

## Epidemiología de la leucemia linfoblástica aguda en pediatría: incidencia, mortalidad y asociaciones causales

---

Miguel Ángel Castro Jiménez<sup>1</sup>, Luis Carlos Orozco Vargas<sup>2</sup>, Ernesto Rueda Arenas<sup>3</sup>,  
Amaranto Suárez Mattos<sup>4</sup>

### RESUMEN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la enfermedad maligna más frecuente durante la niñez, sin embargo, su etiología no es clara, exceptuando algunos casos que se atribuyen a síndromes genéticos. Los resultados de los estudios que han explorado posibles asociaciones causales han sido inconsistentes. Sin embargo, estos hallazgos muestran que las exposiciones maternas y paternas ocurridas antes de la concepción o durante la etapa prenatal de sus hijos pueden desempeñar un papel determinante en su riesgo de enfermar de LLA después del nacimiento. Este es un artículo de revisión cuyos objetivos son: *a.* describir la incidencia y la mortalidad por leucemia en los menores de 15 años y; *b.* realizar un resumen de estudios dirigidos a determinar los factores asociados con la LLA durante la niñez. *Salud UIS* 2007; 39: 116-123.

**Palabras Clave:** *leucemia linfocítica aguda, epidemiología, factores de riesgo, literatura de revisión, pediatría*

### ABSTRACT

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common malignancy in children under 15 years of age; however, its etiology is unclear, except for a few cases due to genetic syndromes. The results of the epidemiologic studies exploring a possible causal association are not consistent. However, these results shows that parental exposures prior or during the index pregnancy can play an important role in the risk of ALL in their offspring. The objectives of this review paper are: *a.* to describe incidence and mortality due to pediatric leukemia y; *b.* to review the epidemiologic studies directed to determine associated factors with the risk of childhood ALL. *Salud UIS* 2007; 39: 116-123.

**Keywords:** *acute lymphocytic leukemia, epidemiology, risk factors, review literature, pediatrics.*

- 
- 1 MD Magíster en Epidemiología. Departamento de Salud Pública. Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander. Centro de Investigaciones Epidemiológicas UIS. Bucaramanga, Colombia
  - 2 MD Magíster en Epidemiología. Profesor de Escuela de Enfermería. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia
  - 3 Profesor de Oncología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.
  - 4 Departamento de Oncología Pediátrica. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia

**Correspondencia:** Dr. Miguel Ángel Castro Jiménez. Centro de Investigaciones Epidemiológicas. Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander. Carrera 32 No. 29-31. Telefax: 57 (7) 6345781. Móvil: (313) 439 59 47. Bucaramanga, Colombia. E-mail: mcastro2505@ yahoo.es

**Recibido:** Junio 17 de 2005 - **Aceptado:** Mayo 2 de 2007

## INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad maligna caracterizada por la proliferación clonal anormal de las células progenitoras linfoides, lo que conlleva a falla en la función medular<sup>1,2</sup> e infiltración local y a distancia de sangre periférica, meninges, hígado, riñones, bazo, testículos y ganglios, entre otros sitios.<sup>3</sup> Aunque la supervivencia de los pacientes con LLA ha mejorado notablemente en los países desarrollados<sup>4</sup>, la mortalidad sigue siendo alta en los que están en desarrollo<sup>5</sup>. Es posible que esta situación desfavorable sea consecuencia, al menos en parte, de las dificultades para acceder oportunamente a los tratamientos, y por tanto, la investigación y el descubrimiento de sus causas se convierten en factores fundamentales para el control de la enfermedad.

Este es un artículo de revisión cuyos objetivos son:

1) describir la incidencia y la mortalidad por leucemia en menores de 15 años.

2) realizar un resumen de los estudios dirigidos a determinar los factores que alteran el riesgo de la LLA que se diagnostica durante la niñez.

## 1. INCIDENCIA Y MORTALIDAD EN LOS MENORES DE 15 AÑOS

Las leucemias son las enfermedades malignas más frecuentes durante la edad pediátrica. Las tasas anuales de incidencia en niñas y niños colombianos son de 56 y 60 casos nuevos por 1.000.000, respectivamente<sup>5</sup>, por lo cual este país es parte del grupo de mayor incidencia junto a los países desarrollados, aunque, contrario a éstos, también es parte del grupo de mayor mortalidad. En el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia se encontró que la LLA fue el diagnóstico institucional (84,5 % de las leucemias y 27,7 % del total de enfermedades malignas)<sup>6</sup> y la causa de muerte (58,8 % de las leucemias y 27,0 % del total de causas básicas de defunción)<sup>7</sup> más frecuente entre pacientes pediátricos durante el 2002. En Estados Unidos, la LLA tuvo un incremento anual del 0,9% entre 1977 y 1995 y fue responsable del 75% de todos los casos incidentes de leucemia.<sup>8</sup> Sin embargo, aunque la tendencia al incremento de esta enfermedad también fue observada en otros países<sup>9,10</sup> no es consistente con lo informado en Inglaterra<sup>11</sup> y en los países nórdicos<sup>12</sup> en donde existen registros con gran experiencia. En la tabla 1 se muestran las tasas de incidencia y mortalidad por leucemia observadas en los menores de 15 años de diferentes países y se realiza una comparación usando las tasas colombianas como base de comparación.

**Tabla 1.** Incidencia y mortalidad por leucemia en los menores de 15 años según sexo y país y sus razones de tasas.<sup>1,2</sup> (Tasas por 100.000).

País	Niños				Niñas			
	TIE	RTI	TME	RTM	TIE	RTI	TME	RTM
Burkina Faso	0,6	0,10	0,5	0,11	1,0	0,17	0,8	0,19
Japón	4,0	0,66	1,2	0,26	3,1	0,55	0,8	0,19
Cuba	3,5	0,58	2,6	0,57	3,4	0,60	1,5	0,35
Haití	3,8	0,63	2,9	0,64	3,6	1,64	2,7	0,64
Colombia	6,0	1,00	4,5	1,00	5,6	1,00	4,2	1,00
Ecuador	6,1	1,01	3,2	0,71	5,0	0,89	2,8	0,66
EU	4,7	0,78	0,9	0,20	3,9	0,69	0,7	0,16
Francia	3,8	0,63	0,9	0,20	3,9	0,69	0,8	0,19
Australia	4,9	0,81	1,2	0,26	4,5	0,80	1,0	0,23
Costa Rica	4,8	0,80	2,6	0,57	5,3	0,94	2,0	0,47

1. Los datos de tasas fueron tomados de la referencia 5; 2. Las razones de tasas fueron calculadas usando los datos colombianos como base de comparación y se interpretan así: la tasa de incidencia de leucemia en los niños cubanos es 0,58 veces la de los colombianos (es decir, 42% menor). Abreviaturas: TIE: tasa de incidencia específica en menores de 15 años, RTI: razón de tasas de incidencia, TME: tasa de mortalidad específica en menores de 15 años, RTM: razón de tasas de mortalidad. EU: Estados Unidos de América

## 2. FACTORES QUE ALTERAN EL RIESGO DE ADQUIRIR LLA DURANTE LA NIÑEZ

Las causas de la mayor parte de las leucemias pediátricas son desconocidas<sup>13,14</sup>, sin embargo, se han postulado tres posibles explicaciones al aumento en la incidencia ocurrida en algunos países: *a.* es un hallazgo artificial debido a que existen mejores herramientas diagnósticas y procedimientos de registro; *b.* es un hallazgo real secundario a una gama más amplia de exposiciones ambientales como productos químicos y campos electromagnéticos de muy baja frecuencia y; *c.* es real y secundario a cambios en factores endógenos como el mayor peso al nacer y el desarrollo más tardío de la inmunidad adquirida.<sup>15</sup>

El inicio de algunas leucemias a muy temprana edad condujo a formular la hipótesis de su origen *in útero* debido a mutaciones que ocurren luego del contacto materno o paterno a determinadas exposiciones que afectan al feto en gestación e, incluso, se ha evaluado el efecto de estos factores sobre las células germinales progenitoras desde antes de la concepción de los individuos.<sup>16,17</sup> Algunas de las hipótesis causales evaluadas para explicar la LLA pediátrica, aunque pueden ser inconsistentes e inespecíficas, es decir, generan resultados contradictorios y pueden ser compartidas con otras enfermedades malignas, son:

### 2.1 Los síndromes genéticos

Las enfermedades genéticas asociadas con inestabilidad cromosómica como el síndrome de Bloom, la anemia de Fanconi y la ataxia-telangiectasia se asocian con un mayor riesgo de leucemia.<sup>18</sup> Los individuos con síndrome de Down tienen al menos 10 veces mayor riesgo de padecer esta enfermedad y este exceso se atribuye a la presencia del cromosoma 21 adicional.<sup>15</sup>

*Cnatingius*<sup>19</sup> encontró un mayor riesgo de LLA en los menores con síndrome de Down (Odds ratio (OR)= 23,4; intervalo de confianza al 95 % (IC95%): 4,9-113,3) luego de ajustar por asfixia posparto, peso al nacer y uso de oxígeno suplementario. Este estudio no recolectó, aparte de algunas características sociodemográficas y clínicas, información de variables que son importantes en el riesgo de LLA y que tienen una posible mayor frecuencia de exposición (por ejemplo, las exposiciones laborales paternas y maternas). *Hasle*<sup>20</sup> estudió una cohorte de individuos con síndrome de Down basada en información de los registros daneses de población, citogenética y cáncer. Los casos nuevos de leucemia y de otros cánceres

de personas con trisomía 21 (CO; casos observados) fueron comparados con los calculados para la población general (CE; casos esperados); se obtuvieron razones de incidencia estandarizadas (RIE) por edad y sexo que mostraron mayor incidencia de LLA en los pacientes con síndrome de Down (CO=20, CE=0,82, RIE= 24,3; IC95%: 14,9-37,6); siendo el riesgo más evidente entre los cero y cuatro años (CO=15, CE=0,34, RIE= 40,7; IC95%: 22,7-67,0) que entre los 5 y 29 años (CO=5, CE=0,41, RIE= 12,4; IC95%: 3,99-28,9) y, aunque sólo se informó para leucemias agrupadas, un riesgo elevado en individuos con la trisomía también fue observado al evaluar por sexo.

### 2.2 Las alteraciones cromosómicas

La anomalía cromosómica más frecuente en los pacientes con cáncer pediátrico es la translocación *t(12;21)* que se encuentra en el 25% de los menores con LLA común; esta alteración prenatal es el resultado de una fusión del gen TEL (del cromosoma 12) con el AML1 (del cromosoma 21) y se asocia con un pronóstico favorable.<sup>21</sup> Por otro lado, en más del 70% de las leucemias diagnosticadas antes del primer año de vida se observan translocaciones que afectan al gen *MLL* (del inglés, *mixed lineage leukemia*).<sup>22</sup> El hallazgo de rearrreglos *MLL* idénticos en gemelos monocigóticos sugirió: *a.* que estas translocaciones son eventos adquiridos *in útero* (no hereditarios) y *b.* que hay presencia de metástasis transplacentaria de células afectadas con la translocación.

Los estudios realizados en murinos que desarrollan leucemia relacionada con *MLL* muestran que existe un periodo de latencia variable para manifestar la enfermedad lo que sugiere que se necesitan cambios genéticos adicionales para su desarrollo.<sup>23</sup> No obstante, la concordancia de leucemia cercana al 100% entre gemelos menores de un año también indica que estas translocaciones pueden ser suficientes para el desarrollo de la LLA.<sup>24</sup> Los rearrreglos *MLL* también son frecuentes en los pacientes de mayor edad que desarrollan leucemia secundaria a la quimioterapia que inhibe la acción de la topo-isomerasa II; este hallazgo sugirió que la leucemia asociada a *MLL* en menores de un año podría ser secundaria a la exposición a compuestos con este efecto durante la etapa prenatal. *Alexander*<sup>25</sup> estudió esta hipótesis pero las bajas prevalencias de exposición materna a estos compuestos no permitieron confirmarla.

### 2.3 Las radiaciones ionizantes

En 1990, *Gardner*<sup>26</sup> informó que en los hijos de los empleados de la planta nuclear *Sellafield* (Reino Unido) existía un mayor riesgo de leucemia y linfoma asociado a

la irradiación preconcepcional de las células germinales paternas. Este fue un estudio de casos y controles emparejados realizado en personas menores de 25 años que utilizó dos tipos de controles no excluyentes, el de *área* seleccionado según el orden de ingreso al registro de nacimiento y el *local*, según la residencia de la madre caso durante el nacimiento de su hijo enfermo<sup>27</sup>. Después de comparar los casos con sus controles de área se encontraron riesgos elevados en los menores cuyos padres: *a.* habían trabajado en la planta nuclear durante la concepción (OR= 2,79; IC95%= 1,04-7,52); *b.* habían acumulado una dosis total de 100 o más *mSv* antes de la concepción (OR= 6,24; IC95%= 1,51-25,76) y *c.* habían tenido una dosis de 10 o más *mSv* durante los seis meses anteriores a la concepción (OR= 7,17; IC95%= 1,69-30,44). Estos riesgos elevados de los casos también se encontraron cuando se realizó comparación con los controles locales. Este trabajo dio origen a la *hipótesis de Gardner* que asocia a la irradiación de las células germinales paternas con un mayor riesgo de leucemia y linfoma en la descendencia. No obstante, otros estudios controvierten estos hallazgos<sup>28-31</sup> y sugieren explicaciones alternas a la aparición de estos casos, incluyendo la posible etiología infecciosa de la enfermedad y la presencia de agentes laborales diferentes a las radiaciones.

*Meinert*<sup>32</sup> informó un mayor riesgo de linfoma (OR= 3,8; IC95%: 1,5-9,7), aunque no de leucemia (OR= 1,5; IC95%: 0,8-2,7), en hijos de mujeres expuestas laboralmente a rayos X durante el embarazo.

## 2.4 Los campos eléctricos y magnéticos

Aunque existe algún acuerdo en cuanto a la poca evidencia que existe para vincular tanto a los campos eléctricos de baja frecuencia como a los campos magnéticos con tumores cerebrales en niños y adultos y con las leucemias en adultos, es menos claro el papel que juegan estas exposiciones en la aparición de las leucemias durante la edad pediátrica.<sup>15</sup> En 1999, *Angelillo*<sup>33</sup> publicó los resultados de un metanálisis que exploró la asociación entre campos electromagnéticos y leucemia pediátrica. Esta exposición fue agrupada en las siguientes categorías debido a las diferencias en su medición: *a.* códigos de configuración del cableado (configuración de corriente baja vs. alta; OR= 1,4; IC95%:1,0-2,0); *b.* distancia al equipo de distribución de energía (menor vs. igual o mayor a 50 metros; OR= 1,2; IC95%:0,7-2,1); *c.* mediciones puntuales de campos magnéticos (menor vs. igual o mayor a 0,2 microteslas (*mT*); OR= 1,1; IC95%:0,6 -1,7); *d.* medición durante 24 horas de campos magnéticos (menor vs. igual o mayor a 0,2 *mT*; OR= 1,5; IC95%:1,1-2,2) y; *e.* campos magnéticos (menor vs. igual o mayor a 0,2

*mT*; OR= 1,5; IC95%:0,7-3,3); siendo los hallazgos de los literales *a* y *d* evidencia de esta asociación.

*Lineet*<sup>34</sup> no encontró asociación entre esta enfermedad y el nivel de los campos magnéticos residenciales (menor a 0,065 vs. igual o mayor a 0,2 *mT*; OR= 1,5; IC95%:0,9-2,5), pero *Infante-Rivard*<sup>35</sup> informó de un mayor riesgo de LLA en descendientes de mujeres que estuvieron laboralmente expuestas a valores elevados de flujo magnético durante el embarazo (igual o mayor a 0,4 *mT*; OR= 2,5; IC95%: 1,3-5,0). Finalmente, *Greenland*<sup>36</sup> concluyó que la fracción de leucemia pediátrica atribuible a los campos magnéticos es del 3%.

## 2.5 Las infecciones

Dos hipótesis apoyan el papel etiológico de las infecciones en las leucemias pediátricas, incluyendo la LLA: *a.* la **mezcla de poblaciones** (del inglés, *population mixing*) de *Kinlen*<sup>37,38</sup> que establece que la leucemia es la respuesta anormal a una infección común, aunque desconocida, que se expande a manera de epidemia localizada cuando hay migración de personas de las zonas urbanas hacia las rurales, esta hipótesis es apoyada por el estudio de *Koushik*<sup>39</sup> y; *b.* la **infección retardada** (del inglés, *delayed infection*) de *Greaves*<sup>40</sup> que sugiere que la LLA pediátrica es causada por la falta de exposición a las infecciones comunes durante la infancia, lo que conduce a una falla en el sistema inmune y a una posterior respuesta anormal a las infecciones bacterianas o virales comunes pero adquiridas tardíamente; esta hipótesis es consistente con lo encontrado por *Chan*<sup>41</sup>. Por otro lado, *Petridou*<sup>42</sup> encontró un menor riesgo de leucemia en menores con seropositividad a los virus *Epstein Barr* (OR= 0,4; IC95%: 0,2-0,8), herpes virus 6 (OR= 0,5; IC95%: 0,3-0,9) y *Mycoplasma* (OR= 0,4; IC95%: 0,1-1,2), mientras que el riesgo era mayor en los seropositivos a los virus *parainfluenza* (OR= 1,9; IC95%: 1,1-3,2).

## 2.6 El consumo de productos derivados del tabaco

El tabaquismo durante el embarazo produce estrés fetal crónico e hipóxico como respuesta a la reducción en la difusión de oxígeno a través de la placenta; esta exposición prenatal también se asocia con reducción de movimientos respiratorios, bajo peso al nacer y, aunque con resultados inconsistentes, cáncer en la niñez.<sup>43</sup> *Zenzes*<sup>44</sup> detectó aductos de DNA- *benzo(a) pireno* en embriones de parejas fumadoras y sugirió que la transmisión del DNA alterado se realiza, principalmente, a través de las células germinales paternas. Por su parte, *Ji*<sup>45</sup> encontró que, al comparar con hijos de padres no fumadores, los de aquellos que fumaban más de cinco paquetes-año tenían un mayor

riesgo de LLA (OR= 3,8; IC95%: 1,3-12,3), linfoma (OR= 4,5; IC95%: 1,2-16,8), tumores cerebrales (OR= 2,7; IC95%: 0,8-9,9) y de todos los cánceres combinados (OR= 1,7; IC95%: 1,2-2,5).

En un metanálisis<sup>46</sup> se encontró un riesgo de cáncer escasamente elevado (*agrupados*) en hijos de las mujeres que fumaron durante el embarazo (OR= 1,1; IC95%: 1,0-1,2), pero este riesgo no se observó cuando se analizaron enfermedades específicas, mientras que el tabaquismo paterno aumentó el riesgo de tumores de sistema nervioso central (OR= 1,2; IC95%: 1,1-1,4) y de linfoma (OR= 2,0; IC95%: 1,0-3,9) pero no de leucemia (OR= 1,1; IC95%: 0,9-1,4).

### 2.7 Las características prenatales, perinatales y el antecedente de lactancia materna en el menor

*Mogren*<sup>47</sup> encontró un mayor riesgo de LLA en los menores con las siguientes características: *a.* sus madres tenían 35 o más años durante el parto (RIE: 2,0; IC95%: 1,1-3,2); *b.* tuvieron un peso al nacer de 4500 o más gramos (RIE: 4,2; IC95%: 1,5-9,3) y; *c.* tenían síndrome de Down (RIE: 50,0; IC95%: 13,4-99,9). En otro estudio, *Murray*<sup>48</sup> encontró un mayor riesgo de LLA si: *a.* los padres tenían 35 o más años (RR: 1,4; IC95%: 0,9-2,3) y *b.* el peso al nacer había sido 3500 gramos o más (RR: 1,6; IC95%: 1,1-2,3), sin embargo, no existió asociación con la edad materna (RR: 1,0; IC95%: 0,6-1,7). El metanálisis de *Hjalgrim*<sup>49</sup> indica que el peso mayor de 4000 gramos al nacer aumenta el riesgo de LLA en la niñez (OR= 1,2; IC95%: 1,1-1,3) y que existe un posible gradiente dosis-respuesta (OR= 1,2; IC95%: 0,8-2,6 por cada 1000 gramos de peso al nacer).

*Thompson*<sup>50</sup> observó un menor riesgo de LLA en los hijos de mujeres que consumieron ácido fólico durante el embarazo (OR= 0,4; IC95%: 0,2-0,7) y, aunque el intervalo de confianza cruzaba el nulo, un efecto protector también fue aparente cuando analizó el consumo de hierro (OR= 0,7; IC95%: 0,3-1,5). Esta disminución en el riesgo de LLA debida al consumo prenatal de vitaminas y de hierro es consistente con lo informado por *Wen*.<sup>51</sup>

La asociación entre lactancia materna y LLA ha sido evaluada como hipótesis de estudio en varias investigaciones. *Shu*<sup>52</sup> informó que el antecedente de lactancia estaba asociado con un menor riesgo de LLA (OR= 0,8; IC95%: 0,6-0,9). *Infante-Rivard*<sup>53</sup> también encontró un menor riesgo de LLA en quienes recibieron lactancia materna (OR= 0,6; IC95%: 0,4-0,9). En otro estudio<sup>54</sup> se observó que el efecto protector debido a la lactancia era más evidente entre los 6 y 11 meses (OR=

0,5; IC95%: 0,2-1,1). Un metanálisis<sup>55</sup> que evaluaba el efecto de la lactancia concluyó que existía un menor riesgo de LLA en los menores que habían sido lactados (1-6 meses: OR= 0,88; IC95%: 0,80-0,97 y más de 6 meses: OR= 0,76; IC95%: 0,68-0,84) que en los que no, aunque, en un estudio más reciente, la misma autora informa no haber encontrado evidencia de este efecto.<sup>56</sup>

## CONCLUSIONES

La LLA es la enfermedad maligna más frecuente durante la niñez, sin embargo, sus causas son poco conocidas. Los estudios dirigidos a establecer los determinantes de esta enfermedad evidencian los siguientes aspectos: *a.* que algunas exposiciones, incluyendo conocidos carcinógenos, pueden producir alteraciones en las células germinales maternas y paternas o directamente en el feto aumentando el riesgo de padecer LLA durante la niñez; *b.* que existen inconsistencias en los resultados debidas, en parte, a que tienen abordajes metodológicos, e incluso deficiencias, que los hacen no comparables y, por tanto, la ausencia de consistencia en las asociaciones no deberían descartar su importancia; *c.* que la historia natural de algunas enfermedades y exposiciones puede extenderse hasta antes del nacimiento del individuo y; *d.* que a pesar de estas limitaciones, algunos de los factores que han sido asociados con LLA son modificables y podrían ser parte de un primer enfoque hacia su prevención.

## AGRADECIMIENTOS

Este artículo se basa en la revisión de literatura para la realización del estudio titulado “*Exposiciones preconcepcionales y prenatales de los padres ¿Están asociados con leucemia linfoblástica aguda en los menores de 15 años?*” cofinanciado por: *Instituto Colombiano para el Desarrollo de la Ciencia y la Tecnología – COLCIENCIAS* – (Contrato No: 106-2003, código: 11020412927); *Instituto Nacional de Cancerología con fondos del Comité Carrera Terry Fox Colombia* (Contrato No. 04-02-2004) y; *Universidad Industrial de Santander*. Este estudio fue propuesto por uno de los autores (Dr. Castro) como tesis de grado de la Maestría en Epidemiología de la Universidad Industrial de Santander.

## REFERENCIAS

1. Liesner RJ, Goldstone AH. The acute leukaemias. *BMJ* 1997; 314: 733-736.

2. Pui CH. Childhood Leukemias. *N Engl J Med* 1995; 332: 1618-1630.
3. Pui CH. Leucemias Infantiles. En: Murphy GP, Lawrence W, Lenhard RE, eds. *Oncología Clínica*. Segunda edición. Washington, DC: OPS, 1996: 695-711 (Publicación Científica No.559).
4. Bhojwani D, Min DJ, Raetz E, Carroll WL. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: I. New approaches to risk-adapted therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Hematology* 2003; 102-108.
5. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *Globocan 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*. IARC Cancer Base No. 5, Version 2.0. Lyon: IARC Press, 2004.
6. Pardo C, Murillo R, Piñeros M, Castro MA. Casos nuevos de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia, 2002. *Revista Colombiana de Cancerología* 2003; 7(3): 4-19.
7. Castro MA, Piñeros M, Martínez T. Mortalidad en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia, 2002. *Revista Colombiana de Cancerología* 2003; 7(3): 20-31.
8. Smith MA, Ries LA, Gurney JG, Ross JA. Leukemia. In: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR, eds. *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program, 1999 (cited 2006 Apr 20). NIH Pub.No. 99-4649: 17-34. Available from: <http://www-seer.ims.nci.nih.gov>.
9. Dockerty JD, Cox B, Cockburn MG. Childhood leukemias in New Zealand: time trends and ethnic differences. *Br J Cancer* 1996; 73: 1141-1147.
10. Magnani C, Dalmaso P, Pastore G, Terracini B, Martuzzi M, Mosso ML, et al. Increasing incidence of childhood leukemia in Northwest Italy, 1975-98. *Int J Cancer* 2003; 105:552-557.
11. McNally RJ, Roman E, Cartwright RA. Leukemias and lymphomas: time trends in the UK, 1984 -93. *Cancer Causes Control* 1999; 10: 35-42.
12. Hjalgrim LL, Rostgaard K, Schmiegelow K, Söderhäll S, Kolmannskog S, Vettenranta K, et al. Age- and sex-specific incidence of childhood leukemia by immunophenotype in the Nordic countries. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1539-1544.
13. Greaves MF. Aetiology of acute leukaemia. *Lancet* 1997; 349: 344-349.
14. Rubnitz JE, Pui CH. Childhood acute lymphoblastic leukemia. *The Oncologist* 1997; 2:374-380.
15. Petridou E, Trichopoulos D. Leukemias. In: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D, eds. *Textbook of Cancer Epidemiology*. Oxford: Oxford University Press, 2002: 556-558.
16. MacMahon B, Levy MA. Prenatal origin of childhood leukemia. *N Engl J Med* 1964; 270: 1082-1085.
17. Ross JA, Swensen SA. Prenatal epidemiology of pediatric tumors. *Current Oncol Rep* 2000; 2:234-240.
18. Rubnitz JE, Crist WM. Molecular genetics of childhood cancer: implications for pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pediatrics* 1997; 100: 101-108.
19. Cnattingius S, Zack MM, Ekblom A, Gunnarskog J, Kreuger A, Linet M, et al. Prenatal and neonatal risk factors for childhood lymphatic leukemia. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 908-914.
20. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risk of leukaemia and solid tumors in individuals with Down's Syndrome. *Lancet* 2000; 355: 165-169.
21. Greaves MF. Childhood leukemia. *BMJ* 2002; 324:283-287.
22. Gill Super HJ, Rothberg PG, Kobayashi H, Freeman AI, Díaz MO, Rowley JD. Clonal, nonconstitutional rearrangements of the MLL gene in infant twins with acute lymphoblastic leukemia: *in utero* chromosome rearrangement of 11q23. *Blood* 1994; 83: 641-644.
23. Felix CA. Recent advances in genetics and therapy of infant Leukemias. In: Gilliland G, Jordan CT, Felix CA: *The Molecular Basis of Leukemia*. *Hematology* 2004 (Education Program of the American Society of Hematology): 89-97.
24. Greaves MF, Maia AT, Wiemels JL, Ford AM. Leukemia in twins: lessons in natural history. *Blood* 2003; 102: 2321-2333.

25. Alexander FE, Patheal SL, Biondi A, Brandalise S, Cabrera ME, Chan LC, et al. Transplacental chemical exposure and risk of infant leukemia with MLL gene fusion. *Cancer Res* 2001; 61: 2542-2546.
26. Gardner MJ, Snee MP, Hall AJ, Powell CA, Downes S, Terrell JD. Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *BMJ* 1990; 300: 423-429.
27. Gardner MJ, Hall AJ, Snee MP, Downes S, Powell CA, Terrell JD. Methods and basic data of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *BMJ* 1990; 300: 429-434.
28. McKinney PA, Fear NT, Stockton D, on behalf of the UK Childhood Cancer Study Investigators. Parental occupation at periconception: findings from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Occup Environ Med* 2003; 60: 901 - 909.
29. Roman E, Doyle P, Maconochie N, Davies G, Smith PG, Beral V. Cancer in children of nuclear industry employees: Report on children aged under 25 years from Nuclear Industry Family Study. *BMJ* 1999; 318: 1443-1450.
30. 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. *BMJ* 1997; 315: 1181-1188.
31. McLaughlin JR, King WD, Anderson TW, Clarke EA, Ashmore JP. Paternal irradiation exposure and leukaemia in offspring: The Ontario Case-Control Study. *BMJ* 1993; 307: 959-966.
32. Meinert R, Kaletsch U, Kaatsch P, Schuz J, Michaelis J. Associations between childhood cancer and ionizing radiation: results of a population-based case-control study in Germany. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 1999; 8: 793-799.
33. Angelillo IF, Villari P. Residential exposure to electromagnetic fields and childhood leukaemia. A meta-analysis. *Bull World Health Org* 1999; 77 (11): 906-914.
34. Linet MS, Hatch E, Kleinerman RA, Robison L, Kaune WT, Friedman DR, et al. Residential exposure to magnetic fields and acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 1997; 337(1): 1-7.
35. Infante-Rivard C, Deadman JE. Maternal occupational exposure to extremely low frequency magnetic fields during pregnancy and childhood leukemia. *Epidemiology* 2003; 14 (4): 437-441.
36. Greenland S, Sheppard AR, Kaune WT, Poole C, Kelsh MA. A pooled analysis of magnetic fields, wire codes, and childhood leukemia. *Epidemiology* 2000; 11 (6): 624-634.
37. Kinlen LJ. Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia. *Br J Cancer* 1995; 71: 1-5.
38. Kinlen LJ. Childhood leukemia and population mixing. *Pediatrics* 2004; 114: 330-331 (letter).
39. Koushik A, King WD, McLaughlin JR. An ecologic study of childhood leukemia and population mixing in Ontario, Canada. *Cancer Causes Control* 2001; 12: 483-490.
40. Greaves MF. Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1988; 2: 120-125.
41. Chan LC, Lam TH, Li CK, Lau YL, Li CK, Yuen HL, et al. Is the timing of exposure to infection a major determinant of acute lymphoblastic leukemia in Hong Kong?. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2002; 16: 154-165.
42. Petridou E, Dalamaga M, Mentis A, Skalkidou A, Moustaki M, Karphatios T, et al. Evidence on the infectious etiology of childhood leukemia: the role of low herd immunity. *Cancer Causes Control* 2001; 12: 645-652.
43. Hofhuis W, Jongste JC, Merkus PJFM. Adverse health effects of prenatal and tobacco smoke exposure on children. *Arch Dis Child* 2003; 88: 1086-1090.
44. Zenzes MT, Puy LA, Bielecki R, Reed TE. Detection of benzo (a) pyrene diol epoxide-DNA adducts in embryos from smoking couples: evidence for transmission by spermatozoa. *Mol Hum Reprod* 1999; 5 (2): 125-131.
45. Ji BT, Shu XO, Linet MS, Zheng W, Wacholder S, Gao YT, et al. Paternal cigarette smoking and the risk

- of childhood cancer among offspring of nonsmoking mothers. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89 (3): 238-244.
46. Boffetta P, Trédaniel J, Greco A. Risk of childhood cancer and adult lung cancer after childhood exposure to passive smoke: a meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2000; 108(1): 73-82.
  47. Mogren I, Damber L, Tavelin B, Hogberg U. Characteristics of pregnancy and birth and malignancy in the offspring. *Cancer Causes Control* 1999; 10: 85-94.
  48. Murray L, McCarron P, Bailie K, Middleton R, Davey-Smith G, Dempsey S, et al. Association of early life factors and acute lymphoblastic leukaemia in childhood: historical cohort study. *Br J Cancer* 2002; 86: 356-361.
  49. Hjalgrim LL, Westergaard T, Rostgaard K, Schmiegelow K, Melbye M, Hjalgrim H, et al. Birth weight as a risk factor for childhood leukemia: a meta-analysis of 18 epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 2003; 158:724-735.
  50. Thompson JR, Fitz-Gerald P, Willoughby MLN, Armstrong BK. Maternal folate supplementation in pregnancy and protection against acute lymphoblastic leukemia in childhood: a case- control study. *Lancet* 2001; 358: 1935-1940.
  51. Wen W, Shu XO, Potter JD, Severson RK, Buckley JD, Reaman GH, et al. Parental Medication Use and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* 2002; 95(8): 1786-1794.
  52. Shu XO, Linet MS, Steinbuch M, Wen WQ, Buckley JD, Neglia JP, et al. Breast-feeding and risk of childhood acute leukemia. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1765-1772.
  53. Infante-Rivard C, Portier I, Olson E. Markers of infection, breast-feeding and childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 2000; 83(11): 1559-1564.
  54. Perrillat F, Clavel J, Jaussent I, Baruchel A, Leverger G, Nelken B, et al. Breast-feeding, fetal loss and childhood acute leukemia. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 235-237.
  55. Kwan ML, Buffler PA, Abrams B, Kiley VA. Breastfeeding and the risk of childhood leukemia: a meta-analysis. *Public Health Reports* 2004; 119: 521-535.
  56. Kwan ML, Buffler PA, Wiemels JL, Metayer C, Selvin S, Ducore JM, et al. Breastfeeding patterns and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 2005; 93: 379-384.