic condition directly resulting in leukemic transformation of normal lymphocytic and myelocytic progenitor cells has been yet recognized. In some cases, these somatic changes are superimposed on wellknown inherited-gene alterations, such as deletions of the neurofibromatosis type I gene (*NF-1* gene). In this review article, the factors linked with increased leukemic transformation and the possible pathogenetic mechanisms through which these factors may act at the molecular or cellular level are discussed.

**Key words:** Acute leukemia, Childhood, Leukemogenesis, Predisposing factors

## Βιβλιογραφία

1. FREDERICK PL. Epidemiology of cancer in childhood. In: Nathan DG, Oski FA (eds) *Hematology of Infancy and Childhood*. 4th ed. WB Saunders Co, 1993:1102–1119
2. GREAVES MF. Aetiology of acute leukemia. *Lancet* 1997, 349:344–349
3. SCHWENN MR, BRILL AB. Childhood cancer 10 years after the Chernobyl accident. *Curr Opin Pediatr* 1997, 9:51–54
4. AUVINEN A, HAKAMA M, ARVELA H, HAKULINEN T, RAHOLA T, SUOMELA M ET AL. Fallout from Chernobyl and incidence of childhood leukemia in Finland, 1976–1992. *Br Med J* 1994, 309:151–154
5. HJALMARS U, KULLDORF M, GUSTAFSSON G. Risk of acute childhood leukemia in Sweden after the Chernobyl reactor accident. *Br Med J* 1994, 309:154–157
6. PETRIDOU E, TRICHOPOULOS D, DESSYPRIS N, FLYTZANI V, HAIDAS S, KALMANTI M ET AL. Infant leukemia after *in utero* exposure to radiation from Chernobyl. *Nature* 1996, 382:352–353
7. DRAPER GJ, LITTLE MP, SORAHAN T, KINLEN LJ, BUNCH KJ, CONQUEST AJ ET AL. Cancer in the offspring of radiation workers: a record linkage study. *Br Med J* 1997, 315:1181–1188
8. MILHAM S. Mortality from leukemia in workers exposed to electrical and magnetic fields (letter). *N Engl J Med* 1982, 307:249
9. PETRIDOU E, TRICHOPOULOS D, KRAVARITIS A, POURTSIDIS A, DESSYPRIS N, SKALKIDIS Y ET AL. Electrical power lines and childhood leukemia: A study from Greece. *Int J Cancer* 1997, 73:345–348
10. LINET M, HATCH E, KLEINERMAN R, ROBINSON L, KAUNE W, FRIEDMAN D ET AL. Residential exposure to magnetic fields and acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 1997, 337:1–7
11. SANDLER DP, ROSS JA. Epidemiology of acute leukemia in children and adults. *Semin Oncol* 1997, 24:3–16
12. GREAVES MF, ALEXANDER FE. An infectious etiology for common acute lymphoblastic leukemia in childhood? *Leukemia* 1993, 7:349–360
13. GREAVES M. A natural history for pediatric acute leukemia. *Blood* 1993, 82:1043–1051
14. PETRIDOU E, KASSIMOS D, KALMANTI M, KOSMIDIS H, HAIDAS S, FLYTZANI V ET AL. Age of exposure to infections and risk of childhood leukemia. *Br Med J* 1993, 307:774
15. GOLD E, GORDIS L, TONASCIA J, SZKLO M. Risk factors for brain tumors in children. *Am J Epidemiol* 1979, 109:309–319
16. DALING JR, STARZYK P, OLSHAN AF, WEISS NS. Birth weight and the incidence of childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 1984, 72:1039–1041
17. YEAZEL M, ROSS J, BUCKLEY J, WOODS W, RUCCIONE K, ROBISON L. High birth weight and risk of specific childhood cancers: A report from the Children's Cancer Group. *J Pediatr* 1997, 131:671–677
18. STOWENS D. Diabetes and neoplasms (letter). *Lancet* 1981, ii:989
19. WESTERGAARD T, ANDERSEN P, PEDERSEN J, OLSEN J, FRISCH M, SORENSEN H ET AL. Birth characteristics, sibling patterns, and acute leukemia risk in childhood: a population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst* 1997, 89:939–947
20. DRAPER GJ, SANDERS BM, LENNOX EL, BROWNBILL PA. Patterns of childhood cancer among siblings. *Br J Cancer* 1996, 74:152–158
21. BHATIA S, NEGLIA JP. Epidemiology of childhood acute myelogenous leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995, 17:94–100
22. SAVINO M, LANZANO L, STRIPPOLI P, RAMENGIHI U, ARSLANIAN A, BAGNARA GP ET AL. Mutations of the Fanconi anemia group A gene (FAA) in Italian patients. *Am J Hum Genet* 1997, 61:1246–1253
23. FOUCAULT F, VAURY C, BARAKAT A, THIBOUT D, PLANCHON P, JAULIN C ET AL. Characterization of a new BLM mutation associated with a topoisomerase II alpha defect in a patient with Bloom's syndrome. *Hum Mol Genet* 1997, 6:1427–1434
24. O'MARCAIGH AS, SHANNON KM. Role of the *NF1* gene in leukemogenesis and myeloid growth control. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997, 19:551–554
25. MATEU E, SANCHEZ F, NAJERA C, BENEYTO M, CASTELL V, HERNANDEZ M ET AL. Genetics in retinoblastoma: a study. *Cancer Genet Cytogenet* 1997, 95:40–50
26. TOREN A, RECHAVI G, RAMOT B. Pediatric cancer: Environmental and genetic aspects. *Pediatr Hematol Oncol* 1996, 13:319–331
27. ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ ΙΠ. Καρκινογένεση στην παιδική ηλικία. *Mat Med Gr* 1993, 21:63–66
28. STROUT MP, GALIGIOURI MA. Developments in cytogenetics and oncogenes in acute leukemia. *Curr Opin Oncol* 1997, 9:8–17
29. RUBNITZ JE, CRIST WM. Molecular genetics of childhood cancer: Implications for pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pediatrics* 1997, 100:101–108
30. NOBUKO H, GEWIRTZ AM. Oncogenes, protooncogenes, and tumor suppressor genes in acute myelogenous leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995, 17:101–112
31. MONICA KM, LEBRUN DP, DEDERA DA, BROWN R, CLEARY ML. Transformation properties of the E2a-Pbx1 chimeric oncoprotein: fusion with E2a is essential, but the Pbx1 homeodomain is dispensable. *Mol Cell Biol* 1994, 14:8304–8314
32. RUBNITZ JE, LOOK AT. Molecular genetics of childhood leukemias. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998, 16:1–11
33. AMARANTE-MENDES GP, NAEKYUNG KC, LIU L, HUANG Y, PERKINS CL, GREEN DR ET AL. Bcr-Abl exerts its antiapoptotic effect against diverse apoptotic stimuli through blockage of mitochondrial release of cytochrome C and activation of caspase-3. *Blood* 1998, 91:1700–1705
34. ELEFANTY AG, ROBB L, BEGLEY CG. Factors involved in leukemogenesis and haemopoiesis. *Baillieres Clin Haematol* 1997, 10:589–614
35. MASAUZI N, KASAL M, SUZUKI G, KOBAYASHI N, OHIZUMI H, OGASAWARA M ET AL. A translocation t(8;14) and *c-myc* gene rearrangement associated with the histological transformation of B-cell acute lymphocytic leukemia (FAB-L2) into Burkitt's type (FAB-L3) leukemia. *Leuk Lymphoma* 1997, 27:357–363

Corresponding author:

J.P. Panagiotou, 1 Gennadiou street, GR-184 52 Nikaea, Athens, Greece