

Características demográficas y exposiciones ambientales previas al diagnóstico de leucemia linfocítica aguda en pacientes pediátricos

Demographic Characteristics and Environmental Exposure Previous to Acute Lymphoid Leukemia Diagnosis in Pediatric Patients

Características demográficas e exposições ambientais anteriores ao diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda em pacientes pediátricos

Miguel Ángel Castro-Jiménez, MSc. *

Adriana Valdelamar-Jiménez, Od. **

Resumen

Introducción: La leucemia linfocítica aguda (LLA) es la enfermedad maligna más frecuente durante la niñez. Aunque sus causas no son claras, algunos factores demográficos y ambientales podrían estar jugando algún papel en su origen. **Objetivo:** Identificar los factores demográficos y ambientales a los que estaban expuestos pacientes con LLA pediátrica antes de su diagnóstico. **Metodología:** Estudio descriptivo basado en el grupo de casos de un estudio de casos y controles dirigido a determinar los factores de riesgo para LLA. Los casos fueron pacientes menores de 15 años diagnosticados con LLA entre enero de 2000 y marzo de 2005 que consultaron a instituciones de Bucaramanga y Bogotá (Colombia). La información detallada de exposiciones demográficas y ambientales de las viviendas fue recolectada por encuestadores entrenados usando entrevistas estructuradas. Ambos progenitores fueron entrevistados. Los valores p de 0.05 o menores fueron significativos. **Resultados:** En este análisis 99 casos fueron incluidos. La edad media al diagnóstico fue de 6.6 años para niños y 5.7 para niñas. La edad mediana materna fue de 26 años y la paterna de 30. El 67.7% de los pacientes vivían en nivel socioeconómico bajo antes de diagnóstico. Los químicos usados o almacenados más frecuentemente en la vivienda de estos pacientes fueron: petróleo, gasolina,

queroseno y diluyente (n=19, 19.2%) e insecticidas (n=18; 18.2%). **Conclusiones:** Este estudio mostró que los pacientes pudieron estar en contacto cercano con exposiciones potencialmente carcinogénicas previa al diagnóstico. [Miguel Ángel Castro-Jiménez MA, Valdelamar-Jiménez A. Características demográficas y exposiciones ambientales previas al diagnóstico de leucemia linfocítica aguda en pacientes pediátricos. MedUNAB 2015; 18 (1): 66-70].

Palabras clave: Estudios de casos; Leucemia; Ambiente; niño; Colombia.

Abstract

Introduction: Acute lymphoblastic leukemia is the most common pediatric malignant disease. Its causes are mostly unknown but some demographic and environmental factors might be playing a role in its beginning. **Objective:** To identify the demographic and environmental characteristics which pediatric patients were exposed prior to diagnosis of acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methodology:** We conducted a descriptive analysis based on the cases of a case-control study aimed to determine risk factors for ALL. Patients younger than 15 years, diagnosed between

* Médico Cirujano, Magíster en Epidemiología. Grupo Colombiano de Estudios Alfa en Epidemiología, Salud Poblacional, Estadística Aplicada y Ciencias Aliadas. Magna Science Corporation. Bogotá, Colombia. Grupo de Investigación Epidemiológica del Cáncer. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

** Odontóloga. Grupo Colombiano de Estudios Alfa en Epidemiología, Salud Poblacional, Estadística Aplicada y Ciencias Aliadas. Magna Science Corporation. Bogotá, Colombia. Grupo de Investigación Clínica. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Miguel Ángel Castro-Jiménez, Médico Cirujano, Magíster en Epidemiología. Dirección postal: Carrera 52 No. 145B-34 B. Sta. Helena de Baviera, Bogotá, Colombia. Dirección electrónica: mcastro2505@yahoo.es

January 2000 and March 2005 that consulted some institutions located in Bucaramanga and Bogotá, Colombia. Trained interviewers collected detailed information on demographic and environmental exposures. Both parents were interviewed. A p -value equal or less than 0.05 was considered significant. **Results:** We included 99 cases in this specific analysis. The mean age at diagnosis was 6.6 years for boys and 5.7 for girls. Maternal and paternal mean ages were 26 and 30 years respectively. 67.7% of patients lived in low socioeconomic status before diagnosis. The chemicals most frequently used or stored at home of these patients were oil, gasoline, kerosene, paint thinner, ($n = 19$, 19.2%) and insecticides ($n = 18$, 18.2%). **Conclusions:** This study showed that these patients could be exposed to potentially carcinogenic agents before diagnosis. [Miguel Angel Castro-Jiménez MA, Valdelamar-Jiménez A. Demographic Characteristics and Environmental Exposure Previous to Acute Lymphoid Leukemia Diagnosis in Pediatric Patients. MedUNAB 2015; 18 (1): 66-70].

Keywords: Case Reports; Leukemia; Environment; Child; Colombia.

Resumo

Introdução: A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é a neoplasia maligna mais comum na infância. Embora as suas causas não sejam claras, certos fatores demográficos e ambientais poderiam desempenhar um papel na sua origem. **Objetivo:** Identificar os fatores demográficos e

ambientais aos que foram expostos os pacientes pediátricos com LLA, antes do seu diagnóstico. **Metodologia:** O estudo é descritivo e tem como base, o grupo de casos de um estudo de casos e controles que teve como objetivo identificar os fatores de risco para a LLA. Os casos estudados foram pacientes com idade inferior a 15 anos diagnosticados com LLA entre janeiro de 2000 e março de 2005 que consultaram instituições em Bucaramanga e Bogotá (Colômbia). A informação detalhada sobre as exposições demográficas e ambientais das casas foram coletadas por entrevistadores treinados, utilizando entrevistas estruturadas. Ambos os pais foram entrevistados. Os valores p de 0,05 ou menos foram significativos. **Resultados:** Nesta análise, foram incluídos 99 casos. O promedio da idade para o diagnóstico foi de 6,6 anos para os meninos e de 5,7 para as meninas. Nas mães a idade média foi de 26 anos e nos pais de 30. 67,7% dos doentes viviam em um nível socioeconômico baixo, antes do diagnóstico. Os produtos químicos mais utilizados ou armazenados na casa desses pacientes foram: petróleo, gasolina, querosene e diluente ($n = 19$, 19,2%) e inseticidas ($n = 18$; 18,2%). **Conclusões:** Este estudo mostrou que os pacientes poderiam estar em estreito contato com as exposições potencialmente cancerígenas, antes do diagnóstico. [Miguel Angel Jimenez Castro-MA, Valdelamar-Jimenez A. Características demográficas e exposições ambientais prévias ao diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda em pacientes pediátricos. MedUNAB 2015; 18 (1): 66-70].

Palavras-chave: Estudos de Casos; Leucemia; Meio Ambiente; Criança; Colombia.

Introducción

Las leucemias son las enfermedades malignas más frecuentes durante la niñez en la mayoría de países occidentales (1). En Colombia, la incidencia y mortalidad de todas las leucemias en menores de 15 años (ambos sexos) se estiman en 4.0 casos nuevos y 2.2 muertes por 100,000, respectivamente (1). De ellas, la leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la que se presenta con mayor frecuencia en el país (2-4). Aunque las causas de la LLA pediátrica aún se consideran desconocidas para una gran proporción de casos (5), se han discutido diferentes hipótesis. Algunas de ellas enfocadas a su posible origen infeccioso, como en los casos de la mezcla de poblaciones (6,7) y de la infección retardada (8), mientras otras estudian el papel de la exposición a una gama más amplia de exposiciones ambientales, incluyendo productos químicos y campos electromagnéticos (5). Por otro lado, el desarrollo de algunas leucemias a edad muy temprana apoya la hipótesis de su origen in útero e incluso se ha postulado que algunas exposiciones podrían afectar a las células germinales paternas y maternas desde antes de la concepción de sus hijos (9-11). Este artículo se dirigió a identificar los factores demográficos y ambientales a los que estaban expuestos los pacientes pediátricos con LLA previo al diagnóstico.

Metodología

Este estudio es una descripción de una serie de casos basado en los sujetos seleccionados en un diseño de casos y controles dirigido a determinar los factores de riesgo de la LLA en la edad pediátrica (10). Un caso se definió como un paciente menor de 15 años con diagnóstico incidente de LLA confirmada entre el 1 de enero del 2000 y el 30 de marzo del 2005. Los pacientes fueron reclutados de seis centros de atención general o especializados en cáncer ubicados en las ciudades colombianas de Bucaramanga y Bogotá. Los menores que residían al momento del diagnóstico en las ciudades de Bucaramanga, Tunja y Bogotá y en municipios cercanos a estas capitales (a máximo dos horas de distancia en automóvil) fueron incluidos en el estudio. Los casos elegibles pero que tenían al menos uno de los siguientes criterios fueron excluidos: familiares en primer grado con leucemia, síndrome de Down, antecedente de otra neoplasia o que convivían con personas diferentes a sus padres biológicos o en instituciones de protección infantil. Se realizó una entrevista cara a cara dirigida a uno o ambos padres biológicos del menor, en forma independiente. Para el caso del cuestionario dirigido a la madre también se incluyeron preguntas acerca de las exposiciones del menor en la etapa posnatal hasta el diagnóstico. Las entrevistas

fueron realizadas por encuestadores entrenados. Las preguntas determinaron los factores demográficos de los menores y de los progenitores encuestados y las exposiciones ambientales en las viviendas de los pacientes. En específico, se indagó información relacionada con el menor referente a: edad, sexo, escolaridad, orden del nacimiento, tipo de seguro de salud, número de viviendas, nivel socioeconómico y uso o almacenamiento de químicos específicos en ellas, su cercanía a transformadores (200 m), cables o torres de alta tensión, aserraderos, canteras, fábrica de ladrillos o áreas de agricultura. Además fue recolectada información de los progenitores relacionada a: edad, escolaridad y seguridad social al nacimiento del menor caso, y número de viviendas en etapas previas al nacimiento.

Los estratos socioeconómicos fueron preguntados para cada vivienda del menor y se agruparon en dos niveles socioeconómicos (NSE): el NSE clasificado como “bajo” se asignó a una persona que vivió más del 50% de la etapa de interés en viviendas urbanas de estratos 1 y 2 ó en la zona rural, mientras que el clasificado como “medio/alto” se asignó a quienes vivieron con mayor frecuencia en los estratos urbanos 3 a 6.

La información fue ingresada por duplicado a un formato creado en el programa Microsoft Access por dos personas entrenadas en digitación de investigaciones, de manera independiente. Las bases fueron comparadas usando el software estadístico Stata SE/9.0, los errores fueron corregidos y posterior a la unificación de las bases, se realizó una verificación visual del 100% de la información digitada y una selección al azar adicional del 10% de sujetos. Se calcularon las proporciones de los factores categóricos estudiados. La diferencia de dos proporciones se realizó con la prueba de Ji -cuadrado. Las variables continuas fueron resumidas con media y desviación estándar (DE). La evaluación de normalidad se realizó de manera gráfica y con la prueba de Shapiro-Wilk. La diferencia entre dos medias se realizó con la prueba t de *student*. Se calcularon los intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Los valores de p menores a 0.05 se consideraron estadísticamente significativos. El software usado para el análisis fue Stata SE/9.0. La realización del estudio original fue aprobada por el comité de ética de la Universidad Industrial de Santander y por los comités institucionales o éticos de las instituciones financiadoras y hospitales participantes. Se obtuvo consentimiento informado por escrito de los entrevistados.

Resultados

Participantes: En total, 135 menores con LLA fueron considerados elegibles para el estudio, de los cuales 13 (8.1%) tenían al menos un criterio de exclusión y, de los casos restantes, en 12 (8.2%) hubo rechazo de padre y madre a ser entrevistados. La entrevista de ambos

progenitores se realizó para 99 casos de LLA que son la base del análisis actual.

Características demográficas del menor caso: Del total de sujetos, 54 (54.5%) eran del sexo masculino. La edad media de los pacientes al momento del diagnóstico fue de 6.6 (DE: 3.6; IC95%=5.5-7.6) y 5.7 años (DE: 3.8; IC95%=4.7-6.8) para niñas y niños, respectivamente; sin embargo, no hubo diferencia significativa en la edad media por sexo ($t_{(97)}=1.07$; $p=0.28$). Al tiempo del diagnóstico de la LLA, las edades más frecuentes fueron 2 ($n=11$; 11.1%), 3 ($n=11$; 11.1%) y 4 ($n=9$; 9.1%) años de vida, así mismo, 49 (49.5%) de los menores no tenían estudio alguno, 34 (34.3%) habían cursado algún grado de primaria (uno a cinco años formales aprobados), 15 (15.2 %) habían cursado entre 6 y 9 años de educación formal y en uno (1.0%) no se registró dato.

En cuanto al orden de nacimiento, los pacientes fueron producto de la primera gestación en 29 casos (29.3%), de la segunda en 27 (27.3%), de la tercera en 15 (15.2%), de la cuarta en 14 (14.1%), de la quinta en seis (6.1%), de la sexta y novena en uno (1.0%) y de la séptima u octava en tres (3.0%) casos cada una. Desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico, 29 (29.3%) de los menores con LLA habían residido en más de tres viviendas (rango: 1-9) y fueron clasificadas más frecuentemente como de NSE bajo en 67 (67.7%) de ellos. En cuanto a seguridad social antes del diagnóstico, 45 (45.4%) menores pertenecían al régimen contributivo, 14 (14.1%) al subsidiado, 31 (31.3%) al vinculado, 7 (7.1%) eran particulares y en dos (2.0%) casos, las madres no informaron esta afiliación.

Características demográficas y socioeconómicas paternas y maternas: Las medianas de las edades materna y paterna al nacimiento de interés fueron de 26 (rango: 15-42) y 30 (rango: 18-68) años, respectivamente. La diferencia absoluta de edad de ambos progenitores varió entre 0 y 29 años. Las madres fueron mayores que los padres en 24 casos y la diferencia de edad entre ellos se encontraba entre 1 y 23 años.

La educación al nacimiento del menor, medida en años escolares formales aprobados, mostró una mediana de 8 años en ambos progenitores con valores límites de 0 a 19 años para las madres y de 0 a 17 años para los padres. Las madres residieron más frecuentemente en una o dos viviendas antes de la concepción ($n=86$; 87.8%), al igual que durante el embarazo ($n=91$; 91.9%) y un hallazgo similar se encontró en los padres ($n=90$; 90.9%) antes de la concepción. Estas viviendas pertenecían con mayor frecuencia a NSE bajo en 70 (70.7%) madres y 64 (64.6%) padres antes de la concepción y para 68 (68.7%) madres durante el embarazo de interés.

Durante el parto, la distribución materna según la clasificación de su seguridad social mostró que 47 (47.5%) pertenecían al régimen contributivo, tres (3.0%) a régimen

Tabla 1. Frecuencias absolutas y relativas de las características ambientales de las viviendas de los menores con LLA según el nivel socioeconómico (NSE).

Característica	NSE bajo (n=67)		NSE alto (n=32)		Valor P	Total	
	Exp	%	Exp	%		Exp	%
Áreas de agricultura	14	20.9	6	18.8	0.804	20	20.2
Fábricas de ladrillos	8	11.9	2	6.2	0.493*	10	10.1
Canteras	6	9.0	1	3.1	0.423*	7	7.1
Cables o torres de alta tensión	7	10.4	5	15.6	0.460	12	12.1
Transformadores	41	61.2	13	40.6	0.075	54	54.5
Aserraderos (madera)	6	9.0	1	3.1	0.423*	7	7.1
Uso o almacenamiento de químicos hidrocarburos o venenos en las viviendas	23	34.3	9	28.1	0.537	32	32.3

Exp: Número de expuestos al factor. * Se informa el valor p exacto de la prueba de Fisher.

subsidiado, 24 (24.2%) a vinculados, una (1.0%) a régimen especial y 24 (24.2%) fueron atendidas de forma particular. Se observó que entre los NSE existió una correlación alta durante todas las etapas de interés, incluyendo las residencias del menor (r de 0.59-0.76).

Características ambientales externas e internas de las viviendas del menor antes del diagnóstico: Las prevalencias de algunos de los factores ambientales de interés pueden observarse en la Tabla 1. Aunque al evaluar por NSE ninguna diferencia fue estadísticamente significativa, la cercanía de transformadores de energía a la vivienda de los menores fue referido más frecuentemente en el NSE bajo y esta diferencia estuvo cerca del nivel de significación.

Los químicos usados o almacenados más frecuentemente en la vivienda de estos pacientes fueron: petróleo, gasolina, kerosene o thinner, (n=19; 19.2%), insecticidas (n=18; 18.2%), pinturas (n=8; 8.1%), raticidas (n=4; 4.0%) y herbicidas (n=4; 4.0%). En total, 30 menores residieron en al menos una vivienda en la que existían negocios referidos como tiendas, comercio, ventas de alimentos y cinco (5.0%) menores desempeñaban alguna actividad dentro del negocio.

Discusión

En la literatura relacionada con el comportamiento de la LLA pediátrica se menciona que esta enfermedad se diagnostica con mayor frecuencia entre los 2 y 3 años, (12) lo cual concuerda con la distribución de los pacientes de este estudio. La ubicación más frecuente de las viviendas de los menores fue en el estrato bajo aunque cuando se hicieron comparaciones entre las dos categorías finales de NSE no

hubo diferencias significativas en las exposiciones ambientales de las viviendas. Se observó que la prevalencia de uso o almacenamiento de sustancias químicas en las casas de los niños caso superaban el 30% y era similar sin importar el NSE.

En el presente estudio se encontró que algunas sustancias químicas (identificadas como hidrocarburos, pinturas y pesticidas, datos no mostrados) habían sido usadas y almacenadas en las viviendas de los menores en algún momento de sus vidas, sin embargo, como este análisis se dirige a describir las exposiciones en el grupo de casos no empleó un grupo de comparación y no es posible afirmar que esto fue diferente en no casos. La exposición a estos mismos agentes pudo verse incrementada por la cercanía de la vivienda a diferentes actividades tipo agricultura, fabricación de ladrillos y aserraderos, donde el uso de estas sustancias químicas es frecuente. En la literatura se encuentra que la exposición a hidrocarburos, pesticidas y otros químicos ha sido vinculada con leucemia y otros tumores pediátricos (10, 11, 13-15).

De hecho, el estudio del papel de los químicos se ha extendido incluso a efectos de estas exposiciones desde etapas previas al nacimiento y se ha encontrado, por ejemplo, una correlación positiva significativa entre la exposición prenatal a niveles ambientales de hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) y la frecuencia de aberraciones cromosómicas estables en sangre de cordón umbilical ($r=0.35$; $p<0.01$) (16).

Por otro lado, la cercanía a transformadores o cables de alta tensión pudieron ser un factor que contribuyó al incremento de riesgo, de hecho, un estudio mencionó que la fracción de casos de leucemias atribuibles a la cercanía a estas líneas de

alta energía pueden ser del 1% (17), sin embargo, esta asociación sigue bajo discusión.

Aunque en los países desarrollados se postula que el nivel socioeconómico alto se asocia con un mayor riesgo de leucemia linfocítica aguda (18), es posible que sus resultados no puedan aplicarse completamente a Colombia debido a que las condiciones de vida y las exposiciones de las áreas de pobreza pueden ser diferentes.

Conclusiones

Este estudio se basó en datos que se recolectaron por medio de entrevistas a los progenitores, no en mediciones directas, y esta situación pudo tener alguna implicación en el recuerdo, incluyendo, lo relacionado a químicos. Esto significa que es posible que las frecuencias reales de uso o almacenamiento de esas sustancias varíen con respecto a las informadas en este estudio. Lo más probable, consideran los autores, sería que haya una subestimación de esas frecuencias asumiendo que el error sería más frecuente en quienes inicialmente respondieron que no usaban o almacenaban esos compuestos.

Finalmente, es importante recalcar que aunque este estudio es básicamente descriptivo, las exposiciones a químicos encontradas en los pacientes analizados pudieron haber contribuido al establecimiento de la leucemia en los pacientes según los resultados de estudios etiológicos antes mencionados. Por tanto, a estos hallazgos podría darse un enfoque de prevención, en el que se realicen actividades educativas y se solicite a los cuidadores no almacenar estos productos en casa, en especial, en los ambientes de uso frecuente por los niños.

Financiación

Este artículo es un subproducto de un estudio financiado por COLCIENCIAS (Contrato no. 106-2003), el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia (Terry Fox Run), Universidad Industrial de Santander (Bucaramanga, Colombia) y Magna Science Corporation (Bogotá, Colombia).

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Referencias

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality

- Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 10/noviembre/2015.
2. Pardo C, Cendales R. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia 2002-2006. Bogotá; Instituto Nacional de Cancerología; 2010.
3. Castro-Jiménez MA, Piñeros M, Martínez T. Mortalidad en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia, 2002. *Revista Colombiana de Cancerología* 2003; 7(3): 20-31.
4. Vera AM, Pardo C, Duarte MC, Suárez A. Análisis de la mortalidad por leucemia aguda pediátrica en el Instituto Nacional de Cancerología. *Biomédica* 2012;32:355-64.
5. Castro-Jiménez MA, Orozco LC, Rueda E, Suárez A. Epidemiología de la leucemia linfoblástica aguda en pediatría: incidencia, mortalidad y asociaciones causales. *Salud UIS* 2007; 39: 116-123.
6. Kinlen L.J. Childhood leukemia and population mixing. *Pediatrics*. 2004; 114: 330-331.
7. Kinlen L.J. Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukemia. *Br J Cancer* 1995; 71:1-5.
8. Greaves MF. Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 1988; :120-125.
9. 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.
10. Castro-Jimenez MA, Orozco-Vargas LC (2011) Parental exposure to carcinogens and risk for childhood acute lymphoblastic leukemia, Colombia, 2000–2005. *Prev Chronic Dis* 8: A106.
11. Schüz J, Kaletsch U, Meinert R, Kaatsch P, Michaelis J. Risk of Childhood Leukemia and Parental Self-reported Occupational Exposure to Chemicals, Dusts, and Fumes: Results from Pooled Analyses of German population-based Case-Control Studies. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 2000; 9: 835-838.
12. Linet MS, Wacholder S, Zahm SH. Interpreting Epidemiologic Research: Lessons from Studies of Childhood Cancer. *Pediatrics*, 2003,112:218-232
13. Shu XO, Perentesis JP, Wen W, Buckley JD, Boyle E, Ross JA, et al. Parental Exposure to Medications and Hydrocarbons and RAS Mutations in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report from the Children's Oncology Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(7): 1230-1235.
14. Miligi L, Benvenuti A, Mattioli S, Salvan A, Tozzi GA, Ranucci A, et al. Risk of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma after parental occupational exposure to solvents and other agents: the SETIL Study. *Occup Environ Med*. 2013;70(9):648-55.
15. Rudant J, Menegaux F, Leverger G, Baruchel A, Lambilliotte A, Bertrand Y, et al. Childhood hematopoietic malignancies and parental use of tobacco and alcohol: the ESCALE study (SFCE). *Cancer Causes Control*. 2008;19(10):1277-90.
16. Bockskay KA, Tang D, Orjuela MA, Liu X, Warburton DP, Perera FP. Chromosomal Aberration in Cord Blood Are Associated with Prenatal Exposure to Carcinogenic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(2): 506-511.
17. Draper G, Vincent T, Kroll ME, Swanson J. Childhood cancer in relation to distance from high voltage power lines in England and Wales: a case-control study. *BMJ* 2005;330:1290
18. 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.