



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ, ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ & ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

**Η σχέση της διατροφής
με τον κίνδυνο ανάπτυξης παιδικής λευχαιμίας**

ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΝΤΟΥΒΕΛΗΣ
Παθολόγος Ογκολόγος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2015

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ, ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ
& ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**Η σχέση της διατροφής
με τον κίνδυνο ανάπτυξης παιδικής λευχαιμίας**

**ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΝΤΟΥΒΕΛΗΣ
Παθολόγος Ογκολόγος**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2015

*«Η έγκρισις της διδακτορικής διατριβής υπό της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλοί αποδοχήν των γνωμών του συγγραφέως»
Άρθρο 2002 & 2 του Νόμου 5343/32*

ΚΑΤΑΘΕΣΗ ΑΙΤΗΣΕΩΣ

Ημερομηνία: 07-09-2001

ΘΕΜΑ: «Η σχέση της διατροφής με τον κίνδυνο ανάπτυξης παιδικής
λευχαιμίας»

Ορισμός Συμβουλευτικής Επιτροπής

Ημερομηνία: 07-12-2001

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ελένη Θ. Πετρίδου, Καθηγήτρια Προληπτικής Ιατρικής και Επιδημιολογίας, Εργαστήριο
Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
(Εποπεύουσα)

Δημήτριος Τριχόπουλος, Καθηγητής Πρόληψης Καρκίνου και Καθηγητής Επιδημιολογίας στο
Πανεπιστήμιο Harvard, Ομότιμος Καθηγητής Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Αθηνών

Ξενοφών Ζαβιτσάνος, Πρώην Αναπληρωτής Καθηγητής Επιδημιολογίας, Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Αθηνών

Ο κος Ζαβιτσάνος μετά την αφυπηρέτηση του παραιτήθηκε για λόγους υγείας από τις 3μελείς
διατριβές τις οποίες επόπτευε και αντικαταστάθηκε από την κα Μαρία Μοσχόβη, Επίκουρη
Καθηγήτρια Παιδιατρικής, Αιματολογίας-Ογκολογίας, Α' Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΡΟΤΑΣΗ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Ελένη Θ. Πετρίδου, Καθηγήτρια Προληπτικής Ιατρικής και Επιδημιολογίας, Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών (Εποπτεύουσα)

Δημήτριος Τριχόπουλος, Καθηγητής Πρόληψης Καρκίνου και Καθηγητής Επιδημιολογίας στο Πανεπιστήμιο Harvard, Ομότιμος Καθηγητής Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών (Μέλος 3μελούς Επιτροπής).

Μετά την απώλεια του καθηγητού Δημητρίου Τριχόπουλου, έγινε αντικατάστασή του από την κα Αθηνά Λινού, Καθηγήτρια Επιδημιολογίας και Πρόληψης Χρόνιων και Επαγγελματικών Νοσημάτων, Διευθύντρια του Εργαστηρίου Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Μαρία Μοσχόβη, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής, Αιματολογίας-Ογκολογίας, Α' Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών (Μέλος 3μελούς Επιτροπής)

Δημοσθένης Παναγιωτάκος, Καθηγητής Βιοστατιστικής – Επιδημιολογίας της Διατροφής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Γεώργιος Μαστοράκος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Σακχαρώδη Διαβήτη και Μεταβολισμού, Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Νοσοκομείο «ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ», Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Βασιλική Αναστασία Σύψα, Λέκτορας Επιδημιολογίας και Προληπτικής Ιατρικής, Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Μαρία Καντζανού, Λέκτορας Επιδημιολογίας και Προληπτικής Ιατρικής, Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ ΚΕΙΜΕΝΟ



ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΙΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΙΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΩΝ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΙΑΣ ΠΟΙΟΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΙ ΑΥΤΗΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΗΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΕΝΕΣΙΝ ΕΜΗΝ ΔΕΙΞΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΤΟΡΙΑΣ ΕΥΕΛΕΓΧΗΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΠΡΟΪΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΣΤΙΝ ΕΞ ΑΔΕΛΦΟΓΕΝΕΣΙΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΚΑΙΝ ΧΡΗΣΙΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΕΝΕΣΙΝ ΚΑΙ ΠΡΑΓΜΑΤΕΛΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΩΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΟΛΛΩΝΙΟΝ ΚΑΙ ΚΡΗΣΙΩΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΞΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΗΣ ΤΕΧΝΗΣ ΟΥΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ ΔΙΑΜΑΡΤΩΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΙΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΚΡΗΣΙΩΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΙ ΔΕ ΚΑΙ ΔΙΟΧΕΙΣ ΕΙΣΕΒΗΝ ΟΥ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣΘΑΙ ΔΕΙΜΟΝ ΟΥΔΕ ΨΥΧΕΤΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΤΕΣΙΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ, ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΥΔΕ ΔΙΑΜΑΡΤΩΣΙ ΕΜΟΝ ΤΟ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ, ΟΥ ΤΕΛΕΤΕΣΤΟΝ ΜΕΤΑΔΟΣΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΣΙΟΝΤΗΣΙ ΚΑΙ ΕΚΧΩΡΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΧΩΣΙΝ ΚΑΙ ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΤΩΣΙΝ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΤΥΧΕΚΕΛΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ, Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΠΡΑΓΜΑΤΕΛΗΣ ΚΑΤΑ ΕΣΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΚΑΛΕΣΘΑΙ ΕΣΩ ΔΙΓΗΘΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ, ΟΡΘΩΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΓΕΝΕΣΙΝ ΕΠΙΠΡΑΞΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΣΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΡΗΣΙΝ ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΡΩΡΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΣΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΕΠΙΧΡΕΙΑ ΚΑΙ Σ' ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΘΕΕΣ, ΠΟΥ ΒΛΑΣΤΗ ΜΑΡΤΥΡΕΣ, ΟΤΙ Η ΕΚΠΛΗΡΩΣ ΤΩΝ ΟΡΚΩ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΚΑΙ ΤΟ ΤΥΜΒΟΛΑΙΟ ΤΗΣ ΣΥΜΦΩΝΙΑ ΜΕ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΕΤΗ ΜΟΥ ΣΥΝΕΙΣΘΕΩΡΩ ΕΚΕΙΝΟΝ ΠΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗΝ ΜΕ ΤΟΥΣ ΕΘΝΗΤΕΣ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΚΑΝΩ ΚΟΙΝΩΝ ΤΟΥ ΒΙΟΥ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΦΕΡΩ ΑΠΟ ΤΑ ΔΙΚΑ ΜΟΥ ΟΤΙ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ ΤΩΝ ΑΙΤΙΟΓΟΝΩΝ ΤΟΥ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΡΟΒΛΕΩ ΤΗΣ ΤΕΧΝΗΣ ΑΥΤΗΣ, ΑΝ ΕΠΙΘΥΜΟΥΝ ΝΑ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΜΙΣΘΟ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ ΕΥΜΦΩΝΙΑ, ΟΤΙ ΘΑ ΜΕΤΑΔΩΩ ΤΟΥΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟΥΣ ΚΑΝΟΝΕΣ, ΤΑ ΘΕΩΡΗΤΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΥΠΟΛΟΙΠΕΣ ΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΑΞΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΓΙΟΥΣ ΜΟΥ, ΣΤΟΥΣ ΓΙΟΥΣ ΤΟΥ ΔΙΔΑΣΚΑΛΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΣΕ ΜΑΘΗΤΕΣ ΠΟΥ ΘΑ ΕΧΟΥΝ ΣΥΝΕΡΧΗ ΜΑΖΙ ΜΟΥ ΕΝ ΤΩ ΤΥΜΒΟΛΑΙΟ, ΚΑΤΑ ΤΗ ΣΥΝΗΘΕΙΑ ΤΩ ΙΑΤΡΩΝ, ΚΑΙ Σ' ΟΛΟΥΣ ΤΟΝ ΚΟΣΜΟ.

ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΩ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΟΝΟΝ ΓΙΑ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΟΣΟ ΕΞΑΡΧΑΙΣΤΟΝ ΕΙΝΑΙ ΤΗΝ ΕΥΦΡΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ, ΚΑΙ (ΥΠΟΧΡΩΜΑΙ ΟΤΙ) ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΡΟΒΛΕΩ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΒΛΑΒΗΣ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΑΣ.

ΔΕΝ ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΣΩ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΣΟ ΚΑΙ ΑΝ ΠΑΡΑΚΛΗΘΩ, ΟΥΔΕΝΑ ΠΡΟΔΕΞΩ ΕΥΘΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ, ΕΠΙΣΗΣ ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΑ ΕΓΧΕΙΡΗΜΑΤΑ ΕΣΤΡΩΤΙΚΟ, ΑΓΝΗ ΚΑΙ ΚΑΘΑΡΗ ΘΑ ΔΙΑΤΡΗΣΩ ΤΗ ΖΗΝΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ. ΔΕΝ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΩ ΟΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΜΗ ΠΑΙΣΧΟΥΝ ΑΠΟ ΠΕΤΡΑ, ΑΛΛΑ ΘΑ ΑΦΕΣΩ ΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΝ ΤΗΣ ΕΞΑΣΚΗΜΕΝΟΥΣ. ΣΕ ΟΣΑ ΣΠΙΤΙΑ ΠΡΟΣΚΑΛΟΥΜΑΙ ΘΑ ΕΙΣΙΤΑΙ ΓΙΑ ΤΟ ΚΑΛΟ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΚΡΑΤΩΝΤΑΣ ΤΟ ΕΣΤΡΩΤΟ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΘΕΛΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΔΙΚΙΑΣ Η ΑΛΛΗΣ ΔΙΑΦΟΡΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟ ΠΑΝΤΩΝ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΑΦΡΟΔΙΣΙΑΣ ΠΡΟΣ ΤΑ ΣΩΜΑΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΕΣΤΡΩΤΩΝ.

ΟΣΑ ΔΕ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΥΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΘΑ ΔΩ Η ΘΑ ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΙΣ ΑΣΧΟΛΙΑΣ ΜΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΖΩΗ, ΟΣΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΕΝΟΛΟΓΟΥΝΤΑΙ ΣΤΟΥΣ ΕΞΩ, ΘΑ ΤΑ ΑΠΟΣΙΩΠΩ, ΥΠΟΛΟΓΙΖΟΝΤΑΣ ΟΤΙ ΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΕΡΑ ΜΥΣΤΙΚΑ. ΟΣΟ ΛΟΙΠΟΝ ΘΑ ΘΡΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΚΑΙ ΔΕΝ ΘΑ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΙΑΣΩ, ΕΙΘΕ ΝΑ ΠΕΤΥΧΑΙΝΩ ΟΤΙ ΕΣΩ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΕΧΟΝΤΑΣ ΚΑΛΟ ΟΝΟΜΑ ΠΑΝΤΕΣ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ· ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΤΟΝ ΠΑΡΩ ΚΑΙ ΤΗΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΠΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνομα:	Ντουβέλης Ευάγγελος
Ημερομηνία γέννησης:	5 Νοεμβρίου 1974
Τόπος γέννησης:	Αθήνα
Οικογενειακή κατάσταση:	Έγγαμος, με 2 τέκνα
Διεύθυνση:	Γουβιά (περιοχή Κόκκαλη), Τ.Κ. 49100, Κέρκυρα
Τηλέφωνα:	26610-90178
Εργασία:	Σαμάρια 2, Τ.Κ. 49100, Κέρκυρα (Ιατρείο) τηλ: 26610-22024
E-mail:	entouvelis@gmail.com

ΣΠΟΥΔΕΣ

- 2001 – 2013: Διδακτορική διατριβή με θέμα: «Η σχέση της διατροφής με τον κίνδυνο ανάπτυξης παιδικής λευχαιμίας», Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
- 6/2009 – 6/2011: Άσκηση στην Ειδικότητα της Παθολογικής Ογκολογίας, Ογκολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός»
- 3/2008 – 3/2009: Άσκηση στην Ειδικότητα της Παθολογικής Ογκολογίας, Ογκολογική Κλινική, 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας
- 4/2006 – 12/2007: Άσκηση στην Παθολογία στα πλαίσια της Ειδικότητας της Παθολογικής Ογκολογίας, Β' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών
- 4/2006 – 12/2007: Άσκηση στην Παθολογία στα πλαίσια της Ειδικότητας της Παθολογικής Ογκολογίας, Νεφρολογικό Τμήμα, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών
- 1994-2001: Πτυχίο Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Λάρισα με βαθμός 7,60 «Λίαν Καλώς»
- 1994: Εισαγωγή στο Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας στο Τμήμα Ιατρικής στη Λάρισα κατόπιν πανελληνίων εξετάσεων
- 1992: Αποφοίτηση από το 1^ο Λύκειο Γλυφάδας, Αθήνα με βαθμό «Άριστα»

ΕΡΓΑΣΙΑ

- 7/2012 – Σήμερα: Ιδιώτης Παθολόγος Ογκολόγος, Συνεργάτης Γενικού Νοσοκομείου Κέρκυρας και Γενικής Κλινικής Κέρκυρας
- 10/2011 – 6/2012: Ιδιώτης Παθολόγος Ογκολόγος, Συνεργάτης Γενικής Κλινικής «Αθήναιον – EUROMEDICA»
- 6/2009 – 6/2011: Ειδικευόμενος ιατρός στην Ειδικότητα της Παθολογικής Ογκολογίας, Ογκολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός»
- 3/2008 – 3/2009: Ειδικευόμενος ιατρός στην Ειδικότητα της Παθολογικής Ογκολογίας, Ογκολογική Κλινική, 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας
- 4/2006 – 12/2007: Ειδικευόμενος ιατρός στην Παθολογία στα πλαίσια της Ειδικότητας της Παθολογικής Ογκολογίας, Β' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών
- 3/2005 – 4/2006: Ειδικευόμενος ιατρός στην Παθολογία στα πλαίσια της Ειδικότητας της Παθολογικής Ογκολογίας, Νεφρολογικό Τμήμα, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών
- 12/2001 – 12/2002: Αγροτικός ιατρός στο Κέντρο Υγείας Αγιάς, Νομός Λάρισας
- 9 – 12/2001: Τρίμηνη εκπαίδευση στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του Παθολογικού, Χειρουργικού και Καρδιολογικού τομέα του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας

ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

- 28/9/2011: Λήψη τίτλου ειδικότητας της Παθολογικής Ογκολογίας κατόπιν εξετάσεων
- 24/7/2001: Άδεια ασκήσεως ιατρικού επαγγέλματος

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. **Ntouvelis E**, Thomopoulos T, Diamantaras AA, Papadakis V, Dessypris N, Baka M, Hatzipantelis E, Kourti M, Moschovi M, Polychronopoulou S, Sidi V, Stiakaki E, Petridou E. Maternal diet and index child nutrition in relation to leukemia risk: a systematic review and meta-analysis. Public Health Nutrition. Submitted for publication.
2. Diamantaras AA, Dessypris N, Sergeantanis TN, **Ntouvelis E**, Athanasiadou-Piperopoulou F, Baka M, Fragandrea I, Moschovi M, Polychronopoulou S, Stiakaki E, Panagiotakos D, Petridou E. Nutrition in early life and risk of childhood leukemia: a case-control study in Greece. Cancer Causes Control. 2013 Jan;24(1):117-24.
3. Petridou E, **Ntouvelis E**, Dessypris N, Terzidis A, Trichopoulos D; Childhood Hematology-Oncology Group. Maternal diet and acute lymphoblastic leukemia in young children. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005 Aug;14(8):1935-9.
4. Petridou E, Kedikoglou S, Belechri M, **Ntouvelis E**, Dessypris N, Trichopoulos D. The mosaic of equestrian-related injuries in Greece. J Trauma. 2004 Mar;56(3):643-7.

ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΚΑΙ ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

1. «Μοριακή βάση καρκινογένεσης (Μοριακό προφίλ – μοριακή υπογραφή) στους καρκίνους Γ.Ε.Σ.». **Ντουβέλης Ευάγγελος**. Ελεύθερη ανακοίνωση. 1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής και Διεθνούς Εταιρείας Μοριακής και Γονιδιακής Ιατρικής και Έρευνας, Βόλος, 12-13 Οκτωβρίου 2012
2. «Διατροφή της μητέρας στην εγκυμοσύνη και κίνδυνος οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας στο παιδί». **Ε. Ντουβέλης**, Φ. Αθανασιάδου-Πιπεροπούλου, Μ. Μοσχόβη, Σ. Πολυχρονοπούλου, Ε Κοσμίδη, Μ. Καλμαντή, Δ. Τριχόπουλος, Ε. Πετρίδου. Αναρτημένη ανακοίνωση. 18^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας, Αθήνα, 26-28 Απριλίου 2012
3. «Η διατροφή στην παιδική ηλικία ως προγνωστικός παράγοντας για λευχαιμία σε παιδιά ηλικίας 5-14 ετών». **Ε. Ντουβέλης**, Δ. Παναγιωτάκος, Ν. Δεσύπρης, Φ. Αθανασιάδου-Πιπεροπούλου, Μ. Μοσχόβη, Μ. Μπάκα, Σ. Πολυχρονοπούλου, Ε. Στειακάκη, Ε. Πετρίδου. Αναρτημένη ανακοίνωση. 18^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας, Αθήνα, 26-28 Απριλίου 2012
4. Nektarios Alevizopoulos, Michael Vaslamatzis, Theodoros Vagdatlis, Efstathia Perivolioti, Apostolos Laskarakis, **Evaggelos Ntouvelis**, Vasiliki Ntalapera, Evaggelos Mpallis, Theodoros Argirakos. Aspergillus infection in lung cancer patients. Our experience. Αναρτημένη ανακοίνωση. 14th World Conference on Lung Cancer, Amsterdam, The Netherlands, 3-7 July 2011
5. Μ.Μ.Βασιλαματζής, **Ε.Ντουβέλης**, Λ.Κυρίου, Ν.Αλεβιζόπουλος, Α.Λασκαράκης, Χ.Μάγκου, Γ.Παπαξοΐνης, Α.Μουζακίτη, Α.Καραθανάση, Ε.Σταματόγιαννη, Σ.Παπανικολάου, Ζ.Ζουλιέν. Ευαισθησία και ειδικότητα 9

- δεικτών στο μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα. Αναρτημένη ανακοίνωση. 17ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας, Αθήνα, 14-16 Απριλίου 2011
6. Μ.Μ.Βασιλαματζής, Ν.Αλεβιζόπουλος, Θ.Αργυράκος, Λ.Κυρίου, **Ε.Ντουβέλης**, Ε.Πατήλα, Αικ.Ντελάκη, Χ.Ζουμπλιός, Β.Δρακόπουλος, Α.Λασκαράκης, Χ.Σταθόπουλος, Ε.Μαρκουτσάκη, Αικ.Κόκκορη, Γ.Μάντζαρης, Ζ.Ζουλιέν. Γαστροεντεροεντεπαγκρεατικά νευροενδοκρινικά νεοπλασμάτα (GEP/NETS). Η εμπειρία ενός κέντρου. Αναρτημένη ανακοίνωση. 17ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας, Αθήνα, 14-16 Απριλίου 2011
 7. Michael M. Vaslamatzis, **Evangelos Ntouvelis**, Lambrini Kyriou, George Paraxoinis, Nektarios Alevizopoulos, Evangelos Ballis, Charalampos Stathopoulos, Eleni Stamatogianni, Gerard Jullien. Prognostic significance of serum CA 72-4 in patients with non small cell lung cancer (NSCLC). Αναρτημένη ανακοίνωση. 12th Central-European Lung Cancer Conference, Budapest, Hungary, 2-4 December 2010
 8. Μιχ. Βασιλαματζής, Γ. Παπαζοΐνης, Λ. Κυρίου, Ν. Αλεβιζόπουλος, Αικ. Μουσταφέλλου, Χ. Σταθόπουλος, Χρ. Ψαχούλια, **Ε. Ντουβέλης**, Ε. Μπαλής, Αικ. Ντελάκη. Αξία της μέτρησης 9 νεοπλασματικών δεικτών στον ορό ασθενών με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Αναρτημένη ανακοίνωση. Συνέδριο Πνευμονολογικής Κλινικής Νοσοκομείου Κέρκυρας, Κέρκυρα, 10-13 Ιουνίου 2010
 9. Σ. Ξυνόγαλος, **Ε. Ντουβέλης**, Π. Πανέρης, Κ. Λαρίου, Π. Πρίγκουρης, Χ. Γεωργιάδης, Σ. Κλημόπουλος, Σ. Πρίγκουρης, Δ. Ροντογιάννη. Στρωματικοί όγκοι γαστρεντερικού (GIST): Η εμπειρία του ογκολογικού τμήματος (Ο.Τ.) ενός Γενικού Νοσοκομείου. Ελεύθερη ανακοίνωση. 16ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας, Αθήνα, 22-25 Απριλίου 2010
 10. Δ.Πετράς, Γ. Τσούκα, Γ. Χατζηβασιλείου, **Ε. Ντουβέλης**, Σ. Μπρίλλη, Ι. Κακάβας. Ανοικτό ωσειδές τρήμα: Μία σπάνια αιτία πρόκλησης νεφρικών εμφράκτων. Ελεύθερη ανακοίνωση. 70η Επιστημονική Συνάντηση Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρίας, Θεσσαλονίκη, 17-18 Νοεμβρίου 2005
 11. Ν.Κουτρούμπα, Υ.Ματζαβάνης, **Ε.Ντouvelis**, Α.Τερζίδης, Α.Χαραλαμπίδου, C.DiScala, Ε.Ρετρίδου. The effectiveness of a water safety intervention among children in Greece. Ελεύθερη ανακοίνωση. Pre-event of the First European Conference on Injury Prevention and Safety Promotion Towards a Safer Europe: Time for Action, Eretria, Greece, 29 September- 1 October 2005
 12. **Ε.Ντουβέλης**, Ε.Ρετρίδου, Φ.Αθανασιάδου-Πιπεροπούλου, Μ.Μοσχόβη, Σ.Πολυχρονοπούλου, Ε. Κοσμίδη, Μ.Καλμαντή, Δ.Τριχόπουλος. Ο ρόλος των διατροφικών παραγόντων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στην εμφάνιση οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας. Ελεύθερη ανακοίνωση. 43ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Κως, 17-20 Ιουνίου 2005
 13. Eleni Petridou & **Ntouvelis E.** Healthy diet in relation to childhood diseases and conditions. Ελεύθερη ανακοίνωση. 3rd Eastern Mediterranean Region-International Biometric Society Conference, Corfu, Greece, 10 – 12 May 2005
 14. Α. Τερζίδης, Α. Γεροστάθος, Χ. Νιγιάννη, Ρ. Μίχας, Α. Λιόσι, **Ε. Δουβελίς**, Ε. Ρετρίδου. An investigation of victims admitted to the Emergency Departments for injuries occurring in the subway of Athens, Greece. Αναρτημένη ανακοίνωση. 7th World Conference on Injury Prevention and Safety Promotion, Vienna, Austria, 6 – 9 June 2004

15. R. Michas, Th. Spyridopoulos, I. Matzavakis, C. Frangakis, **E. Douvelis**, E. Petridou. Tourist accidents in the island of Corfu, Greece. A five-year study. Ελεύθερη ανακοίνωση. 7th World Conference on Injury Prevention and Safety Promotion, Vienna, Austria, 6 – 9 June 2004
16. Ρ. Μίχας, Θ. Σπυριδόπουλος, **Ε. Ντουβέλης**, Κ. Φραγκάκης, Ι. Ματζαβάκης, Ε. Πετρίδου. Σύγκριση ατυχημάτων μεταξύ τουριστών και μόνιμων κατοίκων στην Κέρκυρα κατά την περίοδο 1996-2000. Αναρτημένη ανακοίνωση. 30ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, 27 Απριλίου – 1 Μαΐου 2004
17. **Ντουβέλης Ε**, Μίχα Ρ, Λιώση Α, Νιγιάννη Χ, Πετρίδου Ε. Ατυχήματα στο Αττικό Μετρό. Αναρτημένη ανακοίνωση. 29ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, 20 – 24 Μαΐου 2003
18. **Ντουβέλης Ε**, Μίχα Ρ, Λιώση Α, Νιγιάννη Χ, Πετρίδου Ε. Ατυχήματα στο μετρό; δυστυχώς και στα παιδιά... Ελεύθερη ανακοίνωση. 15ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής της Υγείας, Λάρισα, 10 – 13 Απριλίου 2003
19. **Ντουβέλης Ε**, Νταλαμάγκα Μ, Χαραλαμποπούλου Α, Ματζαβάκης Ι, Πετρίδου Ε. Εγκαύματα από εξαιτίσεις μοτοποδηλάτων στα παιδιά. Ελεύθερη ανακοίνωση. 15ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής της Υγείας, Λάρισα, 10 – 13 Απριλίου 2003
20. **Ντουβέλης Ε**, Μπελεχρή Μ, Δεσύπρης Ν, Φαρμακάκης Θ, Πετρίδου Ε. Τραυματισμοί παιδιών από άλογα. Αναρτημένη ανακοίνωση. 40ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 21 – 23 Ιουνίου 2002
21. **Ντουβέλης Ε**, Μπελεχρή Μ, Δεσύπρης Ν, Φαρμακάκης Θ, Πετρίδου Ε. Ατυχήματα σε παιδιά που ασχολούνται με άλογα. Ελεύθερη ανακοίνωση. 14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής της Υγείας, Θεσσαλονίκη, 23 – 25 Μαΐου 2002
22. **Ντουβέλης Ε**, Μπελεχρή Μ, Δεσύπρης Ν, Πετρίδου Ε. Τραυματισμοί από άλογα σε αγρότες, ερασιτέχνες και επαγγελματίες αναβάτες. Ελεύθερη ανακοίνωση. 28ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, 21 – 25 Μαΐου 2002

ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

21-24/2/2013	7 ^ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Μοριακής Ογκολογίας και Στοχεύουσας Θεραπείας για τον Κλινικό Ογκολόγο, Μέτσοβο
25-27/2/2011	5 ^ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Μοριακής Ογκολογίας και Στοχεύουσας Θεραπείας για τον Κλινικό Ογκολόγο, Μέτσοβο
2/2010 – 9/2011	Παρακολούθηση των εκπαιδευτικών σεμιναρίων του 2ου κύκλου σπουδών της Ελληνικής Ακαδημίας Ογκολογίας
18-21/2/2010	4 ^ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Μοριακής Ογκολογίας και Στοχεύουσας Θεραπείας για τον Κλινικό Ογκολόγο, Μέτσοβο
25/2/2010	Introduction to Clinical Research and ICH GCP. Training for

Investigators. Organised by QUINTILES, Athens

- 17-19/12/2010 2^ο Κλινικό Φροντιστήριο της Ογκολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για ειδικευόμενους Παθολογικής Ογκολογίας, με θέμα «Καρκίνος Πνεύμονα», Ιωάννινα
- 27-29/11/2009 1^ο Κλινικό Φροντιστήριο της Ογκολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για ειδικευόμενους Παθολογικής Ογκολογίας, με θέμα «Καρκίνος Παχέος εντέρου», Ιωάννινα
- 4-5/5/2007 6^ο Ετήσιο Σεμινάριο Κλινικής Υπερηχογραφίας των Καρδιαγγειακών Παθήσεων, Αθήνα

*Στην οικογένειά μου
και σε όσους υπήρξαν αρωγοί στις προσπάθειές μου*

Συντομογραφίες

1,25(OH)₂D: 1,25-διυδροξυ βιταμίνη D
ALCL: Αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα
ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase
AML: Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία
CALLA: Κοινό αντιγόνο ΟΛΛ
CD: Ομάδα διαφοροποίησης
DLBCL: Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα
DNA: Δεσοξυριβονουκλεϊνικό Οξύ
EBV: Ιός Epstein-Barr
EFS: Επιβίωση ελεύθερη συμβαμάτων
EGIL: European Group for the Immunological classification of Leukaemias
EPIC: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
ESCALE: Etude Sur les Cancers et les Leucémies de l'Enfant, Study on Childhood Cancers and Leukaemia
FAB: French-American-British
FC: Κυτταρομετρία ροής
HHV: Ανθρώπινος ερπητοϊός
IARC: Διεθνής Οργανισμός Έρευνας για τον Καρκίνο
ICD-O3: International Classification of Diseases for Oncology, Third Edition
IGF: Αυξητικός παράγοντας ινσουλίνης
IU: Διεθνείς Μονάδες
JMML: Νεανική μυελομονοκυτταρική λευχαιμία
LDH: Γαλακτική δεϋδρογονάση
LDL: Low-density lipoprotein
MLL: Myeloid/Lymphoid Leukemia
MPN/MDS: Μυελοϋπερπλαστικά/Μυελοδυσπλαστικά Νεοπλάσματα
MPO: Μυελοϋπεροξειδάση
MTHFR: Μεθυλενοτετραϋδροφολική ρεδοκτάση
NARECHEM: National Registry for Childhood Hematologic Malignancies - Ελληνικό Αρχείο Παιδικών Αιματολογικών Κακοηθειών
NASDCE: Naphthol AS-D χλωροξεική εστεράση
NCI: National Cancer Institute
NK: Natural Killer cells
NSE: Μη ειδική εστεράση
OR: Σχετικός Κίνδυνος (κατ' άλλους: Σχετικός Λόγος)
PAS: Periodic Acid Schiff
Ph: Χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας
PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RAS: Rat Sarcoma
SBB: Sudan Black B
TdT: Τελική Δεοξυνουκλεοτιδική Τρανσφεράση
UVB: Υπεριώδης ακτινοβολία Β
WBC: Λευκά αιμοσφαίρια
WHO: Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας
ΗΠΑ: Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής

ΚΝΣ: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
μL: Μικρόλιτρα
ΜΔΣ: Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο
ΟΑ: Όρια Αξιοπιστίας
ΟΛ: Οξεία Λευχαιμία
ΟΛΛ: Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία
ΟΜΛ: Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία
ΣΚ: Σχετικός Κίνδυνος (κατ' άλλους Σχετικός Λόγος)
ΧΛΛ: Χρόνια Λεμφοβλαστική Λευχαιμία
ΧΜΛ: Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	1
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	5
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΠΑΙΔΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ	5
1.1 Εισαγωγή	5
1.2 Ταξινόμηση παιδικής λευχαιμίας	6
1.2.1 Μορφολογική ταξινόμηση	6
1.2.2 Κυτταροχημική ταξινόμηση	8
1.2.3 Ανοσοφαινοτυπική ταξινόμηση	9
1.2.4 Κυτταρογενετική ταξινόμηση	12
1.2.5 Ταξινόμηση κατά WHO	12
1.3 Κλινικοεργαστηριακή διάγνωση παιδικής οξείας λευχαιμίας	16
1.4 Προγνωστικοί παράγοντες παιδικής λευχαιμίας	18
1.4.1 Προγνωστικοί παράγοντες παιδικής ΟΛΛ	18
1.4.1.1 Ηλικία κατά την πρωτοδιάγνωση ΟΛΛ	19
1.4.1.2 Αριθμός λευκοκυττάρων κατά την πρωτοδιάγνωση ΟΛΛ	19
1.4.1.3 Κυτταρογενετική ταξινόμηση ΟΛΛ	20
1.4.1.4 Συμμετοχή ΚΝΣ στην πρωτοδιάγνωση ΟΛΛ	21
1.4.1.5 Χρόνος ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία	21
1.4.2 Προγνωστικοί παράγοντες παιδικής ΟΜΛ	22
1.5 Σπανιότερες μορφές παιδικής λευχαιμίας	22
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ	24
2.1 Εισαγωγή	24
2.2 Ενέργεια	24
2.3 Αλκοόλ	26
2.4 Διατροφικά λιπαρά	27
2.4.1 Γενικά	27
2.4.2 Διατροφικά λιπαρά και καρκίνος του μαστού	28
2.4.3 Διατροφικά λιπαρά και καρκίνος του παχέος εντέρου	31
2.4.4 Διατροφικά λιπαρά και καρκίνος του προστάτη	33

2.4.5 Διατροφικά λιπαρά και άλλες μορφές καρκίνου	34
2.4.6 Συμπεράσματα	35
2.5. Φρούτα και λαχανικά	36
2.5.1 Γενικά χαρακτηριστικά	36
2.5.2 Κατανάλωση φρούτων και λαχανικών και καρκίνος του παχέος εντέρου	37
2.5.3 Κατανάλωση φρούτων και λαχανικών και καρκίνος του στομάχου	37
2.5.4 Κατανάλωση φρούτων και λαχανικών και καρκίνος του μαστού	38
2.5.5 Κατανάλωση φρούτων και λαχανικών και καρκίνος του πνεύμονα	38
2.5.6 Συμπεράσματα	39
2.6 Διαιτητικές ίνες	39
2.6.1 Γενικά χαρακτηριστικά	39
2.6.2 Διαιτητικές ίνες και καρκίνος του παχέος εντέρου	40
2.6.3 Διαιτητικές ίνες και αδενώματα του παχέος εντέρου	41
2.6.4 Διαιτητικές ίνες και καρκίνος του μαστού	42
2.6.5 Διαιτητικές ίνες και καρκίνος του στομάχου	42
2.6.6 Συμπεράσματα	43
2.7 Άλλα τρόφιμα και διατροφικά στοιχεία	43
2.7.1 Κόκκινο κρέας	43
2.7.2 Γάλα, γαλακτοκομικά προϊόντα και ασβέστιο	44
2.7.3 Βιταμίνη D	44
2.7.4 Φυλλικό οξύ	45
2.7.5 Προϊόντα σόγιας	46
2.7.6 Καροτενοειδή	47
2.8 Διατροφικά πρότυπα	47
2.9 Διατροφή κατά τα πρώτα στάδια της ζωής	48
2.10 Συμπεράσματα	49
2.11 Περιορισμοί	50
2.12 Σύνοψη	52
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΠΑΙΔΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ	53
3.1 Μητρική διατροφή και παιδική λευχαιμία	53
3.2 Πατρική διατροφή και παιδική λευχαιμία	54

3.3 Διατροφή του παιδιού και παιδική λευχαιμία	55
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	57
1 Σκοπός	57
2 Υλικό και μεθοδολογία	61
2.1 1 ^η δημοσίευση	62
2.2 2 ^η δημοσίευση	64
2.3 3 ^η μελέτη (υποβληθείσα προς δημοσίευση)	65
3 Αποτελέσματα	67
3.1 1 ^η δημοσίευση	67
3.2 2 ^η δημοσίευση	68
3.3 3 ^η μελέτη (υποβληθείσα προς δημοσίευση)	70
3.3.1 Μετα αναλύσεις	74
4 Δημοσιεύσεις	78
4.1 1 ^η δημοσίευση	79
4.2 2 ^η δημοσίευση	85
4.3 3 ^η μελέτη (υποβληθείσα προς δημοσίευση)	94
5 Επίκριση	97
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	104
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ (SUMMARY IN ENGLISH)	106
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	108

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η επίπτωση της παιδικής λευχαιμίας, έχει καταδειχθεί από πολλές μελέτες, κατά τη διάρκεια της περιόδου 1970-1999, ότι έχει αυξηθεί σημαντικά, τόσο στις ΗΠΑ όσο και σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες. Η αιτιολογία της παραμένει μάλλον αδιευκρίνιστη και οι επιβεβαιωμένοι παράγοντες κινδύνου, (όπως τα γενετικά σύνδρομα και η ιονίζουσα ακτινοβολία), μπορούν να εξηγήσουν μόνο ένα μικρό ποσοστό της νόσου. Μέρος της αναφερόμενης αύξησης στην επίπτωση της λευχαιμίας θα μπορούσε ίσως να αποδοθεί στην εξέλιξη των διαγνωστικών τεχνικών και των μεθόδων καταγραφής των περιπτώσεων καρκίνου, αλλά και στην αλλαγή του τρόπου ζωής ή και σε περιβαλλοντικούς παράγοντες. Ένας από αυτούς τους παράγοντες, η διατροφή, έχει διερευνηθεί σε περιορισμένο αριθμό μελετών αναφορικά με το ρόλο της στον κίνδυνο εμφάνισης παιδικής λευχαιμίας, ενώ δεν υπήρχαν ανάλογες εργασίες για τον ελληνικό παιδικό πληθυσμό.

Λόγω έλλειψης ενός λειτουργικού εθνικού αρχείου καταγραφής νεοπλασματικών νοσημάτων στη χώρα μας, το Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής συνεργάστηκε με τα παιδο-ογκολογικά τμήματα της χώρας, ανέπτυξε και συντονίζει το «Πανελλήνιο Αρχείο Καταγραφής Παιδικών Αιματολογικών Κακοηθειών» (Nationwide Registry for Childhood Hematological Malignancies, NARECHEM), το οποίο από το 1996 παρέχει ποιοτικά δεδομένα για κάθε περίπτωση παιδιού Ελληνικής καταγωγής που διαγιγνώσκεται με αιματολογική κακοήθεια. Ειδικότερα, συνεργάτες του NARECHEM επικοινωνούν σε τακτική βάση με τις έξι Μονάδες Παιδιατρικής Αιματολογίας Ογκολογίας που λειτουργούν: (α) δύο Μονάδες στην Αθήνα, στο Νοσοκομείο Παιδών «Αγία Σοφία» - και μια στο Νοσοκομείο Παιδών «Αγλαΐα Κυριακού», (β) στη Θεσσαλονίκη (Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο και Γενικό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ) και (γ) στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Κρήτης, εντοπίζουν και παίρνουν συνεντεύξεις από γονείς παιδιών με αιματολογικές κακοήθειες ενώ τα βιολογικά υλικά, κλινικά δεδομένα καθώς και στοιχεία επιβίωσης που επικαιροποιούνται ετήσια παρέχονται από τους θεράποντες ιατρούς. Το NARECHEM παρέχει έγκυρα στοιχεία που επιτρέπουν την παρακολούθηση της επίπτωσης της λευχαιμίας και των λεμφωμάτων σε παιδιά ηλικίας 0-14 ετών, καθώς επίσης και αναλυτικά δεδομένα

για έκθεση σε παράγοντες κινδύνου μέσα από σύγκριση με εξομοιωμένους για την ηλικία και το φύλο νοσοκομειακούς μάρτυρες. Η παρούσα διδακτορική διατριβή αποτελεί συνέχεια προγενέστερων μελετών του Εργαστηρίου Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών με στόχο τη διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου ανάπτυξης λευχαιμίας και λεμφωμάτων της παιδικής ηλικίας.

Ειδικότερα, στη διατριβή αυτή αξιολογείται για πρώτη φορά η ενδεχόμενη σχέση των προσλαμβανόμενων τροφίμων (μακροστοιχεία και μικροστοιχεία της διατροφής), της ολικής πρόσληψης ενέργειας και της Μεσογειακής δίαιτας με τον κίνδυνο ανάπτυξης παιδικής λευχαιμίας. Για το σκοπό αυτό διενεργήθηκαν 4 μελέτες:

- Στην πρώτη μελέτη διερευνάται ο ρόλος των διατροφικών συνηθειών της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη με τον κίνδυνο ανάπτυξης παιδικής λευχαιμίας στην πρώτη παιδική ηλικία (1-4 έτη).
- Στη δεύτερη μελέτη διερευνάται ο ρόλος των διατροφικών συνηθειών του ίδιου το παιδιού με τη λευχαιμογένεση και περιλαμβάνει βασικές περιπτώσεις και νοσοκομειακούς μάρτυρες ηλικίας 5-14 ετών.
- Στην τρίτη (υποβληθείσα για δημοσίευση) μελέτη γίνεται συστηματική ανασκόπηση και μετα ανάλυση των δημοσιευμένων μελετών αναφορικά με το ρόλο της διατροφής της μητέρας στη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή της διατροφής του παιδιού στον κίνδυνο ανάπτυξης παιδικής οξείας λευχαιμίας. Στη μελέτη αυτή περιλαμβάνονται επίσης δεδομένα του NARECHEM, πολλά από τα οποία προέκυψαν από νέες αναλύσεις με διαφορετικά στατιστικά μοντέλα, ώστε τα συγκεκριμένα διατροφικά είδη να μπορέσουν να μετα-αναλυθούν με τα αντίστοιχα δεδομένα άλλων σχετικών μελετών. Στη μελέτη αυτή δεν συμπεριλήφθηκαν τα αναψυκτικά/ροφήματα και τα αλκοολούχα ποτά, για τα οποία ήδη σχεδιάζονται αντίστοιχες μετα αναλύσεις από τη συνεργαζόμενη ερευνητική ομάδα του Εργαστηρίου αναφορικά με το ρόλο τους στον κίνδυνο εμφάνισης παιδικής λευχαιμίας

Στο γενικό μέρος συνοψίζονται τα γενικά χαρακτηριστικά της παιδικής λευχαιμίας (ταξινόμηση, κλινικοεργαστηριακά ευρήματα, προγνωστικοί παράγοντες),

τα δεδομένα για το ρόλο της διατροφής στον κίνδυνο εμφάνισης διαφόρων μορφών καρκίνου, καθώς και ειδικότερα για το ρόλο της στον κίνδυνο εμφάνισης παιδικής λευχαιμίας. Στο ειδικό μέρος αναλύεται ο σκοπός της διατριβής, περιγράφονται το υλικό, οι μέθοδοι και τα αποτελέσματα των μελετών και παρουσιάζονται οι δημοσιευμένες εργασίες και η επίκριση της διατριβής. Τέλος επισυνάπτεται περίληψη στην Ελληνική και Αγγλική γλώσσα καθώς και η βιβλιογραφία στην οποία βασίστηκε η διδακτορική διατριβή.

Θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην επιβλέπουσα καθηγήτρια μου την κ. Ελένη Πετρίδου που μου ανέθεσε το θέμα, διέθεσε πρωτογενή δεδομένα από τη βάση NARECHEM, για την οποία είναι υπεύθυνη, που είχαν απαιτήσει πολυετή και επίπονη προσπάθεια συλλογής, σχεδίασε τις μελέτες που απαρτίζουν τη διατριβή και προσανατόλισε το δυναμικό της επιστημονικής της ομάδας προς το ερευνητικό πεδίο της διατριβής μου. Με την καθοδήγησή της, την εμπιστοσύνη της προς το πρόσωπό μου, την επιμονή, την υπομονή και τη συνεχή ενθάρρυνσή της με βοήθησε καταλυτικά ώστε να ανταπεξέλθω σε δύσκολες περιόδους της ζωής μου που σηματοδεύτηκαν από προσωπικές, οικογενειακές και επαγγελματικές δοκιμασίες. Θα ήθελα επίσης να σταθώ στον καταλυτικό ρόλο του εκλιπόντος καθηγητού Δημητρίου Τριχόπουλου, την παρότρυνση του να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα και την ευγένεια, την οξυδέρκεια και τη γενναιοδωρία με την οποία προσέφερε συμβουλευτική βοήθεια στην πρώτη μελέτη της διατριβής. Ένα τεράστιο ευχαριστώ στον κ. Νικόλαο Δεσύπρη, στατιστικό στο NARECHEM, για τη συμβολή του στην ανάλυση των δεδομένων, τις χρήσιμες οδηγίες του αλλά και για τον εκτός εργασιακού ωραρίου προσωπικό χρόνο που συχνά χρειάστηκε να αφιερώσει στην διεκπεραίωση στατιστικών αναλύσεων. Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαιτέρως τον Καθηγητή κο Δ. Παναγιωτάκο για τη συνδρομή του στην ανάλυση της 2^{ης} εργασίας, τον ιατρό κ. Π. Καναβίδη για την ανάπτυξη της ηλεκτρονικής βάσης διεξαγωγής της μετα ανάλυσης, τον ιατρό κ. Θεόδωρο Σεργεντάνη με την πλούσια εμπειρία στη μεθοδολογία και διεξαγωγή μετα αναλύσεων και τους νεαρούς συνάδελφους κ.κ. Ανδρέα Διαμαντάρα και Θωμά Θωμόπουλο που συνέβαλαν ουσιαστικά στην εξέλιξη και ολοκλήρωση των δύο τελευταίων μελετών της διατριβής, υπό την εποπτεία της εποπτεύουσας.

Παράλληλα, ευχαριστώ τα παιδιά αλλά και τους γονείς που συμμετείχαν στις μελέτες αλλά και τους θεράποντες ιατρούς, νοσηλευτές και επισκέπτριες υγείας, οι οποίοι με τη βοήθειά τους, από το υστέρημα χρόνου που διαθέτουν, συνέβαλαν στην πραγματοποίηση αυτής της έρευνας. Τελευταίους, αλλά όχι λιγότερο σημαντικούς, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την ανιδιοτελή αγάπη και την υποστήριξή τους σε όλες μου τις προσπάθειες.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΠΑΙΔΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

1.1 Εισαγωγή

Η λευχαιμία είναι κακοήθης νόσος του αιμοποιητικού συστήματος, αγνώστου αιτιολογίας, με βλάβη του γονιδιώματος του κυττάρου και διαταραχή στον πολλαπλασιασμό και στη διαφοροποίησή του. Ως αποτέλεσμα είναι η δημιουργία μονοκλωνικού πληθυσμού και η έκπτωση της λειτουργίας του μυελού των οστών, με μοιραία έκβαση, αν δε χορηγηθεί θεραπεία. Οι λευχαιμίες υποδιαιρούνται, ανάλογα με την κυτταρική σειρά που πάσχει, σε λεμφογενείς και μυελογενείς.

Οι λευχαιμίες διακρίνονται επίσης σε οξείες και χρόνιες. Η διάκριση αυτή στηρίζεται κυρίως σε μορφολογικά κριτήρια. Έτσι, στη χρόνια λευχαιμία υπερισχύει ο τύπος του ώριμου κυττάρου, ανάλογα προς τα φυσιολογικά αιμοποιητικά κύτταρα, ενώ στην οξεία το άωρο κύτταρο. Η χρόνια λευχαιμία είναι κατεξοχήν νόσος των ενηλίκων ενώ η οξεία είναι κυρίως νόσος της παιδικής ηλικίας.

Η οξεία λευχαιμία (ΟΛ) είναι ετερογενής πάθηση η οποία αντιπροσωπεύει την εξαλλαγή και κλωνική αύξηση ενός αρχέγονου πολυδύναμου ή ενός προγονικού αιμοποιητικού κυττάρου, ανίκανου για εξέλιξη σε περισσότερο ώριμες μορφές. Ανάλογα με το άωρο κύτταρο που έχει εξαλλαχθεί, διακρίνονται σε οξεία λεμφοβλαστική (ΟΛΛ) και σε οξεία μυελογενή (ΟΜΛ).

Η ΟΛΛ είναι ο συχνότερος τύπος λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας και αποτελεί το 80% των λευχαιμιών. Αποτελεί επίσης τη συχνότερη μορφή καρκίνου της παιδικής ηλικίας αντιπροσωπεύοντας το 35% όλων των κακοηθειών. Απαντά σε όλες τις φυλές και είναι ελαφρώς συχνότερη στα αγόρια από ότι στα κορίτσια. Εμφανίζεται συνήθως στην ηλικία μεταξύ 3-5 ετών. Σπανιότερη είναι η οξεία μυελογενής (15%-20%). Από τις χρόνιες λευχαιμίες η συνηθέστερη που απαντά στα παιδιά, είναι η χρόνια μυελογενής λευχαιμία σε ποσοστό 2-5% των λευχαιμιών, ενώ η χρόνια λεμφοκυτταρική είναι σπάνια. Τέλος εξαιρετικά σπάνια είναι η συγγενής

λευχαιμία, που εκδηλώνεται τον πρώτο μήνα της ζωής. Η συγγενής είναι είτε λεμφοβλαστική είτε μυελογενής και δεν αποτελεί ξεχωριστή οντότητα.

Έτσι τα 4 κύρια είδη λευχαιμίας σύμφωνα με την κατάταξη της ICD-O3 είναι [1] :

- Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία (ΟΛΛ)-Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)
- Χρόνια Λεμφοβλαστική Λευχαιμία (ΧΛΛ)-Chronic Lymphoblastic Leukemia (CLL)
- Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία (ΟΜΛ)-Acute Myelogenous Leukemia (AML)
- Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία (ΧΜΛ)-Chronic Myelogenous Leukemia (CML)

1.2 Ταξινόμηση παιδικής λευχαιμίας

Η παιδική λευχαιμία ταξινομείται σύμφωνα με μορφολογικά, κυτταροχημικά, ανοσοφαινοτυπικά και κυτταρογενετικά κριτήρια. Η ακριβής ταξινόμηση της νόσου είναι απαραίτητη για τον καθορισμό της διάγνωσης, της πρόγνωσης, της παρακολούθησης, της πορείας και της θεραπείας της νόσου [2, 3].

1.2.1 Μορφολογική ταξινόμηση

Η ταξινόμηση FAB (French–American-British classification) [4] βασίζεται σε μορφολογικά χαρακτηριστικά του πυρήνα και του κυτταροπλάσματος των λευχαιμικών βλαστών. Σύμφωνα με αυτήν, η ΟΛΛ υποδιαιρείται σε 3 και η ΟΜΛ σε 8 τύπους [5-7] (Πίνακας 1.1).

Στα παιδιά, εκείνη που απαντάται συχνότερα είναι η L1 (περίπου 80%), ενώ τα ποσοστά των υποομάδων L2 και L3 κυμαίνονται στο 18% και 2% αντίστοιχα. Το σύστημα ταξινόμησης FAB έχει μόνο προγνωστική αξία. Οι ασθενείς με μορφολογία L1 έχουν καλύτερη πρόγνωση, με L2 χειρότερη, ενώ αυτοί με L3 την πιο δυσμενή πρόγνωση [8, 9].

Πίνακας 1.1: Ταξινόμηση της οξείας λευχαιμίας κατά FAB

ΟΛΛ	ΟΜΛ
<p>L1: Λεμφοβλαστικά κύτταρα μικρά, λίγο κυτταρόπλασμα, ομαλοί πυρήνες, αρνητική μυελοϋπεροξειδάση (MPO) και τελική τρανσφεράση συνήθως θετική (TdT)</p>	<p>M0 ΟΜΛ με ελάχιστη διαφοροποίηση</p>
<p>L2: Λεμφοβλαστικά κύτταρα μεγάλα, μέτριο κυτταρόπλασμα, ανώμαλοι πυρήνες, αρνητική MPO και συνήθως θετική TdT</p>	<p>M1 ΟΜΛ με ελάχιστη ωρίμανση</p>
<p>L3 (Burkitt-type): Λεμφοβλάστες μεγάλοι, βασεόφιλο κυτταρόπλασμα, άφθονα κενοτόπια, ομαλοί ομοιόμορφοι πυρήνες, εμφανή πυρήνια PO και TdT αρνητικές· πιθανός συσχετισμός με κυτταρογενετικές ανωμαλίες, όπως οι μεταθέσεις t(2;8), t(8;14), t(8;22)</p>	<p>M2 ΟΜΛ με μερική ωρίμανση</p>
	<p>M3 Οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία M4 Οξεία μυελομονοκυτταρική λευχαιμία M4 eos Οξεία μυελομονοκυτταρική λευχαιμία M5a Οξεία μονοβλαστική λευχαιμία M5b Οξεία μονοκυτταρική λευχαιμία M6 Οξεία ερυθροειδής λευχαιμία M7 Οξεία μεγακαρυοβλαστική λευχαιμία</p>

1.2.2 Κυτταροχημική ταξινόμηση

Η κυτταροχημεία συμβάλει ουσιαστικά στη διάκριση ανάμεσα στην ΟΛΛ και στην ΟΜΛ, κυρίως μεταξύ των τύπων Μ1 και Μ3, όπου η διάκριση των μυελοβλαστών από τις λεμφοβλάστες δεν είναι εύκολη. Στην ΟΛΛ, οι χρώσεις της μυελικής σειράς, είναι αρνητικές ενώ στην ΟΜΛ οι χρώσεις είναι θετικές.

Οι χρώσεις που χρησιμοποιούνται ευρέως είναι οι εξής [10]:

- Μη ειδική εστεράση (NSE): Είναι ένζυμο που ανευρίσκεται στα μονοκύτταρα και στις πρόδρομες μορφές τους.
- Μυελοϋπεροξειδάση (MPO): Είναι ένα ένζυμο που βρίσκεται στα αζουρόφιλα κοκκία των κυττάρων της κοκκιώδους και μονοκυτταρικής σειράς, ενώ δεν ανιχνεύεται στα λεμφοειδή κύτταρα. Είναι ειδική χρώση για τη μυελοβλαστική λευχαιμία και είναι απαραίτητη για τη διάκριση της από τη λεμφοβλαστική.
- Χρώση υπερϊωδικού οξέος [Periodic acid- Schiff (PAS)]: Η χρώση PAS εξαρτάται από απελευθέρωση καρβοξυλικών ομάδων, που οξειδώνονται σε αλδεΐδες. Θετική αντίδραση σημαίνει παρουσία γλυκαγόνου και απαντά στα άωρα κακοήθη κύτταρα της ερυθράς σειράς. Οι μυελοβλάστες και μονοβλάστες είναι ασθενώς θετικοί ή αρνητικοί, ενώ στην ΟΛΛ είναι συνήθως θετικοί στη χρώση PAS.
- Μαύρο του Σουδάν (Sudan Black-SBB): Η χρώση αυτή αναδεικνύει τη λιπιδική μεμβράνη των πρωτογενών κοκκίων και των υπεροξειδιοσωμάτων σε πρόδρομα κύτταρα και είναι ειδική στη διάκριση της μυελικής από την λεμφική σειρά. Στην ΟΛΛ, η χρώση Sudan Black είναι συνήθως αρνητική.
- Τελική δεοξυνουκλεοτιδική τρανσφεράση (Terminal deoxynucleotidyl transferase-Tdt): Η Tdt είναι ένα ένζυμο του πυρήνα και θεωρείται πολύτιμος δείκτης για τα άωρα κύτταρα του λεμφικού ιστού.

- Χλωροξεική εστεράση (Naphthol AS-D): Η χλωροξεική εστεράση χρωματίζει τα κυτταρικά στοιχεία της κοκκιάδους σειράς καθώς και τα στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών, που προέρχονται από αυτήν (μαστοκύτταρα, μακροφάγα). Συναντάται τόσο στην ΟΛΛ όσο και στην ΟΜΛ. Η χρώση αυτή δεν είναι τόσο ειδική όσο η ΜΡΟ.

Η παρουσία των πρωτοπαθών κοκκίων στους μυελοβλάστες ανιχνεύεται με την παρουσία μυελοϋπεροξειδάσης και με τη θετικότητα στο μαύρο του Σουδάν.

1.2.3 Ανοσοφαινοτυπική ταξινόμηση

Με την ανάπτυξη της βιοτεχνολογίας τα τελευταία χρόνια, χρησιμοποιούνται για την ταξινόμηση της ΟΛΛ πέρα από τους μορφολογικούς χαρακτήρες και λειτουργικοί παράγοντες. Ο ανοσοφαινότυπος είναι σημαντικός για την μελέτη της ΟΛΛ και είναι συμπληρωματικός της μορφολογίας και της κυτταροχημείας. Οι ανοσοφαινοτυπικές μελέτες γίνονται με διάφορες μεθόδους, όπως η κυτταρομετρία ροής και η χρώση ανοσοϋπεροξειδάσης/αλκαλικής φωσφατάσης σε επιχρίσματα (μυελού των οστών ή/και περιφερικού αίματος) ή βιοψίες. Η χρήση των ανοσολογικών δεικτών στην ταξινόμηση των λευχαιμιών παρέχει σημαντικές πληροφορίες αναφορικά με τη διάγνωση, την επιλογή της θεραπείας και τον καθορισμό της πρόγνωσης [11].

Σχεδόν αμέσως μετά τη δημοσίευση των French-American-British (FAB) κριτηρίων διάγνωσης των ΟΜΛ και των ΟΛΛ, κατέστη σαφές ότι η κυτταρομορφολογία και η κυτταροχημεία δεν επαρκούν για να καλύψουν όλες τις περιπτώσεις οξείων λευχαιμιών. Έτσι, το 1995 προτάθηκε από την European Group for the Immunological classification of Leukaemias (EGIL) ένα μοντέλο ανοσοφαινοτυπικής ταξινόμησης των ΟΛΛ (Πίνακας 1.2) [12].

Η ταξινόμηση σύμφωνα με τον ανοσοφαινότυπο κατατάσσει τις ΟΛΛ στους υπότυπους T, B και μη-T/μη-B, οι οποίες υποδιαιρούνται περαιτέρω σε άλλες υποκατηγορίες. Ο τύπος μη-T/μη-B έχει χαρακτηριστεί ως μη ταυτοποιήσιμη μορφή (null). Η μορφή αυτή μπορεί να ταξινομηθεί σε προ-B κύτταρο ή προ-T κύτταρο σε κοινή ΟΛΛ και αδιαφοροποίητη. Το 80-85% των παιδιών με ΟΛΛ έχουν ανοσοφαινότυπο B-κυτταρικής σειράς, το 13-15% T-κυτταρικής σειράς και το 1-3%

μη-T/μη-B. Η κοινή ΟΛΛ με την ανακάλυψη ενός νέου αντιγόνου, του επονομαζόμενου «κοινού αντιγόνου ΟΛΛ» (common ALL antigen, CALLA), χαρακτηρίστηκε ως CALLA θετική, ενώ η μη ταυτοποιήσιμη μορφή (null) ως CALLA αρνητική [13].

Η χρήση των μονοκλωνικών αντισωμάτων, που παράγονται με τη μέθοδο του υβριδισμού, έχει ευρεία εφαρμογή στη ανίχνευση των διαφόρων πρωτεϊνικών μορίων, που εκφράζονται στην επιφάνεια των λεμφοκυττάρων. Μονοκλωνικά αντισώματα με παρόμοια ειδικά χαρακτηριστικά κατατάσσονται σε μια ομάδα διαφοροποίησης (Cluster of Differentiation, CD). Με τη συμβολή της κυτταρομετρίας ροής (Flow Cytometry, FC), καθίσταται δυνατός ο προσδιορισμός του ανοσοφαινότυπου και ο καθορισμός της κυτταρικής σειράς (B ή T), καθώς και του σταδίου διαφοροποίησης της βλάστης. Από τη δεκαετία του 1980 μέχρι σήμερα, η ανακάλυψη μίας πλειάδας αντιγόνων στην επιφάνεια και το κυτταρόπλασμα των φυσιολογικών T και B λεμφοκυττάρων κατά τα διαδοχικά στάδια ωρίμανσης στο μυελό των οστών και το θύμο αδέννα, οδήγησε σε μία αναθεώρηση των ταξινομήσεων της ΟΛΛ. Σταδιακά η κατηγορία “null” συρρικνώθηκε, κατατάσσεται στις πρώιμες προ-B ΟΛΛ και αποτελεί το 5-10% του συνόλου των ΟΛΛ [14-16].

Κατ' αναλογία, οι T-ΟΛΛ, που αποτελούν το 10-15% των παιδικών ΟΛΛ ταξινομούνται με βάση το πρότυπο ωρίμανσης των θυμοκυττάρων [17, 18]. Περίπου 10% έχουν ένα συγκεκριμένο φαινότυπο (CD8-, CD5dim), οι οποίοι έχουν παρουσιάσει ποσοστά 57-75% υποτροπής και χαμηλή επιβίωση [19, 20].

Στις ΟΛΛ που εκφράζουν λεμφικούς και μυελικούς δείκτες η ετερογένεια που υπάρχει είναι μεγάλη και μπορεί να θεωρηθεί μεικτής προέλευσης (διφαινοτυπική ή υβριδική λευχαιμία). Η μορφή αυτή προέρχεται από την εξέλιξη του λευχαιμικού κλώνου λόγω γενετικών μεταβολών του λευχαιμικού κυττάρου στην έκφραση ειδικών φαινοτυπικών χαρακτηριστικών, προς φαινοτυπικά λευχαιμικές σειρές. Αποτελεί ένα μικρό ποσοστό των λευχαιμιών της παιδικής ηλικίας (5%) και έχει συνήθως δυσμενή πρόγνωση [21, 22].

Ο ανοσοφαινότυπος κατά τη διάγνωση έχει σημαντική προγνωστική σημασία. Η T-ΟΛΛ με βάση τα αποτελέσματα των περισσότερων ομάδων, σχετιζόταν με κακή πρόγνωση, αν και πλέον με την εφαρμογή εντατικής

χημειοθεραπείας, εφόσον δεν υπάρχουν άλλοι δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες, η πρόγνωσή της είναι συγκρίσιμη με αυτή της προ-B-ΟΛΛ [23]. Αντίθετα, όταν η T-ΟΛΛ συνδυάζεται με δυσμενείς προγνωστικούς δείκτες, η πρόγνωσή της είναι πτωχή παρά την εντατική χημειοθεραπεία. Σημαντική βελτίωση παρατηρείται τα τελευταία χρόνια στην πρόγνωση της ώριμης προ-B ΟΛΛ (L3) με μονοκλωνικές κ και λ αλυσούς, που στο παρελθόν είχε συνδεθεί με ιδιαίτερως φτωχή πρόγνωση.

Πίνακας 1.2: Ανοσοφαινοτυπική ταξινόμηση T- και B- οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (ΟΛΛ) από πρόδρομα κύτταρα (EGIL)		
B-ΟΛΛ (CD19+ και/ή cCD79a+ και/ή cCD22+)		
BI	Πρώιμη προ-B (pro-B)	cCD79a+, CD19+, CD10-, cμ-
BII	Κοινή (common)	cCD79a+, CD19+, CD10+, cμ-
BIII	προ-B (pre-B)	cCD79a+, CD19+, CD10+/-, cμ+, σκ/λ(-)
BIV	Ώριμη B-βλάστη (βλαστικό κέντρο – Burkitt)	cCD79a+, CD19+, CD10+, Tdt-, σκ/λ κλωνική
T-ΟΛΛ (Κυτταροπλασματικό/επιφανιακό CD3+)		
TIa	Προθυμική (pro-T)	cCD3+, CD7++, CD5-, CD2-, sCD3-
TIb	Προθυμική (pro-T)	cCD3+, CD7++, CD5+, CD2-, CD1a-, sCD3-
TII	Υποφλοιός (pre-T)	cCD3+, CD7++, CD5+, CD2+, CD1a-, sCD3-
TIII	Φλοιός θύμου (cortical T)	cCD3+, CD7++, CD5+, CD2+, CD1a+, sCD3-/+
TIV	Μυελός θύμου (mature T)	cCD3+, CD7++, CD5-, CD2-, CD1a-, sCD3-/+
*s: επιφανειακή, c: κυτταροπλασματική, cμ: κυτταροπλασματική ανοσοσφαιρίνη με λ ή κ Αλυσίδες		

1.2.4 Κυτταρογενετική ταξινόμηση

Η κυτταρογενετική ταξινόμηση βασίζεται στον αριθμό των χρωμοσωμάτων και στην παρουσία κυτταρογενετικών ανωμαλιών. Περαιτέρω αναφορά γίνεται στα κεφάλαια 1.4.1.3 και 1.4.2 σχετικά με την παιδική ΟΛΛ και ΟΜΛ αντίστοιχα, όπου αναφέρεται και η προγνωστική τους σημασία.

1.2.5 Ταξινόμηση κατά WHO

Το 2001 στην πρώτη ταξινόμηση των ΟΛ από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), εκτός από τα δεδομένα της κυτταρομορφολογίας και της ανοσοφαινοτυπικής μελέτης, σημαντικό ρόλο απέκτησαν η κυτταρογενετική και η μοριακή βιολογία. Έτσι στις ταξινομήσεις κατά WHO των οξέων και χρόνιων λευχαιμιών/λεμφωμάτων, τόσο στην πρόσφατη το 2008 (Πίνακας 1.3), όσο και στην παλαιότερη (2001), οι ΟΛΛ κατηγοριοποιούνται με βάση την κυτταρική σειρά προέλευσης των λεμφοβλαστών και των ευρημάτων της κυτταρογενετικής μελέτης, χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η κατά FAB μορφολογική ταξινόμηση [24]. Επίσης, αξίζει να σημειωθεί ότι η πρόσφατη ταξινόμηση κατά WHO χαρακτηρίζει τις ΟΛΛ «πρόδρομα λεμφικά νεοπλάσματα», εξαιρώντας από αυτές την ΟΛΛ τύπου Burkitt, θεωρώντας τη συγκεκριμένη οντότητα λέμφωμα με λευχαιμική έκφραση.

Στις περιπτώσεις Β-ΟΛΛ όπου ο ανοσοφαινότυπος, η ηλικία και πιθανόν η κλινική εικόνα συνηγορούν υπέρ της παρουσίας συγκεκριμένης χρωμοσωμιακής βλάβης και η κυτταρογενετική μελέτη αποτυγχάνει να την αναδείξει, η προσφυγή στις τεχνικές της μοριακής βιολογίας είναι απολύτως αναγκαία.

Πίνακας 1.3: Ταξινόμηση αιματολογικών νοσημάτων με βάση τις πρόσφατες WHO ταξινομήσεις οξέων και χρόνιων λευχαιμιών/λεμφωμάτων (2008, revision 2009, τροποποιημένο)

1. **ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ** (παρουσία στο περιφερικό αίμα ή διήθηση μυελού οστών > 20% από βλάστες)
 - 1.1. Β λεμφοβλαστική λευχαιμία/λέμφωμα
 - (α). Β λεμφοβλαστική λευχαιμία/λέμφωμα με επαναλαμβανόμενες γενετικές βλάβες
 - Β λεμφοβλαστική λευχαιμία/λέμφωμα με t(9;22)(q34;q11.2);BCR-ABL1
 - Β λεμφοβλαστική λευχαιμία/λέμφωμα με t(v;11q23);MLL αναδιάταξη
 - Β λεμφοβλαστική λευχαιμία/λέμφωμα με t(12;21)(p13;q22) TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)
 - Β λεμφοβλαστική λευχαιμία/λέμφωμα με υπερδιπλοειδία
 - Β λεμφοβλαστική λευχαιμία/λέμφωμα με υποδιπλοειδία
 - Β λεμφοβλαστική λευχαιμία/λέμφωμα με t(5;14)(q31;q32) IL3-IGH
 - Β λεμφοβλαστική λευχαιμία/λέμφωμα με t(1;19)(q23;p13.3) TCF3-PBX1
 - (β). Β λεμφοβλαστική λευχαιμία/λέμφωμα, μη ειδικού τύπου
 - 1.2. Τ λεμφοβλαστική λευχαιμία/λέμφωμα
 - 1.3. Οξεία μυελογενής λευχαιμία (AML) και σχετιζόμενα νεοπλάσματα
 - (α). AML με επαναλαμβανόμενες γενετικές βλάβες
 - AML με t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
 - AML με inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11
 - APL με t(15;17)(q22;q12); PML-RARA (οξεία προμυελοκυττ. λευχαιμία)
 - AML με t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL
 - AML με t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
 - AML με inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EV11
 - AML (μεγακαρυοβλαστική) με t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1
 - [προσωρινή οντότητα] AML με μεταλλάξεις του NPM1

- [προσωρινή οντότητα] AML με μεταλλάξεις του CEBPA
- (β). AML με αλλοιώσεις σχετιζόμενες με μυελοδυσπλασία
- (γ). AML σχετιζόμενη με θεραπεία (δευτεροπαθής)
- (δ). AML, μη ειδικού τύπου
 - AML με ελάχιστη διαφοροποίηση
 - AML χωρίς στοιχεία ωρίμανσης
 - AML με ωρίμανση
 - Οξεία μυελομονοκυτταρική λευχαιμία
 - Οξεία μονοβλαστική/μονοκυτταρική λευχαιμία
 - Οξεία ερυθροβλαστική λευχαιμία
 - αμιγής ερυθροβλαστική λευχαιμία
 - ερυθρολευχαιμία (συμμετοχή ερυθράς και μυελικής σειράς)
 - Οξεία μεγακαρυοβλαστική λευχαιμία
 - Οξεία βασεοφιλική λευχαιμία
 - Οξεία πανμύελωση με μυελοϊνωση
- (ε). Μυελοβλαστικό σάρκωμα
- (στ). Μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα σχετιζόμενα με σύνδρομο Down
 - Παροδική μη φυσιολογική μυελοϋπερπλασία
 - Μυελογενής λευχαιμία σχετιζόμενη με σύνδρομο Down
- (ζ). Πλασματοκυτταροειδές νεόπλασμα από δενδριτικά κύτταρα

2. ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΑ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ/ΜΥΕΛΟΎΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ (MDS/MPN) ΚΑΙ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

- 2.1 Νεανική μυελομονοκυτταρική λευχαιμία
- 2.2. Ανθεκτική (-ές) κυτταροπενία (-ες) της παιδικής ηλικίας
- 2.3. MDS/MPN αταξινόμητο
- 2.4. Σύνδρομο έλλειψης χρωμοσώματος 7 (παιδικής ηλικίας)
- 2.5. Άλλο

3. ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΩΡΙΜΑ Β ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ

- 3.1. Παιδιατρικός τύπος λεμφώματος οριακής ζώνης

- 3.2. Παιδιατρικού τύπου οζώδες λέμφωμα
- 3.3. Πρωτοπαθές δερματικό οζώδες λέμφωμα
- 3.4. Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα (DLBCL)
- 3.5. Λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα, πλούσιο σε T και ιστιοκύτταρα
- 3.6. DLBCL σχετιζόμενο με χρόνια φλεγμονή
- 3.7. Πρωτοπαθές από μεγάλα B κύτταρα του μεσοθωρακίου
- 3.8. Ενδαγγειακό λέμφωμα από μεγάλα B κύτταρα
- 3.9. Πρωτοπαθές δερματικό DLBCL
- 3.10. ALK+ λέμφωμα από μεγάλα B κύτταρα
- 3.11. Λέμφωμα από μεγάλα B κύτταρα προερχόμενο από νόσο Castleman

και σχετιζόμενο με HHV8

3.12. Λέμφωμα Burkitt

3.13. Λέμφωμα από B κύτταρα, αταξινόμητο, με ενδιάμεσους χαρακτήρες μεταξύ διάχυτου B λεμφώματος από μεγάλα κύτταρα και λεμφώματος Burkitt

3.14. Λέμφωμα από B κύτταρα, αταξινόμητο, με ενδιάμεσους χαρακτήρες μεταξύ διάχυτου B λεμφώματος από μεγάλα κύτταρα και κλασικού λεμφώματος Hodgkin

3.15. Νόσος (λέμφωμα) Hodgkin

3.15.1. Οζώδης λεμφοεπικρατητικός τύπος

3.15.2. Κλασικό λέμφωμα Hodgkin

- Τύπος οζώδους σκλήρυνσης
- Καθ' υπεροχήν λεμφοκυτταρικός τύπος
- Μικτής κυτταροβρίθειας
- Λεμφοπενικό

3.16. Άλλο

4. ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΩΡΙΜΑ Τ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ

4.1. Συστηματικό T λεμφοϋπερπλαστικό νόσημα της παιδικής ηλικίας σχετιζόμενο με χρόνια ενεργό EBV λοίμωξη

4.2. Εξωλεμφαδενικό NK/T λέμφωμα

4.3. T λέμφωμα σχετιζόμενο με εντεροπάθεια

- 4.4. Ηπατοσπληνικό T λέμφωμα
- 4.5. Σπογγοειδής μυκητίαση
- 4.6. Σύνδρομο Sézary
- 4.7. Αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα ALK+
- 4.8. ALCL, ALK-
- 4.9. Άλλο

1.3 Κλινικοεργαστηριακή διάγνωση παιδικής οξείας λευχαιμίας

Τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα που παρουσιάζονται στην ΟΛΛ είναι μη ειδικά. Συμβαίνουν συνήθως σαν αποτέλεσμα της πλήρους κατάληψης του μυελού των οστών από λευχαιμικά κύτταρα. Τα συχνότερα είναι αδυναμία, αναιμία, ωχρότητα, πυρετός (μη λοιμώδους αιτιολογίας), ανορεξία, κεφαλαλγία, έμετοι, αιμορραγία, οστικά άλγη, λεμφαδενοπάθεια, εκχυμώσεις, σπληνομεγαλία, απώλεια βάρους, ενώ είναι δυνατόν να ανευρεθούν διόγκωση των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου, των όρχεων ή και παραλύσεις κρανιακών νεύρων.

Ειδικότερα, τα οστικά άλγη παρατηρούνται κυρίως στα μακρά οστά, προκαλούνται από λευχαιμική διήθηση του περιosteού και παρατηρούνται σε 21-38% των περιπτώσεων της οξείας λευχαιμίας [25, 26]. Εμφανίζονται ιδιαίτερα στους εφήβους και μπορεί να αποτελέσουν και το πρώτο σύμπτωμα της νόσου. Γι' αυτό η εξέταση του μυελού των οστών θα πρέπει να γίνεται σε κάθε παιδί που έχει επίμονο οστικό άλγος και συνοδές ανωμαλίες του περιφερικού αίματος. Άλγος στα οστά μπορεί ακόμα να προκύψει από άσηπτη οστεονέκρωση, λόγω της νέκρωσης των κακοήθων κυττάρων του μυελού των οστών [27]. Επίσης ακτινογραφικά ευρήματα παρατηρούνται στις μισές των περιπτώσεων [25], ενώ τα μικρά παιδιά με πόνο στα οστά μπορεί να εμφανίσουν χωλότητα. Τα οστικά άλγη στην παιδική ΟΛΛ παρουσιάζουν συχνά ομοιότητες με την οστεομυελίτιδα ή τη νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα, μπορεί δε να προηγούνται χρονικά 6 μήνες της τελικής διάγνωσης.

Η κεφαλαλγία, αν και ασυνήθιστο σύμπτωμα (<5%) παρουσιάζεται όταν υπάρχει προσβολή του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) και μπορεί να συνοδεύεται και με άλλα συμπτώματα αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης, όπως

έμετος, λήθαργος, ή αυχενική δυσκαμψία [28]. Σπάνια, η λευχαιμία μπορεί να παρουσιαστεί με παραλύσεις κρανιακών νεύρων [29, 30]. Ακόμα, τα μισά περίπου παιδιά με λευχαιμία προσέρχονται με λεμφαδενοπάθεια. Η λεμφαδενοπάθεια, που σχετίζεται με κακοήθεια, είναι συνήθως ανώδυνη και χαρακτηρίζεται από σκληρία. Επίμονη ή προοδευτική λεμφαδενοπάθεια, που δεν ανταποκρίνεται σε αντιβιοτική θεραπεία, υποδηλώνει την ανάγκη για πιο εκτεταμένη αξιολόγηση. Η ανώδυνη ετερόπλευρη διόγκωση των όρχεων σπάνια μπορεί να είναι ένα πρώιμο σύμπτωμα εμφάνισης ΟΛΛ. Κάθε επίμονη, ανώδυνη μάζα όρχεων πρέπει να παραπέμπεται για βιοψία μετά από υπερηχοτομογραφική συναξιολόγηση.

Τα περισσότερα παιδιά με ΟΛΛ έχουν αναιμία και/ή θρομβοπενία είτε με φυσιολογικά ή επηρεασμένα λευκά αιμοσφαίρια (WBC) και λεμφοβλάστες στο περιφερικό αίμα. Περίπου 50% των παιδιών έχουν αρχικό αριθμό λευκοκυττάρων (WBC) <10.000/μL, και 20% έχουν WBC >50.000/μL. Περίπου το ήμισυ των παιδιών παρουσιάζουν αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένων των πετεχειών και της πορφύρας) και 3 στα 4 έχουν ένα αριθμό αιμοπεταλίων <100.000/μL κατά τη στιγμή της διάγνωσης [5, 31].

Άλλα εργαστηριακά ευρήματα είναι η υπασβεστιαμία, η υπερουριχαιμία, η υπερφωσφαταιμία, η αύξηση της γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH), οι διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού και τα χαμηλά επίπεδα ανοσοσφαιρινών IgG, IgA και IgM [31]. Στη διαφορική διάγνωση της ΟΛΛ, περιλαμβάνεται η λοιμώδης μονοπυρήνωση, η λοίμωξη από τον κυτταρομεγαλοϊό, η τοξοπλάσμωση, η νεανική ρευματοειδής αρθρίτιδα, η οστεομυελίτιδα, η ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, η απλαστική αναιμία και το υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο [30, 31].

Η διάγνωση της ΟΛΛ μπορεί να γίνει με: 1) την ανεύρεση βλαστών στο περιφερικό αίμα, 2) την ανεύρεση βλαστών στο μυελό των οστών και καθορισμό της μορφολογίας της βλάστης, 3) την κυτταροχημική μελέτη των χαρακτηριστικών της βλάστης, 4) τον ανοσοφαινότυπο και 5) την κυτταρογενετική μελέτη. Η οσφυονωτιαία παρακέντηση είναι αναγκαία για την κυτταρολογική εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Διάγνωση της λευχαιμίας του ΚΝΣ γίνεται όταν ανευρεθούν περισσότερα από 5 λευκοκύτταρα/μL και βλάστες στην κυτταροφυγοκέντρηση [32].

Η κλινική εικόνα της ΟΜΛ παρουσιάζει ομοιότητες με αυτή της ΟΛΛ. Τα συνηθέστερα συμπτώματα στους τύπους M4 και M5 της ΟΜΛ είναι: υπερτροφία των ούλων, δερματικοί όζοι, λεμφαδενοπάθεια και συμπτώματα από διήθηση του ΚΝΣ· παρουσιάζεται λιγότερο συχνά λεμφαδενοπάθεια και προσβολή ΚΝΣ, εκτός από τον υπότυπο AML-M5 στη βρεφική ηλικία. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ΟΜΛ μπορεί να παρουσιαστεί με τη μορφή συμπαγών λευχαιμικών μαζών (χλωρώματα) κατά τη διάγνωση, συνήθως στην περιοχή του οφθαλμού και της σπονδυλικής στήλης. Στον τύπο M3 μπορεί να παρουσιαστεί διάχυτη ενδαγγειακή πήξη.

1.4 Προγνωστικοί παράγοντες παιδικής λευχαιμίας

1.4.1 Προγνωστικοί παράγοντες παιδικής ΟΛΛ

Η σύγχρονη θεραπευτική στην παιδική ΟΛΛ έχει βελτιώσει την πρόγνωση και έτσι, πολλοί παράγοντες που στο παρελθόν θεωρούνταν ότι είναι σημαντικοί στην πρόγνωση, έχασαν την προγνωστική τους αξία. Εντούτοις, πέντε παράγοντες άμεσα εμφανείς στην πρωτοδιάγνωση ή κατά τον πρώτο μήνα της θεραπείας έχουν διατηρήσει την προγνωστική σημασία τους και αποτελούν τη βάση στην οποία οι ασθενείς στρατολογούνται στα περισσότερα πρωτόκολλα θεραπείας. Οι παράγοντες αυτοί είναι: 1) η ηλικία κατά την αρχική εκδήλωση, 2) ο αριθμός WBC κατά την αρχική εκδήλωση, 3) ειδικές κυτταρογενετικές ανωμαλίες, 4) συμμετοχή του ΚΝΣ, και 5) ο χρόνος ανταπόκρισης στην αρχική χημειοθεραπεία [33].

Σε συνάντηση που πραγματοποιήθηκε στο National Cancer Institute (NCI) το 1996 δημοσιεύθηκαν τα κριτήρια συναίνεσης του NCI που τυποποίησαν την καταγραφή και χρήση για στρατολόγηση σε όλα τα πρωτόκολλα θεραπείας ΟΛΛ αξιολογώντας τρεις από τους παραπάνω προγνωστικούς παράγοντες (ηλικία κατά την αρχική εκδήλωση, αριθμός WBC κατά την αρχική εκδήλωση και συμμετοχή του ΚΝΣ) [34]. Η χρήση των συνηθισμένων κριτηρίων για την επιλογή των ασθενών έχει καταστήσει πολύ πιο εύκολη τη σύγκριση των αποτελεσμάτων των κλινικών μελετών στην ΟΛΛ που διενεργούνται από διαφορετικές ομάδες. Οι συνεργαζόμενες ομάδες διαφέρουν στον τρόπο που ενσωματώνουν τους άλλους δύο προγνωστικούς παράγοντες (κυτταρογενετική των βλαστικών κυττάρων και το

χρόνο ανταπόκρισης στην αρχική θεραπεία). Σε γενικές γραμμές, τα σύγχρονα πρωτόκολλα ΟΛΛ θεραπεύουν τα παιδιά χαμηλού κινδύνου με λιγότερο εντατική χημειοθεραπεία σε μία προσπάθεια να ελαχιστοποιηθεί η τοξικότητα, διατηρώντας παράλληλα μια εξαιρετική (80% έως 90%) πιθανότητα θεραπείας. Οι υψηλού κινδύνου ασθενείς με ΟΛΛ που αντιμετωπίζονται με πιο εντατικοποιημένες θεραπείες, έχουν περίπου 60%-75% πιθανότητα θεραπείας με τα περισσότερα χημειοθεραπευτικά σχήματα [33].

1.4.1.1 Ηλικία κατά την πρωτοδιάγνωση ΟΛΛ

Οι ηλικιακές προγνωστικές κατηγορίες είναι: α) ηλικίες κάτω του 1 έτους (βρεφική ΟΛΛ), β) μέσου κινδύνου ΟΛΛ, ηλικίες 1 έως 10 ετών και γ) υψηλού κινδύνου, ηλικίες 10 ετών και άνω. Η ομάδα της βρεφικής ΟΛΛ είναι πολύ υψηλού κινδύνου και φέρουν συνήθως 11q23 ανωμαλίες, τις περισσότερες φορές t(4;11) (q21;q23) διαμεταθέσεις. Τα βρέφη αυτά έχουν υψηλό αριθμό WBC, υψηλό ποσοστό εξωμυελικής νόσου, και λευχαιμικούς βλάστες συνήθως CALLA αρνητικούς [35, 36]. Τα βρέφη αντιμετωπίζονται σήμερα με ιδιαίτερα εντατικοποιημένα πρωτόκολλα σχετικά μικρής διάρκειας (περίπου 1 έτους, σε αντίθεση με τα πρότυπα πρωτόκολλα θεραπείας ΟΛΛ που διαρκούν 2 έως 3 έτη). Τα βρέφη μεταξύ 3 και 6 μηνών στην πρωτοδιάγνωση έχουν άσχημη έκβαση, ενώ για όσα είναι κάτω των 3 μηνών στην πρωτοδιάγνωση, η έκβαση είναι εξαιρετικά κακή. Τα άτομα άνω των 10 ετών έχουν χαμηλότερα ποσοστά ίασης.

1.4.1.2 Αριθμός λευκοκυττάρων κατά την πρωτοδιάγνωση ΟΛΛ

Η παρουσία λευκοκυττάρωσης πάνω από 50.000/μL συσχετίζεται με υψηλό κίνδυνο υποτροπής. Οι ασθενείς με εξαιρετικά υψηλό αριθμό WBC (έως και αρκετές εκατοντάδες χιλιάδες ανά μL) έχουν τον υψηλότερο κίνδυνο αποτυχίας στη θεραπεία. Οι υψηλές τιμές λευκοκυττάρων συχνά σχετίζονται με άλλους παράγοντες (π.χ. CALLA αρνητικά βρέφη, όπως αναφέρθηκαν προηγουμένως). Έφηβοι με T-ΟΛΛ παρουσιάζονται συχνά με αριθμό WBC άνω των 100.000/μL [33, 37].

1.4.1.3 Κυτταρογενετική ταξινόμηση ΟΛΛ

Η κυτταρογενετική ταξινόμηση βασίζεται στον αριθμό των χρωμοσωμάτων και στην παρουσία κυτταρογενετικών ανωμαλιών. Η συχνότητα χρωμοσωμικών αλλοιώσεων στην ΟΛΛ ποικίλλει και κυμαίνεται από 50%-90%. Ο καρυότυπος των λευχαιμικών κυττάρων δεν παρουσιάζει μόνο διαγνωστική και προγνωστική αξία, αλλά καταδεικνύει τις θέσεις των μοριακών αλλοιώσεων που εμπλέκονται στην λευχαιμογένεση. Οι δομικές μεταλλάξεις είναι ένας από τους μηχανισμούς που μπορούν να επάγουν την ενεργοποίηση ογκογονιδίων. Οι χρωμοσωμικές μεταθέσεις είναι ένας συνήθης μηχανισμός για την ενεργοποίηση πρωτοογκογονιδίων σε πολλές κακοήθειες [38]. Η ταξινόμηση της ΟΛΛ με βάση τον καρυότυπο είναι:

- 1) Υπερδιπλοειδία με περισσότερα από 50 χρωμοσώματα (25-35% της ΟΛΛ)
- 2) Υπερδιπλοειδία με 47-50 χρωμοσώματα (7-16% της ΟΛΛ)
- 3) Ψευδοδιπλοειδία με 46 χρωμοσώματα (7-8% της ΟΛΛ)
- 4) Υποδιπλοειδία με 41-45 χρωμοσώματα (3-14% της ΟΛΛ)
- 5) Υποδιπλοειδία με 30-40 χρωμοσώματα
- 6) Διπλοειδία με 46 χρωμοσώματα

Παιδιά με υπερδιπλοειδία με περισσότερα από 50 χρωμοσώματα (54 - 58 χρωμοσώματα) έχουν καλύτερη πρόγνωση, ιδιαίτερα εάν συνδέονται με τρισωμίες των χρωμοσωμάτων 4, 10, ή 17 [39]. Αυτοί οι ασθενείς συνήθως θεραπεύονται πλήρως και απαιτούν λιγότερο τοξικές θεραπείες. Αντιθέτως, η ακραία υπερδιπλοειδία (59 - 84 χρωμοσώματα) ή η υποδιπλοειδία (λιγότερα από 45 χρωμοσώματα) συνδέονται με κακή έκβαση [40]. Οι ασθενείς των οποίων η νόσος εκδηλώνεται με αυτές τις ανωμαλίες απαιτούν πιο επιθετική και, κατά συνέπεια, πιο τοξική θεραπεία.

Πολλές από τις προγνωστικής σημασίας δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες που παρατηρούνται στην ΟΛΛ είναι οι μεταθέσεις. Η συχνότερη μετάθεση που έχει ανιχνευθεί σε βλάστες παιδικής ΟΛΛ είναι η t(12;21) (p12;q22), η οποία προκαλεί μια σύντηξη του TEL γονιδίου στο χρωμόσωμα 12 με το AML1 γονίδιο στο χρωμόσωμα 21. Είναι παρούσα στο 25% των περιπτώσεων παιδικής ΟΛΛ και είναι ένας καλός προγνωστικός δείκτης. Άλλες χρωμοσωμικές μεταθέσεις που έχουν παρατηρηθεί στην ΟΛΛ έχουν ουδέτερη ή λιγότερο ευνοϊκή προγνωστική σημασία.

Ίσως η σημαντικότερη είναι η t(9;22) (9q34)q11) ΟΛΛ ή οποία προκαλεί τη δημιουργία του χμαιρικού γονιδίου BCR/ABL που βρίσκεται στο βραχύ πλέον χρωμόσωμα 22, που είναι γνωστό ως χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph +). Η μετάθεση αυτή είναι παρούσα στο 5% των περιπτώσεων παιδικής ΟΛΛ (πολύ σπανιότερα από ό,τι στην ΟΛΛ των ενηλίκων) και διατηρεί την κακή προγνωστική σημασία της. Η παρουσία του t(9;22) χρωμοσώματος Φιλαδέλφειας επιτάσσει την ανάγκη για εντατικοποίηση της θεραπείας ή/και για μεταμόσχευση μυελού των οστών [41]. Άλλες δομικές ανωμαλίες περιλαμβάνουν την t(4;11) MLL/AF4 αναδιάταξη που είναι παρούσα σε 5% ασθενών με ΟΛΛ και στο 60% των βρεφών με ΟΛΛ και η t(8;14) MYC/IGH μετατόπιση που σχετίζεται με ώριμα Β-κύτταρα ALL με μορφολογία FAB L3 και είναι παρούσα σε 1% του συνόλου των ασθενών.

1.4.1.4 Συμμετοχή ΚΝΣ στην πρωτοδιάγνωση ΟΛΛ

Η συμμετοχή του ΚΝΣ στην ΟΛΛ έχει διάφορες μορφές, περιλαμβανομένων της μηνιγγικής διήθησης, της προσβολής κρανιακών νεύρων και, κάποιες φορές της διήθησης του εγκεφαλικού παρεγχύματος. Η κατάσταση του ΚΝΣ στην πρωτοδιάγνωση έχει προγνωστική αξία και η προσβολή του είναι κριτικής σημασίας, διότι είναι δύσκολο να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά με τις περισσότερες συστηματικές θεραπείες που δεν διεισδύουν επαρκώς μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Χωρίς τη χορήγηση κατάλληλης προφυλακτικής θεραπείας του ΚΝΣ, οι περισσότεροι ασθενείς θα υποτροπιάσουν τελικά στο ΚΝΣ, υποτροπή που προοιωνίζει συχνά υποτροπή στο μυελό των οστών. Για τους λόγους αυτούς, η συμμετοχή του ΚΝΣ κατά τη διάγνωση είναι δυσμενές προγνωστικό σημάδι και η θεραπεία εντατικοποιείται με στόχο την καλύτερη ανταπόκριση.

1.4.1.5 Χρόνος ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία

Η μη ανταπόκριση στη θεραπεία εφόδου (που ορίζεται ως παρουσία βλαστών στο μυελό των οστών πάνω από το 25% την 29^η ημέρα θεραπείας ή στο τέλος της προγραμματισμένης περιόδου θεραπείας εφόδου) είναι σπάνια (2% έως 5% των περιπτώσεων) και συνδέεται με πολύ κακή πρόγνωση [42]. Αν και μπορεί να επιτευχθεί ύφεση σε αυτούς τους ασθενείς, η διάρκειά της είναι συνήθως πολύ

μικρότερη από ό,τι στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν γρήγορα στη θεραπεία εφόδου.

1.4.2 Προγνωστικοί παράγοντες παιδικής ΟΜΛ

Σε αντίθεση με την ΟΛΛ, στην ΟΜΛ υπάρχουν πολύ λίγοι κλινικοί ή εργαστηριακοί παράγοντες με προγνωστική αξία. Πτωχοί προγνωστικοί παράγοντες που προβλέπουν χαμηλότερα ποσοστά ύφεσης ή/και μειωμένη επιβίωση ελεύθερη συμβαμάτων (Event Free Survival-EFS) περιλαμβάνουν τον αριθμό WBC πάνω από 100.000/μL, μονοσωμία 7 και τη δευτεροπαθή ΟΜΛ/ΜΔΣ. Παρόμοια με την ΟΛΛ, η σύντομη ανταπόκριση στη θεραπεία εφόδου (δηλαδή επίτευξη ύφεσης μετά από έναν κύκλο χημειοθεραπείας), ευνοϊκά κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά αλλά και το σύνδρομο Down (με την κατά FAB M7) είναι προγνωστικοί παράγοντες ευνοϊκότερης έκβασης. Τα ευνοϊκά κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά στην ΟΜΛ περιλαμβάνουν μετατοπίσεις ή αναστροφές που περιλαμβάνουν και μεταγραφικούς παράγοντες σύνδεσης του πυρήνα, την t(8;21) (AML1/ETO σύντηξη) την αναστροφή του χρωμοσώματος 16 [inv (16)] και την t(15;17) (PML/RAR σύντηξη) που εμφανίζονται στην οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία.

1.5 Σπανιότερες μορφές παιδικής λευχαιμίας

Οι χρόνιες λευχαιμίες, με εξαίρεση την ΧΜΛ, δεν εμφανίζονται στα παιδιά. Η Ph+ ΧΜΛ είναι σπάνια στην παιδική ηλικία (λιγότερο από το 5% όλων των περιπτώσεων λευχαιμίας). Όταν εκδηλωθεί, παρουσιάζεται συνήθως σε εφήβους και στην χρόνια φάση. Η θεραπεία είναι παρόμοια με εκείνη που συνιστάται σε ενήλικες, με το imatinib (μαζί με υδροξουρία, εάν οι αρχικές τιμές στη γενική αίματος είναι υψηλές, και/ή ο ασθενής παρουσιάζει εκσεσημασμένη ηπατοσπληνομεγαλία) να αποτελεί την κύρια θεραπεία εφόδου και θεραπεία συντήρησης. Επειδή δεν έχει καθοριστεί ούτε η εάν το imatinib μπορεί με ασφάλεια να διακοπεί, οι περισσότεροι παιδο-ογκολόγοι συνιστούν μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων όταν επιτευχθεί ύφεση.

Η νεανική μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (Juvenile myelomonocytic leukemia – JMML), είναι μία μυελοϋπερπλαστική διαταραχή που απαντάται

αποκλειστικά στην παιδική ηλικία. Είναι κλινικά επιθετικότερη της ΧΜΛ με χαρακτηριστική κλινική εικόνα αναιμίας, λεμφοκυττάρωσης, εκζεματοειδούς δερματίτιδας, σπληνομεγαλίας, λεμφαδενοπάθειας, σηπτικών βλαβών και αιμορραγίας [43], ενώ παρατηρείται αύξηση της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης. Ακόμα, απώλεια βάρους, πυρετός και κόπωση είναι δυνατόν να είναι τα μόνα συμπτώματα της διάγνωσης. Ο αριθμός WBC κυμαίνεται άνω των 100.000/μL με άωρα και ώριμα κύτταρα της κοκκιδώδους σειράς. Τα αιμοπετάλια συνήθως είναι φυσιολογικά ή αυξημένα. Η αλκαλική φωσφατάση των λευκοκυττάρων είναι ελαττωμένη. Υπερουριχαιμία συνυπάρχει και ο μυελός είναι υπερκυτταρικός. Η μορφολογία του μυελού των οστών έχει συχνά στοιχεία τόσο μυελοδυσπλασίας όσο και με μυελοϋπερπλασίας και η κυτταρογενετική συχνά αποκαλύπτει μονοσωμία στο χρωμόσωμα 7. Μεταλλάξεις στο γονίδιο PTN11 και σε άλλα γονίδια του μονοπατιού RAS έχουν επίσης ανιχνευθεί [44, 45]. Αν και η κλινική πορεία μπορεί να είναι βραδεία (και να απαιτεί μόνο περιστασιακά υποστήριξη με παράγωγα αίματος και αντιβιοτικά), η νόσος συχνά εξελίσσεται σε πλήρη ανεπάρκεια του μυελού των οστών. Η επιθετική χημειοθεραπεία για ΟΜΛ είναι παροδικά αποτελεσματική και η πιο οριστική θεραπεία της JMML είναι η αλλογενής μεταμόσχευση μυελού των οστών είτε από συμβατό αδελφό είτε από συμβατό μη συγγενικό δότη. Η συνολική ελεύθερης νόσου επιβίωση με τη μεταμόσχευση μυελού των οστών στη JMML κυμαίνεται από 40% έως 55%, με κύρια αιτία αποτυχίας την υποτροπή του κλώνου της JMML.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

2.1 Εισαγωγή

Από 30 τουλάχιστον έτη έχουν δημοσιευθεί υπολογισμοί ότι περισσότεροι από ένας στους τρεις θανάτους από καρκίνο θα μπορούσαν να προληφθούν με αλλαγές στη διατροφή και αποφυγή της παχυσαρκίας [46]. Εξάλλου, πλήθος μελετών σχετικών με την επίπτωση του καρκίνου σε πληθυσμούς που μεταναστεύουν σε χώρες με διαφορετικές συνήθειες τρόπου ζωής (lifestyle factors) έχουν καταδείξει ότι οι περισσότερες μορφές καρκίνου οφείλονται σε περιβαλλοντικούς παράγοντες. Περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως η διατροφή, μπορεί να επηρεάζουν τη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου μέσω διαφορετικών μηχανισμών σε διαφορετικά στάδια της εξελικτικής διαδικασίας του καρκίνου. Απλές μεταλλαξιόνες ουσίες που περιέχονται σε τρόφιμα μπορεί να προκαλέσουν βλάβη στο DNA, ενώ ποικίλοι διατροφικοί παράγοντες μπορούν επίσης να επηρεάσουν τη διαδικασία αυτή επάγοντας ένζυμα που ενεργοποιούν ή αδρανοποιούν αυτές τις ουσίες ή αναστέλλοντας απευθείας τη δράση του μεταλλαξιόνου παράγοντα. Τέλος, διατροφικοί παράγοντες μπορούν επίσης να επιδράσουν σε κάθε μονοπάτι που εμπλέκεται στη διαδικασία της καρκινογένεσης, όπως για παράδειγμα στο μηχανισμό της κυτταρικής διαίρεσης ή της κυτταρικής απόπτωσης.

2.2 Ενέργεια

Η σημαντικότερη επίδραση της διατροφής στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου γίνεται μέσω του σωματικού βάρους. Το υπερβολικό βάρος, η παχυσαρκία και η ελαττωμένη δραστηριότητα είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου. Μάλιστα, σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη της Αμερικανικής Αντικαρκινικής Εταιρείας, καταγράφηκε ότι παχύσαρκα άτομα είχαν σημαντικά υψηλότερη θνησιμότητα από όλες τις μορφές καρκίνου και ιδίως από καρκίνο του παχέος εντέρου, του καρκίνου του μαστού μετά την εμμηνόπαυση, καρκίνο της

μήτρας, καρκίνο τραχήλου, καρκίνο του παγκρέατος και καρκίνο της χοληδόχου κύστεως σε σχέση με άτομα κανονικού βάρους [47]. Η παχυσαρκία και ιδίως η αυξημένη περιμέτρος της μέσης είναι προβλεπτικοί παράγοντες εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου [48, 49]. Η αύξηση του σωματικού βάρους κατά 10 κιλά ή περισσότερο, συνδέεται με μια σημαντική αύξηση της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που δε λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, ενώ η ανάλογου μεγέθους απώλεια βάρους μετά την εμμηνόπαυση μειώνει ουσιαστικά τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού [50]. Η τακτική σωματική δραστηριότητα συμβάλλει σε ελάττωση της εμφάνισης παχυσαρκίας ή αυξημένου σωματικού βάρους και κατά συνέπεια μειώνει μέσω αυτής της οδού την πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου.

Οι μηχανισμοί με τους οποίους η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο διαφόρων μορφών καρκίνου ποικίλλουν. Το αυξημένο σωματικό βάρος συνδέεται στενά με τα ενδογενή επίπεδα οιστρογόνων, τα οποία πιθανόν σχετίζονται με τον αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του ενδομητρίου και του μαστού. Τα αίτια για πιθανή συσχέτισή του με άλλες μορφές καρκίνου είναι λιγότερο σαφή. Η περίσσεια σωματικού λίπους σχετίζεται επίσης με υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης, χαμηλότερα επίπεδα πρωτεϊνών που δεσμεύουν πρωτεΐνες του φύλου και τον αυξητικό παράγοντα 1 της ινσουλίνης (IGF-1), καθώς και υψηλότερα επίπεδα διαφόρων φλεγμονωδών παραγόντων, ουσίες οι οποίες όλες έχουν ενοχοποιηθεί για πιθανή συσχέτισή τους με αυξημένο κίνδυνο διαφόρων μορφών καρκίνου.

Ο περιορισμός της προσλαμβανόμενης ενέργειας είναι ένα από τα πλέον αποτελεσματικά μέτρα για την πρόληψη του καρκίνου. Τα ποσοστά καρκίνου του μαστού καταγράφηκαν σημαντικά μειωμένα μεταξύ των γυναικών με ιστορικό σοβαρής ανορεξίας [51], ενώ αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι, γυναίκες που δε σιτίζονταν ικανοποιητικά για μεγάλα διαστήματα κατά την πρώιμη εφηβεία τους, εμφάνισαν ελαττωμένα ποσοστά καρκίνου του μαστού στην ενήλικη ζωή [52].

2.3 Αλκοόλ

Εκτός από το σωματικό βάρος, το αλκοόλ είναι από τους καλύτερα αναγνωρισμένους διατροφικούς παράγοντες κινδύνου εμφάνισης καρκίνου. Το αλκοόλ έχει ταξινομηθεί επισήμως ως καρκινογόνο από τον Διεθνή Οργανισμό Έρευνας για τον Καρκίνο (International Agency for Research on Cancer - IARC) [53]. Η κατανάλωση αλκοόλ αυξάνει με δόσοεξαρτώμενο τρόπο τον κίνδυνο εμφάνισης πολλών μορφών καρκίνου, συμπεριλαμβανομένων αυτών του ήπατος, του οισοφάγου, του φάρυγγα, της στοματικής κοιλότητας, του λάρυγγα, του μαστού και του παχέος εντέρου [54].

Έχει αποδειχθεί ότι το αλκοόλ αυξάνει τον κίνδυνο πρωτοπαθούς καρκίνου του ήπατος, πιθανώς μέσω ανάπτυξης κίρρωσης και αλκοολικής ηπατίτιδας. Επίσης, στις ανεπτυγμένες χώρες, τουλάχιστον 3 στους 4 καρκίνους του οισοφάγου, του φάρυγγα, στοματικής κοιλότητας και του λάρυγγα οφείλονται στο αλκοόλ και τον καπνό, με μια σημαντική αύξηση του κινδύνου μεταξύ των καπνιστών με υπερκατανάλωση οινοπνευματωδών ποτών, γεγονός που υποδηλώνει μια συνεργική δράση. Οι μηχανισμοί μπορεί να περιλαμβάνουν την άμεση βλάβη στα κύτταρα της ανώτερης γαστρεντερικής οδού, την τροποποιητική δράση στη μεθυλίωση του DNA που επηρεάζει την ευαισθησία σε μεταλλάξεις του DNA, καθώς και την αύξηση της ακεταλδεϋδης, του κύριου μεταβολίτη της αιθυλικής αλκοόλης, που ενισχύει τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων, σχηματίζει σύμπλοκα με το DNA και είναι μια αναγνωρισμένη καρκινογόνος ουσία.

Η συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και του καρκίνου του μαστού είναι σημαντική μια και μικρός αλλά σημαντικός κίνδυνος έχει βρεθεί ακόμη και με την κατανάλωση ενός ποτού την ημέρα. Οι μηχανισμοί μπορεί να περιλαμβάνουν αλληλεπίδραση με το φυλλικό οξύ, αύξηση των ενδογενών επιπέδων οιστρογόνων, και αύξηση της ακεταλδεϋδης. Ορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι ο επιπλέον κίνδυνος μετριάζεται με την επαρκή πρόσληψη φυλλικού οξέος [55, 56] πιθανώς μέσω επίδρασης στη μεθυλίωση του DNA.

Αν και τα επιδημιολογικά δεδομένα αναφορικά με τη σχέση της κατανάλωσης αλκοόλ με τον καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού δεν είναι απόλυτα σαφή, η πλειοψηφία των στοιχείων δείχνει αύξηση του κινδύνου, πιθανόν μέσω της αναστολής της επιδιόρθωσης του DNA, και της έλλειψης θρεπτικών συστατικών όπως του φυλλικού οξέος και άλλων αντιοξειδωτικών ουσιών. Τέλος για τις περισσότερες μορφές καρκίνου, δεν έχει καταγραφεί διαφορά στη συσχέτιση ανάλογα με το είδος του ποτού, γεγονός που υποδηλώνει τον καταλυτικό ρόλο της αιθανόλης στην καρκινογένεση.

2.4 Διατροφικά λιπαρά

2.4.1 Γενικά

Κατά τα τελευταία έτη, η μείωση της πρόσληψης λίπους με τη διατροφή έχει βρεθεί στο επίκεντρο των μέτρων πρόληψης του καρκίνου. Ήδη στην ανασκόπηση της Εθνικής Ακαδημίας Επιστημών των ΗΠΑ το 1982 αναφορικά με τη διατροφή και τον καρκίνο, η κύρια σύσταση ήταν η μείωση της πρόσληψης λίπους στο 30% του συνόλου των θερμίδων [57]. Το ενδιαφέρον για το διατροφικό λίπος ως αιτιολογικό παράγοντα καρκίνου, ξεκίνησε κατά το πρώτο μισό του 20ου αιώνα, όταν μελέτες του Tannenbaum [58] κατέδειξαν ότι οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε λίπος θα μπορούσαν να ευοδώσουν την ανάπτυξη όγκων σε ζωικά μοντέλα. Τα διατροφικά λίπη έχουν σαφείς επιδράσεις στη συχνότητα εμφάνισης όγκων στα περισσότερα πειραματικά μοντέλα, ωστόσο, ένα κεντρικό ζήτημα ήταν αν οι επιδράσεις αυτές ήταν ανεξάρτητες από την πρόσληψη ενέργειας. Στη δεκαετία του 1970, η πιθανή σχέση της διατροφικής πρόσληψης λίπους με την εμφάνιση καρκίνου απέκτησε μεγαλύτερο ενδιαφέρον, καθώς παρατηρήθηκε ότι οι μεγάλες διαφορές στα ποσοστά πολλών μορφών καρκίνου διεθνώς συσχετίζονται έντονα θετικά με την αυξημένη κατά κεφαλή κατανάλωση λίπους [59]. Ιδιαίτερα ισχυρές συσχετίσεις παρατηρήθηκαν με τον καρκίνο του μαστού, του παχέος εντέρου, του προστάτη και του ενδομητρίου, από τις πιο σημαντικές μορφές καρκίνου στις πλούσιες χώρες που δεν οφείλονται στο κάπνισμα. Αυτές οι συσχετίσεις παρατηρήθηκαν ότι περιορίζονται στα ζωικά και όχι στα φυτικά λίπη. Συνδυάζοντας

τα δεδομένα πολλών μεγάλων προοπτικών μελετών, το εύρος του ποσοστού των διατροφικών λιπαρών έχει επεκταθεί από κάτω του 20% έως και άνω του 45% της ολικής προσλαμβανόμενης ενέργειας [60].

2.4.2 Διατροφικά λιπαρά και καρκίνος του μαστού

Ο καρκίνος του μαστού είναι η πιο συχνή κακοήθεια στις γυναίκες, με αυξανόμενη συχνότητα συχνότητα εδώ και δεκαετίες, αν και έχει παρατηρηθεί υποχώρηση μετά το 2000. Η συχνότητα εμφάνισης στα περισσότερα μέρη της Ασίας, της Νότιας Αμερικής και της Αφρικής αντιστοιχεί μόλις στο ένα πέμπτο της εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις ΗΠΑ, βαίνουσα όμως αυξανόμενη. Σε πληθυσμούς που μεταναστεύουν από χώρες με χαμηλή συχνότητα καρκίνου μαστού σε περιοχές με υψηλότερη συχνότητα, τα ποσοστά τελικά προσεγγίζουν εκείνα της νέας χώρας υποδοχής.

Μια σειρά από μελέτες ασθενών-μαρτύρων έχουν διεξαχθεί για να διερευνηθούν την επίδραση του διατροφικού λίπους στον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. Τα αποτελέσματα από τις 12 μικρότερες μελέτες ασθενών-μαρτύρων που περιλάμβαναν 4.312 ασθενείς και 5.978 μάρτυρες έχουν συνοψιστεί σε μια μετα-ανάλυση των Howe et al [61]. Ο συγκεντρωτικός σχετικός κίνδυνος (ΣΚ) ήταν 1,35 ($p < 0.0001$) για μια αύξηση κατά 100 gr στην καθημερινή συνολική πρόσληψη λίπους, αν και ο κίνδυνος ήταν λίγο μεγαλύτερος για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (ΣΚ=1,48, $p < 0.001$). Αυτό το μέγεθος του κινδύνου ωστόσο, θα μπορούσε να οφείλεται εν μέρει σε μεθοδολογικά σφάλματα αναφορικά με την επισφαλή ανάκληση και καταγραφή των διατροφικών συνηθειών ή την επιλογή των μαρτύρων.

Ένας σημαντικός όγκος δεδομένων από προοπτικές μελέτες είναι πλέον διαθέσιμος για την εκτίμηση της σχέσης μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης λίπους και του καρκίνου του μαστού στις ανεπτυγμένες χώρες. Λόγω του προοπτικού σχεδιασμού, τα περισσότερα από τα μεθοδολογικά σφάλματα των μελετών ασθενών-μαρτύρων αποφεύγονται. Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση επτά

προοπτικών μελετών που συμπεριλήφθηκαν περίπου 337.000 γυναίκες που εμφάνισαν 4.980 νέες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση της πρόσληψης λίπους με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, (πλην ενός μικρού αριθμού ασθενών με πρόσληψη λίπους μικρότερη από το 15% της συνολικής προσλαμβανόμενης ενέργειας, στις οποίες ο κίνδυνος ήταν διπλάσιος) [60]. Επίσης συσχέτιση δεν καταγράφηκε ούτε στην υποομάδα των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών ούτε σε συγκεκριμένους τύπους λιπαρών. Αυτή η έλλειψη συσχέτισης του καρκίνου του μαστού με την συνολική πρόσληψη λίπους επιβεβαιώθηκε σε μεταγενέστερη ανάλυση συγκεντρωτικών προοπτικών μελετών της διατροφής και του καρκίνου του μαστού, που περιελάμβανε πάνω από 7.000 περιπτώσεις [62]. Ανάλυση της μελέτης Nurses' Health Study με 20 χρόνια παρακολούθησης, κατά την οποία πάνω από 3.500 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ανέπτυξαν καρκίνο του μαστού, δεν κατέγραψε συσχέτιση της νόσου με τη συνολική πρόσληψη λίπους, ούτε υπήρχε ένδειξη για τυχόν μείωση του κινδύνου επί ελαττωμένης πρόσληψης διατροφικών λιπαρών (κάτω του 25% της συνολικής προσλαμβανόμενης ενέργειας). Αυτά τα ευρήματα συνεπώς, δεν υποστηρίζουν την υπόθεση ότι το διατροφικό λίπος αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού.

Παράλληλα, τα επίπεδα ενδογενών οιστρογόνων έχουν πλέον καθιερωθεί ως ένας παράγοντας κινδύνου για καρκίνο του μαστού. Έτσι, οι συνέπειες του λίπους και άλλων διατροφικών παραγόντων σχετικά με τα επίπεδα οιστρογόνων είναι δυνητικού ενδιαφέροντος. Οι γυναίκες χορτοφάγοι που καταναλώνουν μεγαλύτερες ποσότητες φυτικών ινών και μικρότερες ποσότητες λίπους, έχουν χαμηλότερα επίπεδα οιστρογόνων στο αίμα και μειωμένη απέκκριση των οιστρογόνων με τα ούρα, προφανώς λόγω της αυξημένης απέκκρισής τους με τα κόπρανα. Μια μετα ανάλυση έδειξε ότι η μείωση του διαιτητικού λίπους μειώνει τα επίπεδα οιστρογόνων στο πλάσμα [63], αλλά οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν παρουσίαζαν έλλειψη κατάλληλων μαρτύρων, μικρή διάρκεια, και σύγχυση με το αρνητικό ισοζύγιο ενέργειας. Σε μία μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη μεταξύ μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με προηγούμενη διάγνωση του καρκίνου του

μαστού, η μείωση του διατροφικού λίπους δεν επηρέασε τα επίπεδα οιστραδιόλης [64].

Η Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification trial, επίσης δεν έδειξε συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης λίπους και της εμφάνισης καρκίνου του μαστού [65], αλλά αυτά τα αποτελέσματα είναι δύσκολο να μεταφραστούν [66]. Τα δεδομένα για τους βιοδείκτες που αντανακλούν την πρόσληψη λίπους δείχνουν ελάχιστη ή και καμία διαφορά στην πρόσληψη λίπους μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει την μη επίδρασή του στη συνολική συχνότητα εμφάνισης καρκίνου και στη συνολική θνησιμότητα, ακόμη και αν το διατροφικό λίπος είχε επίδραση στην επίπτωση του καρκίνου και στην εκβαση της νόσου.

Σε ζωικά μοντέλα όγκων μαστού, η ογκοπροαγωγός επίδραση της πρόσληψης λίπους έχει παρατηρηθεί κυρίως για πολυακόρεστα λίπη σε υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά δίαιτες που περιέχουν περίπου 45% της ενέργειας σε λίπος. Σε μια μετα ανάλυση μελετών σε πειραματόζωα, τα μονοακόρεστα λιπαρά δεν είχαν καμία σημαντική επίδραση στην καρκινογένεση του μαστού, ενώ και η επίδραση των κορεσμένων λιπαρών ήταν αδύναμη.

Σε ορισμένες προοπτικές μελέτες, μια αντίστροφη συσχέτιση έχει βρεθεί μεταξύ των μονοακόρεστων λιπαρών και καρκίνου του μαστού. Αυτή είναι μια ενδιαφέρουσα παρατήρηση λόγω των σχετικά χαμηλών ποσοστών καρκίνου του μαστού σε χώρες της νότιας Ευρώπης με υψηλές προσλήψεις μονοακόρεστων λιπών που οφείλονται στη χρήση ελαιολάδου. Σε μελέτες ασθενών-μαρτύρων στην Ισπανία [67, 68], την Ελλάδα [69] και την Ιταλία [70], οι γυναίκες που χρησιμοποιούσαν περισσότερο ελαιόλαδο είχαν μειωμένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Ωστόσο, κατά την ανάλυση της European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study που συμπεριέλαβε περισσότερες από 1200 γυναίκες με καρκίνο του μαστού, ο προστατευτικός ρόλος της υψηλής πρόσληψης ελαιολάδου δεν επιβεβαιώθηκε [71].

Σε μια έκθεση των ευρημάτων της Nurses' Health Cohort Study σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η υψηλότερη πρόσληψη ζωικών λιπαρών

συσχετίστηκε με 50% περίπου μεγαλύτερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού, αλλά καμία συσχέτιση παρατηρήθηκε με την πρόσληψη φυτικού λίπους [72]. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι περισσότερο διάφοροι παράγοντες στα τρόφιμα που περιέχουν ζωικά λίπη (π.χ. ορμόνες στο γάλα), παρά το λίπος αυτό καθαυτό μπορεί να ευθύνονται για τα ευρήματα αυτά. Επίσης, η διατροφή κατά την πρώιμη ενήλικη ζωή μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντική, διότι θετική συσχέτιση με τα ζωικά λίπη γενικά δεν βρέθηκαν σε προηγούμενες προοπτικές μελέτες οι οποίες αξιολογούν κατά κύριο λόγο την πρόσληψη ζωικών λιπαρών κατά τη μέση ηλικία ή αργότερα.

2.4.3 Διατροφικά λιπαρά και καρκίνος του παχέος εντέρου

Από διακρατικές συγκρίσεις, τα ποσοστά καρκίνου του παχέος εντέρου συσχετίζονται έντονα με την εθνική κατά κεφαλήν εξαφάνιση του ζωικού λίπους και του κρέατος, με συντελεστές συσχέτισης που κυμαίνονται μεταξύ 0,8 και 0,9 [59]. Η συχνότητα του καρκίνου του παχέος εντέρου αυξήθηκε απότομα στην Ιαπωνία μετά το Δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο, όπου παράλληλα παρατηρήθηκε υπερδιπλασιασμός στην πρόσληψη λίπους. Με βάση αυτές τις επιδημιολογικές έρευνες αλλά και από μελέτες σε ζώα, έχει αναπτυχθεί η υπόθεση ότι η υψηλότερη πρόσληψη λίπους με τη διατροφή αυξάνει την απέκκριση των χολικών οξέων, τα οποία μπορούν να μετατραπούν σε καρκινογόνα ή να ενεργούν ως υποκινητές. Ωστόσο, στοιχεία από πολλές μελέτες που δείχνουν ότι η παχυσαρκία και η χαμηλή φυσική δραστηριότητα αυξάνουν τον κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου, συνηγορούν στο ότι, τουλάχιστον ένα μέρος των υψηλών ποσοστών της νόσου στις πλούσιες χώρες που είχε αποδοθεί προηγουμένως στην αυξημένη πρόσληψη λίπους, είναι πιθανόν να οφείλεται στην καθιστική ζωή.

Η Nurses' Health Study έδειξε περίπου δύο φορές υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου μεταξύ των γυναικών στο υψηλότερο πεμπτημόριο διατροφικής πρόσληψης ζωικού λίπους σε σχέση με εκείνες στο χαμηλότερο πεμπτημόριο [73]. Σε μια πολυπαραγοντική ανάλυση των στοιχείων αυτών, στην οποία περιλαμβάνεται η κατανάλωση κόκκινου κρέατος και ζωικού λίπους στο ίδιο μοντέλο, η κατανάλωση κόκκινου κρέατος παρέμεινε σημαντικά προβλεπτική του

κινδύνου του καρκίνου του παχέος εντέρου, ενώ η συσχέτιση με ζωικά λίπη είχε εξαλειφθεί. Μια προοπτική μελέτη στην Ολλανδία έδειξε μία σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης επεξεργασμένων κρέατων και του κινδύνου καρκίνου του παχέος εντέρου, αλλά δεν παρατηρήθηκε κάποια συσχέτιση για τα νωπά κρέατα ή τη συνολική πρόσληψη λίπους [74]. Επίσης, σε μια προοπτική μελέτη γυναικών στην Αϊόβα, βρέθηκε μια συσχέτιση με τη συχνή κατανάλωση επεξεργασμένων κρεάτων, αν και αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική [75]. Ακόμη, σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη σε άνδρες, φάνηκε μια θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης κόκκινου κρέατος και του κινδύνου καρκίνου του παχέος εντέρου, αλλά δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση με άλλες πηγές λιπαρών [76]. Σε αυτή τη μελέτη, δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης ολικού ή κορεσμένου λίπους και καρκίνου του παχέος εντέρου, παρά τις σημαντικές διαφορές στην πρόσληψη λίπους. Παρόμοια συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης κόκκινου κρέατος και του κινδύνου καρκίνου καταγράφηκε για τα αδενώματα του παχέος εντέρου στην ίδια ομάδα των ανδρών. Στη μεγάλη προοπτική μελέτη της American Cancer Society, μικρή συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ της πρόσληψης κρέατος ή λιπαρών και της θνησιμότητας από καρκίνο του παχέος εντέρου, αν και το διατροφικό ερωτηματολόγιο ήταν σύντομο και μη αξιόπιστης εγκυρότητας [77]. Σε μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών, η κατανάλωση κόκκινου κρέατος σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου (ΣΚ = 1,24, 95% ΟΑ = 1,09 - 1,41 για μια αύξηση των 120 g την ημέρα) [78]. Η συσχέτιση με την κατανάλωση επεξεργασμένου κρέατος ήταν ιδιαίτερα ισχυρή (ΣΚ = 1,36, 95% ΟΑ = 1,15 - 1,61 για μια αύξηση των 30 g την ημέρα).

Υπάρχει φαινομενικά ισχυρότερη συσχέτιση με την κατανάλωση κόκκινου κρέατος από ό,τι με την πρόσληψη λίπους στις περισσότερες μεγάλες προοπτικές μελέτες. Το εύρημα αυτό χρειάζεται περαιτέρω επιβεβαίωση, αλλά μια τέτοια συσχέτιση θα μπορούσε να εξηγηθεί, αν τα λιπαρά οξέα ή τα μη λιπαρά συστατικά του κρέατος (π.χ. ο σίδηρος της αίμης ή καρκινογόνες ουσίες που δημιουργούνται από το μαγείρεμα) ήταν οι κύριοι αιτιολογικοί παράγοντες. Αυτό το ζήτημα έχει σημαντικές πρακτικές επιπτώσεις, καθώς οι τρέχουσες διατροφικές συστάσεις υποστηρίζουν τη συχνή κατανάλωση κόκκινου κρέατος, ιδίως αν αυτό είναι άπαχο.

2.4.4 Διατροφικά λιπαρά και καρκίνος του προστάτη

Η κατανάλωση ζωικού λίπους, αλλά όχι φυτικών λιπαρών, συσχετίζεται έντονα με τη θνησιμότητα από καρκίνο του προστάτη διεθνώς. Συσχετίσεις με την πρόσληψη λιπαρών έχουν παρατηρηθεί σε πολλές μελέτες ασθενών-μαρτύρων, αλλά μερικές φορές μόνο σε κάποιες υποομάδες τους. Σε μια μεγάλη μελέτη ασθενών-μαρτύρων που περιλαμβάνει άνδρες διαφόρων εθνικοτήτων εντός των Ηνωμένων Πολιτειών και του Καναδά, θετική συσχέτιση με τον κίνδυνο καρκίνου του προστάτη παρατηρήθηκε για την υψηλή πρόσληψη κορεσμένου λίπους [79].

Η συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης λίπους και του κινδύνου καρκίνου του προστάτη έχει αξιολογηθεί σε σχετικά λίγες προοπτικές μελέτες. Σε μελέτη που συμπεριελάμβανε 8.000 Ιάπωνες άνδρες που ζουν στη Χαβάη, καμία συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε με τη συνολική πρόσληψη λίπους ή την πρόσληψη ακόρεστων λιπαρών [80]. Παράλληλα, σε μια μελέτη 14.000 Αντβεντιστών της 7^{ης} Ημέρας που ζουν στην Καλιφόρνια, παρατηρήθηκε μια επιβαρυντική συσχέτιση μεταξύ του ποσοστού των θερμίδων από ζωικά λίπη και του κινδύνου καρκίνου του προστάτη, αλλά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική [81]. Στην Health Professionals' Follow-up Study που ξεκίνησε το 1986 και περιλαμβάνει 51.529 άνδρες επαγγελματίες υγείας ηλικίας 40-75 ετών κατά την έναρξη, επιβαρυντική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του προστάτη και της αυξημένης πρόσληψης κόκκινου κρέατος, ολικών λιπαρών και ζωικών λιπαρών [82]. Η συσχέτιση αυτή σε μεγάλο βαθμό περιορίστηκε στις επιθετικές μορφές καρκίνου του προστάτη. Καμία συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε με την πρόσληψη φυτικών λιπών, αλλά η πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων από τα ψάρια ήταν αντιστρόφως ανάλογη με τον κίνδυνο. Σε άλλη προοπτική μελέτη στη Χαβάη, παρατηρήθηκε αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του προστάτη με την κατανάλωση του βοδινού κρέατος και ζωικού λίπους [83]. Αντιθέτως, σε μια μεγάλη Ολλανδική προοπτική μελέτη, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης πρόσληψης ολικού λίπους ή κορεσμένων λιπαρών και της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του προστάτη [84].

Τα στοιχεία από διακρατικές συσχετίσεις, μελέτες ασθενών-μαρτύρων, καθώς και προοπτικές μελέτες υποστηρίζουν τη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης των προϊόντων που περιέχουν ζωικά λίπη και της επίπτωσης του καρκίνου του προστάτη. Τα στοιχεία δε δείχνουν γενικά μια συσχέτιση με την πρόσληψη φυτικού λίπους, γεγονός που υποδηλώνει ότι ενοχοποιούνται είτε το είδος του λίπους είτε άλλα συστατικά των ζωικών προϊόντων. Ορισμένα στοιχεία δείχνουν επίσης ότι η κατανάλωση ζωικού λίπους μπορεί να συνδέεται πιο έντονα με τη συχνότητα εμφάνισης επιθετικού καρκίνου του προστάτη, γεγονός που μπορεί να υποδηλώνει μια επίδραση κατά τη μετάβαση από τη συνηθέστερη βραδείας εξέλιξης, στην πιο θανατηφόρο μορφή της νόσου. Τα δεδομένα σχετικά με τη σχέση της πρόσληψης λίπους με την πιθανότητα επιβίωσης μετά τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη είναι περιορισμένα.

2.4.5 Διατροφικά λιπαρά και άλλες μορφές καρκίνου

Τα ποσοστά άλλων μορφών καρκίνων που απαντώνται συχνά στις πλούσιες χώρες, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων του ενδομητρίου και των ωθηκών, επίσης μπορεί να συσχετίζονται με την αυξημένη πρόσληψη λίπους. Αν και έχουν γίνει έρευνες σε μικρό αριθμό μελετών ασθενών-μαρτύρων, σταθερές συσχετίσεις με την πρόσληψη λίπους δεν έχουν παρατηρηθεί. Σε προοπτικές μελέτες σε γυναίκες της Iowa [85] και του Καναδά [86] δεν αποδείχθηκε συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης λίπους και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου. Επίσης, επιβαρυντικές συσχετίσεις μεταξύ των διατροφικών λιπών και του καρκίνου του πνεύμονα έχουν παρατηρηθεί σε αρκετές μελέτες ασθενών-μαρτύρων. Ωστόσο, σε μία συγκεντρωτική ανάλυση μεγάλων προοπτικών μελετών που περιελάμβαναν πάνω από 3.000 νέες περιπτώσεις, δεν παρατηρήθηκε κάποια συσχέτιση [87]. Τα ευρήματα αυτά παρέχουν περαιτέρω ενδείξεις ότι τα αποτελέσματα των μελετών ασθενών-μαρτύρων αναφορικά με τη διατροφή και τον καρκίνο πιθανόν να είναι παραπλανητικά.

2.4.6 Συμπεράσματα

Σε μεγάλο βαθμό, με βάση τα αποτελέσματα μελετών σε ζώα, διακρατικών συσχετισμών και κάποιων μελετών ασθενών-μαρτύρων, αναπτύχθηκε στη δεκαετία του 1980 η θεωρία ότι η μέτρια μείωση στη συνολική πρόσληψη λίπους θα μπορούσε να έχει σημαντικές επιπτώσεις στη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του μαστού. Ωστόσο, τα ευρήματα από μεγάλες προοπτικές μελέτες έχουν αποδυναμώσει τη θεωρία αυτή σε μεγάλο βαθμό. Παρά το γεγονός ότι στοιχεία δείχνουν ότι η υψηλή πρόσληψη ζωικού λίπους στην πρώιμη ενήλικη ζωή μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αυτό δεν είναι πιθανό να οφείλεται στα λιπαρά αυτά καθαυτά, μια και δεν υπήρξε συσχέτιση με τα φυτικά λίπη. Για τον καρκίνο του παχέος εντέρου, οι συσχετίσεις με τη διατροφική πρόσληψη ζωικού λίπους διεθνώς έχουν υποστηριχθεί από πολλές μελέτες ασθενών-μαρτύρων και προοπτικές μελέτες, αλλά αυτό φαίνεται επίσης να εξηγείται από ουσίες που περιέχονται στο κόκκινο κρέας και όχι απλά στην περιεκτικότητά του σε λίπος. Επίσης, η σημασία που έχουν η σωματική δραστηριότητα και η έλλειψη λίπους ως προστατευτικοί παράγοντες έναντι του καρκίνου του παχέος εντέρου δείχνει ότι οι διακρατικοί συσχετισμοί πιθανώς υπερεκτιμούν τη συμβολή της διατροφής στις διαφορές στην επίπτωση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Επί του παρόντος, τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν πιο έντονα μια συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης ζωικών λιπών και κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του προστάτη, ιδιαίτερα της επιθετικής μορφής του. Όπως και με τον καρκίνο του παχέος εντέρου, μάλλον άλλοι παράγοντες στα ζωικά προϊόντα συμβάλλουν στον κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου.

Παρά τα πολλά δεδομένα που υπάρχουν από το 1985 σχετικά με τα διαιτητικά λίπη και τον καρκίνο, τα συμπεράσματα δε θα πρέπει να θεωρηθούν απόλυτα ασφαλή, διότι αφορούν μηχανισμούς ανάπτυξης της νόσου που δεν είναι καλά κατανοητοί και που είναι πιθανό να χρειαστούν πολλές δεκαετίες για να αποσαφηνιστούν. Επειδή το μεγαλύτερο μέρος των προοπτικών μελετών βασίζεται σε λιγότερα από 20 χρόνια παρακολούθησης, είναι απαραίτητες τόσο η περαιτέρω αξιολόγηση των επιπτώσεων της διατροφής νωρίτερα στη ζωή όσο και τα μεγαλύτερα διαστήματα παρακολούθησης για να κατανοήσουμε πλήρως αυτές τις

πολύπλοκες σχέσεις. Παρόλα αυτά, στα άτομα που ενδιαφέρονται να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μπορεί να γίνει σύσταση για ελαχιστοποίηση της πρόσληψης τροφών με υψηλή περιεκτικότητα σε ζωικά λίπη και ιδιαίτερα του κόκκινου κρέατος. Ένα τέτοιο διατροφικό πρότυπο είναι μάλλον επωφελές και για την πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων. Από την άλλη πλευρά, τα ακόρεστα λίπη (με εξαίρεση τα trans-λιπαρά οξέα) μειώνουν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης στο αίμα και τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου, ενώ λίγα είναι τα στοιχεία που δείχνουν ότι ελαττώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Έτσι, προσπάθειες για μείωση της πρόσληψης ακόρεστου λίπους μάλλον δεν έχουν θέση προς το παρόν στις διατροφικές συστάσεις, μια και είναι πιθανό να αυξήσουν τις πιθανότητες εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Επειδή η περίσσεια λίπους αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης διαφόρων μορφών καρκίνου και της καρδιαγγειακής νόσου, την εξισορρόπηση της πρόσληψης ενέργειας και της επαρκούς φυσικής δραστηριότητας είναι εξαιρετικά σημαντική.

2.5. Φρούτα και λαχανικά

2.5.1 Γενικά χαρακτηριστικά

Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι τα φρούτα και τα λαχανικά έχουν σημαντική συνεισφορά στην πρόληψη του καρκίνου, επειδή είναι πλούσια σε πιθανές αντικαρκινογόνες ουσίες. Οι τροφές αυτές περιέχουν αντιοξειδωτικά και μέταλλα και είναι καλές πηγές φυτικών ινών, καλίου, καροτενοειδών, βιταμίνης C, φυλλικού οξέος και άλλων βιταμινών.

Αν και τα φρούτα και τα λαχανικά παρέχουν λιγότερο από το 5% της συνολικής πρόσληψης ενέργειας στον πληθυσμό των περισσότερων χωρών του κόσμου, η συγκέντρωση των μικροστοιχείων σε αυτά τα τρόφιμα είναι μεγαλύτερη από ό,τι στα περισσότερα άλλα. Η τελική έκθεση του World Cancer Research Fund και του American Institute for Cancer Research που δημοσιεύθηκε το 1997 αναφέρει μεταξύ άλλων ότι «...υπάρχει ένα ισχυρό και σταθερό πρότυπο που δείχνει ότι οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε λαχανικά και φρούτα μειώνουν

τον κίνδυνο πολλών μορφών καρκίνου και ίσως του καρκίνου γενικά» [54]. Πάντως, επιπλέον στοιχεία από προοπτικές μελέτες, οι οποίες παλαιότερα ήταν σπάνιες, έγειραν αμφιβολίες αναφορικά με τον προστατευτικό ρόλο των φρούτων και των λαχανικών και της επίπτωσης του καρκίνου.

2.5.2 Κατανάλωση φρούτων και λαχανικών και καρκίνος του παχέος εντέρου

Η σχέση μεταξύ της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών και της συχνότητας εμφάνισης του καρκίνου του παχέος εντέρου ή του ορθού έχει εξεταστεί προοπτικά σε αρκετές μελέτες. Σε ορισμένες από αυτές, αντίστροφες συσχετίσεις παρατηρήθηκαν για μεμονωμένα τρόφιμα ή συγκεκριμένες υποομάδες των φρούτων ή των λαχανικών, αλλά κάποιο σταθερό πρότυπο δεν προέκυψε και πολλές συγκρίσεις δεν επιβεβαίωσαν τις συσχετίσεις αυτές. Τα αποτελέσματα από τις μεγαλύτερες μελέτες, της Nurses' Health Study και της Health Professionals Follow-up Study, έδειξαν ότι δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών και της συχνότητας κολοορθικού καρκίνου [88]. Σε αυτές οι δύο μεγάλες προοπτικές μελέτες, η διατροφή αξιολογήθηκε επανειλημμένα κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης με ένα λεπτομερές ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων. Δεν προέκυψε συνολική συσχέτιση στα 1.743.645 ανθρωποέτη παρακολούθησης, κατά τα οποία εμφανίστηκαν 937 περιπτώσεις καρκίνου του παχέος εντέρου και 244 περιπτώσεις καρκίνου του ορθού.

2.5.3 Κατανάλωση φρούτων και λαχανικών και καρκίνος του στομάχου

Αρκετές μελέτες ασθενών-μαρτύρων και προοπτικές μελέτες έχουν διερευνήσει το ρόλο της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του στομάχου, άλλες δείχνοντας προστατευτικό ρόλο και άλλες με ασαφή αποτελέσματα. Ωστόσο, σε μετα ανάλυση μελετών ασθενών-μαρτύρων επιβεβαιώθηκε στατιστικά σημαντική προστατευτική συσχέτιση των φρούτων και των λαχανικών με την εμφάνιση καρκίνου του στομάχου, σημαντικότητα η οποία εξαλείφθηκε κατά τη μετα ανάλυση των προοπτικών μελετών [89]. Τέλος, σε μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα ανάλυση, φάνηκε ο προστατευτικός ρόλος της ενός υγιεινού προτύπου διατροφής πλούσιου

σε φρούτα και λαχανικά έναντι του καρκίνου του στομάχου, σε σύγκριση με τη διατροφή Δυτικού τύπου πλούσιας σε κρέας και λιπαρά [90].

2.5.4 Κατανάλωση φρούτων και λαχανικών και καρκίνος του μαστού

Η πιο ολοκληρωμένη αξιολόγηση της σχέσης της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών με τη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του μαστού παρέχεται από μια συγκεντρωτική ανάλυση προοπτικών μελετών [91]. Δεδομένα συγκεντρώθηκαν από οκτώ προοπτικές μελέτες που περιλάμβαναν 351.825 γυναίκες, 7.377 από τις οποίες ανέπτυξαν διηθητικό καρκίνο του μαστού κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Ο συνολικός σχετικός κίνδυνος προσαρμοσμένος για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες ήταν 0,93 (95% ΟΑ=0,86-1,0, $p=0,08$) για το υψηλότερο έναντι του χαμηλότερου τεταρτημορίου της κατανάλωσης φρούτων, 0,96 (95% ΟΑ=0,89-1,04, $p=0,54$) για την πρόσληψη λαχανικών και 0,93 (95% ΟΑ=0,86-1,0, $p=0,12$) για το σύνολο της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών μαζί. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών κατά τη διάρκεια της ενήλικου ζωής δε συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Επίσης, σε μια ανάλυση εντός της Nurses' Health Study, παρατηρήθηκε μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης λαχανικών και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού αρνητικού σε οιστρογονικούς υποδοχείς. Η διαπίστωση αυτή θα πρέπει να εξετασθεί σε άλλες μελέτες, μια και αυτή η αντίστροφη συσχέτιση θα μπορούσε να μην είχε ανιχνευθεί σε αυτή τη σημαντική υποομάδα του καρκίνου του μαστού [92]. Πάντως, και η ανάλυση των δεδομένων της Melbourne Collaborative Cohort Study έδειξε ότι η διατροφή που είναι πλούσια σε φρούτα και σαλάτες έχει προστατευτική επίδραση έναντι της εμφάνισης ορμονοαρνητικού καρκίνου του μαστού [93].

2.5.5 Κατανάλωση φρούτων και λαχανικών και καρκίνος του πνεύμονα

Η σχέση μεταξύ της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών και της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα εξετάστηκε σε μια συγκεντρωτική ανάλυση προοπτικών μελετών [94]. Γενικά, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση, αν και φάνηκε μια μικρή αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα μεταξύ των ατόμων με χαμηλότερη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών.

2.5.6 Συμπεράσματα

Η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών και μερικών από τα κύρια μικροστοιχεία τους, φαίνεται να είναι λιγότερο σημαντική στην πρόληψη του καρκίνου από ό,τι είχε αρχικά υποτεθεί. Με τη συσσώρευση των δεδομένων από προοπτικές και τυχαιοποιημένες μελέτες, η έλλειψη της συσχέτισης αυτών των τροφίμων και ουσιών τους με τα αποτελέσματα του καρκίνου έχει γίνει εμφανής. Η πρόσληψη φυλλικού οξέος, είναι πολλά υποσχόμενη στην πρόληψη του καρκίνου. Μια μέτρια συσχέτιση δεν μπορεί να αποκλειστεί λόγω της ατελούς εκτίμησης των διατροφικών συνηθειών και παραμένει πιθανό ότι η υψηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών κατά τη διάρκεια της παιδικής και εφηβικής ηλικίας είναι πιο αποτελεσματική στη μείωση του κινδύνου του καρκίνου από την κατανάλωση στην ενήλικη ζωή, λόγω της καθυστερημένης εκδήλωσης του καρκίνου. Αντίθετα, είναι πιθανό ότι με τον εμπλουτισμό του πρωτεϊνού γεύματος με δημητριακά, άλευρα και άλλα τρόφιμα, η συχνή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών έχει γίνει λιγότερο σημαντική στην πρόληψη του καρκίνου. Παρόλα αυτά, η αυξημένη κατανάλωση των φρούτων και λαχανικών συνιστάται ως μέρος μιας υγιεινής διατροφής, καθώς τα στοιχεία δείχνουν σταθερά ότι μειώνει τη συχνότητα υπέρτασης, καρδιακής νόσου και εγκεφαλικού επεισοδίου.

2.6 Διαιτητικές ίνες

2.6.1 Γενικά χαρακτηριστικά

Ως διαιτητικές ίνες ορίστηκαν το 1976 «όλοι οι πολυσακχαρίτες των φυτών και η λιγνίνη, που είναι ανθεκτικά στην υδρόλυση από τα πεπτικά ένζυμα» [95]. Οι διαιτητικές ή φυτικές, όπως λέγονται διαφορετικά, ίνες, τόσο οι διαλυτές όσο και οι αδιάλυτες, υφίστανται ζύμωση από τα βακτήρια στον αυλό του παχέος εντέρου. Μεταξύ των ιδιοτήτων των φυτικών ινών που τις καθιστούν υποψήφια για την πρόληψη του καρκίνου είναι οι διογκωτικές τους ιδιότητες, χάρη στις οποίες μειώνεται και ο χρόνος διέλευσής τους από το παχύ έντερο και επομένως και το ποσοστό δέσμευσης των δυνητικά καρκινογόνων χημικών ουσιών στον αυλό του

εντέρου. Οι διαιτητικές ίνες μπορεί επίσης να συντελέσουν στην παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου με άμεσα αντικαρκινική δράση, ενώ επίσης οι φυτικές ίνες μπορεί να διεγείρουν την κυτταρική απόπτωση.

2.6.2 Διαιτητικές ίνες και καρκίνος του παχέος εντέρου

Από το 1969, ο Dennis Burkitt, ενώ εργαζόταν ως ιατρός στην Αφρική, παρατήρησε την χαμηλή συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου μεταξύ των αφρικανικών πληθυσμών των οποίων η διατροφή ήταν πλούσια σε φυτικές ίνες. Ο Burkitt υπέθεσε ότι μπορεί να υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στην πλούσια σε φυτικές ίνες διατροφή και στη χαμηλή συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου [96]. Τις παρατηρήσεις του Burkitt ακολούθησαν πολυάριθμες μελέτες ασθενών-μαρτύρων που φαίνεται να επιβεβαιώνουν τη θεωρία του. Η συνδυασμένη ανάλυση 13 μελετών [97] ασθενών-μαρτύρων, καθώς και μια μετα-ανάλυση από 16 μελέτες [98] ασθενών-μαρτύρων έδειξαν μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της πρόσληψης φυτικών ινών και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου. Βέβαια, η ένταξη των μελετών ήταν επιλεκτική, ενώ και τα αποτελέσματα στις περισσότερες μελέτες δεν ήταν προσαρμοσμένα για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Επιπλέον, τα σφάλματα ανάκλησης κάνουν επισφαλή την εγκυρότητα των αναδρομικών μελετών ασθενών-μαρτύρων για την πρόσληψη φυτικών ινών και την έκβαση της νόσου. Τα δεδομένα από προοπτικές μελέτες έχουν σε μεγάλο βαθμό αποτύχει να υποστηρίξουν την αντίστροφη σχέση μεταξύ διαιτητικών ινών και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου που βρέθηκε στις αναδρομικές μελέτες. Τα αποτελέσματα από την συγκεντρωτική ανάλυση 13 προοπτικών μελετών που συμπεριέλαβε 8.081 περιστατικά ορθοκολικού καρκίνου που διαγνώστηκαν κατά τη διάρκεια περισσότερων των 7 εκατομμυρίων ανθρωποετών παρακολούθησης έδειξαν μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των διαιτητικών ινών και της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου σε προσαρμοσμένες με την ηλικία αναλύσεις, αλλά η συσχέτιση αυτή εξαλείφθηκε μετά από κατάλληλη προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες, ιδίως διατροφικούς [99].

Μια σημαντική αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης φυτικών ινών και της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου καταγράφηκε στην Ευρωπαϊκή Προοπτική Μελέτη για τον Καρκίνο και τη Διατροφή (EPIC). Η μελέτη EPIC, που συντονίζεται από το Διεθνές Κέντρο Έρευνας για τον Καρκίνο στη Λυών της Γαλλίας, περιλαμβάνει 22 κέντρα σε δέκα χώρες της Ευρώπης. Η ανάλυση που παρουσιάζεται αναφορικά με τις φυτικές ίνες και τον καρκίνο του παχέος εντέρου περιλαμβάνει 434.209 γυναίκες και άνδρες από οκτώ ευρωπαϊκές χώρες, 1.939.011 ανθρωποέτη παρακολούθησης και 1.065 περιπτώσεις ορθοκολικού καρκίνου [100]. Το μοντέλο ανάλυσης που χρησιμοποιείται από τους ερευνητές περιλαμβάνει προσαρμογές για την ηλικία, το ύψος, το βάρος, τη συνολική θερμιδική πρόσληψη, το φύλο, και το κέντρο αξιολόγησης κατά την έναρξη, και έδειξε μια σημαντική αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης φυτικών ινών και του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου. Σε μια επικαιροποιημένη ανάλυση με τους συμμετέχοντες στην Nurses' Health Study και στην Health Professionals Follow-up Study που περιλάμβανε 1,8 εκατομμύρια ανθρωποέτη παρακολούθησης και 1.572 περιπτώσεις καρκίνου του παχέος εντέρου, αναλύσεις με προσαρμογή για την ηλικία ή με προσομοίωση του μοντέλου ανάλυσης της μελέτης EPIC αποκάλυψαν συσχετίσεις παρόμοιες με εκείνες της μελέτης EPIC [101]. Ωστόσο, μετά από πληρέστερη προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες η συσχέτιση εξαλείφθηκε [101]. Η συσχέτιση μεταξύ διαιτητικών ινών και καρκίνου παχέος εντέρου φαίνεται να διαταράσσεται από διάφορους διατροφικούς και μη διατροφικούς παράγοντες. Αυτά τα μεθοδολογικά ζητήματα πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την ερμηνεία των διαθέσιμων στοιχείων. Είναι πιθανό ότι άλλοι διατροφικοί παράγοντες, όπως η πρόσληψη φυλλικού οξέος είναι πιο σημαντικοί για την παθογένεση του ορθοκολικού καρκίνου, παρά οι διαιτητικές ίνες.

2.6.3 Διαιτητικές ίνες και αδενώματα του παχέος εντέρου

Σε λίγες προοπτικές μελέτες, ερευνήθηκε η αρχική εμφάνιση πολυπόδων του παχέος εντέρου. Παρά το γεγονός ότι δε βρέθηκε ουσιαστική σχέση στις μελέτες Nurses' Health Study, Health Professionals Follow-up Study και Wheat Bran Fiber Trial Nurses' Health, σε μια έκθεση της μελέτης Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial περιγράφεται μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της

υψηλής πρόσληψης διαιτητικών ινών και των αδενωμάτων του παχέος εντέρου [102]. Επίσης διάφορες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες διερεύνησαν την επίδραση των συμπληρωμάτων φυτικών ινών στην υποτροπή αδενωμάτων παχέος εντέρου, χωρίς να προκύψει ιδιαίτερη συσχέτιση. Ωστόσο, σε μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη [103], παρατηρήθηκε αύξηση στην υποτροπή αδενωμάτων μεταξύ των συμμετεχόντων που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν συμπληρώματα φυτικών ινών, αύξηση η οποία ήταν μεγαλύτερη μεταξύ εκείνων με υψηλή διατροφική πρόσληψη ασβεστίου.

2.6.4 Διαιτητικές ίνες και καρκίνος του μαστού

Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι οι φυτικές ίνες μπορεί να μειώσουν τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού μέσω της μείωσης της εντερικής απορρόφησης των οιστρογόνων που απεκκρίνονται μέσω των χοληφόρων. Στη Nurses' Health Study, καμία σημαντική συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε μεταξύ της πρόσληψης φυτικών ινών και της επακόλουθης επίπτωσης του καρκίνου του μαστού [104]. Συσχέτιση δεν κατεγράφη επίσης ούτε στην New York State Cohort Study [105]. Παρομοίως, ούτε στις μελέτες Netherlands Cohort Study [106], California Teachers Study [107] οι φυτικές ίνες παρουσίασαν συσχέτιση με τη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του μαστού. Αντίθετα, τόσο στη μελέτη UK Women's Cohort Study [108], όσο και στη National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study [109], βρέθηκε στατιστικά σημαντική αντίστροφη συσχέτιση της κατανάλωσης φυτικών ινών με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αντίστοιχα. Τελικά, μία μετα ανάλυση από την Κίνα 10 προοπτικών μελετών [110] έδειξε μια στατιστικά σημαντική προστατευτική επίδραση των διαιτητικών ινών έναντι του καρκίνου του μαστού ($SK=0,89$, 95% $OA=0,83-0,96$), εύρημα που επιβεβαίωσε και μία πρόσφατη μετα ανάλυση 16 μελετών με περισσότερες από 26.500 ασθενείς ($SK=0,93$, 95% $OA=0,89-0,98$) [111].

2.6.5 Διαιτητικές ίνες και καρκίνος του στομάχου

Τα αποτελέσματα από προοπτικές μελέτες και αναδρομικές μελέτες ασθενών-μαρτύρων αναφορικά με την πρόσληψη φυτικών ινών και τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του στομάχου είναι αντιφατικά. Σε μία μεγάλη προοπτική

μελέτη, την Netherlands Cohort Study [112] οι φυτικές ίνες δε φάνηκαν να σχετίζονται με την συχνότητα του καρκίνου του στομάχου. Εντούτοις σε πρόσφατη μετα ανάλυση 21 μελετών ασθενών-μαρτύρων και προοπτικών μελετών [113], με σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών, φάνηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική αντίστροφη συσχέτιση των φυτικών ινών έναντι του κινδύνου εμφάνισης του καρκίνου του στομάχου ($SK=0,58$, $95\% \text{ OA}=0,49-0,67$).

2.6.6 Συμπεράσματα

Τα μέχρι πριν λίγα χρόνια διαθέσιμα στοιχεία δεν υποδεικνύαν με σαφήνεια ότι οι διαιτητικές ίνες παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη του καρκίνου, ωστόσο μια σειρά πρόσφατων μετα αναλύσεων δείχνει ότι μάλλον υπάρχει μια προστατευτική επίδρασή τους έναντι διαφόρων μορφών καρκίνου.

2.7 Άλλα τρόφιμα και διατροφικά στοιχεία

2.7.1 Κόκκινο κρέας

Η τακτική κατανάλωση κόκκινου κρέατος έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου. Σε μια μετα ανάλυση, η αύξηση του κινδύνου που συνδέεται με μία αύξηση της πρόσληψης κατά 120 g ημερησίως ήταν 24% ($95\% \text{ OA}=9\%-41\%$) [78]. Η συσχέτιση ήταν ισχυρότερη για το επεξεργασμένο κρέας. Ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου ήταν 1,36 ($95\% \text{ OA}=1,15-1,61$) για μια κατανάλωση 30 g ημερησίως [78]. Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση προοπτικών μελετών δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης κόκκινου κρέατος και του καρκίνου του μαστού [114]. Ωστόσο, στη μελέτη Nurses' Health Study II, σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ο κίνδυνος για καρκίνο του μαστού θετικού για υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης διπλασιάζεται με την κατανάλωση 1,5 μερίδας κόκκινου κρέατος την ημέρα σε σύγκριση με την κατανάλωση τριών ή λιγότερων μερίδων την εβδομάδα [115]. Συσχετίσεις δεν έχουν βρεθεί για την κατανάλωση ψαριών ή πουλερικών [54]. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων το κόκκινο κρέας μπορεί να αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου περιλαμβάνουν τη χρήση αναβολικών ορμονών που τυχόν χρησιμοποιούνται στην παραγωγή κρέατος, τις ετεροκυκλικές αμίνες και τους

πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες που σχηματίζονται κατά το μαγείρεμα σε υψηλές θερμοκρασίες, τις υψηλές ποσότητες σιδήρου της αίμης και την ύπαρξη νιτρικών και άλλων σχετικών ενώσεων σε καπνιστά, αλατισμένα, και διάφορα επεξεργασμένα κρέατα που μπορεί να μετατραπούν σε καρκινογόνες νιτροζαμίνες στο παχύ έντερο.

2.7.2 Γάλα, γαλακτοκομικά προϊόντα και ασβέστιο

Ο ρόλος του ασβεστίου στην πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου δεν έχει διασαφηνιστεί [116], αλλά σε συγκεντρωτική ανάλυση προοπτικών μελετών για τη διατροφή και τον καρκίνο, φάνηκε μια μέτρια αντίστροφη συσχέτιση [117]. Αυτό το εύρημα έρχεται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης μελέτης στην οποία η λήψη συμπληρωμάτων ασβεστίου ελάττωσε τον κίνδυνο εμφάνισης κολοορθικών αδενωμάτων [118]. Αντίθετα, σε πολλές μελέτες, η υψηλή πρόσληψη ασβεστίου ή γαλακτοκομικών προϊόντων έχει συσχετιστεί με τον κίνδυνο θανάτου από καρκίνο του προστάτη [119, 120]. Η υψηλή πρόσληψη λακτόζης από τα γαλακτοκομικά προϊόντα έχει επίσης συσχετιστεί με ένα ελαφρώς υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου ωοθηκών [121]. Στους πιθανούς μηχανισμούς περιλαμβάνεται η αύξηση των ενδογενών επιπέδων IGF-1.

2.7.3 Βιταμίνη D

Η βιταμίνη D αποτελεί σήμερα έναν από τους πιο ελπιδοφόρους παράγοντες στην έρευνα για την πρόληψη του καρκίνου. Το 1980, οι Garland και Garland [122] διατύπωσαν την υπόθεση ότι το ηλιακό φως και η βιταμίνη D μπορεί να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου. Από τότε, σημαντική έρευνα έχει διεξαχθεί στο πεδίο αυτό. Η υψηλή πρόσληψη και τα υψηλά επίπεδα βιταμίνης D στο αίμα έχουν συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης πολλών καρκίνων, όπως του παχέος εντέρου, [123, 124], του μαστού [125, 126], του προστάτη [127] και του παγκρέατος [128]. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων βιταμίνης D από την 1,25 (OH) 2D επάγει την κυτταρική διαφοροποίηση και αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και αγγειογένεση [129]. Η ηλιακή UVB ακτινοβολία είναι η κύρια πηγή της βιταμίνης D στο πλάσμα, ενώ η προσλαμβανόμενη με τη διατροφή βιταμίνη D δεν επηρεάζει σημαντικά τη συγκέντρωση της βιταμίνης στο πλάσμα. Για

την επίτευξη επαρκών επιπέδων της στο πλάσμα μέσω της ηλιακής έκθεσης, χρειάζονται τουλάχιστον 15 λεπτά ολοσωματικής έκθεσης σε έντονο ηλιακό φως. Τα αντιηλιακά εμποδίζουν δραστικά την παραγωγή βιταμίνης D. Οι πληθυσμοί που ζουν σε γεωγραφικές περιοχές με περιορισμένη ή εποχιακή έκθεση στον ήλιο μπορεί να ωφεληθούν από τη λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε δοσολογία 1.000 IU την ημέρα.

2.7.4 Φυλλικό οξύ

Το φυλλικό οξύ είναι ένα μικροστοιχείο που βρίσκεται συνήθως σε φρούτα και λαχανικά και κυρίως στα πορτοκάλια, στα σπαράγγια, στα παντζάρια, και στα μπιζέλια. Το φυλλικό οξύ μπορεί να μειώσει την καρκινογένεση μέσω διαφόρων μηχανισμών: της μεθυλίωσης του DNA, της σύνθεσης του DNA και της επιδιόρθωσης του DNA. Σε ζωικά μοντέλα, η ανεπάρκεια φυλλικού οξέος ευοδώνει την καρκινογένεση στο έντερο [55]. Η ανεπάρκεια φυλλικού οξέος σχετίζεται με την ενσωμάτωση της ουρακίλης στο ανθρώπινο DNA και την αυξημένη συχνότητα χρωμοσωμικών θραύσεων. Μια σειρά από επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι διατροφή πλούσια σε φυλλικό οξύ μειώνει τον κίνδυνο κολοορθικών αδενωμάτων και καρκίνου [54]. Επειδή η περιεκτικότητα σε φυλλικό οξύ στα τρόφιμα είναι γενικά σχετικά χαμηλή, υπάρχει κίνδυνος οξειδωτικής καταστροφής του από το μαγείρεμα και την επεξεργασία των τροφίμων και έτσι, λόγω της μη καλής απορρόφησής του, τα συμπληρώματα φυλλικού οξέος καθώς και ο εμπλουτισμός σε φυλλικό οξύ διαφόρων τροφών μπορούν να είναι ωφέλιμα. Στοιχεία που βασίζονται σε συγκεντρωτικά αποτελέσματα από εννέα προοπτικές μελέτες δείχνουν ότι η πρόσληψη 400 με 500 μg φυλλικού οξέος ημερησίως είναι αρκετή για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης κολοορθικού καρκίνου [130].

Επίσης, έχουν περιγραφεί δυνητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλ, πρόσληψης φυλλικού οξέος, και πρόσληψης μεθειονίνης. Αν και η κατανάλωση αλκοόλ έχει συνδεθεί αρκετά με τον καρκίνο του παχέος εντέρου, αυτός ο αυξημένος κίνδυνος δεν έχει καταγραφεί μεταξύ των ατόμων με υψηλή πρόσληψη φυλλικού οξέος και μεθειονίνης [55]. Παρόμοιες αλληλεπιδράσεις φυλλικού οξέος και αλκοόλ έχουν παρατηρηθεί και για τον καρκίνο του

μαστού. Παρά το γεγονός ότι η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του μαστού έχει συσχετισθεί επιβαρυντικά με την κατανάλωση αλκοόλ, η καταστροφική αυτή επίδραση του αλκοόλ φαίνεται να εξαλείφεται στις γυναίκες με υψηλή πρόσληψη φυλλικού οξέος [56]. Η γενετική προδιάθεση μπορεί επίσης να τροποποιήσει τη σχέση μεταξύ φυλλικού οξέος και του καρκίνου. Ένας πολυμορφισμός του γονιδίου της μεθυλενοτετραϋδροφολικής ρεδοκτάσης (MTHFR) (αντικατάσταση κυτοσίνης από θυμίνη στη θέση 677) μπορεί να οδηγήσει σε μια σχετική ανεπάρκεια της μεθειονίνης. Οι ομοζυγώτες για αυτό το αλληλόμορφο αυτό ωφελούνται περισσότερο από την υψηλή πρόσληψη φυλλικού οξέος ή μεθειονίνης και τη χαμηλή κατανάλωση αλκοόλ [56].

2.7.5 Προϊόντα σόγιας

Ο ρόλος των προϊόντων σόγιας έχει μελετηθεί αρκετά για την καρκινογένεση του μαστού. Στις ασιατικές χώρες, οι οποίες έχουν παραδοσιακά υψηλή κατανάλωση σε προϊόντα σόγιας, τα ποσοστά καρκίνου του μαστού ήταν γενικά χαμηλά μέχρι πρόσφατα. Στις δυτικές χώρες, η κατανάλωση σόγιας είναι αρκετά χαμηλή για να επιτρέψει ασφαλείς συγκρίσεις και αναλύσεις. Η σόγια περιέχει ισοφλαβονοειδή, φυτοοιστρογόνα που ανταγωνίζονται τα οιστρογόνα στη σύνδεση με τον υποδοχέα οιστρογόνων. Ως εκ τούτου, η κατανάλωση σόγιας μπορεί να επηρεάσει διαφορετικά τις συγκεντρώσεις οιστρογόνων ανάλογα με τα ενδογενή επίπεδα αναφοράς. Ο μηχανισμός αυτός μπορεί επίσης να συντελεί στα μη ξεκάθαρα αποτελέσματα των μελετών σχετικά με τα τρόφιμα σόγιας και τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Σε μια μετα ανάλυση 18 επιδημιολογικών μελετών, που συμπεριλαμβάνει πάνω από 9.000 περιπτώσεις καρκίνου του μαστού, η συχνή πρόσληψη σόγιας συσχετιζόταν με μια μικρή μείωση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου (ΣΚ=0,86, 95% ΟΑ=0,75-0,99) [131]. Τέλος, στη μελέτη των Wu et al. παρατηρήθηκε ότι η αυξημένη πρόσληψη σόγιας κατά την παιδική ηλικία και όχι τόσο στην ενήλικη ζωή σχετιζόταν ισχυρότερα με την πρόληψη του καρκίνου του μαστού [132].

2.7.6 Καροτενοειδή

Τα καροτενοειδή είναι αντιοξειδωτικές ουσίες που απαντώνται συχνά σε φρούτα και λαχανικά. Ενισχύουν την κύτταρο-προς-κύτταρο επικοινωνία, επάγουν την κυτταρική διαφοροποίηση και ρυθμίζουν την ανοσολογική απάντηση. Το 1981, ο Peto και οι συνεργάτες του διατύπωσαν την υπόθεση ότι το β-καροτένιο μπορεί να παίζει ρόλο στην πρόληψη του καρκίνου [46]. Πράγματι, μεταγενέστερες μελέτες παρατήρησης, ως επί το πλείστον μελέτες ασθενών-μαρτύρων, έδειξαν μειωμένο κίνδυνο καρκίνου και ιδίως καρκίνου του πνεύμονα, με την υψηλή πρόσληψη καροτενοειδών. Αντίθετα, κλινικές δοκιμές που τυχαιοποίησαν την πρόσληψη συμπληρωμάτων β-καροτένιου, δεν ανέδειξαν την προστατευτική του επίδραση. Μάλιστα, το β-καροτένιο βρέθηκε να αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου των πνευμόνων και την ολική θνησιμότητα μεταξύ των καπνιστών στη μελέτη Finnish Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study [133]. Ωστόσο, αυτές οι αρνητικές επιπτώσεις εξαλείφθηκαν κατά τη διάρκεια παρατεταμένων περιόδων παρακολούθησης [134]. Σε μια λεπτομερή ανάλυση των προοπτικών μελετών, καμία συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ της πρόσληψης β-καροτένιου και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου των πνευμόνων [135].

Οι ιδιαίτερα έντονες αντιοξειδωτικές ιδιότητες του λυκοπενίου, ενός καροτενοειδούς που βρίσκεται κυρίως στις ντομάτες, μπορούν να εξηγήσουν τον προστατευτικό ρόλο έναντι ορισμένων μορφών καρκίνου. Η συχνή κατανάλωση προϊόντων με βάση τη ντομάτα έχει συσχετισθεί με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη, του πνεύμονα και του στομάχου [136]. Η βιοδιαθεσιμότητα του λυκοπενίου στις μαγειρεμένες ντομάτες είναι υψηλότερη από ό,τι στις φρέσκες, καθιστώντας τη σούπα και τη σάλτσα ντομάτας άριστες πηγές πρόσληψης καροτενοειδών.

2.8 Διατροφικά πρότυπα

Τα τρόφιμα και τα θρεπτικά συστατικά τους δεν καταναλώνονται μεμονωμένα και, κατά την αξιολόγηση του ρόλου της διατροφής στην πρόληψη

διαφόρων ασθενειών και την αιτιώδη συνάφεια, είναι λογικό να πρέπει να εξεταστεί το σύνολο των διατροφικών συνηθειών των ατόμων. Επίσης είναι δυνατό να υπάρχουν αλληλεπιδράσεις τόσο μεταξύ διαφόρων τροφίμων όσο και μεταξύ διατροφικών ουσιών. Τα μηνύματα για τη Δημόσια Υγεία σχεδιάζονται καλύτερα στο πλαίσιο ενός συνολικού διατροφικού προτύπου συνολικά, παρά στην αναφορά μεμονωμένα των διατροφικών συστατικών. Στις μελέτες παρατήρησης έχουν αυξηθεί οι αναλύσεις διατροφικών προτύπων. Η αναζήτηση συσχετίσεων μεταξύ διαφορετικών προτύπων όπως η «Δίαιτα Δυτικού Τύπου», που χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος, υψηλή περιεκτικότητα τόσο σε λιπαρά γαλακτοκομικά προϊόντα όπως το βούτυρο, τα αυγά, όσο και σε επεξεργασμένους υδατάνθρακες, όπως γλυκά, επιδόρπια, και επεξεργασμένους σπόρους, και η «σωστή» (prudent) διατροφή που περιλαμβάνει τη συχνή κατανάλωση ποικίλων φρούτων και λαχανικών, δημητριακών ολικής αλέσεως, οσπρίων, ψαριών και πουλερικών, με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου δεν έχει υπάρξει ικανοποιητική. Εξαιρέσεις αποτελούν η συσχέτιση μεταξύ της «Δίαιτας Δυτικού Τύπου» με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου [137, 138] και η αντίστροφη συσχέτιση της «σωστής» διατροφής και του καρκίνου του μαστού με αρνητικούς υποδοχείς οιστρογόνων [93, 139].

2.9 Διατροφή κατά τα πρώτα στάδια της ζωής

Ορισμένες μορφές καρκίνου μπορεί να ξεκινούν στα πρώτα στάδια της ανθρώπινης ζωής. Το υψηλό βάρος γέννησης έχει μεταξύ άλλων συσχετιστεί με αύξηση του κινδύνου παιδικής λευχαιμίας [140] και καρκίνο του μαστού σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [141]. Το υψηλό ανάστημα αποτελεί προβλεπτικό παράγοντα κινδύνου πολλών μορφών καρκίνου και είναι εν μέρει καθορίζεται και από τη διατροφή κατά την παιδική ηλικία.

Παλαιότερα, οι περισσότερες μελέτες επικεντρώνονταν στο ρόλο της διατροφής κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής. Ωστόσο, η κρίσιμη περίοδος της έκθεσης σε διατροφικούς παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μπορεί να είναι προγενέστερη, και δεδομένου ότι η

λανθάνουσα περίοδος ανάπτυξης του καρκίνου μπορεί να εκτείνεται σε πολλές δεκαετίες, η διατροφή κατά την παιδική ηλικία και την εφηβεία μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντική. Είναι πάντως δύσκολη η σύνδεση των διατροφικών συνηθειών των πρώτων χρόνων της ζωής με τη συχνότητα καρκίνου, μια και δεν είναι διαθέσιμες οι ακριβείς διατροφικές πληροφορίες από το μακρινό παρελθόν. Οι μελέτες που χρησιμοποίησαν ανάκληση των διατροφικών συνηθειών κατά τα νεότερα έτη της ζωής, πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω πιθανούς εσφαλμένης ταξινόμησης, αν και η ανάκληση των πληροφοριών αυτών έχει βρεθεί ότι είναι λογικά αναπαραγώγιμη και αξιόπιστη όταν παρέχεται από τις μητέρες των συμμετεχόντων [142]. Ο ρόλος της διατροφής στα πρώιμα στάδια ζωής έχει διερευνηθεί σε διάφορες μελέτες σε σχέση με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Ανάμεσα σε αυτές σε μια ένθετη μελέτη στη Nurses' Health Study που χρησιμοποίησε δεδομένα που ανακλήθηκαν από μητέρες, η συχνή διατροφή με τηγανιτές πατάτες συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού, ενώ η κατανάλωση γάλακτος ήταν αντιστρόφως ανάλογη προς τον κίνδυνο αυτό [143]. Ομοίως, σε μια νορβηγική προοπτική μελέτη, μια αντίστροφη συσχέτιση με την κατανάλωση γάλακτος κατά την παιδική ηλικία βρέθηκε στις νεότερες γυναίκες (30-39 ετών), αλλά όχι μεταξύ των μεγαλύτερων προεμμηνόπαυσιακών γυναικών (40 έως 49 ετών) [144]. Σε αναδρομικές αναλύσεις των διατροφικών συνηθειών κατά τη διάρκεια της προεφηβικής ηλικίας (μέσω ανάκλησης από τους ενήλικες πλέον συμμετέχοντες) στις μελέτες Nurses' Health Study και Nurses' Health Study II καταγράφηκε μια αντίστροφη συσχέτιση με τη συχνή πρόσληψη φυτικού λίπους και βιταμίνης E και μια επιβαρυντική συσχέτιση με τροφές υψηλού γλυκαιμικού δείκτη.

2.10 Συμπεράσματα

Ένα σημαντικό ποσοστό των καρκίνων μπορούν δυνητικά να προληφθούν μέσω αλλαγών στον τρόπο ζωής. Εκτός της διακοπής του καπνίσματος, οι πιο σημαντικές στρατηγικές αφορούν στη διατήρηση ενός σωστού σωματικού βάρους και στην τακτική σωματική δραστηριότητα που συμβάλλει στο χαμηλότερη συχνότητα αυξημένου σωματικού βάρους και παχυσαρκίας. Η αποφυγή του θετικού ισοζυγίου ενέργειας και της υπεραύξησης του σωματικού βάρους είναι οι πιο σημαντικές διατροφικές στρατηγικές στην πρόληψη του καρκίνου. Παρά το γεγονός

ότι τα διατροφικά πρότυπα που περιλαμβάνουν συχνή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών φαίνεται να παίζουν κάποιο ρόλο στην πρόληψη του καρκίνου, η γνώση που έχει αποκτηθεί για κάποιες συγκεκριμένες τροφές και διατροφικά συστατικά μπορούν να προσφέρουν μια πιο στοχευμένη προσέγγιση. Η βιταμίνη D είναι ένας πιθανός παράγοντας για την αντιμετώπιση της καρκινογένεσης και έτσι η λήψη συμπληρωμάτων της βιταμίνης θα μπορούσε να είναι μια εφικτή και ασφαλής μέθοδος πρόληψης διαφόρων τύπων καρκίνου. Αν και τα στοιχεία για τη βιταμίνη D και τη συχνότητα του καρκίνου δεν είναι αδιαμφισβήτητα, η πρόληψη των καταγμάτων αποτελεί επαρκή λόγο για τη διατήρηση επαρκών επιπέδων βιταμίνης D στον οργανισμό. Ο περιορισμός ή και η αποφυγή κατανάλωσης κόκκινου κρέατος, επεξεργασμένου κρέατος και αλκοόλ μειώνουν τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού, του παχέος εντέρου, του στομάχου, του οισοφάγου, και άλλων μορφών καρκίνων. Παρά το γεγονός ότι ο ρόλος του γάλακτος και των γαλακτοκομικών προϊόντων χρειάζεται να διευκρινιστεί περισσότερο, τα τρέχοντα στοιχεία δείχνουν μια πιθανή αύξηση του κινδύνου καρκίνου των ωθηκών και του καρκίνου του προστάτη με τη συχνή κατανάλωσή τους, γεγονός που εγείρει ερωτήματα όσον αφορά τις διατροφικές συστάσεις για τρία ποτήρια γάλα την ημέρα. Η σχέση της πρόσληψης ασβεστίου με τον καρκίνο είναι περίπλοκη, καθώς τα στοιχεία για τη μείωση του κινδύνου του καρκίνου του παχέος εντέρου είναι μεν ισχυρά, αλλά η υψηλή πρόσληψη φαίνεται ότι μπορεί να αυξάνει τον κίνδυνο θανατηφόρου καρκίνου του προστάτη. Τέλος, η κατανάλωση των προϊόντων με βάση την ντομάτα μπορεί να συμβάλλει στην πρόληψη του καρκίνου του προστάτη.

2.11 Περιορισμοί

Μελετώντας το ρόλο της διατροφής στην υγεία και σε διάφορα νοσήματα, πρέπει να αντιμετωπιστούν διάφορες δυσχέρειες στη διερεύνηση αυτή. Από τη στιγμή που δεν υπάρχουν αξιόπιστοι βιοδείκτες που να αντικατοπτρίζουν την πρόσληψη των διατροφικών στοιχείων με επαρκή ακρίβεια, η αξιολόγηση της διατροφής σε μια πληθυσμιακή μελέτη θα πρέπει να βασίζεται στις αναφορές των ίδιων των συμμετεχόντων, η οποία αναπόφευκτα οδηγεί σε ανακρίβειες ή λάθη στην καταγραφή των διατροφικών συνηθειών. Τέτοια λάθη ταξινόμησης ενδέχεται να προκαλούν ψευδείς συσχετίσεις σε μελέτες ασθενών-μαρτύρων ή να οδηγήσουν

σε υποεκτίμηση πραγματικών συσχετίσεων σε προοπτικές μελέτες. Οι περισσότερες μελέτες παρατήρησης διεξάγονται μέσα σε πληθυσμούς ή σε κράτη. Αν και υπάρχουν εύλογες διακυμάνσεις στις διατροφικές συνήθειες εντός των πληθυσμών αυτών, επιτρέποντας την ανίχνευση των σημαντικών διατροφικών παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και σακχαρώδη διαβήτη, αυτές οι διαφορές μπορεί να είναι πολύ περιορισμένες για να ανιχνεύσουν μικρούς σχετικούς κινδύνους που μπορεί να υπάρχουν για τον καρκίνο. Η συγκεντρωτική ανάλυση μεγάλων προοπτικών μελετών επιχειρεί να υπερκεράσει αυτόν τον περιορισμό. Μελέτες εκμεταλλευόμενες τις μεγάλες διακυμάνσεις ανάμεσα στον πληθυσμό στις αναπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες φαίνεται να πλεονεκτούν, αλλά ίσως επηρεάζονται από πολλούς συγχυτικούς παράγοντες του τρόπου ζωής που ίσως είναι δύσκολο εκτιμηθούν επαρκώς. Λίγες είναι οι επιδημιολογικές μελέτες που καταγράφουν επανειλημμένα και διαχρονικά τις διατροφικές συνήθειες και, συνεπώς, λαμβάνουν υπόψη ενδεχόμενες αλλαγές από τα αρχικά διατροφικά πρότυπα. Επιπλέον, η διάρκεια της παρακολούθησης στις προοπτικές μελέτες μπορεί να μην είναι αρκετή για να ανιχνεύσει την επίδραση των διατροφικών συνηθειών αναφοράς.

Σε μελέτες ασθενών-μαρτύρων, η ανάκληση των διατροφικών συνηθειών πριν την έναρξη της νόσου μπορεί να επηρεαστεί από την τρέχουσα κατάσταση της νόσου. Επιπλέον, το σχετικό χρονικό διάστημα επίδρασης της διατροφής μπορεί να είναι δεκαετίες νωρίτερα, περίοδος που είναι πιο δύσκολο να ανακληθεί στη μνήμη. Ακόμη, οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες αναφορικά με τη διατροφή και τον καρκίνο αξιολογούν τις διατροφικές συνήθειες των ενηλίκων, ενώ, είναι πιθανό ότι τα στοιχεία για τη διατροφή κατά την παιδική ή πρώιμη εφηβική ηλικία είναι πιο κατάλληλα για την ανίχνευση του ρόλου τους στην καρκινογένεση και την πρόληψη του καρκίνου, λόγω μεγαλύτερης ευαισθησίας σε γενοτοξικές επιδράσεις στα πρωιμότερα στάδια της ζωής. Οι μελέτες που έχουν συλλέξει δεδομένα από την παιδική ηλικία και παρακολούθησαν τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου στα άτομα αυτά θα ήταν πιο αξιόπιστες, πρακτικά όμως είναι ανύπαρκτες και δύσκολο να διενεργηθούν. Τέλος, τα δεδομένα για ειδικές δίαιτες, που περιλαμβάνουν

βιολογικές τροφές, ακατέργαστες τροφές, ωμά τρόφιμα καθώς και χορτοφαγικές δίαιτες είναι περιορισμένα.

2.12 Σύνοψη

Πλέον είναι διαθέσιμα πολλά δεδομένα από μελέτες παρατήρησης για τον καρκίνο και τη διατροφή, και τα υπάρχοντα στοιχεία υποστηρίζουν τις συστάσεις των Doll και Peto [46] ότι περίπου το 30% έως 40% των περιπτώσεων καρκίνου μπορούν να αποφευχθούν με αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες. Ωστόσο, μεγάλο ποσοστό του κινδύνου αυτού συνδέεται με το υπερβολικό σωματικό βάρος και την έλλειψη σωματικής δραστηριότητας. Η υπερβολική πρόσληψη ενέργειας και η ελαττωμένη σωματική δραστηριότητα, που προκαλούν την απότομη ανάπτυξη στην παιδική ηλικία και το υπερβολικό βάρος, αποτελούν απειλή για την υγεία του πληθυσμού και είναι ένας σημαντικός παράγοντες που συντελούν στην αύξηση της συχνότητας του καρκίνου. Οι διατροφικές συστάσεις πρέπει να ενσωματώνουν ως στόχο τη συνολική πρόσληψη των ασθενειών και διατήρηση της υγείας, και όχι να εστιάζονται μεμονωμένα στην πρόληψη του καρκίνου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΠΑΙΔΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Αναφορικά με το ρόλο της διατροφής στον κίνδυνο εμφάνισης παιδικής λευχαιμίας, είναι λίγες οι μελέτες που έχουν διερευνήσει τυχόν συσχετίσεις τους. Οι περισσότερες από αυτές έχουν εξετάσει τις διατροφικές συνήθειες της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, κάποιες έχουν μελετήσει τη διατροφή του ίδιου του παιδιού, ενώ ακόμα λιγότερες μελέτες έχουν εξετάσει και την επίδραση των διατροφικών προτιμήσεων του πατέρα πριν τη γονιμοποίηση.

3.1 Μητρική διατροφή και παιδική λευχαιμία

Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι οι προσλαμβανόμενες τροφές από τη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορούν δυνητικά να επηρεάσουν το έμβρυο και άρα, να παίζουν κάποιο ρόλο στην εμφάνιση παιδικών χρόνιων νοσημάτων. Οι προοπτικές μελέτες ασθενών-μαρτύρων που έχουν διενεργηθεί σχετικά με το ρόλο της διατροφής της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και τον κίνδυνο εμφάνισης παιδικής λευχαιμίας, έχουν δείξει ασαφή αποτελέσματα. Στις μελέτες των Peters et al [145] και των Sarasua et al [146], δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης αλλαντικών, κονσερβοποιημένων αλλαντικών, «χοτ ντογκ», «χάμπουργκερ» ή ψημένων στα κάρβουνα κρεάτων και του κινδύνου εμφάνισης παιδικής οξείας λευχαιμίας, ενώ στη μελέτη των Peters et al [145], δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση ούτε για την κατανάλωση φρούτων και αναψυκτικών τύπου κόλα. 2 χρόνια αργότερα οι Ross et al [147], μελετώντας τις διατροφικές συνήθειες της μητέρας στην εγκυμοσύνη και τη σχέση τους με τον κίνδυνο εμφάνισης βρεφικής λευχαιμίας, έδειξαν ότι η αυξημένη πρόσληψη ψαριών και γάλακτος είναι προστατευτικές έναντι της βρεφικής ΟΛΛ, η αυξημένη πρόσληψη λαχανικών και φασολιών είναι επιβαρυντικές, ενώ και η αυξημένη πρόσληψη καφέ αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης βρεφικής λευχαιμίας.

Σε μια μελέτη του Εργαστηρίου αναφορικά με τους πιθανούς παράγοντες που επιδρούν στην εμφάνιση παιδικής λευχαιμίας [148], η κατανάλωση αλκοόλ είχε προστατευτικό ρόλο, εύρημα που δεν επιβεβαιώθηκε από άλλες μελέτες. Πιο

συγκεκριμένα, σε μεταγενέστερες μελέτες ασθενών-μαρτύρων η κατανάλωση αλκοόλ αναδείχθηκε είτε επιβαρυντική [149], είτε μη σημαντική [150, 151] στον κίνδυνο εμφάνισης παιδικής ΟΛΛ. Ωστόσο μία πρόσφατη Αυστραλιανή μελέτη έδειξε ότι η ολική πρόσληψη αλκοόλ από τη μητέρα δεν έχει επιβαρυντικό ρόλο και μάλιστα φάνηκε ότι το κρασί να έχει προστατευτικό ρόλο έναντι του κινδύνου εμφάνισης παιδικής ΟΛΛ [152].

Παράλληλα, στις μελέτες των Jensen et al [153] και των Kwan et al [154] που στηρίχθηκαν σε δεδομένα της Northern California Childhood Leukemia Study, φάνηκε προστατευτικός ρόλος της υψηλής πρόσληψης λαχανικών και τροφών με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες έναντι της παιδικής ΟΛΛ. Ακόμη, σε μία Αυστραλιανή μελέτη ασθενών-μαρτύρων αναφορικά με το ρόλο της κατανάλωσης καφέ και τσαγιού κατά την εγκυμοσύνη, μελέτη που περιλαμβάνει και μία μικρή μετα ανάλυση αναφορικά με τις μεταβλητές αυτές, φάνηκε ότι η υψηλή κατανάλωση καφέ αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης παιδικής ΟΛΛ, ενώ το τσάι φάνηκε να έχει προστατευτικό ρόλο [155].

3.2. Πατρική διατροφή και παιδική λευχαιμία

Οι διατροφικές συνήθειες του πατέρα μπορούν δυνητικά να επηρεάσουν την εμφάνιση χρονίων παιδικών νοσημάτων όταν μελετώνται την περίοδο πριν την εγκυμοσύνη, ώστε τυχόν προστατευτικοί ή επιβαρυντικοί παράγοντες να μεταδοθούν στο έμβρυο κατά τη διαδικασία της γονιμοποίησης. Αναφορικά με το ρόλο της διατροφής του πατέρα στον κίνδυνο εμφάνισης παιδικής λευχαιμίας, έχουν διενεργηθεί 3 μελέτες ασθενών-μαρτύρων. Στη μελέτη των Peters et al [145], η αυξημένη κατανάλωση επεξεργασμένων κονσερβοποιημένων κρεάτων και χοτ-ντογκ από τον πατέρα συνδέθηκε με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης παιδικής λευχαιμίας. Επίσης, σε μια Καναδική μελέτη [150] φάνηκε ότι η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ από τον πατέρα και ιδίως μπύρας και άλλων οινοπνευματωδών (πλην κρασιού) ποτών κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα πριν την εγκυμοσύνη της μητέρας, συσχετίστηκε με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης παιδικής ΟΛΛ. Τέλος, σε μία πρόσφατη Αυστραλιανή μελέτη [152], η μέτρια κατανάλωση από τον πατέρα, κατά το έτος πριν την εγκυμοσύνη της

μητέρας, μπύρας και κρασιού έδειξαν να έχουν προστατευτική επίδραση, ενώ η αυξημένη κατανάλωση μπύρας είχε επιβαρυντική επίδραση στον κίνδυνο εμφάνισης παιδικής ΟΛΛ.

3.3 Διατροφή του παιδιού και παιδική λευχαιμία

Η αναφορά στην επίδραση των διατροφικών συνηθειών του παιδιού, αξίζει να συμπεριλάβει το ρόλο της πρόσληψης μητρικού γάλακτος έναντι του κινδύνου ανάπτυξης παιδικής λευχαιμίας. Η επίδραση του θηλασμού έχει διερευνηθεί από πλήθος μελετών, με τα περισσότερα ευρήματα να καταδεικνύουν προστατευτική συσχέτισή του με τον κίνδυνο εμφάνισης παιδικής λευχαιμίας. Τα αποτελέσματα μεγάλης Αμερικανικής μελέτης ασθενών-μαρτύρων έδειξαν στατιστικά σημαντική αντίστροφη συσχέτιση του θηλασμού με τον κίνδυνο εμφάνισης παιδικής ΟΛΛ ή ΟΜΛ [156], ενώ σε μεταγενέστερη μελέτη ασθενών-μαρτύρων επιβεβαιώθηκε η προστατευτική επίδραση, η οποία όμως ήταν οριακά σημαντική [157]. Αντίθετα, στην ανάλυση δεδομένων από την Northern California Childhood Leukaemia Study, δεν προέκυψε συσχέτιση μεταξύ θηλασμού και παιδικής ΟΛΛ [158]. Αντίστροφες συσχετίσεις φάνηκαν και στις μετα αναλύσεις των Beral et al [159] για την παιδική λευχαιμία (για διάρκεια θηλασμού άνω των 6 μηνών: ΣΚ=0,78, 95% ΟΑ=0,71–0,85 ενώ για διάρκεια κάτω των 6 μηνών: ΣΚ=0,91, 95% ΟΑ=0,85–0,99) και των Kwan et al [160] για την παιδική ΟΛΛ και ΟΜΛ (ΣΚ=0,76, 95% ΟΑ=0,68–0,84 και ΣΚ=0,85, 95% ΟΑ=0,73–0,98). Σε μία μεταγενέστερη Βρετανική μετα ανάλυση, διατυπώθηκε η εκτίμηση ότι η αύξηση του θηλασμού από το 50% στο 100% θα μπορούσε να προφυλάξει από ένα 5% των περιστατικών παιδικής οξείας λευχαιμίας ή λεμφώματος [161]. Η σημαντικότερη από τις πλέον πρόσφατες σχετικές μελέτες, η ESCALE Study [162] έδειξε προστατευτική επίδραση του θηλασμού έναντι της παιδικής ΟΛΛ (ΣΚ=0,7, 95% ΟΑ=0,5–1,0). Ως επικρατέστερος παθοφυσιολογικός προστατευτικός του θηλασμού φαίνεται ότι είναι η πρώιμη ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος του παιδιού μέσω μεταφοράς με το μητρικό γάλα είτε μικροβιακών παραγόντων είτε ανοσοσφαιρινών και άλλων αντιμικροβιακών ουσιών (όπως λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, κυτοκίνες) [163].

Οι διατροφικές συνήθειες του παιδιού μπορούν δυνητικά να επηρεάσουν την εμφάνιση χρόνιων νοσημάτων όπως η παιδική λευχαιμία, μέσω επίκτητων μηχανισμών λευχαιμογένεσης. Στις, λίγες πάντως, σχετικές μελέτες ασθενών-μαρτύρων, δεν παρατηρήθηκαν ιδιαίτερες συσχετίσεις με τον κίνδυνο εμφάνισης παιδικής λευχαιμίας, ίσως λόγω του μικρού χρονικού διαστήματος στους δυνητικούς παράγοντες που επιδρούν στη λευχαιμογένεση. Κάποιες εξαιρέσεις αποτελούν ο επιβαρυντικός ρόλος της κατανάλωσης «χοτ ντογκ» [146] και παστών κρεάτων και ψαριών [164], καθώς και ο προστατευτικός ρόλος του πορτοκαλιού (ή του χυμού πορτοκαλιών) και της μπανάνας [165] όχι όμως και των λαχανικών, τα οποία όμως φάνηκαν προστατευτικά σε μεταγενέστερη μελέτη [164].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Σκοπός

Η διδακτορική διατριβή πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο ευρύτερου ερευνητικού προγράμματος του Εργαστηρίου Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, της Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, το οποίο έχει ως στόχο την καταγραφή των αιματολογικών νοσημάτων του παιδικού πληθυσμού της Ελλάδος και τη μελέτη των παραγόντων κινδύνου ανάπτυξης παιδικής λευχαιμίας και λεμφωμάτων. Η παρούσα εργασία αποτελεί συνέχεια προγενέστερων ερευνών που μελέτησαν τόσο τους παράγοντες κινδύνου, όσο και την επιδημιολογία της παιδικής λευχαιμίας.

Η επίπτωση της παιδικής λευχαιμίας, συμπεριλαμβανομένης της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας, έχει καταδειχθεί από πολλές μελέτες, κατά τη διάρκεια της περιόδου 1970-1999, ότι έχει αυξηθεί σημαντικά, τόσο στις ΗΠΑ [166] όσο και σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες [167]. Ωστόσο, σε αρκετές χώρες όπως η Γαλλία, η Ισπανία, η Ιρλανδία καθώς και στις Σκανδιναβικές Χώρες, δεν παρουσιάζονται σημαντικές αλλαγές στην επίπτωση εμφάνισης της παιδικής λευχαιμίας, ειδικά κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών [168-172].

Μέρος της αναφερόμενης αύξησης στην επίπτωση της λευχαιμίας θα μπορούσε ίσως να αποδοθεί στην εξέλιξη των διαγνωστικών τεχνικών και των μεθόδων καταγραφής των περιπτώσεων καρκίνου [173, 174], αλλά και στην αλλαγή του τρόπου ζωής [167, 168] ή και σε περιβαλλοντικούς παράγοντες [175, 176]. Γι' αυτό η χρήση δεδομένων από μεγάλες πληθυσμιακές βάσεις, που συγκροτούνται με ενιαία κριτήρια εισαγωγής και κωδικοποίησης, παίζει σημαντικό ρόλο στη διευκρίνιση των αντιφατικών ευρημάτων των μελετών, στη γενίκευση των αιτιολογικών υποθέσεων και στον έλεγχο του ρόλου των κοινωνικο-οικονομικών ανισοτήτων στην αιτιολογία της νόσου [177, 178].

Στη χώρα μας δεν υπάρχουν λειτουργικά δεδομένα από το Εθνικό Αρχείο Καταγραφής Νεοπλασιών. Για το λόγο αυτό οι ερευνητές του Εργαστηρίου Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής αναζήτησαν τη συνδρομή και συνεργασία των παιδο-ογκολογικών τμημάτων, που υπάρχουν στη χώρα μας, προκειμένου να δημιουργηθεί το Ελληνικό Αρχείο Παιδικών Αιματολογικών Κακοηθειών (NaReCHEM: National Registry for Childhood Hematologic Malignancies). Η βάση τροφοδοτείται με αναλυτικά δεδομένα, που περιλαμβάνουν όλες τις νέες περιπτώσεις παιδιών Ελληνικής καταγωγής που διαγιγνώσκονται με αιματολογικές κακοήθειες στη χώρα μας και παρέχουν στο Διαδίκτυο ετήσιους δείκτες επίπτωσης από τις νόσους από το 1996 και μετά. Κατ' αναλογία με άλλες αναπτυγμένες χώρες, παρατηρείται αυξανόμενη τάση στην επίπτωση της παιδικής λευχαιμίας στη χώρα μας και η επίπτωση της λευχαιμίας (59 περιπτώσεις ανά 1 εκατομμύριο παιδιά το 2012), είναι κατά 19% υψηλότερη από το μέσο όρο και ανάμεσα στις υψηλότερες στα 27 κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης [179]. Η συνεργαζόμενη ομάδα απαρτίζεται από τη Μονάδα Εφαρμογών Προληπτικής Ιατρικής του Εργαστηρίου Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής και τις έξι Μονάδες Παιδιατρικής Αιματολογίας Ογκολογίας που λειτουργούν (α) στην Αθήνα (Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία» -2 Μονάδες- και Νοσοκομείο Παίδων «Αγλαΐα Κυριακού»), (β) τη Θεσσαλονίκη (Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο και Γενικό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ) και (γ) το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Κρήτης. Πρόσφατα διερευνάται κατά πόσο οι παιδικές αιματολογικές λευχαιμίες μπορεί να διαγιγνώσκονται και να παρακολουθούνται σε ιδιωτικούς φορείς παροχής υπηρεσιών υγείας, ώστε να ελέγχεται διαχρονικά η πληρότητα του αρχείου καταγραφής.

Το Ελληνικό Αρχείο Παιδικών Αιματολογικών Κακοηθειών (NARECHEM) αποτελεί μοναδικής αξίας πηγή ερευνητικών δεδομένων, επειδή συλλέγει αναλυτικά δεδομένα και βιολογικά υλικά τόσο από τις νεοδιαγνωσθείσες περιπτώσεις όσο και από μια σειρά μαρτύρων, δηλαδή παιδιών που νοσηλεύονται στα ίδια νοσοκομεία για ήπια νοσήματα. Τα στοιχεία αυτά, με τη σύμφωνη γνώμη του ασθενούς και με τη συγκατάθεση του γονέα ή του κηδεμόνα και τηρώντας πάντοτε την προστασία των προσωπικών δεδομένων και του ιατρικού απορρήτου, στη συνέχεια χρησιμοποιούνται για τη διερεύνηση της αιτιολογίας και της πρόγνωσης των αιματολογικών κακοηθειών στη χώρα μας και σε διεθνείς μελέτες.

Ειδικότερα, εκτός από τις βασικές δημογραφικές μεταβλητές (φύλο και ηλικία) υπάρχουν διαθέσιμα αναλυτικά στοιχεία, που επιτρέπουν την εγκυρότερη αποτίμηση τόσο της κοινωνικοοικονομικής τάξης όσο και των δεικτών που έχουν σχέση με εκτίμηση του χρόνου έκθεσης τόσο της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης όσο και του παιδιού σε συνήθη λοιμώδη νοσήματα και σε άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Στο αναλυτικό ερωτηματολόγιο που συλλέγεται για κάθε βασική περίπτωση και μάρτυρα καταγράφονται δεδομένα για τη μητέρα και το παιδί αναφορικά και με τον τρόπο ζωής και έκθεση σε παράγοντες κινδύνου του μικροπεριβάλλοντος με μικρότερη ή μεγαλύτερη λεπτομέρεια σε διάφορες χρονικές περιόδους. Προκειμένου να εκτιμηθεί η επίδραση της διατροφής στις αιματολογικές κακοήθειες κατά την περίοδο 1999-2003 προστέθηκε η καταγραφή πλήρους διατροφικού ιστορικού του παιδιού, καθώς και της μητέρας στην περίοδο της εγκυμοσύνης με εκτίμηση ποιοτικών και ποσοτικών χαρακτηριστικών για 157 διαφορετικά είδη τροφίμων.

Η αιτιολογία της παιδικής λευχαιμίας, στην οποία εμπλέκονται τόσο η γενετική προδιάθεση, όσο και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες παραμένει μάλλον αδιευκρίνιστη [180-186] και οι επιβεβαιωμένοι παράγοντες κινδύνου, όπως τα γενετικά σύνδρομα, η ιονίζουσα ακτινοβολία, η χημειοθεραπεία για άλλα είδη καρκίνου, μπορούν να εξηγήσουν μόνο ένα μικρό ποσοστό (10%) της νόσου [187]. Αναφορικά με το ρόλο της διατροφής στην εμφάνιση παιδικής λευχαιμίας, στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχει περιορισμένος αριθμός μελετών που διερευνούν την εν λόγω συσχέτιση, ενώ δεν υπήρχαν ανάλογες εργασίες που να αφορούν τον ελληνικό παιδικό πληθυσμό.

Πιο συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι η αυξημένη κατανάλωση βιομηχανοποιημένων τροφών από τα παιδιά, όπως παστών κρεάτων [164], «χοτ ντογκ» [145] και «χάμπουργκερ» και ιδιαίτερα σε συνδυασμό με την έλλειψη σημαντικών διατροφικών μικροστοιχείων όπως οι βιταμίνες [146], αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης παιδικής λευχαιμίας. Από την άλλη πλευρά, έχει καταγραφεί ο προστατευτικός ρόλος ορισμένων διατροφικών παραγόντων για την ανάπτυξη παιδικής λευχαιμίας, όπως πορτοκάλια/μπανάνες [165] και λαχανικά [164]. Επίσης, είναι λίγες και οι μελέτες που μελετούν το ρόλο της διατροφής της μητέρας κατά τη

διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ενδεικτικά, αναφέρεται ότι είναι προστατευτική η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών [154], ενώ η αυξημένη κατανάλωση οινοπνευματωδών ποτών [149, 151] και καφέ [151] έχει συσχετισθεί θετικά με την ανάπτυξη παιδικής λευχαιμίας.

Στη διατριβή αυτή χρησιμοποιούνται δεδομένα του NARECHEM με στόχο να διερευνηθεί η ενδεχόμενη σχέση των προσλαμβανόμενων τροφίμων (μακροστοιχεία και μικροστοιχεία της διατροφής), της ολικής πρόσληψης ενέργειας και της Μεσογειακής δίαιτας με τον κίνδυνο ανάπτυξης παιδικής λευχαιμίας.

Ειδικότερα:

Στην πρώτη μελέτη της διατριβής διερευνάται η σχέση των διατροφικών συνηθειών της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη με τον κίνδυνο ανάπτυξης παιδικής λευχαιμίας στην πρώτη παιδική ηλικία (1-4 έτη).

Στη δεύτερη μελέτη διερευνάται η σχέση των διατροφικών συνηθειών του ίδιου το παιδιού με τη λευχαιμογένεση και περιλαμβάνει βασικές περιπτώσεις και νοσοκομειακούς μάρτυρες ηλικίας 5-14 ετών.

Στην τρίτη μελέτη γίνεται συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των δημοσιεύσεων αναφορικά με το ρόλο της διατροφής της μητέρας στη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή της διατροφής του παιδιού στον κίνδυνο ανάπτυξης παιδικής οξείας λευχαιμίας. Στη μελέτη αυτή περιλαμβάνονται επίσης δεδομένα της NARECHEM, πολλά από τα οποία προέκυψαν από νέες αναλύσεις με διαφορετικά στατιστικά μοντέλα, ώστε τα συγκεκριμένα διατροφικά είδη να μπορέσουν να μετα-αναλυθούν με τα αντίστοιχα δεδομένα άλλων σχετικών μελετών. Στη μελέτη αυτή δε συμπεριλαμβάνονται τα δεδομένα για την κατανάλωση αναψυκτικών/ροφημάτων και αλκοολούχων ποτών, τα οποία θα αποτελέσουν αντικείμενο 2 αντιστοιχών νέων συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα αναλύσεων που διενεργούνται από τη συνεργαζόμενη ερευνητική ομάδα του Εργαστηρίου.

Με τους επιμέρους στόχους της η διατριβή αναμένεται ότι θα συμβάλλει :

1. στην ανάδειξη για πρώτη φορά στη χώρα μας του ρόλου διατροφικών συνηθειών τόσο της μητέρας όσο και του παιδιού στην παιδική λευχαιμογένεση μετά από έλεγχο για μια σειρά συγχυτικών παραγόντων και στην αναζήτηση ερμηνειών για περαιτέρω κατανόηση μηχανισμών με τους

- οποίους οι διατροφικοί παράγοντες ενδέχεται οδηγούν σε λευχαιμογένεση στις ηλικιακές αυτές ομάδες
2. στην ενδεχόμενη ενίσχυση θεωριών που συνδέουν διατροφικές ουσίες είτε ως προστατευτικοί είτε ως επιβαρυντικοί παράγοντες με την ανάπτυξη κακοηθειών
 3. στην αναγνώριση ομάδων αυξημένου κινδύνου και στην ενδεχόμενη διαμόρφωση μηνυμάτων προληπτικής παρέμβασης σε ατομικό ή συλλογικό επίπεδο, ανάλογα με το βαθμό βεβαιότητας που θα προκύψει από τη μετα αναλυτική προσέγγιση.

2. Υλικό και μεθοδολογία

Κατά τη διάρκεια των 16 ετών, 1996-2012, 1406 ασθενείς ηλικίας 0 έως 14 ετών διαγνώστηκαν με οξεία λευχαιμία στα έξι παιδο-ογκολογικά τμήματα σε όλη την Ελλάδα (1224 περιπτώσεις ΟΛΛ, 163 περιπτώσεις ΟΜΛ και 19 περιπτώσεις άλλης μορφής λευχαιμίας (χρόνιες μορφές λευχαιμίας, διφαινοτυπική).

Αρχικά περιγράφονται το υλικό και η μεθοδολογία από δύο δημοσιευμένες μελέτες ασθενών-μαρτύρων που εκτιμούν τη συσχέτιση της διατροφής της μητέρας κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης (1^η εργασία) και του ίδιου του παιδιού (2^η εργασία) με τον κίνδυνο εμφάνισης παιδικής λευχαιμίας σε παιδιά μέχρι τεσσάρων ετών η 1^η και σε μεγαλύτερα παιδιά η 2^η. Το τρίτο μέρος περιλαμβάνει τα ελληνικά δεδομένα σε συνδυασμό με συστηματική ανασκόπηση και μετα ανάλυση με σκοπό την αποτίμηση της συλλογικής εμπειρίας όσον αφορά τον ρόλο της διατροφής (γενικότερα ή ειδικών διατροφικών της στοιχείων) της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή του παιδιού στην εμφάνιση της παιδικής λευχαιμίας. Το υλικό και η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε μία εκ των τριών μελετών περιγράφεται εν συντομία στην παρούσα ενότητα και πιο αναλυτικά στις πρωτότυπες δημοσιεύσεις που απαρτίζουν τη διατριβή.

Η συλλογή των πρωτογενών δεδομένων πραγματοποιήθηκε κατά τη χρονική περίοδο Ιανουάριος 1999 – Ιούνιος 2003. Οι ασθενείς ήταν παιδιά ηλικίας 1-14 ετών με νεοδιαγνώσεις παιδικής λευχαιμίας, που καταγράφονται στο Ελληνικό Αρχείο

Παιδικών Αιματολογικών Κακοηθειών (NARECHEM), που τηρείται στο Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής από την επιβλέπουσα της διατριβής, η οποία παραχώρησε πρόσβαση στα δεδομένα για τους σκοπούς της διατριβής αυτής. Παράλληλα με την καταγραφή των βασικών περιπτώσεων διενεργείται μελέτη τύπου ασθενών μαρτύρων. Ειδικότερα, για κάθε νεοδιάγνωση ασθενή, γίνεται προσπάθεια να βρεθεί ένας νοσοκομειακός μάρτυρας εξομοιωμένος ως προς το φύλο και την ηλικία (± 6 μήνες). Οι μάρτυρες συλλέγονται ταυτόχρονα με τις αντίστοιχες περιπτώσεις παιδικής λευχαιμίας, επίσης από παιδιατρικά νοσοκομεία, ανάμεσα σε εκείνα τα παιδιά που είχαν εισαχθεί για ήπιες νόσους, όπως ελαφριές αναπνευστικές παθήσεις, αλλεργίες, ιογενείς λοιμώξεις, νευρολογικές ή ήπιες ψυχιατρικές διαταραχές, παθήσεις από το γαστρεντερικό ή από το ουροποιογεννητικό και τραυματισμοί. Κριτήριο αποκλεισμού στην ομάδα των μαρτύρων είναι το ιστορικό κακοήθειας ή χρόνιας νόσου. Η συγκατάθεση δινόταν από τους γονείς ή τους κηδεμόνες των παιδιών κατά τη φάση συγκέντρωσης των δεδομένων, μετά από ενημέρωση, ενώ το πρωτόκολλο της μελέτης έχει εγκριθεί από την Επιτροπή Δεοντολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

2.1 1^η δημοσίευση

Η μελέτη περιλαμβάνει 171 παιδιά ηλικίας 1-4 ετών που διαγνώστηκαν με Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία (ΟΛΛ) στην Ελλάδα από τον Ιανουάριο του 1999 έως τον Ιούνιο του 2003. Σημειώνεται ότι 5 περιστατικά βρεφικής λευχαιμίας που διαγνώστηκαν την ίδια περίοδο αποκλείστηκαν από τη μελέτη βάσει πρωτοκόλλου, διότι στην πλειονότητα των περιστατικών αυτών υπεισέρχεται στην παθοφυσιολογία της νόσου γενετική διαταραχή στο MLL γονίδιο [14, 188]. Από τα 171 περιστατικά ΟΛΛ, για διοικητικούς λόγους δεν μπόρεσαν να συμπεριληφθούν 21 περιπτώσεις που είχαν διαγνωστεί σε ένα από τα συνεργαζόμενα τμήματα σε όλη τη διάρκεια της μελέτης, ενώ για άλλες 9 περιπτώσεις δεν υπάρχουν δεδομένα λόγω μη συναίνεσης των γονέων και/ή των κηδεμόνων. Ως εκ τούτου, η μελέτη βασίστηκε σε 141 περιπτώσεις ΟΛΛ που διαγνώστηκαν στα Νοσοκομεία Παίδων Π&Α Κυριακού και Αγία Σοφία στην Αθήνα (το τελευταίο περιλαμβάνει δύο

Τμήματα Αιματολογίας-Ογκολογίας), το Γενικό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ στη Θεσσαλονίκη και το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου Κρήτης.

Για κάθε παιδί με ΟΛΛ έγινε προσπάθεια να συμπεριληφθεί στη μελέτη ένας νοσοκομειακός μάρτυρας εξομοιωμένος κατά φύλο και ηλικία (± 6 μήνες) που νοσηλευόταν στο ίδιο νοσοκομείο και την ίδια περίοδο με τις βασικές περιπτώσεις για ήπιες παθήσεις ή μικροεπεμβάσεις, χωρίς ιστορικό νεοπλασίας ή εμφανείς διατροφικές ή μεταβολικές διαταραχές. Σε 7 παιδιά-μάρτυρες δεν κατέστη δυνατή η συνεργασία με τις μητέρες τους οπότε και αντικαταστάθηκαν. Ωστόσο, για 10 περιστατικά ΟΛΛ δεν κατέστη δυνατή η ανεύρεση μάρτυρα ή η συνεργασία με τη μητέρα. Επομένως η μελέτη βασίστηκε τελικά σε 131 ζεύγη ασθενών-μαρτύρων.

Οι μητέρες ή οι κηδεμόνες των βασικών περιπτώσεων και των μαρτύρων ενημερώθηκαν για τους στόχους της μελέτης και κλήθηκαν να απαντήσουν σε ένα ερωτηματολόγιο που περιελάμβανε τόσο κοινωνικο-δημογραφικά δεδομένα και μία εκτεταμένη ενότητα αναφορικά με τις διατροφικές συνήθειες της μητέρας κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης που κατέγραφε ακόμη και τα τυπικά μεγέθη μερίδας. Πιο συγκεκριμένα, κατεγράφησαν η μέση μηνιαία, εβδομαδιαία ή ημερήσια συχνότητα κατανάλωσης για 157 διαφορετικά είδη τροφίμων και ποτών. Το διατροφικό ερωτηματολόγιο είχε προηγουμένως σταθμιστεί τόσο σε ενήλικες άνδρες όσο και σε μη εγκυμονούσες γυναίκες [189].

Η συχνότητα πρόσληψης για κάθε διατροφικό είδος εκφράστηκε σε μέση ημερήσια ποσότητα πρόσληψης (g/ημέρα) και έγινε κατηγοριοποίησή τους σε 9 διατροφικές ομάδες, βασιζόμενη σε μία παραλλαγή του συστήματος των Davidson και Passmore [190] που έχει χρησιμοποιηθεί σε αρκετές διατροφικές επιδημιολογικές μελέτες στην Ελλάδα [69, 191]. Οι 9 ομάδες τροφίμων είναι: δημητριακά και ζυμαρικά, ζαχαροσκευάσματα και σιρόπια, όσπρια και ξηροί καρποί, λαχανικά, φρούτα, κρέας και παράγωγα κρέατος, ψάρι και λοιπά θαλασσινά, γάλα και γαλακτοκομικά προϊόντα, πρόσθετα λιπαρά (βούτυρο/μαργαρίνη). Ορισμένα φαγητά κατανεμήθηκαν αναλόγως σε περισσότερες από μία ομάδες τροφών ανάλογα με τα συστατικά τους. Ακόμη, υπολογίστηκε η ολική πρόσληψη ενέργειας πολλαπλασιάζοντας το ποσό ενέργειας κάθε τυπικού μεγέθους μερίδας με τη συχνότητα πρόσληψης του συγκεκριμένου

είδους διατροφής και στη συνέχεια αθροίζοντας τις ποσότητες ενέργειας όλων των διατροφικών ειδών που καταναλώθηκαν.

Αρχικά εξετάστηκαν οι διαξονικοί πίνακες με τις κατανομές συχνοτήτων των ασθενών/μαρτύρων σχετικά με τις μεταβλητές της μελέτης και στη συνέχεια τα δεδομένα αναλύθηκαν μέσω δεσμευμένης λογαριθμιστικής εξάρτησης. Οι συγχυτικοί παράγοντες που μελετήθηκαν στη συγκεκριμένη έρευνα ήταν: το βάρος γέννησης, η ηλικία της μητέρας κατά τη γέννηση, η εκπαίδευση, η εργασία, η προσλαμβανόμενη ενέργεια και το κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το στατιστικό πακέτο SAS χρησιμοποιήθηκε σε όλες τις αναλύσεις (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

2.2 2^η δημοσίευση

Η μελέτη περιλαμβάνει 175 παιδιά ηλικίας 5-14 ετών που διαγνώστηκαν με Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία (ΟΛΛ) στην Ελλάδα από τον Ιανουάριο του 1999 έως τον Ιούνιο του 2003. Για διοικητικούς λόγους δεν μπόρεσαν να συμπεριληφθούν 23 περιπτώσεις που είχαν διαγνωστεί σε ένα από τα συνεργαζόμενα τμήματα της Θεσσαλονίκης σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Επίσης, άλλες 9 περιπτώσεις αποκλείστηκαν από τη μελέτη λόγω ανεπαρκών δεδομένων, ενώ 4 παιδιά απεβίωσαν σε σύντομο χρονικό διάστημα από τη διάγνωση και πριν την προγραμματισμένη ημερομηνία συνέντευξης. Ως εκ τούτου η μελέτη βασίστηκε σε 139 περιπτώσεις ΟΛΛ που διαγνώστηκαν στα συνεργαζόμενα νοσοκομεία.

Για κάθε παιδί με ΟΛΛ έγινε προσπάθεια να συμπεριληφθεί στη μελέτη ένας νοσοκομειακός μάρτυρας εξομοιωμένος κατά φύλο και ηλικία (\pm 6 μήνες) που νοσηλευόταν στο ίδιο νοσοκομείο και την ίδια περίοδο με τις βασικές περιπτώσεις για ήπιες παθήσεις ή μικροεπεμβάσεις, χωρίς ιστορικό νεοπλασίας ή εμφανείς διατροφικές ή μεταβολικές διαταραχές.

Οι μητέρες ή οι κηδεμόνες των βασικών περιπτώσεων και των μαρτύρων ενημερώθηκαν για τους στόχους της μελέτης και κλήθηκαν να απαντήσουν σε ένα ερωτηματολόγιο που περιελάμβανε κοινωνικο-δημογραφικά δεδομένα, στοιχεία τόσο από το ιατρικό ιστορικό της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη όσο και από το ιατρικό ιστορικό του παιδιού, καθώς επίσης και τις διατροφικές συνήθειες του

παιδιού. Πιο συγκεκριμένα, με τη χρήση ενός σταθμισμένου προκωδικοποιημένου ερωτηματολογίου κατεγράφη η συχνότητα κατανάλωσης για 157 διαφορετικά είδη τροφίμων και ποτών, καθώς και ο προσδιορισμός του μεγέθους μερίδας. Επιπλέον, υπολογίστηκε το MedDietScore [192] ώστε να εκτιμηθεί το επίπεδο εναρμόνισης των διατροφικών συνηθειών με ένα Μεσογειακό πρότυπο διατροφής.

Όλα τα διατροφικά είδη κατηγοριοποιήθηκαν σε 9 διατροφικές ομάδες, βάσει της παραλλαγής του συστήματος των Davidson και Passmore [190] που έχει χρησιμοποιηθεί σε αρκετές διατροφικές επιδημιολογικές μελέτες στην Ελλάδα, όπως περιγράφεται πιο πάνω στην 1^η εργασία της διατριβής [69, 191]. Παράλληλα υπολογίστηκαν, μέσω πινάκων σύνθεσης τροφίμων, η ημερήσια πρόσληψη ενέργειας και η περιεκτικότητα των τροφών σε μακροστοιχεία (υδατάνθρακες, λίπη, πρωτεΐνες) και μικροστοιχεία (βιταμίνες και μέταλλα).

Αρχικά εξετάστηκαν οι διαξονικοί πίνακες με τις κατανομές συχνότητας των μεταβλητών της μελέτης των ασθενών συγκριτικά με τους μάρτυρες με χ^2 τεστ και στη συνέχεια τα δεδομένα αναλύθηκαν μέσω δεσμευμένης λογαριθμιστικής εξάρτησης. Οι συγχυτικοί παράγοντες που μελετήθηκαν στη συγκεκριμένη έρευνα ήταν: η ηλικία, το φύλο, το βάρος γέννησης, η σειρά γέννησης, η ηλικία της μητέρας κατά τη γέννηση, η εκπαίδευση και το κάπνισμα της μητέρας στην εγκυμοσύνη, καθώς και το ιστορικό θηλασμού, διότι εξετάζεται η διατροφική πρόσληψη από το παιδί αλλά και διότι από τη βιβλιογραφία πλέον υπήρχαν αρκετά στοιχεία που υποστηρίζουν την επίδραση του θηλασμού στην εμφάνιση παιδικής λευχαιμίας [193]. Το στατιστικό πακέτο SAS χρησιμοποιήθηκε σε όλες τις αναλύσεις (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

2.3 3^η μελέτη (υποβληθείσα προς δημοσίευση)

Στο πλαίσιο της 3^{ης} μελέτης, δηλαδή της μετα ανάλυσης αναφορικά με το ρόλο της κατανάλωσης συγκεκριμένων διατροφικών ομάδων αλλά και τροφίμων τόσο από τη μητέρα κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης όσο και από το ίδιο το παιδί έγινε εκτενής ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

Χρησιμοποιώντας κατάλληλους όρους ευρετηριασμού στις ηλεκτρονικές μηχανές αναζήτησης Medline, Google Scholar, Ovid και Cochrane Library έγινε ανάκτηση των δημοσιευμένων άρθρων, για τη διατροφική μετα ανάλυση.

Μελετήθηκαν τα επιστημονικά άρθρα που είχαν δημοσιευθεί μέχρι τις 31 Αυγούστου 2014, χωρίς να υπάρξει περιορισμός στη γλώσσα δημοσίευσης. Η ανάκτηση και η ανάλυση των δεδομένων έγινε ανεξάρτητα από δύο κριτές, ενώ η τελική απόφαση για τα άρθρα, όπου υπήρχε διαφορά στην κρίση των δυο κριτών, ελήφθη κατόπιν ομοφωνίας.

Πιο συγκεκριμένα, προέκυψαν 4654 άρθρα από τον ηλεκτρονικό αλγόριθμο αναζήτησης και 2 από τη δευτερογενή αναζήτηση άρθρων από άρθρα ανασκοπήσεων, αλλά και τον έλεγχο των βιβλιογραφικών αναφορών των άρθρων που κρίθηκαν κατάλληλα να συμπεριληφθούν στη μετα ανάλυση. Από αυτά τα 4656 άρθρα, αποκλείστηκαν μετά από ανάγνωση της περίληψης 4547 άρθρα. Από τα εναπομείναντα 109, μετά από περαιτέρω ενδελεχή αξιολόγηση, εξαιρέθηκαν 100 άρθρα (αναφορά σε αλληλεπικαλυπτόμενους πληθυσμούς, ελλιπή στοιχεία που δε συμπληρώθηκαν με τις προσωπικές επικοινωνίες αναφορά σε άλλους παράγοντες κινδύνου παιδικής λευχαιμίας). Τελικά η βιβλιογραφική αναζήτηση ανέδειξε 9 μελέτες όμοιου επιδημιολογικού σχεδιασμού (τύπου ασθενών-μαρτύρων), συμπεριλαμβανομένων των μελετών με την επικαιροποιημένη ελληνική βάση δεδομένων NARECHEM (Γράφημα 1). Πιο συγκεκριμένα, έγιναν επιπλέον στοχευμένες αναλύσεις των πρωτογενών στοιχείων του NARECHEM, η οποία αποτέλεσε μια από τις μελέτες της μετα ανάλυσης με βάση αντίστοιχες των μελετών της βιβλιογραφίας. Αναλύθηκαν επιπρόσθετα η συσχέτιση της μητρικής κατανάλωσης πορτοκαλιών, μπρόκολων, καρότων, σπανακιού, ντομάτας, χοιρινού, πουλερικών, ψαριών, ζαμπόν, μπέικον και λουκάνικων, τυριών, γάλακτος, γιαουρτιού, παγωτού, μαργαρίνης και βουτύρου, με τον κίνδυνο εμφάνισης παιδικής ΟΛΛ, ενώ αναφορικά με τις διατροφικές συνήθειες του παιδιού αναλύθηκαν επιπλέον η κατανάλωση πορτοκαλιών, γάλακτος και η ομάδα πορτοκάλια/μπανάνες.

Η μετα ανάλυση διεξήχθη σύμφωνα με τις οδηγίες του Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [194]. Για να αποφευχθούν τα σφάλματα μεροληψίας που απορρέουν από τις διαφορετικές ομάδες πληθυσμού ή το σχεδιασμό της καθεμίας από τις μελέτες, συνδυάσαμε τα αποτελέσματα των μελετών χρησιμοποιώντας μοντέλα σταθερών ή τυχαίων επιδράσεων (Mantel-Haenszel) μετά την αξιολόγηση της ετερογένειας μεταξύ των

μελετών χρησιμοποιώντας το Cochran Q τεστ (στο επίπεδο του 0,1) και υπολογίζοντας το I^2 .

3. Αποτελέσματα

3.1 1^η δημοσίευση

Στις μονοπαραγοντικές αναλύσεις παρουσιάζεται η κατανομή συχνοτήτων των 131 παιδιών με ΟΛΛ και των εξομοιωμένων κατά ηλικία και φύλο μαρτύρων με βάση το βάρος γέννησης, την ηλικία της μητέρας κατά τη γέννηση, την εκπαίδευση, το επάγγελμα και το κάπνισμα της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη, δηλαδή τις μεταβλητές οι οποίες μαζί με την ολική ημερήσια πρόσληψη ενέργειας αποτέλεσαν τις βασικές μεταβλητές του μοντέλου ανάλυσης. Από τους ασθενείς με ΟΛΛ, 75 ήταν αγόρια και 56 κορίτσια. Αναφορικά με την ηλικία, υπήρχαν περισσότερες περιπτώσεις ηλικίας 2 έως 3 ετών. Από τα δεδομένα φαίνεται ότι το κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνει τον κίνδυνο για ΟΛΛ μεταξύ των παιδιών ηλικίας 1-4 ετών ενώ υπάρχουν ενδείξεις για θετική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας της μητέρας κατά τη γέννηση και του κινδύνου εμφάνισης παιδικής ΟΛΛ. Αντίθετα, το βάρος γέννησης δε φάνηκε να σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης ΟΛΛ. Επειδή δεν γίνεται έλεγχος για την επίδραση των συγχυτικών παραγόντων, τα δεδομένα αυτά έχουν μόνον περιγραφικό χαρακτήρα.

Παρουσιάζεται επίσης η κατανομή συχνοτήτων με βάση την κατανάλωση των 9 ομάδων τροφίμων και την ημερήσια πρόσληψη ενέργειας των μητέρων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Επειδή δεν γίνεται έλεγχος για την επίδραση των συγχυτικών παραγόντων, τα δεδομένα αυτά έχουν μόνον περιγραφικό χαρακτήρα. Από τις επιμέρους διατροφικές αναλύσεις προκύπτουν ενδείξεις ότι η αυξημένη κατανάλωση ζαχαροσκευασμάτων και σιροπιών ($p=0,004$), όπως και κρέατος και παραγώγων του, αυξάνει τον κίνδυνο ΟΛΛ στα παιδιά ($p=0,01$), ενώ η αυξημένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών ίσως μειώνει τον κίνδυνο ($p=0,04$ και $p=0,09$ αντίστοιχα).

Ακολουθως, οι μεταβλητές του βασικού μοντέλου ανάλυσης έχουν αμοιβαία εξομοιωθεί για την εκτίμηση της συσχέτισής τους με την παιδική ΟΛΛ χρησιμοποιώντας το μοντέλο της δεσμευμένης λογαριθμιστικής εξάρτησης. Τα δεδομένα δείχνουν ότι υπάρχουν στατιστικώς σημαντικές θετικές συσχετίσεις της εμφάνισης ΟΛΛ στις ηλικίες 1 έως 4 ετών με την ηλικία της μητέρας κατά τη γέννηση, καθώς και με το κάπνισμα και την αυξημένη πρόσληψη ενέργειας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τα χρόνια της σχολικής εκπαίδευσης της μητέρας, ως δείκτης της κοινωνικοοικονομικής κατάστασης, το επάγγελμα της μητέρας, και το βάρος γέννησης, δε φάνηκαν να συσχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης ΟΛΛ.

Αναφορικά με τη σχέση καθεμιάς από τις 9 διατροφικές ομάδες με τον κίνδυνο εμφάνισης παιδικής ΟΛΛ, μετά την προσαρμογή για τους παραπάνω συγχυτικούς παράγοντες, προέκυψε αρνητική συσχέτιση για τα φρούτα ($\Sigma K=0,72$, 95% ΟΑ= 0,57 – 0,91), τα λαχανικά ($\Sigma K=0,76$, 95% ΟΑ= 0,60 – 0,95), τα ψάρια και τα λοιπά θαλασσινά ($\Sigma K=0,72$, 95% ΟΑ= 0,59-0,89) και θετική για τα ζαχαροσκευάσματα και σιρόπια ($\Sigma K=1,32$, 95% ΟΑ= 1,05 - 1,67) και για το κρέας και τα παράγωγά του ($\Sigma K=1,25$, 95% ΟΑ= 1,00 - 1,57).

Όσον αφορά τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες του βασικού μοντέλου, η προσθήκη των διατροφικών ομάδων δεν είχε καμία επίδραση στις εκτιμήσεις του εξαγόμενου σχετικού κινδύνου. Επίσης, χρησιμοποιήθηκαν και άλλα μοντέλα ανάλυσης, με αμοιβαία προσαρμογή δύο ή περισσότερων από τις ομάδες τροφίμων. Σε γενικές γραμμές, η τάση των συσχετίσεων δεν άλλαξε, αλλά η ισχύς τους μειώθηκε λόγω των υποκείμενων ενδοσυσχετίσεων και υπερκαθορισμών των μοντέλων ανάλυσης.

3.2 2^η δημοσίευση

Από τις 139 περιπτώσεις, οι 121 έπασχαν από οξεία λεμφοβλαστική (ΟΛΛ, 102 Β-ΟΛΛ και 19 Τ-ΟΛΛ) και οι 18 από οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία (ΟΜΛ). Λόγω του γεγονότος ότι οι περισσότερες αναλύσεις της μελέτης είτε όταν εξετάστηκε μόνο ο κίνδυνος ΟΛΛ είτε όταν συμπεριελήφθησαν και οι δύο τύποι λευχαιμίας (ΟΛΛ και ΟΜΛ μαζί) είχαν παρόμοια αποτελέσματα, προτιμήθηκε να παρουσιαστούν τα αποτελέσματα που αναφέρονται στην ΟΛΛ για μεγαλύτερη ομοιογένεια.

Στις μονοπαραγοντικές αναλύσεις παρουσιάζεται η κατανομή συχνοτήτων των 121 παιδιών με ΟΛΛ και των εξομοιωμένων κατά ηλικία και φύλο μαρτύρων με βάση κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά, ανθρωπομετρικούς παράγοντες, επιλεγμένα χαρακτηριστικά της μητέρας, το MedDiet score καθώς και την παιδική κατανάλωση των 9 ομάδων τροφίμων, την ημερήσια πρόσληψη ενέργειας και μακροστοιχείων της διατροφής. Τα δεδομένα αυτά δεν έχουν αμοιβαία εξομοιωθεί και έχουν επομένως περιγραφικό χαρακτήρα. Το βάρος γέννησης παρουσίασε θετική συσχέτιση με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΟΛΛ, όπως επίσης και η αυξημένη κατανάλωση πρόσθετων λιπαρών.

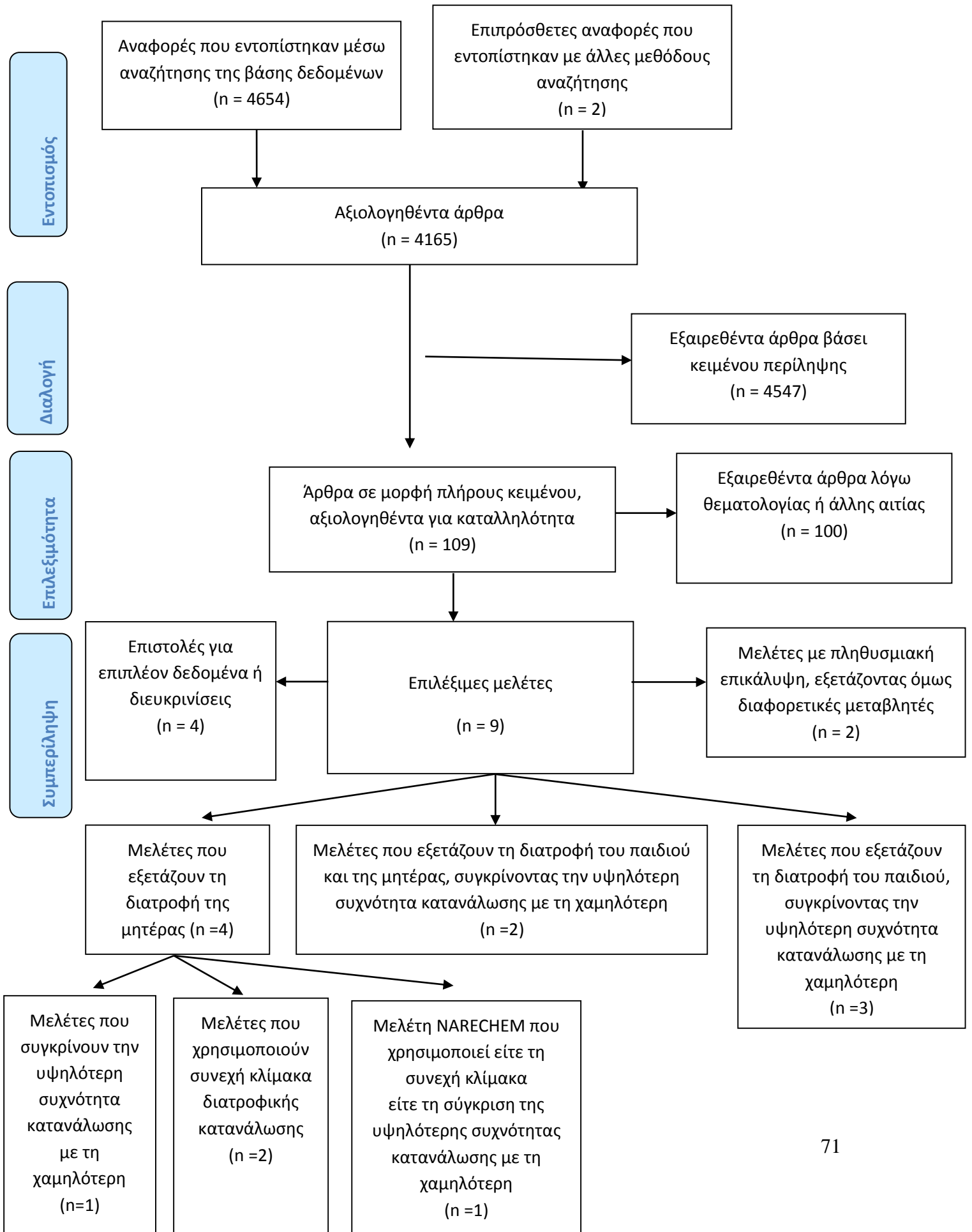
Τα αποτελέσματα από τη δεσμευμένη λογαριθμιστική εξάρτηση επιβεβαίωσαν τη θετική συσχέτιση της ΟΛΛ με το βάρος γέννησης ($\Sigma K=1,40$, 95% ΟΑ=1,03 - 1,89). Η δεσμευμένη λογαριθμιστική εξάρτηση για την παιδική ΟΛΛ σε ηλικίες άνω των 5 ετών σε συνάρτηση με τη μεσογειακή διατροφή και την κατανάλωση διαφόρων ομάδων τροφίμων συνεκτιμώντας την επίδραση των βασικών μεταβλητών (βάρος γέννησης, σειρά γέννησης, ηλικία της μητέρας κατά τη γέννηση, εκπαίδευση και κάπνισμα της μητέρας, ιστορικό θηλασμού) και την ολική πρόσληψη ενέργειας, ανέδειξε μια στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου με την αύξηση κατά ένα πεμπτημόριο στην κατανάλωση πρόσθετων λιπαρών ($\Sigma K=1,31$, 95% ΟΑ=1,04 - 1,64). Επίσης το μοντέλο ανάλυσης μετά από αμοιβαία προσαρμογή μεταξύ των ομάδων τροφίμων (πλην των ομάδων «ζαχαροσκευάσματα και σιρόπια» και «φρούτα» για αποφυγή συγγραμμικότητας) εκτός από τον επιβαρυντικό ρόλο των πρόσθετων λιπαρών ($\Sigma K=1,60$, 95% ΟΑ=1,16-2,20), έδειξε ότι η πρόσληψη «γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων», τροφίμων που αποτελούν κύριες πηγές πρωτεϊνών για τα παιδιά, παρουσίασε στατιστικώς σημαντική αρνητική συσχέτιση με την εμφάνιση ΟΛΛ ($\Sigma K= 0,77$, $p=0,03$), εύρημα που συμφωνεί με την επίσης οριακής στατιστικής σημαντικότητας αντίστροφη συσχέτιση των πρωτεϊνών με τη νόσο που βρέθηκε στην ανάλυση των μακροστοιχείων ($\Sigma K= 0,76$, $p=0,09$). Καμία άλλη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ άλλων ομάδων τροφίμων ή μακροστοιχείων και ΟΛΛ δεν παρατηρήθηκε. Τέλος, η συνολική πρόσληψη ενέργειας όσο και το MedDietScore δε φάνηκαν να σχετίζονται με τη λευχαιμογένεση.

3.3 3^η μελέτη (υποβληθείσα προς δημοσίευση)

Από τις 9 μελέτες που τελικά συμπεριλήφθησαν στη μελέτη, οι 4 αφορούσαν τις διατροφικές συνήθειες της μητέρας, οι 3 τις διατροφικές συνήθειες του παιδιού, ενώ οι 2 εξέταζαν τις διατροφικές συνήθειες τόσο της μητέρας όσο και του παιδιού (Γράφημα 1). Η ποιοτική αξιολόγηση των μελετών έγινε με βάση την κλίμακα Newcastle-Ottawa και κυμάνθηκε μεταξύ 6 και 8. Τα χαρακτηριστικά των επιλεγμένων μελετών της μετα ανάλυσης παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Οι στατιστικές αναλύσεις των 9 μελετών ήταν ως ακολούθως: Όσον αφορά τις μελέτες που εξέταζαν τη διατροφή της μητέρας, 3 από αυτές συνέκριναν την υψηλότερη συχνότητα της κατανάλωσης έναντι της χαμηλότερης [145, 146, 195] και 2 μελέτες χρησιμοποίησαν συνεχή κλίμακα (ημερήσια συχνότητα κατανάλωσης) για τη διατροφική κατανάλωση [153, 154]. Τα δεδομένα της μελέτης του NARECHEM, αναλύθηκαν εκ νέου υπολογίζοντας το Σχετικό Κίνδυνο (ΣΚ) και τα 95% Όρια Αξιοπιστίας (95% ΟΑ) τόσο συγκρίνοντας την υψηλότερη σε σχέση με τη χαμηλότερη συχνότητα κατανάλωσης όσο και σε συνεχή κλίμακα (συχνότητα κατανάλωσης ανά ημέρα), ώστε να μπορεί να εναρμονιστεί με τις υπόλοιπες μελέτες ανάλογα με τη μέθοδο που χρησιμοποίησαν [195]. Όσον αφορά τις διατροφικές συνήθειες των παιδιών και οι 4 μελέτες [145, 164, 165, 196] συγκρίνουν την υψηλότερη συχνότητα της κατανάλωσης σε σχέση με τη χαμηλότερη.

Γράφημα 1. Ροή της διαδικασίας επιλογής των επιμέρους μελετών της μετα-ανάλυσης σχετικά με το ρόλο της διατροφής της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη ή/και του παιδιού στον κίνδυνο λευχαιμογένεσης



Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά των επιλεγμένων μελετών της μετα ανάλυσης σχετικά με το ρόλο της διατροφής της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη ή/και του παιδιού στον κίνδυνο λευχαιμογένεσης

Δημοσιευμένη μελέτη	Τύπος Λευχαιμίας	Ασθενείς (n)	Μάρτυρες (n)	Διατροφικά είδη	Χαρακτηριστικά των μαρτύρων
Μελέτες που εξετάζουν τη διατροφή της μητέρας και του παιδιού					
Peters et al., CCC 1994	ΟΛ	232	232	Παιδική διατροφή: Πορτοκάλια, χάμπουργκερ, ψητά κρέατα, χοτ ντογκ/κονσερβοποιημένα αλλαντικά, ζαμπόν/μπέικον/λουκάνικα Διατροφή μητέρας: Πορτοκάλια, χοτ ντογκ, χάμπουργκερ, ψητά κρέατα, κονσερβοποιημένα αλλαντικά, ζαμπόν/μπέικον/λουκάνικα	Διαδικασία τυχαίας τηλεφωνικής κλήσης στην περιοχή με τον ίδιο τηλεφωνικό κώδικα
Sarasua et al, CCC 1994	ΟΛΛ	ΟΛΛ 56, Όγκοι εγκεφάλου 45	206	Παιδική διατροφή: χάμπουργκερ, ψητά κρέατα, χοτ ντογκ/κονσερβοποιημένα αλλαντικά, ζαμπόν/μπέικον/λουκάνικα Διατροφή μητέρας: χοτ ντογκ, χάμπουργκερ, ψητά κρέατα, κονσερβοποιημένα αλλαντικά, ζαμπόν/μπέικον/λουκάνικα	Διαδικασία τυχαίας τηλεφωνικής κλήσης περιορισμένη στα παιδιά που έμεναν στη συγκεκριμένη κατοικία από την ημερομηνία της διάγνωσης του εξομοιωμένου ασθενούς έως τη στιγμή επιλογής τους
Μελέτες που εξετάζουν τη διατροφή της μητέρας					
Jensen et al., CCC 2004	ΟΛΛ	138	138	Τα αυγά, τα ψάρια (τηγανητά, στη σχάρα), κοτόπουλο (τηγανητό, στη σχάρα), ροδάκινα και βερίκοκα, μπανάνες, μήλα και χυμός μήλου	Επιλογή μέσω πιστοποιητικών γέννησης. Για ασθενείς μη γεννημένους στην Καλιφόρνια (<10% των περιπτώσεων), οι δυνητικοί μάρτυρες επιλέχθηκαν από τον τόπο κατοικίας του ασθενούς κατά τη διάγνωση.
Kwan et al., Public Health Rep 2009	ΟΛΛ	282	359	Φρούτα, πορτοκάλια, πεπόνι, λαχανικά, φασολάκια, δημητριακά, όσπρια, φασόλια, γαλακτοκομικά προϊόντα, βοδινό κρέας	Επιλογή μέσω πιστοποιητικών γέννησης. Για ασθενείς μη γεννημένους στην Καλιφόρνια (<10% των περιπτώσεων), οι δυνητικοί μάρτυρες επιλέχθηκαν από τον τόπο κατοικίας του ασθενούς κατά τη διάγνωση.
Petridou et al., Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005	ΟΛΛ	131	131	Φρούτα, μήλα, μπανάνες, πεπόνια, πορτοκάλια, ροδάκινα και βερίκοκα, λαχανικά, φασολάκια, δημητριακά, όσπρια, φασόλια, γαλακτοκομικά προϊόντα, αυγά, ψάρια, πουλερικά, βοδινό κρέας, βούτυρο/μαργαρίνη	Νοσηλευόμενοι την ίδια περίοδο, στο ίδιο κέντρο, για ήπιες παθήσεις, χωρίς ιστορικό καρκίνου ή εμφανή διατροφική ή μεταβολική διαταραχή
Ross et al., CCC 1996	Βρεφική (ΟΛ, ΟΛΛ, ΟΜΛ)	84	84	Φρούτα, λαχανικά, ψάρια, πουλερικά, βούτυρο / μαργαρίνη	Διαδικασία τυχαίας τηλεφωνικής κλήσης στην περιοχή με τον ίδιο τηλεφωνικό κώδικα με τους ασθενείς. Αγγλόφωνη βιολογική μητέρα

Μελέτες που εξετάζουν τη διατροφή του παιδιού

Diamantaras et al., CCC 2013	ΟΛΛ	121	121	Φρούτα, πορτοκάλια, πορτοκάλια/μπανάνες, λαχανικά, γάλα	Νοσηλεύομενοι την ίδια περίοδο, στο ίδιο κέντρο, για ήπιες παθήσεις, χωρίς ιστορικό καρκίνου ή εμφανή διατροφική ή μεταβολική διαταραχή
Kwan et al., Am J Epidemiol 2004	ΟΛ	328 (285 ΟΛΛ)	415	Λαχανικά, πορτοκάλια/μπανάνες, χαμπουργκερ, χοτ ντογκ/κονσερβοποιημένα αλλαντικά, γάλα	Πιστοποιητικά γέννησης
Liu et al., Bio Med Central Cancer 2009	ΟΛ	145	370	Φρούτα, λαχανικά	Τυχαία στρατολόγηση από τα δεδομένα του ληξιαρχείου της επιλεγμένης περιοχής μελέτης

3.3.1 Μετα αναλύσεις

Ο Πίνακας 3 παρουσιάζει τα αποτελέσματα των μετα αναλύσεων που εξετάζουν τη σχέση μεταξύ μητρικής κατανάλωσης συγκεκριμένων ομάδων τροφίμων και κινδύνου εμφάνισης παιδικής λευχαιμίας. Η υψηλή πρόσληψη φρούτων συσχετίστηκε με μείωση κατά 19% του κινδύνου εμφάνισης παιδικής ΟΛΛ. Πιο συγκεκριμένα, η υψηλή κατανάλωση πεπονιού και πορτοκαλιών παρουσίασαν στατιστικά σημαντική αντίστροφη συσχέτιση. Επίσης, τα φρέσκα λαχανικά βρέθηκαν να έχουν προστατευτικό ρόλο έναντι της παιδικής ΟΛΛ, ενώ από τις υποαναλύσεις ξεχωριστών λαχανικών, μόνο τα καρότα φάνηκε να ελαττώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Επιπλέον, η αυξημένη κατανάλωση οσπρίων (και ιδιαίτερα πράσινων φασολιών) βρέθηκε να ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης παιδικής ΟΛΛ κατά 24%. Ακόμη, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση της αυξημένης κατανάλωσης γαλακτοκομικών από τη μητέρα και της παιδικής ΟΛΛ, όταν αναλύθηκαν όμως μεμονωμένα προϊόντα, η υψηλή πρόσληψη γάλακτος συσχετίστηκε με 50% μείωση του κινδύνου. Αναφορικά με το κρέας και τα παράγωγά του, η υψηλή κατανάλωση βοδινού κρέατος φάνηκε ότι ελαττώνει κατά 20% τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, ενώ τα επεξεργασμένα κρέατα (ζαμπόν, μπέικον και λουκάνικα) παρουσίασαν μία μη στατιστικώς σημαντική αύξηση του κινδύνου ΟΛΛ. Τέλος, αναφορικά με την υψηλή κατανάλωση ψαριών η οποία στη σχετική μελέτη του NARECHEM, τόσο στην κατηγορική όσο και στη συνεχή ανάλυση, παρουσίασε στατιστικά σημαντική αντίστροφη συσχέτιση με τον κίνδυνο εμφάνισης παιδικής ΟΛΛ, ο προστατευτικός αυτός ρόλος αναδείχθηκε κυρίως στη μετα ανάλυσή της με τη μελέτη των Ross et al. (κατηγορική ανάλυση) [147] και όχι τόσο με τη μελέτη των Jensen et al. (συνεχής ανάλυση) [153].

Όσον αφορά τις μελέτες που ανέλυσαν τις διατροφικές συνήθειες των παιδιών, η υψηλή κατανάλωση χοτ ντογκ/κονσερβοποιημένων αλλαντικών συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο παιδικής λευχαιμίας κατά 81%, ενώ επιβαρυντική συσχέτιση παρατηρήθηκε και για τα χάμπουργκερ, χωρίς όμως να είναι στατιστικά σημαντική. Αναφορικά με τις υπόλοιπες εξετασθείσες τροφές, συμπεριλαμβανομένων των φρούτων και των λαχανικών, δεν παρατηρήθηκε κάποια συσχέτιση με τον κίνδυνο εμφάνισης παιδικής λευχαιμίας (Πίνακας 4).

Πίνακας 3. Σχετικός κίνδυνος (ΣΚ) και 95% όρια αξιοπιστίας (ΟΑ) για εμφάνιση παιδικής ΟΛΛ για κάθε διατροφική ομάδα προσλαμβανόμενη από τη μητέρα

Διατροφική ομάδα	Μελέτες	ΣΚ	(95% ΟΑ)	Τιμή κριτηρίου p	I ² , p-value
Φρούτα	Kwan 2009, Petridou 2005	0.81	0.67-0.99	0.04	0.0% , 0.94
Μήλα	Petridou 2005, Jensen 2004	0.96	0.86-1.08	0.53	8.7% , 0.30
Μπανάνες	Petridou 2005, Jensen 2004	0.89	0.69-1.14	0.36	63.4%, 0.10
Πεπόνια	Kwan 2009, Petridou 2005	0.87	0.78-0.98	0.02	0.0%, 0.99
Πορτοκάλια	Kwan 2009, Petridou 2005	0.86	0.77-0.96	0.007	0.0%, 0.66
Ροδάκινα/Βερούκοκα	Petridou 2005, Jensen 2004	0.94	0.84-1.06	0.34	38.7%, 0.20
Λαχανικά	Kwan 2009, Petridou 2005	0.51	0.28-0.94	0.03	65.4% , 0.09
Μπρόκολα	Petridou 2005, Jensen 2004	0.94	0.82-1.09	0.42	27.5%, 0.24
Καρότα	Petridou 2005, Jensen 2004	0.82	0.72-0.94	0.005	0.0%, 0.44
Σπανάκι	Petridou 2005, Jensen 2004	1.06	0.88-1.29	0.53	0.0%, 0.48
Ντομάτες	Petridou 2005, Jensen 2004	0.92	0.81-1.06	0.25	0.0%, 0.50
Δημητριακά	Kwan 2009, Petridou 2005	1.29	0.81-2.04	0.28	0.0% , 0.61
Όσπρια	Kwan 2009, Petridou 2005	0.76	0.62-0.94	0.01	0.0% , 0.75
Φασόλια	Kwan 2009, Petridou 2005	0.89	0.78-1.01	0.07	9.8%, 0.29
Πράσινα φασόλια	Kwan 2009, Petridou 2005	0.84	0.73-0.96	0.01	0.0%, 0.54
Γαλακτοκομικά προϊόντα	Kwan 2009, Petridou 2005	1.00	0.80-1.24	0.98	29.5% , 0.23
Τυριά	Petridou 2005, Ross 1996	0.96	0.53-1.72	0.89	0.0%, 0.75
Γάλατα	Petridou 2005, Ross 1996	0.50	0.27-0.94	0.03	20.6%, 0.26
Γιαούρτια	Petridou 2005, Ross 1996	0.63	0.37-1.09	0.10	0.0%, 0.64
Παγωτά	Petridou 2005, Ross 1996	1.05	0.39-2.87	0.92	63.4%, 0.10
Κρέατα και παράγωγά τους					
Βοδινό	Kwan 2009, Petridou 2005	0.80	0.68-0.96	0.01	32.6%, 0.22
Χοιρινό	Petridou 2005, Jensen 2004	0.97	0.82-1.14	0.68	0.0%, 0.32
Συκώτι	Petridou 2005, Jensen 2004	0.97	0.73-1.29	0.84	0.0%, 0.38
Πουλερικά	Petridou 2005, Jensen 2004	0.84	0.65-1.08	0.18	66.3%, 0.05
Ψάρι*	Petridou 2005, Jensen 2004	0.95	0.82-1.10	0.47	55.2%, 0.11
Αυγό	Petridou 2005, Jensen 2004	1.07	0.92-1.24	0.40	60.9%, 0.11
Ζαμπόν/μπέικον/λουκάνικα	Peters 1994**, Sarasua 1994	1.21	0.73-2.00	0.45	0.0%, 0.43

Λίπη

Μαργαρίνη	Petridou 2005, Ross 1996	2.08	0.58-7.47	0.26	66.9%, 0.08
Βούτυρο	Petridou 2005, Ross 1996	1.03	0.52-2.02	0.93	0.0%, 0.70

* Petridou 2005, Ross 2004; OR: 0.27, 95% CI: 0.14-0.53, $p < 0.001$, I^2 : 1.8%, p : 0.31

** Peters 1994: Εξετάζει την παιδική λευχαιμία στο σύνολο και όχι μόνο την ΟΛΛ

Πίνακας 4. Σχετικός κίνδυνος και 95% όρια αξιοπιστίας (ΟΑ) για εμφάνιση παιδικής λευχαιμίας κατά διατροφικό είδος/ομάδα προσλαμβανόμενα από το παιδί

Διατροφικό είδος ή ομάδα	Μελέτες	ΣΚ	(95% ΟΑ)	Τιμή κριτηρίου P	I ² , P-value
Φρούτα	Diamantaras 2013, Liu 2009	0.69	0.42-1.14	0.15	40.1%, 0.20
Πορτοκάλια	Diamantaras 2013, Peters 1994	1.15	0.73-1.83	0.54	0.0%, 0.79
Πορτοκάλια/Μπανάνες	Diamantaras 2013, Kwan 2004	0.66	0.41-1.05	0.08	40.5%, 0.20
Λαχανικά	Diamantaras 2013, Liu 2009, Kwan 2004	0.80	0.35-1.82	0.59	72.0%, 0.03
Γάλα	Diamantaras 2013, Kwan 2004	0.67	0.28-1.63	0.38	0.0%, 0.72
Χοι ντογκ / Κονσερβοποιημένα αλλαντικά	Kwan 2004, Peters 1994	1.81	1.03-3.16	0.04	46.1%, 0.16
Χάμπουργκερ	Kwan 2004, Peters 1994	1.41	0.78-2.57	0.26	0.0%, 0.55

4. Δημοσιεύσεις

4.1 1^η δημοσίευση

Maternal Diet and Acute Lymphoblastic Leukemia in Young Children

Eleni Petridou,^{1,2} Evangelos Ntouvelis,¹ Nick Dessypris,¹ Agapios Terzidis,¹ Dimitrios Trichopoulos,^{1,2} and the Childhood Hematology-Oncology Group

¹Department of Hygiene and Epidemiology, Athens University Medical School, Athens, Greece and
²Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts

Abstract

Because leukemia clone-specific chromosomal abnormalities are present at birth in children who later develop leukemia, it has been hypothesized that maternal factors, including nutrition during pregnancy, might affect the risk of acute lymphoblastic leukemia (ALL) among young children. We have evaluated this hypothesis in a nationwide case-control study of ALL among children ages 12 to 59 months in Greece. Children ($n = 131$) with ALL were gender and age matched to control children ($n = 131$) hospitalized for minor conditions between 1999 and 2003. The mothers of the children were interviewed in person by trained interviewers who used an extensive food frequency questionnaire addressing diet during the index pregnancy. The analysis was done by modeling the data through conditional logistic regression,

also controlling for total energy intake and possible confounding factors. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95% CI) were expressed per quintile increase of maternal intake during pregnancy of the specified food group. The risk of ALL in the offspring was lower with increased maternal intake of fruits (OR, 0.72; 95% CI, 0.57-0.91), vegetables (OR, 0.74; 95% CI, 0.60-0.93), and fish and seafood (OR, 0.72; 95% CI, 0.59-0.89) and higher with increased maternal intake of sugars and syrups (OR, 1.32; 95% CI, 1.05-1.67) and meat and meat products (OR, 1.25; 95% CI, 1.00-1.57). Children of women who tend to consume during their pregnancies what is currently considered to be a healthy diet may be at lower risk of ALL. (Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14(8):1935-9)

Introduction

With the exception of ionizing radiation (1) and some rare genetic abnormalities (2, 3), causes of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) have not been identified (4, 5). Two lines of evidence point to the intrauterine environments as playing a major etiologic role: (a) leukemia clone-specific chromosomal translocations are present at birth in children who have later developed leukemia (6, 7) and (b) birth weight has been frequently found to be associated with risk of ALL (8-14), particularly among children ages <5 years (15-17), although null results have also been reported (18,20). The first line of evidence tends to incriminate prenatal exposures. The second line of evidence points to quantitative or qualitative aspects of maternal diet during pregnancy (21, 22), although hormonal factors may also be important (23). Accordingly, children ages <5 years with ALL represent an appropriate group for the documentation of the maternal diet-childhood ALL association, if such an association actually exists.

We have undertaken a nationwide study of ALL among children ages <5 years in Greece with focus on maternal diet

during the index pregnancy. We have not included cases of infant leukemia, because the majority of them has a specific genetic abnormality in the *11q23* chromosome band involving the *MLL* gene (24, 25).

Subjects and Methods

A nationwide network comprising all six Childhood Hematology-Oncology Departments has been established in the mid-1980s and has conducted several epidemiologic investigations concerning childhood hematologic malignancies (26-28). For the present study, all 171 cases of ALL ages 1 to 4 years (12-59 completed months of age) first diagnosed anywhere in Greece from January 1999 to June 2003 were eligible. Five ALL cases diagnosed among infants during the study period were not included based on the protocol. For 21 cases diagnosed in one of the two departments located in Thessaloniki, data were not available, but their exclusion is unlikely to have introduced selection bias because it was based on administrative reasons. For another 9 cases from the remaining five departments, consent for inclusion in the study was not obtained. Thus, 141 cases were eligible from the two Departments of "Aghia Sophia" General Children's hospital and the single Department of Children's Hospital of Athens "Kyriakou," from the Department of the American Hellenic Educational Progressive Association Hospital in Thessaloniki, and from the Department of the University Hospital in Heraklion, Crete. The initially enrolled hospitals are all five children's hospitals in Greece, and although children are also admitted in pediatric wards of general hospitals, the bulk of childhood morbidity is dealt in the children's hospitals.

An attempt was made to match each ALL case with one control of the same gender and similar age (± 6 months), concurrently hospitalized in the same institution for minor conditions and without a history of cancer or overt nutritional or metabolic disorder. For 10 ALL cases, the

Received 3/4/05; revised 5/4/05; accepted 5/10/05.

Grant support: The Childhood Hematology-Oncology Group; Maria Moschou, Hematology-Oncology Unit, First Department of Pediatrics, Athens University Medical School; "Aghia Sophia" General Children's Hospital, Athens, Greece; First Athens and/or Spasopoulos, Second Department of Pediatrics, Aristotle University of Thessaloniki, American Hellenic Educational Progressive Association General Hospital, Thessaloniki, Greece; Sophia Polyzouposoulou, Department of Pediatric Hematology-Oncology, "Aghia Sophia" General Children's Hospital, Athens, Greece; Stefan Koutsidis, Department of Pediatric Hematology-Oncology, "Aghia Kyriakou" Children's Hospital, Athens, Greece; and Maria Kalamara, Department of Pediatric Hematology-Oncology, University Hospital of Heraklion, Heraklion, Crete, Greece.

The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. This article must therefore be hereby notified advertisement in accordance with the US Code of Federal Regulations, Title 17, Section 1708 solely to indicate this fact.

Requests for reprints: Eleni Petridou, MSc, Professor of Preventive Medicine and Epidemiology, Department of Hygiene and Epidemiology, Athens University Medical School, 75 Mikrasias Ave, Athens 11527, Greece. Phone: 30210746218; Fax: 30210746215; E-mail: epetrid@med.uoa.gr

Copyright © 2005 American Association for Cancer Research.

doi:10.1158/1535-7163.2005-08-090

mother was not available or no suitable control child was found. In 7 instances, control children could not be enrolled because of inaccessibility of their mothers, but they were appropriately substituted. Thus, the study was eventually based on 131 individually matched pairs of ALL cases and control children. The admission diagnoses of the control children were mild respiratory conditions (29 controls), viral infections (33 controls), allergy (16 controls), gastrointestinal or genitourinary conditions (18 controls), nervous system conditions (12 controls), and injuries (23 controls). The Ethics Committee of the University of Athens Medical School approved the study protocol and all procedures were in accordance with the Helsinki declaration for human rights.

The mothers of the 131 case-control pairs who have consented to participate were interviewed in person by trained interviewers, the same for each case-control pair. Interviews took place in the respective health care settings. The questionnaire used covered sociodemographic variables and an extensive section assessing maternal dietary intakes, including typical portion sizes, during the pregnancy. Specifically, the mothers were asked to indicate the average frequency of consumption during pregnancy, per month, per week, or per day, of the indicated portion sizes of 157 food or beverage items. The dietary questionnaire has been previously validated among adult men and nonpregnant women (29).

For the analysis, the frequency of intake of each food item was translated into average daily quantity of intake (in g/d) and the food items were combined into nine groups in a variation of the scheme recommended by Davidson and Passmore (30) and regularly used in nutritional epidemiologic studies in Greece (31, 32). The food groups were cereals and starchy roots, sugars and syrups, pulses and nuts, vegetables, fruits, meat and meat products, fish and seafood, milk and dairy products, and butter and margarine. Some cooked meals were allocated into more than one food groups (e.g., "pastitsio" was allocated 50% into cereals and 50% into meats). Total energy intake was also calculated by multiplying the energy content of the typical portion of each food item by the frequency the food item was consumed and adding the products over all food items (33). Intakes of energy (in kcal/d) and intakes of each of the nine food groups (in g/d) were then distinguished into quintiles based on the respective distributions of the cases and controls combined, apart from intake of butter and margarine that could only be distributed in tertiles.

For the statistical analysis, cases and controls were distributed by marginal quintiles. A χ^2 statistic (the square root of χ^2 with 1 df) was used to assess the direction and the statistical significance of the association between maternal consumption of foods of a particular group and ALL risk in the offspring, without adjustment for covariates. Adjustment for the matching variables, birth weight (continuously in 500 g increments), as well as maternal age (continuously in 3-year increments), years of schooling (in three categories, ordered), occupation (yes/no), energy intake (continuously, in increments of 1 SD among controls), and tobacco smoking during pregnancy (yes/no), was accomplished by modeling the data through conditional logistic regression. Covariates were chosen as possible predictors of either maternal dietary intakes or disease risk and thus as conceivable confounders of the association maternal dietary intakes and childhood ALL in the present data set. To this core model, intake of each of the nine food groups was alternatively added (in quintiles, ordinally, except for butter and margarine). The SAS statistical package was used in all instances (34).

Results

Of the 131 cases of ALL, 75 were boys and 56 were girls. Within the age group under investigation, there were more cases ages 2 to 3 years than younger and older ones. There is evidence that maternal smoking during pregnancy increases the risk for ALL among children ages 1 to 4 years and suggestive evidence for a positive association between maternal age at birth and risk of this disease. In contrast, in this data set, birth weight is not related to ALL risk (Table 1). These data, however, are not mutually adjusted and the indicated associations are explored further on.

In Table 2, cases and controls are compared with respect to consumption of each of the nine food groups as well as total energy intake. The food group associations in this table are not adjusted for energy intake, maternal age at birth, or birth weight, nor do they accommodate the matched design of the study. Nevertheless, there is evidence in the data that increased maternal consumption of sugars and syrups as well as of meat and meat products increases the risk of ALL in the offspring, whereas increased maternal consumption of fruits and perhaps vegetables reduces the risk.

The data in Table 3 indicate that after mutual adjustment there are significant positive associations of ALL at ages 1 to 4 years with maternal age at birth as well as with tobacco smoking and energy intake during pregnancy. In this data set, maternal years of schooling, as an indicator of socioeconomic status, maternal occupation, and birth weight, are not associated with ALL risk. Introduction, one at a time, of the nine food groups under study in ordered quintiles (tertiles for butter and margarine) in the model presented in Table 3 reveals several significant associations with ALL risk inverse for fruits, vegetables, and fish and seafood and positive for

Table 1. Distribution of 131 cases of ALL ages 1 to 4 years and 131 age- and gender-matched controls by gender, age, maternal age at birth, birth weight, maternal smoking during pregnancy, maternal years of schooling, and maternal occupation

Variables	Cases, n (%)	Controls, n (%)	P
Gender			
Male	75 (57.3)	75 (57.3)	Matched variable
Female	56 (42.7)	56 (42.7)	
Age (y)			
1	26 (19.8)	22 (16.8)	Matched variable
2	42 (32.1)	41 (31.3)	
3	39 (29.8)	44 (33.6)	
4	24 (18.3)	24 (18.3)	
Maternal age at the time of delivery (y)			
<23	20 (15.2)	24 (18.3)	0.08*
23-25	23 (17.6)	24 (18.3)	
26-28	18 (13.8)	25 (19.1)	
29-31	21 (16.0)	27 (20.6)	
32-34	27 (20.6)	17 (13.0)	
≥35	22 (16.8)	14 (10.7)	
Birth weight (g)			
<3,000	33 (25.2)	22 (16.8)	0.48*
3,000-3,499	48 (36.6)	38 (44.3)	
3,500-3,999	39 (29.8)	42 (32.0)	
≥4,000	11 (8.4)	9 (6.9)	
Maternal smoking during pregnancy			
No	101 (77.1)	115 (87.8)	0.02
Yes	30 (22.9)	16 (12.2)	
Maternal years of schooling			
<12	41 (31.3)	32 (24.4)	0.49*
12	38 (44.3)	68 (51.9)	
≥13	32 (24.4)	31 (21.7)	
Mother employed			
No	61 (46.6)	59 (45.0)	0.80
Yes	70 (53.4)	72 (55.0)	

*P from χ^2 for trend (1 df).

Table 2. Distribution of 131 cases of ALL ages 1 to 4 years and 131 age- and gender-matched controls by maternal intake of energy and specified food groups

Variable	Quintiles					P for trend
	1st	2nd	3rd	4th	5th	
Cereals and starchy roots						
Cases	21	27	27	27	29	0.13
Controls	33	25	24	26	23	
Quintile median (g/d)	52	74	95	113	164	
Sugars and syrups						
Cases	21	19	29	29	33	0.004
Controls	31	34	23	23	20	
Quintile median (g/d)	10	25	44	79	152	
Pulses and nuts						
Cases	24	26	22	31	28	0.38
Controls	16	38	33	24	20	
Quintile median (g/d)	4	7	10	13	17	
Vegetables						
Cases	32	24	29	23	23	0.09
Controls	19	30	24	28	30	
Quintile median (g/d)	50	76	100	128	168	
Fruits						
Cases	28	34	24	23	22	0.04
Controls	24	18	30	29	30	
Quintile median (g/d)	51	84	122	157	228	
Meat and meat products						
Cases	23	28	17	29	34	0.01
Controls	30	30	31	24	16	
Quintile median (g/d)	25	33	39	46	61	
Fish and seafood						
Cases	36	28	16	23	28	0.09
Controls	20	25	24	41	21	
Quintile median (g/d)	3	6	7	9	14	
Milk and dairy products						
Cases	31	24	25	20	31	0.49
Controls	21	27	25	35	25	
Quintile median (g/d)	39	60	76	93	127	
Butter/margarine						
Cases	42	45	44			0.07
Controls	51	30	30			
Tertile median (g/d)	0	6	21			
Daily energy intake						
Cases	26	24	25	23	33	0.28
Controls	26	29	27	29	30	
Quintile median (kcal/d)	1,415	1,688	1,898	2,164	2,667	

sugars and syrups and meat and meat products (Table 4). Controlling for maternal occupation in specific job categories (professionals, white collar nonprofessional workers, manual workers, and no occupation besides homework) and for tobacco smoking according to whether mothers were actually smoking during the index pregnancy had no effect on the odds ratio (OR) estimates given in Table 4.

We have also run several models with mutual adjustment of two or more of the food groups indicated in Table 4. In general, the direction of the associations did not change, but their strength was reduced (ORs tended toward the null) and the corresponding 95% confidence intervals (95% CI) increased because of the underlying intercorrelations and the over-determination of the models (data not shown).

Discussion

In a nationwide case-control study in Greece on ALL among children ages 12 to 59 months, we have found evidence that maternal consumption during pregnancy of increased quantities of vegetables, fruits, and fish and seafood is associated with reduced risk of the disease in the offspring, whereas increased maternal consumption of meat and meat products and sugars and syrups is associated with increased risk of ALL among their young children. A marginal inverse association

Table 3. Conditional logistic regression-derived, mutually adjusted ORs and 95% CIs for ALL at ages 1 to 4 years by core model variables

Variable	Category or increment	OR (95% CI)	P
Maternal age at the time of delivery	3 y more	1.20 (1.01-1.42)	0.04
Birth weight	500 g more	0.91 (0.68-1.22)	0.55
Maternal smoking during pregnancy	No	Baseline	
	Yes	2.84 (1.29-6.22)	0.01
Maternal years of schooling	One category more	0.99 (0.68-1.44)	0.96
Mother employed	No	Baseline	
	Yes	1.03 (0.58-1.82)	0.93
Maternal daily total energy intake during pregnancy	1 SD among controls	1.31 (1.04-1.66)	0.02

was also noted with respect to maternal consumption of milk and dairy products. In essence, our results indicate that a diet generally considered as "healthy" (35) for adults may, if consumed during pregnancy, also reduce the risk of ALL among offspring.

Strengths of the present study are its nationwide coverage; its satisfactory size, considering that it refers to a relatively rare disease in a relatively small country; the smooth cooperation on the part of the children's mothers in the hospital environment; the use of a dietary questionnaire that has been validated, although not among pregnant women; the high comparability between cases and controls in the interviewing conditions; and control, in the analysis, for all available variables that could have confounding potential. The study has also several weaknesses, including those inherent in case-control investigations. An additional weakness was enrollment of hospital, rather than general population, controls. In Greece, few women in the general population are willing to discuss issues concerning the health of their children with essentially unknown persons, not withstanding their credentials. Hospital controls, however, were enrolled among those attending the large pediatric hospitals, which are treating the bulk of childhood morbidity in Greece and in which the participating pediatric hematology/oncology units were situated (36). Care was also taken that hospital controls had diagnoses that have not been linked to maternal, as contrasted to own diet. We have no information on actual income (the question is considered too sensitive), and we could not ascertain how well the diet of control women approximates the diet of pregnant women in

Table 4. Conditional logistic regression-derived ORs and 95% CIs for ALL at ages 1 to 4 years by maternal intake of specified food groups

Variable	Increment	OR (95% CI)	P
Cereals and starchy roots	One quintile more	1.23 (0.94-1.60)	0.13
Sugars and syrups	One quintile more	1.32 (1.05-1.67)	0.02
Pulses and nuts	One quintile more	0.96 (0.77-1.20)	0.73
Vegetables	One quintile more	0.76 (0.60-0.95)	0.01
Fruits	One quintile more	0.72 (0.57-0.91)	0.007
Meat and meat products	One quintile more	1.25 (1.00-1.57)	0.05
Fish and seafood	One quintile more	0.72 (0.59-0.89)	0.003
Milk and dairy products	One quintile more	0.82 (0.66-1.02)	0.08
Butter/margarine	One tertile more	1.41 (0.97-2.06)	0.07

NOTE: Controlling for matching variables, maternal age at birth, birth weight, maternal smoking during pregnancy, maternal years of schooling, maternal occupation, and maternal daily energy intake during pregnancy but not mutually among food groups.

the general Greek population (there are no relevant studies that have used the food frequency questionnaire employed in the present investigation). It has not been possible to inquire about intake of illicit drugs and we have had considerable difficulties in ascertaining olive oil intake, because this food is consumed almost universally. Lastly, misclassification of dietary exposures is certainly present, but it is likely to be nondifferential and thus unlikely to generate false associations or exaggerate genuine ones.

The Greek diet most closely approximates the traditional Mediterranean diet. This diet is characterized by high intake of vegetables, legumes, fruit, and cereals; a high intake of olive oil; a low intake of saturated lipids; a moderately high intake of fish; a low to moderate intake of dairy products (mostly in the form of cheese or yogurt); and a low, but rapidly increasing during the last few decades, intake of meat and meat products (37). In this investigation, we have focused on food groups rather than nutrients, in line with the strategy adopted in the early studies investigating the relation of diet to adult onset chronic diseases, including cancer (38).

In our study, maternal age at birth was positively associated with ALL risk in the offspring, in line with reports from several recent larger investigations (39-41). We have not been able to document in this data set the association of birth weight and childhood ALL (14). It is not unusual, however, to fail to document a relatively weak association in a study with moderate statistical power, as it has also happened with the birth weight and ALL association in other investigations (18-20). The positive association in our data between maternal smoking and ALL in the offspring has occasionally been reported in other investigations (42) but has not been documented in several others (43). The higher total energy intake during pregnancy of the mothers of ALL cases in comparison with those of control children may reflect relative overreporting, which was controlled for in the analysis, or may reflect a genuine phenomenon that needs to be evaluated in future investigations.

Few investigations have examined maternal diet during or immediately before pregnancy in relation to ALL in the offspring. The results of these studies as well as those of our investigation are remarkably consistent in spite of differences in methodologic and sample characteristics. Blot et al. (44) reviewed in 1999, among other issues, the limited at the time evidence concerning consumption during pregnancy of cured meat, a source of potentially carcinogenic *N*-nitroso compound, and childhood malignancies, including ALL. They have noted that some of the studies, despite using limited dietary questionnaires, were indicative of a positive association. Thompson et al. (45) reported that offspring of women who during their pregnancies received supplements with folate (naturally found in several leafy vegetables) had lower risk of ALL. Additionally, Jensen et al. (46) have found that increased maternal intake immediately before the index pregnancy (and inferentially, during that pregnancy) of vegetables and fruits was associated with decreased risk of ALL.

In conclusion, we have found evidence that young children of women who during their index pregnancy tend to consume what is currently considered to be a "healthy" diet, which is a diet high in vegetables, fruits, fish, and seafood and low in meat and meat products, sugars, and syrups, have a lower risk of ALL. These results are consistent, but more striking, with those previously reported from other investigators. If confirmed, our findings would indicate that the incidence of ALL among young children could be reduced by maternal adherence during pregnancy to the generally accepted principles concerning a healthy diet throughout life.

Acknowledgments

We thank A. Trichopoulos for making the European Prospective Investigation of Cancer questionnaire available for the purpose of this study.

References

1. U.S. National Academy of Sciences, Committee on Biological Effects of Ionizing Radiation. BFR-V Rep. Washington: U.S. National Academy of Sciences; 1990.
2. Cleary ML. A promiscuous oncogene in acute leukemia. *N Engl J Med* 1993; 329:958-9.
3. Ross JA, Spector LG, Robinson LL, Oldham AF. Epidemiology of leukemia in children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:8-12.
4. Lightfoot TJ, Roman E. Causes of childhood leukaemia and lymphoma. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;199:104-17.
5. Ross JA, Davies SM, Potter JD, Robinson LL. Epidemiology of childhood leukemia, with a focus on infants. *Epidemiol Rev* 1994;16:248-72.
6. Gale KB, Ford AM, Repp R, et al. Backtracking leukemia to birth: identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:13950-4.
7. Hjalgrim LL, Madsen HO, Melbye M, et al. Presence of clone-specific markers at birth in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 2002;87:994-9.
8. Chastangus S, Zack M, Ekbohm A, Garmaringsk J, Linet M, Adams HO. Prenatal and neonatal risk factors for childhood myeloid leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:441-5.
9. Westergaard T, Andersen PK, Pedersen JB, et al. Birth characteristics, sibling patterns, and acute leukemia risk in childhood: a population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:939-47.
10. Yousef MW, Ross JA, Buckley JD, Woods WG, Raucione K, Robinson LL. High birth weight and risk of specific childhood cancers: a report from the Children's Cancer Group. *J Pediatr* 1997;131:671-7.
11. Petridou E, Skalkidou A, Desoyris N, et al. Endogenous risk factors for childhood leukemia in relation to the IGF system (Greece). The Childhood Haematologists-Oncologists Group. *Cancer Causes Control* 2001;11:765-71.
12. Fainzil O, Harlap S, Deutsch I, et al. Birth weight and other risk factors for acute leukemia in the Jerusalem Perinatal Study cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1057-64.
13. Hjalgrim LL, Rostgaard K, Hjalgrim H, et al. Birth weight and risk for childhood leukemia in Denmark, Sweden, Norway, and Iceland. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1549-56.
14. Hjalgrim LL, Westergaard T, Rostgaard K, et al. Birth weight as a risk factor for childhood leukemia: a meta-analysis of 18 epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 2003;158:724-35.
15. Daling JR, Starzyk P, Oldham AF, Weiss NS. Birth weight and the incidence of childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 1984;72:1039-41.
16. Robinson LL, Codd M, Gunderson P, Niegja JP, Smithson WA, King FL. Birth weight as a risk factor for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1987;4:63-72.
17. Okcu MF, Goodman KJ, Carozza SE, et al. Birth weight, ethnicity, and occurrence of cancer in children: a population-based, incident case-control study in the State of Texas, USA. *Cancer Causes Control* 2002;13:995-602.
18. Zack M, Adams HO, Ericson A. Maternal and perinatal risk factors for childhood leukemia. *Cancer Res* 1991;51:3696-701.
19. Kaye SA, Robinson LL, Smithson WA, Gunderson P, King R, Niegja JP. Maternal reproductive history and birth characteristics in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1991;68:1351-5.
20. Savitz DA, Azeno CV. Birth characteristics of childhood cancer cases, controls, and their siblings. *Pediatr Hematol Oncol* 1994;11:587-99.
21. Lagiou P, Mucci L, Tamimi R, et al. Micronutrient intake during pregnancy in relation to birth size. *Eur J Nutr* 2005;44:52-9.
22. Lagiou P, Tamimi RM, Mucci LA, Adams HO, Heish CC, Trichopoulos D. Diet during pregnancy in relation to maternal weight gain and birth size. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:231-7.
23. Skalkidou A, Petridou E, Papatheoma E, Salvanos H, Chronos G, Trichopoulos D. Birth size and neonatal levels of major components of the IGF system: implications for later risk of cancer. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:1479-86.
24. Ernst P, Wang J, Korsmeyer SJ. The role of MLL in hematopoiesis and leukemia. *Curr Opin Hematol* 2002;9:282-7.
25. Cortes JE, Kantarjian HM. Acute lymphoblastic leukemia. A comprehensive review with emphasis on biology and therapy. *Cancer* 1995;76:2393-417.
26. Petridou E, Trichopoulos D, Desoyris N, et al. Infant leukaemia after in utero exposure to radiation from Chernobyl. *Nature* 1996;382:352-3.
27. Petridou E, Trichopoulos D, Kalapothaki V, et al. The risk profile of childhood leukaemia in Greece: a nationwide case-control study. *Br J Cancer* 1997;76:1241-7.
28. Petridou E, Trichopoulos D, Krawartzis A, et al. Electrical power lines and childhood leukaemia: a study from Greece. *Int J Cancer* 1997;79:345-8.
29. Grandellis C, Trichopoulos A, Katsouyanni K, Polychronopoulos E, Rimm EB, Trichopoulos D. Reproducibility and validity of an extensive

- semiquantitative food frequency questionnaire among Greek school teachers. *Epidemiology* 1996;6:74-7.
30. Passmore R, Eastwood MA. Davidson and Passmore human nutrition and dietetics. 8th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1986.
 31. Petridou E, Kadioglou S, Koukoulomatis P, Daseypris N, Trichopoulos D. Diet in relation to endometrial cancer risk: a case-control study in Greece. *Nutr Cancer* 2002;44:16-22.
 32. Trichopoulos A, Katsouyanni K, Staver S, et al. Consumption of olive oil and specific food groups in relation to breast cancer risk in Greece. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1110-6.
 33. Trichopoulos A. Composition tables of foods and Greek dishes [in Greek]. 3rd ed. Department of Hygiene and Epidemiology, Athens University Medical School. Athens: Patission Editions; 2004. p. 1-158.
 34. SAS Institute, Inc. SAS/STAT user's guide, version 6, 4th ed. Cary (NC): SAS Institute; 1989.
 35. Willett WC. Diet and health: what should we eat? *Science* 1994;264:532-7.
 36. Social Welfare and Health Statistics, 1996. Athens: National Statistical Service of Greece; 2000. p. 38-9, 124-5.
 37. Trichopoulos A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in the Greek population. *N Engl J Med* 2003;348:2599-608.
 38. World Cancer Research Fund. Food, nutrition and the prevention of cancer. A global perspective. Washington (DC): American Institute for Cancer Prevention; 1997. p. 92-361.
 39. Reynolds P, Von Behren J, Elkin EP. Birth characteristics and leukemia in young children. *Am J Epidemiol* 2002;155:603-13.
 40. Ou SX, Han D, Severson EK, et al. Birth characteristics, maternal reproductive history, hormone use during pregnancy, and risk of childhood acute lymphocytic leukemia by immunophenotype (United States). *Cancer Causes Control* 2002;13:15-25.
 41. Hemminki K, Kyyronen P, Vaitinen P. Parental age as a risk factor of childhood leukemia and brain cancer in offspring. *Epidemiology* 1999;10:271-5.
 42. Cocco P, Rapallo M, Targhetta R, Biddu PF, Fadda D. Analysis of risk factors in a cluster of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Arch Environ Health* 1996;51:342-4.
 43. Petridou E, Trichopoulos D. Leukemias. In: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D, editors. *Textbook of cancer epidemiology*. New York: Oxford University Press; 2002. p. 556-72.
 44. Blot WJ, Henderson BE, Boice JD Jr. Childhood cancer in relation to cured meat intake: review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 1999;34:111-8.
 45. Thompson JR, Gerald PF, Willoughby ML, Armstrong BK. Maternal folate supplementation in pregnancy and protection against acute lymphoblastic leukemia in childhood: a case-control study. *Lancet* 2001;358:1995-40.
 46. Jensen CD, Block G, Buffler P, Ma X, Selvin S, Morsh S. Maternal dietary risk factors in childhood acute lymphoblastic leukemia (United States). *Cancer Causes Control* 2004;15:599-70.

4.2 2^η δημοσίευση

Nutrition in early life and risk of childhood leukemia: a case–control study in Greece

Andreas-Antonios Diamantaras · Nick Dessypris · Theodoros N. Sergentanis · Evangelos Ntouvelis · Fani Athanasiadou-Piperopoulou · Margarita Baka · Ioanna Fragandrea · Maria Moschovi · Sofia Polychronopoulou · Eftichia Stiakaki · Demosthenes Panagiotakos · Eleni Petridou

Received: 24 August 2012 / Accepted: 3 November 2012 / Published online: 21 November 2012
© Springer Science+Business Media Dordrecht 2012

Abstract

Purpose There is a paucity of findings concerning the role of diet in childhood leukemogenesis, whereas the results are equivocal and the studies heterogeneous with regard to food items examined. This case–control study investigates the association of childhood leukemia with food groups, macronutrient consumption, total energy intake and adherence to Mediterranean diet among children aged 5–14 years in Greece. **Methods** A total of 139 consecutive, incident leukemia cases out of which 121 were acute lymphoblastic leukemia were derived from the Nationwide Registry for Childhood Hematological Malignancies along with one : one age- and gender-matched hospital controls. Information on socio-demographic, maternal and child variables and dietary habits was obtained through in-person interviews with the

guardians/children. Multiple logistic regression was performed with adjustment for birth weight and possible confounding variables.

Results Higher consumption of added lipids was associated with an increased risk of childhood leukemia, whereas consumption of milk and dairy products with reduced risk. From the macronutrient analysis, a borderline trend linking high protein intake with reduced childhood leukemia risk was observed.

Conclusion Consumption of milk and dairy products in the first year of life may protect against childhood leukemia possibly through vitamin D actions, while added lipids may increase the risk through various mechanisms. These results offer a holistic evaluation of children's nutrition and suggest that dietary habits in the early years of life may contribute to the prevention of childhood leukemia.

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s10552-012-0097-5) contains supplementary material, which is available to authorized users.

A.-A. Diamantaras · N. Dessypris · T. N. Sergentanis · E. Ntouvelis · I. Fragandrea · E. Petridou (✉)
Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics,
School of Medicine, University of Athens, 75 M. Asias
Str. Goudi, 115 27 Athens, Greece
e-mail: epetrid@med.uoa.gr

F. Athanasiadou-Piperopoulou
2nd Department of Pediatrics, AHEPA General Hospital,
Aristotelion University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

M. Baka
Department of Pediatric Haematology–Oncology, “Pan. & Agl.
Kyriakou” Children's Hospital, Athens, Greece

M. Moschovi
Haematology–Oncology Unit, First Department of Pediatrics,
Athens University Medical School, “Aghia Sophia” Children's
Hospital, Athens, Greece

Keywords Food group · Diet · Nutrition ·
Macronutrients · Child · Leukemia

S. Polychronopoulou
Department of Pediatric Haematology–Oncology, “Aghia
Sophia” Children's Hospital, Athens, Greece

E. Stiakaki
Department of Pediatric Hematology–Oncology, University
of Crete, Heraklion, Crete, Greece

D. Panagiotakos
Department of Nutrition and Dietetics, Harokopio University,
Athens, Greece

Introduction

Leukemia is the most frequent form of cancer in children less than 14 years. Two major types characterize leukemia, namely acute lymphoblastic leukemia (ALL), which is the most common type, and acute myeloblastic leukemia (AML). Both genetic and environmental risk factors have been implicated in the pathogenesis of this cancer of the hematopoietic system, but their implications have not been fully understood and appreciated [1]. Some of the environmental factors that have been examined so far include ionizing radiation, electromagnetic fields, chemicals, infections, parental smoking and maternal dietary habits, but only ionizing radiation has been consistently associated with childhood leukemia [2].

Although diet has been linked with many types of cancer [3], the association between food groups, macronutrients and childhood leukemia is yet ambiguous. Previous studies that have examined either maternal diet during pregnancy [4–6] or childhood diet [7–10] in relation to leukemia have yielded equivocal results. Maternal consumption of vegetables, protein sources, fruit and legume food groups has been inversely associated with childhood leukemia risk [4–6]; on the other hand, increased maternal intake of sugars and syrups, as well as meat products, seems to be a risk factor for ALL in the offspring [6]. Similarly, regarding childhood diet, regular consumption of oranges (or orange juice) and bananas [7], vegetables and bean curd [8] may confer protection in terms of risk; on the contrary, increased consumption of cured/smoked meat products has been highlighted as a detrimental factor, associated with increased childhood leukemia risk [8–10].

During the recent years, nutritional epidemiology has turned to the study of dietary patterns, instead of isolated food groups and nutrients. The Mediterranean diet is one of the most studied dietary patterns and has shown a consistent protective association against coronary heart disease, mental disorders [11] and some types of cancer [12], mainly due to its anti-inflammatory and anti-oxidant effects. In brief, the typical Mediterranean diet includes high intake of vegetables, fruits and nuts, legumes, cereals, pulses, fish and monounsaturated fat, with olive oil as the primary source; relatively low intake of meat, poultry and dairy products; and moderate consumption of alcohol [13].

To our knowledge, despite the multifaceted beneficial effects mediated by Mediterranean diet, its association with childhood leukemia has not yet been studied. Thus, the aim of the present work was to evaluate the association between childhood leukemia and childhood diet, in terms of food groups and macronutrients, as well as in terms of the Mediterranean dietary pattern, through a case–control study of 139 children, 5–14 years old, with leukemia,

selected from a nationwide registry in Greece, and 139 controls matched by age and sex.

Methods

Study sample

The Nationwide Registry for Childhood Hematological Malignancies (NaReChEM) [14] comprises all six Childhood Hematology–Oncology Departments across Greece located in “A. Sophia” and “A. Kyriakou” Children’s hospitals of Athens (three Departments), the “American Hellenic Educational Progressive Association Hospital” (AHEPA) and Hippokrateion Hospital in Thessaloniki, as well as the University Hospital in Heraklion, Crete, which treat the bulk of morbidity in Greece. A total of 175 incident cases aged 5–14 years suffering acute leukemia were enrolled between January 1999 and June 2003; out of them, all 23 cases diagnosed in Hippokrateion had to be excluded due to administrative inability of the Department to implement the dietary questionnaire. Of the remaining 152, nine were excluded due to incomplete data and four children died soon after their admission before the scheduled date of interview leading to a response rate of 92 %. For each case, a control subject of the same gender and similar age (\pm six months) was selected from the same institution concurrently hospitalized for minor conditions and negative history of cancer or overt nutritional or metabolic disorders. Specifically, 62 controls were hospitalized for mild viral respiratory conditions or other infections, 12 for allergy, 29 for gastrointestinal or genitourinary conditions, 11 for nervous system conditions or mild psychiatric disorders and another 25 for various other reasons. The Ethics Committee of the University of Athens Medical School approved the study protocol, and all procedures were in accordance with the Helsinki declaration for human rights.

Measurements

Trained interviewers, the same for each case–control pair, interviewed face-to-face the guardian in the presence of the child in the respective health care settings at the time of diagnosis for the cases and at the time of hospitalization for the controls on the basis of a precoded questionnaire covering socio-demographic variables, maternal medical history during the index pregnancy as well as detailed medical history of the index child. Due to the length of the questionnaire, dietary habits of the child have been recorded in NARECHEM only during the 4.5-year period of the study and were evaluated using a validated, semi-quantitative food-frequency questionnaire that included the frequency of consumption of 157 food items [15] during the interview

for the cases and the controls. To avoid overestimation of energy and nutrients intake, the respondents determined their portion size by selecting one photo out of three that depicted a specific quantity of the given food (small, medium and large portion).

Furthermore, the MedDietScore [13] was calculated from the dietary questionnaire to evaluate the level of adherence to the Mediterranean diet. MedDietScore assigns scores from 0 for rare/no consumption to five for daily consumption of items presumed to be close to the Mediterranean dietary pattern (e.g., vegetables), while items presumed to be away from this diet were assigned a 0 for daily consumption and five for rare/no consumption. In each of the 11 main food categories of the Mediterranean diet pyramid (i.e., non-refined cereals, potatoes, fruits, legumes, fish, red meat and products, poultry, full fat dairy products, use of olive oil in cooking), higher values of the reliable and repeatable MedDietScore tool suggest better adherence to the Mediterranean diet [13].

Statistical analysis

The frequency of consumption of various food items was quantified on a monthly basis, by multiplying the daily intake by 30 and the weekly by four and by assigning 0 to the food items that were rarely or never consumed. Food items were thereafter combined in nine basic food groups, namely cereal and starchy roots; sugars and syrups; pulses, nuts and seeds; vegetables; fruits; meats and meat products, fish and shellfish; milk and dairy products; and added lipids (Table 1). This distribution into food groups is a variation of the scheme proposed by Davidson and Passmore [16], regularly used in nutritional epidemiology in Greece [6] in order to accommodate it to the Greek dietary habits and include specific Greek foods. Total energy and macronutrient intake (proteins, carbohydrates and total fats) as well as intake of three subgroups of total fats (saturated, monounsaturated, polyunsaturated) were calculated using food composition tables based on the methodology that has been previously reported [17]. For the statistical analysis, intakes of energy (in kcal/day) and intakes of each of the nine food groups were then distinguished into quintiles based on the respective distributions of the cases and controls combined. Categorical variables are presented by frequencies (Table 2), while continuous variables by mean and standard deviation (SD) (Table 3), separately for cases and controls, and the chi-square test and the *t* test were used for the calculation of *p* value, respectively. Consequently, conditional logistic regression was performed, adjusting in the core model for birth weight (500 g increment), birth order (one child more), maternal age (three-year increment), maternal education (one level more) and tobacco smoking during pregnancy (yes vs. no) as well as

for breastfeeding (yes vs. no). Results are reported as odds ratios (OR) and 95 % confidence intervals (95 % CI). To measure the degree of association between specific food groups and likelihood of leukemogenesis, each food group was added alternatively (one at a time) to the core model, controlling for total energy intake (Model 1); alternatively, all food groups were mutually adjusted, apart from “Sugar and syrups” and “Fruits” to avoid colinearity (Model 2). Respectively, each fraction of macronutrients per one SD increase in total energy intake was alternatively introduced (Model 3). Lastly, the role of MedDietScore [13] (1/55 units increase) and total energy intake were studied with the variables alternatively introduced into the core model (Models 4 and 5, respectively). SAS software version 9 for Windows 9 was used in all analyses (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Table 1 Classification into food groups of the food items evaluated in the food-frequency questionnaire

Food group	Food item
Cereals and starchy roots	White bread, brown bread, traditional bread, rice, pasta, various breakfast cereals, trahana, cheese pie (1/2), meat pie (1/2), vegetable pie (1/2), pizza (1/2), pasticcio (1/2) potatoes
Sugars and syrups	Sugar, cookies, chocolate bars, wafers, baklava, kataifi and other Greek sweets with syrup, spoonful sweets (Greek delicacies), jellies, glaze fruits, cream pastries, pancakes with syrup, bonbons, honey, compote (1/2)
Pulses, nuts and seeds	Dry beans, chick peas, peas, lentils, fava beans, dry broad beans, nuts
Vegetables	Raw tomatoes, cooked tomatoes, cucumbers, peppers, raw cabbage, cooked cabbage, lettuce, raw carrots, cooked carrots, zucchini, onions, green beans, eggplants, spinach, leeks, okra, dandelions, artichokes, fresh broad beans, cauliflower, broccoli, beets, mushrooms, courgette, vegetable pie (1/2), mousaka (1/2).
Fruits	Watermelon, melon, mandarins, oranges, apples, peaches, pears, grapes, apricots, cherries, strawberries, bananas, figs, pineapple, grapefruit, fresh fruit juice, dried fruits, compote (1/2)
Meats and meat products	Pork, veal, beef, lamb, goat, chicken, turkey, ham, salami and sausages, liver and other entrails, eggs, meat pie (1/2), mousaka (1/2), pasticcio (1/2)
Fish and shellfish	Fish, shellfish
Milk and dairy products	Feta cheese, kasseri cheese, other cheese, whole milk, skimmed milk, full fat yogurt, reduced fat yogurt, milk pudding, rice milk pudding, ice cream, cheese pie (1/2) pizza (1/2)
Added lipids	Butter on bread, butter for cooking, margarine on bread, margarine for cooking, seed oils, olive oils, olives

“1/2” indicates the cooked meals that were allocated to two food groups (one half in each)

Table 2 Distribution of 121 ALL cases aged 5–14 years and their age- and gender-matched controls, by demographic and maternal characteristics

Variable	Cases [n (%)]	Controls [n (%)]	<i>p</i> value
Age (years)		Matched variable	
5–7	59 (48.8)	59 (48.8)	
8–10	29 (24.0)	29 (24.0)	
11–14	33 (27.2)	33 (27.2)	
Gender		Matched variable	
Male	73 (60.3)	73 (60.3)	
Female	48 (39.7)	48 (39.7)	
Birth weight (g)			0.02
<3,000	23 (19.0)	29 (24.0)	
3,000–3,499	46 (38.0)	58 (47.9)	
3,500–3,999	36 (29.8)	27 (22.3)	
≥4,000	16 (13.2)	7 (5.8)	
Birth order			0.30
1st	52 (43.0)	43 (35.5)	
2nd	47 (38.8)	53 (43.8)	
≥3rd	22 (18.2)	25 (20.7)	
Maternal age at time of delivery (years)			0.60
<20	7 (5.8)	9 (7.4)	
20–22	23 (19.0)	13 (10.7)	
23–25	23 (19.0)	34 (28.1)	
26–28	28 (23.1)	22 (18.2)	
29–31	19 (15.7)	17 (14.1)	
32–34	10 (8.3)	12 (9.9)	
≥35	11 (9.1)	14 (11.6)	
Maternal education (years)			0.54
<12	50 (41.3)	41 (33.9)	
12	47 (38.9)	58 (47.9)	
≥13	24 (19.8)	22 (18.2)	
Maternal smoking during pregnancy			0.40
No	102 (84.3)	97 (80.2)	
Yes	19 (15.7)	24 (19.8)	
Breastfeeding			0.65
No	29 (24.0)	26 (21.5)	
Yes	92 (76.0)	95 (78.5)	

Results

As expected, in this age group, 121 out of the 139 childhood leukemia cases were acute lymphoblastic (ALL; 102 B cell ALL, 19 T cell ALL) and 18 acute myeloblastic leukemias (AML); the domination of ALL cases (87.1 %) essentially drove the results to the same direction, as when both ALL and AML were considered in total. Consequently, the findings on ALL are presented in the manuscript, whereas the results on total leukemia cases are provided in Supplemental Tables 1 to 3.

Table 3 Dietary characteristics of the 121 ALL cases and their age- and gender-matched controls

Variable	Cases Mean ± (SD)	Controls Mean ± (SD)	<i>p</i> value
MedDiet Score (0–55)	28.7 ± (3.5)	28.2 ± (2.9)	0.21
Cereals and starchy roots (portions/month)	129.1 ± (63.1)	118.4 ± (55.5)	0.18
Sugars and syrups (portions/month)	73.6 ± (67.8)	68.3 ± (66)	0.42
Pulses, nuts and seeds (portions/month)	12.1 ± (12.6)	10.7 ± (8.5)	0.85
Vegetables (portions/month)	86.9 ± (50.5)	81.8 ± (50.3)	0.43
Fruits (portions/month)	135.1 ± (71.5)	130.6 ± (69.8)	0.38
Meats and meat products (portions/month)	51.5 ± (23.7)	50.7 ± (20.9)	0.90
Fish and shellfish (portions/month)	7.8 ± (4.9)	7.7 ± (4.2)	0.88
Milk and dairy products (portions/month)	90.1 ± (38.8)	92.8 ± (38.4)	0.47
Added lipids (portions/month)	16.4 ± (17.3)	11.7 ± (13.6)	0.04
Total energy intake (kcal/day)	2,015.7 ± (741.2)	1,969.1 ± (701.5)	0.53
Protein (g/day)	81.3 ± (25.1)	81 ± (24.4)	0.83
Carbohydrates (g/day)	237.1 ± (93.9)	231.6 ± (84.4)	0.63
Total fat (g/day)	96.7 ± (36.2)	94.3 ± (36.1)	0.44
Saturated fat (g/day)	31.9 ± (11.6)	32 ± (13.1)	0.80
Monounsaturated fat (g/day)	35.1 ± (13.6)	34.2 ± (13.2)	0.45
Polyunsaturated fat (g/day)	8.6 ± (4.9)	8.2 ± (4.4)	0.36

The distribution of the studied child and maternal characteristics by case–control status is shown in Table 2, whereas Table 3 presents the distribution of the dietary characteristics. The actual range of MedDietScore was 19–38 for the cases and 21–34 for the controls. Birth weight was positively related to ALL risk ($p = 0.02$, Table 2) and so was the increased consumption of added lipids ($p = 0.04$, Table 3) in these uncontrolled analyses.

Conditionally derived ORs (Table 4) confirmed the positive association of ALL with birth weight (OR 1.40, 95 % CI 1.03–1.89, core model). A statistically significant increase in risk with one quintile increase in added lipids (OR 1.31, 95 % CI 1.04–1.64 in Model 1 and OR 1.60, 95 % CI 1.16–2.20 in Model 2) was also noted. After mutual adjustment between the food groups, intake of

“milk and dairy products,” which comprise a principal source of proteins among children, showed a statistically significant association with ALL (OR 0.77, $p = 0.03$, Model 2) in line with the inverse association of same magnitude of borderline statistical significance with proteins found in the macronutrients analysis (OR 0.76, $p = 0.09$, Model 3). No other statistically significant association between other studied food groups or macronutrients and ALL was observed. Neither total energy intake nor MedDietScore seemed to be associated with leukemogenesis (Models 4 and 5, respectively).

Discussion

This case–control study revealed an inverse association between consumption of milk and dairy products and the likelihood of having childhood leukemia, as well as a positive association between consumption of added lipids and leukemia. No other significant associations were observed, regarding the consumption of various foods and nutrients. The presented results may convey an important public health message, implicating the role of dietary habits in the early years of life in the pathogenesis of childhood leukemia.

The protective association implicating the consumption of milk and dairy products may be inscribed into the wider context of beneficial effects mediated by the consumption of dairy products during childhood [18]. The underlying biochemical mechanisms remain elusive for the time being; nevertheless, numerous possible links may well exist. Milk is a considerable source of vitamin D, the latter being capable of inhibiting the clonogenic growth of both normal and malignant lymphoid B cell progenitors [19]. Interestingly, it has been postulated that the beneficial effects of milk consumption during childhood in terms of reduced cancer risk may also apply during adulthood, as reported for instance in the case of colorectal cancer [20] but not breast cancer [21]. Comparing our findings with those of other studies, it seems worth mentioning that Kwan et al. [7] described a null effect of milk consumption upon childhood leukemia risk, whereas a significant protective association against acute myeloid leukemia has been recorded in a case–control study performed on adult women [22].

The inverse association between dairy product consumption and ALL risk may underlie the borderline trend pointing to a reduced likelihood of childhood leukemia along with increasing protein intake. However, it should be stressed that protein intake essentially integrates the consumption of various food groups, as proteins are present in high quantities elsewhere as well, especially in the meat products that were not associated with childhood leukemia

in contrast with the previous case–control studies [8–10]. Regarding the potentially favorable effects of protein intake, the antioxidant tripeptide glutathione (GSH) that is contained in foods rich in protein may protect the cell from ROS-mediated DNA-damage and ROS-induced regulation of gene expression as well as may contribute to the detoxification of potential carcinogenic compounds [23]. Soy peptides, which were nevertheless not specifically addressed in our study, may additionally confer a reduced risk for several types of cancer [24].

In the present study, the consumption of added lipids was associated with increased leukemia risk. From the clinical perspective, this may represent a dilemma for the pediatrician, as lipids are essential for tissue growth, cardiovascular health, brain development and function [25]; future studies should thus focus on disentangling the contribution of specific fatty acids in the risk profiling for childhood leukemia. At any case, lipid consumption has been strongly and positively implicated in the pathogenesis of cancers of the immune system [26] and other types of cancer [27], possibly mediating its effects by modifying signaling molecules such as hedgehog proteins and by affecting the endogenous steroid synthesis [28]. Under consideration should be taken the difficulty in differentiating the effects of lipids independent of total energy intake, and for this reason in this study, adjustment for the rest of the food groups was performed.

Regarding the originality of the present study in comparison with the existing literature, only one previous study [7] examined the association between consumption of milk and dairy products with leukemia, whereas macronutrients have never been examined before in detail. The study of Kwan et al. [7] was the only one to cover a broad spectrum of a typical child’s diet and found that regular consumption of oranges/bananas and orange juice during the first 2 years of life was associated with a reduced risk of leukemia. Liu et al. [8] assessed specific food groups according to the *N*-nitroso compound (NOC) hypothesis and found that the consumption of cured/meat and fish was associated with a higher risk of acute leukemia and that consumption of bean curd foods and vegetables was associated with a reduced risk. Same findings were reported by Peters et al. [9] who examined specific meat and fruit products, stating a much higher risk of childhood leukemia for children that consumed 12 or more hot dogs a month, although this result was based on only 14 exposed cases and three exposed controls. Finally, Sarasua and Savitz [10] assessed only specific meat products and reported positive association between consumption of hot dogs one or more times per week and ALL.

Among the other factors that were examined in this work, Mediterranean diet score was not associated with childhood leukemia risk, despite the well-established

Table 4 Conditional logistic regression-derived, mutually adjusted odds ratios (OR) and 95 % confidence intervals (95 % CI) for ALL among children aged 5–14 years old, by core model variables and dietary patterns

Variable	Increment	ALL			
		OR	95 % CI	<i>p</i> value	
<i>Core model</i>					
Birth weight	500 g more	1.40	1.03	1.89	0.03
Birth order	One more	0.82	0.56	1.19	0.30
Maternal age at the time of delivery	3 years more	1.00	0.84	1.18	0.97
Maternal education	One level more	0.90	0.62	1.32	0.60
Maternal smoking during pregnancy	Yes versus no	0.65	0.44	1.68	0.65
Breastfeeding	Yes versus no	0.75	0.40	1.40	0.36
<i>Additionally alternatively introduced variables</i>					
Model 1					
Cereals and starchy roots	One quintile	1.17	0.92	1.49	0.20
Sugars and syrups	One quintile	1.10	0.88	1.38	0.38
Pulses, nuts and seeds	One quintile	0.94	0.76	1.15	0.55
Vegetables	One quintile	1.09	0.90	1.33	0.37
Fruits	One quintile	1.05	0.88	1.25	0.60
Meats and meat products	One quintile	0.96	0.78	1.18	0.69
Fish and shellfish	One quintile	1.00	0.82	1.21	0.98
Milk and dairy products	One quintile	0.94	0.77	1.14	0.53
Added lipids	One quintile	1.31	1.04	1.64	0.02
Model 2**					
Cereals and starchy roots	One quintile	1.23	0.91	1.66	0.17
Pulses, nuts and seeds	One quintile	0.85	0.67	1.08	0.18
Vegetables	One quintile	0.96	0.73	1.26	0.77
Meats and meat products	One quintile	0.90	0.71	1.13	0.35
Fish and shellfish	One quintile	0.96	0.76	1.20	0.70
Milk and dairy products	One quintile	0.77	0.60	0.98	0.03
Added lipids	One quintile	1.60	1.16	2.20	0.004
Model 3					
Protein/energy*	One SD	0.76	0.55	1.05	0.09
Carbohydrates/energy*	One SD	0.97	0.74	1.28	0.84
Total fat/energy*	One SD	1.05	0.81	1.35	0.72
Saturated fat/energy*	One SD	0.94	0.73	1.20	0.61
Monounsaturated fat/energy*	One SD	1.06	0.83	1.35	0.64
Polyunsaturated fat/energy*	One SD	1.12	0.84	1.48	0.45
Model 4					
MedDiet Score	1/55 unit	1.06	0.98	1.15	0.16
Model 5					
Total energy intake	One SD	1.08	0.81	1.44	0.60

* Fraction of macronutrient intake by total energy intake

** Food groups are also mutually adjusted. "Sugar and syrups" and "Fruits" are excluded to avoid collinearity

cancer preventing properties of Mediterranean diet [12]. This may point to the fact that dietary patterns may well necessitate longer time periods for the emergence of their favorable effects. Only birth weight was found to be positively associated with childhood leukemia, a finding that has already been reported [29]. Breastfeeding did not confer a significant protective effect against leukemia, possibly due to its high prevalence in this population (77 %). Regarding maternal smoking, although it was initially considered a risk factor, the majority of the studies on

maternal smoking and childhood leukemia did not find a significant positive association, as reflected upon the most recent meta-analysis on the field [30].

There are several strengths of this study including its nationwide coverage, the smooth cooperation on the part of the children's mothers in the hospital environment and the high comparability between cases and controls. Information for several potential confounders that have been reported from previous studies was used for adjustment including birth weight, birth order, maternal age, maternal education,

maternal smoking and breastfeeding. Furthermore, the previously validated dietary questionnaire covered a broad spectrum of foods and was not focused on specific foods related to NOC, as previous studies. The study had also several limitations that should be considered, including the selection of controls from the hospital environment. Moreover, all children with leukemia diagnosis in age less than five years were excluded because the early onset of the disease is primarily attributed to other reasons (i.e., maternal diet) than child's diet, which may indeed need some years in order to have a significant influence on the hemopoietic system. The controls were selected from the same major pediatric hospitals, which treat most of childhood morbidity besides the hematological/oncological cases making selection bias less likely. The occurrence of a recall bias is less probable given that the time period of recall is relatively short as the questionnaire evaluated the frequency of consumption of foods at the time of the interview. The sample size was relatively small, but may be considered adequate, as it allowed the reproducibility of numerous statistically significant associations at the univariate and multivariate analyses. Moreover, food-frequency questionnaires are prone to overestimation of energy and nutrient intake due to miss reporting of portion sizes; however, an effort was made to avoid this by using photos of common portion sizes. An additional weakness of the study was the lack of detailed information for the estimation of the socioeconomic status that has been linked to childhood leukemia [31]. Finally, the maternal diet was not adjusted for in this study.

In summary, this study stated a research hypothesis that added lipids and foods with high fat content may confer to the risk of childhood leukemia, whereas milk and dairy products might have a protective role. The underlying mechanisms are not well understood, but the presented results may guide the scientific community to a further, in depth, investigation of the stated research hypothesis, for example, a separate investigation into the various sources of added lipids (e.g., olive oil, vegetable oil, margarine, butter).

Acknowledgments We would like to express our gratitude to the six Childhood Hematology–Oncology Departments, who kindly provided us with valuable data on their studies. This research has been funded in part by the Athens University Medical School.

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Belson M, Kingsley B, Holmes A (2007) Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environ Health Perspect* 115:138–145
2. McNally RJ, Parker L (2006) Environmental factors and childhood acute leukemias and lymphomas. *Leuk Lymphoma* 47:583–598
3. Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D (2008) Textbook of cancer epidemiology. Oxford University Press, Oxford
4. Kwan ML, Jensen CD, Block G, Hudes ML, Chu LW, Buffler PA (2009) Maternal diet and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Public Health Rep* 124:503–514
5. Jensen CD, Block G, Buffler P, Ma X, Selvin S, Month S (2004) Maternal dietary risk factors in childhood acute lymphoblastic leukemia (United States). *Cancer Causes Control* 15:559–570
6. Petridou E, Ntouvelis E, Dessypris N, Terzidis A, Trichopoulos D (2005) Maternal diet and acute lymphoblastic leukemia in young children. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14:1935–1939
7. Kwan ML, Block G, Selvin S, Month S, Buffler PA (2004) Food consumption by children and the risk of childhood acute leukemia. *Am J Epidemiol* 160:1098–1107
8. Liu CY, Hsu YH, Wu MT, Pan PC, Ho CK, Su L, Xu X, Li Y, Christiani DC (2009) Cured meat, vegetables, and bean-curd foods in relation to childhood acute leukemia risk: a population based case-control study. *BMC Cancer* 9:15
9. Peters JM, Preston-Martin S, London SJ, Bowman JD, Buckley JD, Thomas DC (1994) Processed meats and risk of childhood leukemia (California, USA). *Cancer Causes Control* 5:195–202
10. Sarasua S, Savitz DA (1994) Cured and broiled meat consumption in relation to childhood cancer: Denver, Colorado (United States). *Cancer Causes Control* 5:141–148
11. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA (2009) Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 66:216–225
12. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A (2010) Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 92:1189–1196
13. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C (2006) Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 16:559–568
14. Petridou E, Trichopoulos D, Kalapothaki V, Pourtsidis A, Kogevinas M, Kalmanti M, Kolioukas D, Kosmidis H, Panagiotou JP, Piperopoulou F, Tzortzatu F (1997) The risk profile of childhood leukaemia in Greece: a nationwide case-control study. *Br J Cancer* 76:1241–1247
15. Gnardellis C, Trichopoulou A, Katsouyanni K, Polychronopoulos E, Rimm EB, Trichopoulos D (1995) Reproducibility and validity of an extensive semiquantitative food frequency questionnaire among Greek school teachers. *Epidemiology* 6:74–77
16. Passmore R, Eastwood MA (1986) Davidson and Passmore human nutrition and dietetics, 8th edn. Churchill Livingstone, London
17. Trichopoulou A (2004) Composition tables of foods and Greek dishes, 3rd edn. Athens School of Public Health, Athens
18. Martin RM, Holly JM, Gunnell D (2011) Milk and linear growth: programming of the igf-I axis and implication for health in adulthood. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 67:79–97
19. Consolini R, Pala S, Legitimo A, Crimaldi G, Ferrari S (2001) Effects of vitamin D on the growth of normal and malignant B-cell progenitors. *Clin Exp Immunol* 126:214–219
20. Cox B, Sneyd MJ (2011) School milk and risk of colorectal cancer: a national case-control study. *Am J Epidemiol* 173:394–403
21. Hjartaker A, Thoresen M, Engeset D, Lund E (2010) Dairy consumption and calcium intake and risk of breast cancer in a prospective cohort: the Norwegian Women and Cancer study. *Cancer Causes Control* 21:1875–1885

22. Li Y, Moysich KB, Baer MR, Weiss JR, Brasure J, Graham S, McCann SE (2006) Intakes of selected food groups and beverages and adult acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 30:1507–1515
23. Franco R, Schoneveld OJ, Pappa A, Panayiotidis MI (2007) The central role of glutathione in the pathophysiology of human diseases. *Arch Physiol Biochem* 113:234–258
24. Omoni AO, Aluko RE (2005) Soybean foods and their benefits: potential mechanisms of action. *Nutr Rev* 63:272–283
25. Uauy R, Castillo C (2003) Lipid requirements of infants: implications for nutrient composition of fortified complementary foods. *J Nutr* 133:2962S–2972S
26. Zheng T, Holford TR, Leaderer B, Zhang Y, Zahm SH, Flynn S, Tallini G, Zhang B, Zhou K, Owens PH, Lan Q, Rothman N, Boyle P (2004) Diet and nutrient intakes and risk of non-Hodgkin's lymphoma in Connecticut women. *Am J Epidemiol* 159:454–466
27. Gerber M (2009) Background review paper on total fat, fatty acid intake and cancers. *Ann Nutr Metab* 55:140–161
28. Chen YQ, Edwards LJ, Kridel SJ, Thornburg T, Berquin IM (2007) Dietary fat-gene interactions in cancer. *Cancer Metastasis Rev* 26:535–551
29. Caughey RW, Michels KB (2009) Birth weight and childhood leukemia: a meta-analysis and review of the current evidence. *Int J Cancer* 124:2658–2670
30. Klimentopoulou A, Antonopoulos CN, Papadopoulou C, Kanavidis P, Tourvas AD, Polychronopoulou S, Baka M, Athanasiadou-Piperopoulou F, Kalmanti M, Sidi V, Moschovi M, Petridou ET (2012) Maternal smoking during pregnancy and risk for childhood leukemia: a nationwide case-control study in Greece and meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer* 58:344–351
31. Poole C, Greenland S, Luetters C, Kelsey JL, Mezei G (2006) Socioeconomic status and childhood leukaemia: a review. *Int J Epidemiol* 35:370–384

4.3 3^η μελέτη (υποβληθείσα προς δημοσίευση)

Introduction

The incidence of childhood leukemia (CL) in developed countries seems to be rising ⁽¹⁾, but its etiology remains obscure with the exception of established associations with a few genetic syndromes and exposure to ionizing radiation ⁽²⁾. Intensive research has been undertaken during the last decades regarding the role of a plethora of environmental and life-style factors, including micro- and macro-environmental features, spanning from infections and cesarean delivery ⁽³⁾ to electromagnetic fields ⁽⁴⁾.

The fact that most of the chromosomal aberrations, characterizing CL can arise during fetal hematopoiesis ⁽⁵⁾, along with the early peak in incidence of the more abundant type, namely acute lymphoblastic leukemia (ALL) ⁽⁶⁾, signify the importance of prenatal and early life exposure to dietary and environmental factors in the subsequent development of CL and more notably ALL. More strikingly, the findings of a recent study ⁽⁷⁾ on the protective role of maternal prenatal intake of vitamin and folate supplements in the development of the disease, supports the hypothesis that maternal and childhood diet may at least modify the risk of CL.

Diet has, already, been strongly implicated in the etiology of several solid tumors or leukemia ⁽⁸⁾ among adults. There is a paucity of findings, however, regarding the role of maternal diet during the index pregnancy or of nutrition in early life on CL ^(9; 10). The disease by itself is a heterogeneous entity and so are published studies in regard to exposure measurements and categories used in the statistical analyses and outcomes examined. Indeed, they focus either on leukemia diagnosis overall ^(11; 12; 13; 14) or on specific subtypes notably acute lymphoblastic leukemia (ALL) and acute myeloid leukemia (AML) ^(9; 10; 15; 16), or variable age groups, such as infant leukemia ⁽¹⁷⁾ or they may exclude early onset leukemia cases ⁽⁹⁾. Among the variable food groups, items and components investigated, several researchers focus on foods containing N-nitroso precursors ^(12; 13; 18) a possible carcinogen ⁽¹⁹⁾ or on the role of naturally occurring DNA topoisomerase II (DNAt2) inhibitors ⁽²⁰⁾. Finally, regarding the statistical analysis, the majority of studies treat the maternal or child's food consumption as a categorical variable, comparing either the highest consumption versus the lowest or any intake with no intake at all ⁽¹⁷⁾, whereas other studies treat this variable continuously ^(9; 10; 16). Consequently, the results yielded so far remain equivocal, necessitating a more systematic approach and analysis.

The aim of this study is to systematically review and meta-analyze results from published studies on the association between maternal diet and/or offspring's diet

with CL risk in an effort to summarize existing evidence and explore related methodological issues for future studies in this intriguing field of cancer nutrition.

References

1. Ward E, DeSantis C, Robbins A *et al.* (2014) Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* **64**, 83-103.
2. Wiemels J (2012) Perspectives on the causes of childhood leukemia. *Chem Biol Interact* **196**, 59-67.
3. Thomopoulos T, Skalkidou A, Dessypris N *et al.* (2015) Pre-labor cesarean delivery and early onset acute childhood leukemia risk. *Eur J Cancer Prev* (**in press**).
4. McNally RJ, Parker L (2006) Environmental factors and childhood acute leukemias and lymphomas. *Leuk Lymphoma* **47**, 583-598.
5. Greaves M (2005) In utero origins of childhood leukaemia. *Early Hum Dev* **81**, 123-129.
6. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P *et al.* (2004) Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCISproject): an epidemiological study. *Lancet* **364**, 2097-2105.
7. Metayer C, Milne E, Dockerty JD *et al.* (2014) Maternal supplementation with folic acid and other vitamins and risk of leukemia in offspring: a childhood leukemia international consortium study. *Epidemiology* **25**, 811-822.
8. Ross JA, Kasum CM, Davies SM *et al.* (2002) Diet and risk of leukemia in the Iowa Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **11**, 777-781.
9. Petridou E, Ntouvelis E, Dessypris N *et al.* (2005) Maternal diet and acute lymphoblastic leukemia in young children. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **14**, 1935-1939.
10. Kwan ML, Jensen CD, Block G *et al.* (2009) Maternal diet and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Public Health Rep* **124**, 503-514.
11. Kwan ML, Block G, Selvin S *et al.* (2004) Food consumption by children and the risk of childhood acute leukemia. *Am J Epidemiol* **160**, 1098-1107.
12. Liu CY, Hsu YH, Wu MT *et al.* (2009) Cured meat, vegetables, and bean-curd foods in relation to childhood acute leukemia risk: a population based case-control study. *BMC Cancer* **9**, 15.

13. Peters JM, Preston-Martin S, London SJ *et al.* (1994) Processed meats and risk of childhood leukemia (California, USA). *Cancer Causes Control* **5**, 195-202.
14. Petridou E, Trichopoulos D, Kalapothaki V *et al.* (1997) The risk profile of childhood leukaemia in Greece: a nationwide case-control study. *Br J Cancer* **76**, 1241-1247.
15. Diamantaras AA, Dessypris N, Sergentanis TN *et al.* (2013) Nutrition in early life and risk of childhood leukemia: a case-control study in Greece. *Cancer Causes Control* **24**, 117-124.
16. Jensen CD, Block G, Buffler P *et al.* (2004) Maternal dietary risk factors in childhood acute lymphoblastic leukemia (United States). *Cancer Causes Control* **15**, 559-570.
17. Ross JA, Potter JD, Reaman GH *et al.* (1996) Maternal exposure to potential inhibitors of DNA topoisomerase II and infant leukemia (United States): a report from the Children's Cancer Group. *Cancer Causes Control* **7**, 581-590.
18. Sarasua S, Savitz DA (1994) Cured and broiled meat consumption in relation to childhood cancer: Denver, Colorado (United States). *Cancer Causes Control* **5**, 141-148.
19. Bryan NS, Alexander DD, Coughlin JR *et al.* (2012) Ingested nitrate and nitrite and stomach cancer risk: an updated review. *Food Chem Toxicol* **50**, 3646-3665.
20. Spector LG, Xie Y, Robison LL *et al.* (2005) Maternal diet and infant leukemia: the DNA topoisomerase II inhibitor hypothesis: a report from the children's oncology group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **14**, 651-655.

5. Επίκριση

Στη διατριβή αυτή, χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα της NARECHEM, προκειμένου να γίνει αναλυτική προσέγγιση και διερεύνηση του ενδεχόμενου ρόλου διαφόρων διατροφικών στοιχείων στην παιδική λευχαιμογένεση. Στη συνέχεια, τα αποτελέσματα της ελληνικής μελέτης συνδυάστηκαν με εκείνα που προέκυψαν από τη συστηματική ανασκόπηση με βάση ειδικό αναλυτικό αλγόριθμο στο πλαίσιο μετα-ανάλυσης ώστε να παρέχουν κατά το δυνατόν πιο έγκυρα αποτελέσματα στο ερευνητικό αυτό πεδίο της συχνότερης κακοήθειας στα παιδιά.

Ειδικότερα, για τη διερεύνηση των πιθανών αυτών συσχετίσεων καταστρώθηκαν πρώτα δύο μελέτες τύπου ασθενών-μαρτύρων που εκτιμούν τη συσχέτιση της διατροφής της μητέρας κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης (1^η εργασία) και του ίδιου του παιδιού (2^η εργασία) με τον κίνδυνο εμφάνισης παιδικής λευχαιμίας σε παιδιά μέχρι τεσσάρων ετών η 1^η και σε μεγαλύτερα παιδιά η 2^η. Στη συνέχεια, έγινε από τη συνεργαζόμενη ερευνητική ομάδα συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μετα-ανάλυση των αποτελεσμάτων των επιμέρους μελετών, συμπεριλαμβανομένων και αδημοσίευτων του NARECHEM, προκειμένου με μεγαλύτερη στατιστική ισχύ να προκύψουν περισσότερο αξιόπιστα συμπεράσματα.

Από τη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μετα-ανάλυση των αποτελεσμάτων των επιμέρους μελετών, αναφορικά με τις διατροφικές συνήθειες της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης βρέθηκε ότι η αυξημένη κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, ψαριών και οσπρίων έχει, με τη χρήση συγκεκριμένων στατιστικών μοντέλων, στατιστικά σημαντικό προστατευτικό ρόλο στον κίνδυνο εμφάνισης παιδικής ΟΛΛ. Με τα αποτελέσματα αυτά ενισχύονται τα ευρήματα της 1^{ης} εργασίας της διατριβής αναφορικά με τον προστατευτικό ρόλο των φρούτων, των λαχανικών και των ψαριών (μαζί με την κατανάλωση λοιπών θαλασσινών) έναντι της παιδικής ΟΛΛ στο πλαίσιο και της αιτιολογικής συσχέτισης των αρχικών γενετικών βλαβών που συχνά συμβαίνουν ήδη από την ενδομήτριο ζωή και είναι υπεύθυνες για τη νόσο [197]. Η έκθεση του εμβρύου σε βιοδραστικά συστατικά όπως μέταλλα, βιταμίνες, φυτικές ίνες, αμινοξέα και πεπτίδια, καθώς και

σε άλλους παράγοντες μπορεί να συντελούν στον προστατευτικό ρόλο των φρούτων και των λαχανικών [198-203], ενώ τα ω3 λιπαρά που περιέχονται στα ψάρια έχει αποδειχθεί ότι έχουν αντινεοπλασματικές ιδιότητες [204, 205]. Οι Thompson et al. [206] ανέφεραν ότι οι απόγονοι των γυναικών οι οποίες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους έλαβαν συμπληρώματα με φυλλικό οξύ (φυσικό συστατικό σε πολλά φυλλώδη λαχανικά), είχαν χαμηλότερο κίνδυνο ΟΛΛ.

Αντίθετα, ο επιβαρυντικός ρόλος της κατανάλωσης ζαχαροσκευασμάτων και σιροπιών καθώς και κρέατος και παραγώγων του δεν κατέστη δυνατόν να μελετηθεί στα πλαίσια της μετα ανάλυσης, διότι οι μεταβλητές αυτές ως κατηγορίες τροφίμων δε συμπεριλήφθησαν στις σχετικές μελέτες της βιβλιογραφίας. Αναφορικά με τα κρεατοσκευάσματα έγιναν επιπλέον υποαναλύσεις ανά είδος κρέατος από τις οποίες προέκυψε στατιστικά σημαντικός προστατευτικός ρόλος της υψηλής κατανάλωσης βοδινών κρεάτων, πιθανώς λόγω της υψηλής περιεκτικότητάς τους σε πρωτεΐνες που φαίνεται να προστατεύουν από την εμφάνιση της νόσου. Το αντιοξειδωτικό τριπεπτίδιο γλουταθειόνη (GSH) που περιέχεται σε τρόφιμα πλούσια σε πρωτεΐνες μπορεί να προστατεύσει το κύτταρο από ROS-μεσολαβούμενη βλάβη του DNA και ROS-επαγόμενη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης, ενώ επίσης μπορεί να συμβάλει στην αποτοξίνωση των δυνητικά καρκινογόνων ενώσεων [207]. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι οι Blot et al. [208] ανασκόπησαν το 1999, μεταξύ άλλων θεμάτων, τις περιορισμένες εκείνη την εποχή ενδείξεις σχετικά με την κατανάλωση παστού κρέατος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μιας πηγής των δυνητικά καρκινογόνων N-νιτροζοενώσεων, και τις κακοήθειες της παιδικής ηλικίας, συμπεριλαμβανομένης της ΟΛΛ. Έχουν σημειώσει ότι ορισμένες από τις μελέτες, παρά την περιορισμένη χρήση διατροφικών ερωτηματολογίων, ήταν ενδεικτικές θετικής συσχέτισης, όχι όμως τόσο για την παιδική ΟΛΛ, όπως είχε φανεί και από προγενέστερες μελέτες [145, 146].

Αναφορικά με τη διατροφή του παιδιού, δεν προέκυψαν στατιστικώς σημαντικές συσχετίσεις με τον κίνδυνο εμφάνισης παιδικής λευχαιμίας, πλην της αυξημένης κατανάλωσης χοτ ντογκ και κονσερβοποιημένων αλλαντικών η οποία βρέθηκε να έχει επιβαρυντικό ρόλο, πιθανώς λόγω των δυνητικά καρκινογόνων N – νιτροζοενώσεων που περιέχουν. Δυστυχώς τα συγκεκριμένα διατροφικά είδη δε

μελετήθηκαν ξεχωριστά στη 2^η εργασία της μελέτης, ενώ ο προστατευτικός ρόλος του γάλακτος δεν επιβεβαιώθηκε στη αντίστοιχη μετα ανάλυση, ίσως λόγω του γεγονότος ότι σε αυτή συμπεριλήφθηκε μία μόνο ακόμη μελέτη. Η μη ανάδειξη προστατευτικού ρόλου της αυξημένης κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών ίσως είναι ενδεικτική του ελαττωμένου χρόνου της θετικής επίδρασης των τροφών αυτών όταν μελετάται ο κίνδυνος εμφάνισης οξείας λευχαιμίας στην παιδική ηλικία, ενώ ίσως η μεγαλύτερη διάρκεια παρακολούθησης να επέφερε διαφορετικά αποτελέσματα. Επίσης δεν κατέστη δυνατή η περαιτέρω ανίχνευση του επιβαρυντικού ρόλου των πρόσθετων λιπαρών στα πλαίσια της μετα ανάλυσης, αφού οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν δεν ανέλυσαν ξεχωριστά την κατανάλωση πρόσθετων λιπαρών στον κίνδυνο εμφάνισης παιδικής λευχαιμίας.

Η προστατευτική συσχέτιση της κατανάλωσης γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων, όπως προέκυψε από τη 2^η εργασία της διατριβής, μπορεί να προστεθεί στο ευρύτερο πλαίσιο των ευεργετικών αποτελεσμάτων που προκαλούνται από την κατανάλωση των γαλακτοκομικών προϊόντων κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας [209]. Οι υποκείμενοι βιοχημικοί μηχανισμοί παραμένουν ασαφείς προς το παρόν, ωστόσο, πολλές πιθανές εξηγήσεις μπορεί να υπάρχουν. Το γάλα είναι μια σημαντική πηγή της βιταμίνης D, η οποία είναι ικανή να αναστέλλει την κλωνογόνο ανάπτυξη τόσο των φυσιολογικών όσο και των κακοήθων λεμφοειδών προγονικών Β-κυττάρων [210]. Η αντίστροφη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων και του κινδύνου ΟΛΛ μπορεί να υποκρύπτει την οριακή τάση που εμφανίζει η αυξημένη πρόσληψη πρωτεϊνών προς μια μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης παιδικής λευχαιμίας. Ωστόσο, θα πρέπει να τονιστεί ότι η πρόσληψη πρωτεϊνών ενσωματώνει ουσιαστικά την κατανάλωση διαφόρων ομάδων τροφίμων, ενώ επίσης πρωτεΐνες υπάρχουν σε μεγάλες ποσότητες και αλλού, ιδίως στα παράγωγα κρέατος, τα οποία όμως δε συνδέθηκαν με την παιδική λευχαιμία, σε αντίθεση με προηγούμενες μελέτες ασθενών-μαρτύρων [145, 146, 164]. Όσον αφορά τις δυνητικά ευνοϊκές επιδράσεις της πρόσληψης πρωτεΐνης, αναφερθήκαμε ήδη στον προστατευτικό ρόλο της γλουταθειόνης [207], ωστόσο, αναφορικά με το ρόλο του γάλακτος, έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι, λόγω της αύξησης του IGF-1 που προκαλεί στο αίμα [211], παράγοντας που έχει συσχετιστεί με αυξημένο

κίνδυνο ΟΜ είτε με απευθείας δράση του [212] είτε μέσω της υπέρμετρης αύξησης του βάρους και του ύψους γέννησης [213, 214], μπορεί να έχει τελικά επιβαρυντικό ρόλο στον κίνδυνο εμφάνισης παιδικής λευχαιμίας. Φαίνεται επομένως ότι χρειάζεται να γίνουν περισσότερες μελέτες για την εξακρίβωση της επίδρασης του γάλακτος στον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου.

Επίσης στη 2^η μελέτη, η κατανάλωση των πρόσθετων λιπαρών συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο λευχαιμίας. Από κλινικής απόψεως, αυτό μπορεί να αντιπροσωπεύει ένα δίλημμα για τον παιδίατρο, αφού τα λιπίδια είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη των ιστών, την καρδιαγγειακή υγεία, την εγκεφαλική ανάπτυξη και λειτουργία [215]. Μελλοντικές μελέτες θα πρέπει επομένως να επικεντρωθούν στον καταμερισμό της συμβολής συγκεκριμένων λιπαρών οξέων στο προφίλ κινδύνου για την παιδική λευχαιμία. Σε κάθε περίπτωση, η κατανάλωση λιπαρών έχει εμπλακεί έντονα θετικά στην παθογένεση του καρκίνου του ανοσοποιητικού συστήματος [216] και άλλους τύπους καρκίνου [217], πιθανόν μεσολαβώντας την επίδρασή τους μέσω τροποποίησης σηματοδοτικών μορίων, όπως οι πρωτεΐνες hedgehog και επηρεάζοντας την ενδογενή σύνθεση στεροειδών [218]. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η δυσκολία στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της δράσης των λιπιδίων ανεξάρτητα από τη συνολική πρόσληψη ενέργειας, και για το λόγο αυτό στην παρούσα μελέτη, έγινε προσαρμογή για τις υπόλοιπες ομάδες τροφίμων.

Η 3^η εργασία αποπειράται να συνοψίσει με μετα αναλυτική μεθοδολογία τα δημοσιευμένα ευρήματα σχετικά με το ρόλο της διατροφής στην παιδική λευχαιμογένεση. Η συγκεκριμένη μετα ανάλυση είναι η πρώτη που αναλύει έναν εκτεταμένο αριθμό φαγητών (όχι ποτών) που καταναλώνονται από τη μητέρα, το ίδιο το παιδί ή από το δίδυμο μητέρας-παιδιού. Στα πλεονεκτήματα της μελέτης αξίζει να αναφερθούν η συστηματική αναζήτηση των δημοσιευμένων δεδομένων με βάση τη μεθοδολογία PRISMA, η ποιοτική αξιολόγηση των μελετών με βάση την κλίμακα Newcastle-Ottawa, αλλά και η δυνατότητα διενέργειας υποαναλύσεων των μελετών του NARECHEM ώστε να υπάρξει όσο το δυνατόν μεγαλύτερη ομοιογένεια.

Εκτός από την ελληνική μετα ανάλυση που πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο της διατριβής, έχουν δημοσιευθεί ακόμη 3 μετα αναλύσεις για το ρόλο μη

αλκοολούχων ροφημάτων, όπως ο καφές και το τσάι [155, 219] και αλκοολούχων ποτών [220] από τη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, χωρίς όμως να περιλαμβάνουν όλες τις μελέτες που εντοπίστηκαν κατά τη συστηματική αναζήτηση που πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο της 3^{ης} εργασίας της διατριβής ούτε για το διάστημα στο οποίο αναφέρονταν. Για το σκοπό αυτό διενεργούνται από τους συνεργάτες της εποπτεύουσας 2 επιπλέον μετα αναλύσεις με επικαιροποιημένη βιβλιογραφία: Η πρώτη μελετά την κατανάλωση αναψυκτικών και λοιπών μη αλκοολούχων ροφημάτων από τη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή από το ίδιο το παιδί και τον κίνδυνο εμφάνισης παιδικής λευχαιμίας. Η δεύτερη μελετά το ρόλο της κατανάλωσης αλκοολούχων ποτών από τη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με την εμφάνιση παιδικής λευχαιμίας στον απόγονο.

Χρειάζεται όμως να γίνει σαφής αναφορά στα εγγενή μειονεκτήματα της μετα ανάλυσης, όπως ο μικρός αριθμός δημοσιευμένων μελετών που περιλήφθηκαν συνολικά στη συστηματική αυτή ανασκόπηση, όσο και στις επιμέρους μετα αναλύσεις, οι περισσότερες από τις οποίες στηρίχθηκαν σε 2 μόνο μελέτες τύπου ασθενών μαρτύρων (τόσο λόγω του μικρού αριθμού των δημοσιευμένων μελετών όσο και λόγω των διαφορετικών στατιστικών μοντέλων ανάλυσης που είχαν χρησιμοποιηθεί στα συγκεκριμένα διατροφικά είδη), γεγονός το οποίο, σε συνδυασμό με την αυξημένη ετερογένεια σε αρκετές από αυτές, να καθιστά τα αποτελέσματα αρκετά επισφαλή. Επίσης, κάποιες από τις επιμέρους μετα αναλύσεις συμπεριέλαβαν τη μελέτη των Ross et al [147] στην οποία μελετήθηκαν μόνο τα περιστατικά βρεφικής λευχαιμίας, περιστατικά που είχαν εξαιρεθεί από την αντίστοιχη 1^η εργασία του NARECHEM. Ακόμα όμως και οι αδυναμίες αυτές της μετα ανάλυσης αποτελούν έναυσμα για τη διενέργεια περισσότερων και μεγαλύτερων μελετών ασθενών – μαρτύρων ώστε να αναδειχθούν ασφαλείς συσχετίσεις διατροφικών παραγόντων με τον κίνδυνο ανάπτυξης παιδικής ΟΛΛ.

Αναφορικά με τις 2 πρώτες εργασίες της διατριβής, στα πλεονεκτήματα συγκαταλέγονται η πανεθνική τους κάλυψη, το ικανοποιητικό μέγεθός τους, δεδομένου ότι πρόκειται για μια σχετικά σπάνια ασθένεια σε μια σχετικά μικρή χώρα, η ομαλή συνεργασία από την πλευρά των μητέρων των παιδιών εντός του

νοσοκομειακού περιβάλλοντος, η χρήση σταθμισμένου (αν και όχι σε εγκυμονούσες ή σε μητέρες που θα ερωτούντο για τη διατροφή του παιδιού τους) διατροφικού ερωτηματολογίου, η υψηλή συγκρισιμότητα μεταξύ των ασθενών και των μαρτύρων στις συνθήκες συνεντεύξης και ο έλεγχος, στις αναλύσεις, για όλες τις διαθέσιμες μεταβλητές που θα μπορούσαν δυνητικά να αποτελούν συγχυτικούς παράγοντες.

Οι δύο αυτές μελέτες βέβαια παρουσιάζουν αρκετές αδυναμίες, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που είναι συνυφασμένες με τις μελέτες τύπου ασθενών-μαρτύρων. Στην Ελλάδα, λίγες γυναίκες στον γενικό πληθυσμό είναι πρόθυμες να συζητήσουν θέματα που αφορούν την υγεία των παιδιών τους με ουσιαστικά άγνωστα σε αυτές πρόσωπα, που δεν επαρκούν τα διαπιστευτήριά τους. Οι νοσοκομειακοί μάρτυρες, ωστόσο, επιλέχθηκαν μεταξύ εκείνων που παρακολουθούνται στα μεγάλα παιδιατρικά νοσοκομεία, τα οποία αντιμετωπίζουν το μεγαλύτερο μέρος της παιδικής νοσηρότητας στην Ελλάδα και στις οποίες βρίσκονταν τα συμμετέχοντα τμήματα Παιδιατρικής Αιματολογίας / Ογκολογίας. Στις επιμέρους αδυναμίες των μελετών επισημαίνουμε την απουσία πληροφοριών σχετικά με το πραγματικό εισόδημα (το ζήτημα θεωρείται πολύ ευαίσθητο), την αδυναμία ελέγχου προσέγγισης της διατροφής των μητέρων των μαρτύρων προς τη διατροφή των εγκύων γυναικών στο γενικό ελληνικό πληθυσμό (δεν υπάρχουν σχετικές μελέτες που έχουν χρησιμοποιήσει το διατροφικό ερωτηματολόγιο που χρησιμοποιείται στην παρούσα έρευνα) και τις σημαντικές δυσκολίες στην εξακρίβωση της πρόσληψης ελαιολάδου, επειδή αυτό το είδος καταναλώνεται σχεδόν καθολικά.

Συμπερασματικά, από τις 2 μελέτες τύπου ασθενών μαρτύρων με πρωτογενή στοιχεία της παρούσας διατριβής, προκύπτουν ενδείξεις ότι τα μικρά παιδιά των γυναικών που κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τείνουν να καταναλώνουν ό,τι επί του παρόντος θεωρείται ότι συμπεριλαμβάνονται σε μια «υγιεινή» διατροφή έχουν χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΟΛΛ. Η επίδραση των διατροφικών συνηθειών των παιδιών φαίνεται να μην έχει τον ίδιο σημαντικό ρόλο όσο η διατροφή της μητέρας. Τα ευρήματα της συστηματικής ανασκόπησης/μετα-ανάλυσης με τις εγγενείς τους αδυναμίες, σηματοδοτούν την ανάγκη διενέργειας περαιτέρω μελετών και στην εις

βάθος, διερεύνηση της ερευνητικής αυτής υπόθεσης. Για παράδειγμα, είναι ενδιαφέρον να διερευνηθεί ο κίνδυνος λευχαιμογένεσης στο παιδί σε σχέση με πηγές πρόσθετων λιπαρών (π.χ., ελαιόλαδο, φυτικά έλαια, μαργαρίνη, βούτυρο). Τα ευρήματα των μελετών αυτών, αν επιβεβαιώσουν τα ευρήματα της παρούσας διατριβής, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τη διαμόρφωση κατευθυντήριων οδηγιών, μεταφέροντας ένα σημαντικό μήνυμα για τη δημόσια υγεία, σχετικά με το ρόλο των διατροφικών συνηθειών της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλλά και του ίδιου του παιδιού στην παθογένεια της παιδικής λευχαιμίας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η επίπτωση της παιδικής λευχαιμίας, συμπεριλαμβανομένης της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας, έχει αυξηθεί σημαντικά, τόσο στις ΗΠΑ όσο και σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες. Ωστόσο, σε αρκετές άλλες χώρες δεν παρουσιάζονται σημαντικές αλλαγές στην επίπτωση εμφάνισης της παιδικής λευχαιμίας, ειδικά κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών. Μέρος της αναφερόμενης αύξησης στην επίπτωση της λευχαιμίας θα μπορούσε ίσως να αποδοθεί στην αλλαγή του τρόπου ζωής ή και σε περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Η αιτιολογία της παιδικής λευχαιμίας, στην οποία εμπλέκονται τόσο η γενετική προδιάθεση, όσο και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες παραμένει μάλλον αδιευκρίνιστη και οι επιβεβαιωμένοι παράγοντες κινδύνου μπορούν να εξηγήσουν μόνο ένα μικρό ποσοστό (10%) της νόσου. Αναφορικά με το ρόλο της διατροφής στην εμφάνιση παιδικής λευχαιμίας, στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχει περιορισμένος αριθμός μελετών που διερευνούν την εν λόγω συσχέτιση, ενώ δεν υπήρχαν ανάλογες εργασίες που να αφορούν τον ελληνικό παιδικό πληθυσμό.

Στη διατριβή αυτή χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα του NARECHEM με στόχο να διερευνηθεί η ενδεχόμενη σχέση των προσλαμβανόμενων τροφίμων (μακροστοιχεία και μικροστοιχεία της διατροφής), της ολικής πρόσληψης ενέργειας και της Μεσογειακής δίαιτας με τον κίνδυνο ανάπτυξης παιδικής λευχαιμίας. Πιο συγκεκριμένα, με τη χρήση σταθμισμένων διατροφικών ερωτηματολογίων, στην πρώτη μελέτη της διατριβής διερευνάται ο ρόλος των διατροφικών συνηθειών της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη με τον κίνδυνο ανάπτυξης παιδικής λευχαιμίας στην πρώτη παιδική ηλικία (1-4 έτη), ενώ στη δεύτερη μελέτη διερευνάται ο ρόλος των διατροφικών συνηθειών του ίδιου το παιδιού με τη λευχαιμογένεση στις ηλικίες 5-14 ετών. Επιπρόσθετα, διενεργήθηκε από τη συνεργαζόμενη ερευνητική ομάδα του Εργαστηρίου συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μετα ανάλυση των αποτελεσμάτων των επιμέρους μελετών, συμπεριλαμβανομένων και αδημοσίευτων του NARECHEM, προκειμένου με μεγαλύτερη στατιστική ισχύ να προκύψουν περισσότερο αξιόπιστα συμπεράσματα σχετικά με το ρόλο της διατροφής της μητέρας στη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή της διατροφής του παιδιού στον κίνδυνο ανάπτυξης παιδικής οξείας λευχαιμίας.

Αναφορικά με τις διατροφικές συνήθειες της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η ανάλυση έδειξε αντίστροφη συσχέτιση για τα φρούτα, τα λαχανικά, τα ψάρια και τα λοιπά θαλασσινά και επιβαρυντική για τα ζαχαροσκευάσματα και σιρόπια και για το κρέας και τα παράγωγά του αναφορικά με τον κίνδυνο εμφάνισης ΟΛΛ στην πρώτη παιδική ηλικία.

Επίσης, αναφορικά με τις διατροφικές συνήθειες του παιδιού, η μεγαλύτερη κατανάλωση πρόσθετων λιπαρών συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο παιδικής λευχαιμίας, ενώ η κατανάλωση γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων με μειωμένο κίνδυνο. Από την ανάλυση των μακροστοιχείων της διατροφής, παρατηρήθηκε οριακή συσχέτιση της υψηλής πρόσληψης πρωτεϊνών με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης παιδικής λευχαιμίας.

Αναφορικά με τα αποτελέσματα της μετα ανάλυσης, φαίνεται ότι επιβεβαιώνεται ο προστατευτικός ρόλος της αυξημένης κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών από τη μητέρα κατά την εγκυμοσύνη, ενώ η αυξημένη πρόσληψη χοχιντογκ / κονσερβοποιημένων αλλαντικών από τα παιδιά, φάνηκε να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο παιδικής λευχαιμίας. Τα αποτελέσματα αυτά είναι ωστόσο αρκετά επισφαλής, δεδομένου του μικρού αριθμού των σχετικών διενεργηθέντων ερευνών και των διαφορετικών στατιστικών μοντέλων που έχουν χρησιμοποιηθεί, γεγονός που επιτάσσει τη διεξαγωγή περαιτέρω μελετών σε διεθνές επίπεδο.

Εάν επιβεβαιωθούν, τα ευρήματά μας θα δείχνουν ότι η συχνότητα εμφάνισης παιδικής ΟΛ μπορεί να μειωθεί με την τήρηση κυρίως από τη μητέρα κατά την εγκυμοσύνη και λιγότερο από το παιδί των γενικά αποδεκτών αρχών που αφορούν την υγιεινή διατροφή σε όλη τη ζωή τους.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ (SUMMARY IN ENGLISH)

Association among diet and risk of childhood leukemia

By Evangelos Ntouvelis

The incidence of childhood leukemia, including acute lymphoblastic leukemia, has been demonstrated by numerous studies that has been increased significantly, both in the U.S. and in many European countries. However, in several other countries there are no significant changes in the incidence of childhood leukemia, especially during the last decades. A part of the reported increase in the incidence of leukemia could perhaps be attributed to changes in diagnostic techniques and methods of recording cancer cases, but also to a change in lifestyle or environmental factors.

The etiology of childhood leukemia, which involves both genetic predisposition and environmental factors, remains rather unclear and the confirmed risk factors, such as genetic syndromes, ionizing radiation, chemotherapy for other cancers, can explain only a small percentage (10%) of the disease. Regarding the role of diet in the emergence of childhood leukemia, in the international literature there is a limited number of studies investigating this relationship, while there were no similar studies performed to the Greek pediatric population.

In this study, data from NARECHEM were used in order to investigate the possible relationship of dietary intake (macronutrients and micronutrients), total energy intake and Mediterranean diet with the risk of developing childhood leukemia. More specifically, using validated dietary questionnaires, the first study of this thesis investigated the role of maternal dietary habits during pregnancy and the risk of developing childhood leukemia in early childhood (1-4 years), while the second study investigated the role of childhood dietary habits in leukemogenesis at ages 5-14 years. Additionally, the cooperative research group also conducted a systematic review and meta-analysis of the results of each eligible study, including unpublished NARECHEM studies, in order to obtain more reliable conclusions with

more statistical power regarding the role of maternal nutrition during pregnancy or child's diet on the risk of childhood acute leukemia.

With respect to maternal dietary habits during pregnancy, the analysis showed an inverse association for fruits, vegetables, fish and other seafood and aggravating for sugar and syrups and meat and meat products regarding the of ALL in early childhood.

Additionally, with respect to childhood dietary habits, high intake of added fat was associated with increased risk of childhood leukemia, while the consumption of milk and dairy products with a reduced risk. From the analysis of macronutrients, there is a limited correlation of high protein intake with a reduced risk of childhood leukemia.

Furthermore, the results of meta-analysis seem to confirm the protective role of increased fruit and vegetable consumption by the mother during pregnancy, while increased intake hot dogs / lunch meat by children was associated with an increased risk of childhood leukemia. Nevertheless, these results are quite precarious, due to small number of relevant investigations performed and also to different statistical models used; so, further international studies are required.

If confirmed, our findings show that the incidence of childhood ALL could be reduced by if mothers (mainly) and children (secondarily) generally accepted basic principles regarding healthy diet throughout life.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bain B, Catovsky D: **Current concerns in haematology. 2: Classification of acute leukaemia.** *Journal of clinical pathology* 1990, **43**(11):882-887.
2. Martinez-Climent JA: **Molecular cytogenetics of childhood hematological malignancies.** *Leukemia* 1997, **11**(12):1999-2021.
3. Pui CH: **Childhood leukemias.** *The New England journal of medicine* 1995, **332**(24):1618-1630.
4. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C: **Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group.** *British journal of haematology* 1976, **33**(4):451-458.
5. Colby-Graham MF, Chordas C: **The childhood leukemias.** *Journal of pediatric nursing* 2003, **18**(2):87-95.
6. Pui CH: **Acute lymphoblastic leukemia in children.** *Current opinion in oncology* 2000, **12**(1):3-12.
7. van Dongen JJ: **Proposals for immunological classification of acute leukemias.** *Leukemia* 1995, **9**(12):2149-2150.
8. Lilleyman JS, Hann IM, Stevens RF, Richards SM, Eden OB, Chessells JM, Bailey CC: **Cytomorphology of childhood lymphoblastic leukaemia: a prospective study of 2000 patients. United Kingdom Medical Research Council's Working Party on Childhood Leukaemia.** *British journal of haematology* 1992, **81**(1):52-57.
9. Miller DR, Leikin S, Albo V, Sather H, Hammond D: **Prognostic importance of morphology (FAB classification) in childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL).** *British journal of haematology* 1981, **48**(2):199-206.
10. Elghetany MT, MacCallum JM, Davey FR: **The use of cytochemical procedures in the diagnosis and management of acute and chronic myeloid leukemia.** *Clinics in laboratory medicine* 1990, **10**(4):707-720.
11. Greaves MF, Janossy G, Peto J, Kay H: **Immunologically defined subclasses of acute lymphoblastic leukaemia in children: their relationship to presentation features and prognosis.** *British journal of haematology* 1981, **48**(2):179-197.
12. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, van't Veer MB: **Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL).** *Leukemia* 1995, **9**(10):1783-1786.
13. Brown G, Capellaro D, Greaves M: **Leukemia-associated antigens in man.** *Journal of the National Cancer Institute* 1975, **55**(6):1281-1289.
14. Cortes JE, Kantarjian HM: **Acute lymphoblastic leukemia. A comprehensive review with emphasis on biology and therapy.** *Cancer* 1995, **76**(12):2393-2417.
15. Foa R, Baldini L, Cattoretti G, Foa P, Gobbi M, Lauria F, Madon E, Masera G, Miniero R, Paolucci P *et al*: **Multimarker phenotypic characterization of adult and childhood acute lymphoblastic leukaemia: an Italian multicentre study.** *British journal of haematology* 1985, **61**(2):251-259.

16. Nadler LM, Korsmeyer SJ, Anderson KC, Boyd AW, Slaughenhaupt B, Park E, Jensen J, Coral F, Mayer RJ, Sallan SE *et al*: **B cell origin of non-T cell acute lymphoblastic leukemia. A model for discrete stages of neoplastic and normal pre-B cell differentiation.** *The Journal of clinical investigation* 1984, **74**(2):332-340.
17. Reinherz EL, Schlossman SF: **Derivation of human T-cell leukemias.** *Cancer research* 1981, **41**(11 Pt 2):4767-4770.
18. Roper M, Crist WM, Metzgar R, Ragab AH, Smith S, Starling K, Pullen J, Leventhal B, Bartolucci AA, Cooper MD: **Monoclonal antibody characterization of surface antigens in childhood T-cell lymphoid malignancies.** *Blood* 1983, **61**(5):830-837.
19. Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, Behm FG, Raimondi SC, Pei D, Cheng C, Su X, Rubnitz JE, Basso G *et al*: **Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia.** *The lancet oncology* 2009, **10**(2):147-156.
20. Inukai T, Kiyokawa N, Campana D, Coustan-Smith E, Kikuchi A, Kobayashi M, Takahashi H, Koh K, Manabe A, Kumagai M *et al*: **Clinical significance of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results of the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15.** *British journal of haematology* 2012, **156**(3):358-365.
21. Hurwitz CA, Mirro J, Jr.: **Mixed-lineage leukemia and asynchronous antigen expression.** *Hematology/oncology clinics of North America* 1990, **4**(4):767-794.
22. Lee EJ, Schiffer CA: **Leukemias of indeterminant lineage.** *Clinics in laboratory medicine* 1990, **10**(4):737-754.
23. Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, Harbott J, Ludwig WD, Henze G, Gadner H, Odenwald E, Riehm H: **Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. Berlin-Frankfurt-Munster.** *Leukemia* 2000, **14**(12):2205-2222.
24. **Borowitz MJ, Chan JKC: Precursor lymphoid neoplasms In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al (eds) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon; 2008: 168–178.**
25. Rogalsky RJ, Black GB, Reed MH: **Orthopaedic manifestations of leukemia in children.** *The Journal of bone and joint surgery American volume* 1986, **68**(4):494-501.
26. Sinigaglia R, Gigante C, Bisinella G, Varotto S, Zanesco L, Turra S: **Musculoskeletal manifestations in pediatric acute leukemia.** *Journal of pediatric orthopedics* 2008, **28**(1):20-28.
27. Korholz D, Bruder M, Engelbrecht V, Ruther W, Gobel U: **Aseptic osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia.** *Pediatric hematology and oncology* 1998, **15**(4):307-315.
28. Bleyer WA: **Central nervous system leukemia.** *Pediatric clinics of North America* 1988, **35**(4):789-814.
29. Ingram LC, Fairclough DL, Furman WL, Sandlund JT, Kun LE, Rivera GK, Pui CH: **Cranial nerve palsy in childhood acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma.** *Cancer* 1991, **67**(9):2262-2268.
30. Simone JV, Verzosa MS, Rudy JA: **Initial features and prognosis in 363 children with acute lymphocytic leukemia.** *Cancer* 1975, **36**(6):2099-2108.
31. **Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG: Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology. Edited by Pizzo PA, Poplack DG, 4th edn. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2001: 489.**
32. Corrigan JJ, Feig SA, American Academy of P: **Guidelines for pediatric cancer centers.** *Pediatrics* 2004, **113**(6):1833-1835.
33. Pui CH, Evans WE: **Treatment of acute lymphoblastic leukemia.** *The New England journal of medicine* 2006, **354**(2):166-178.

34. Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P, Gelber R, Heerema N, Korn EL, Link M *et al*: **Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1996, **14**(1):18-24.
35. Hilden JM, Dinndorf PA, Meerbaum SO, Sather H, Villaluna D, Heerema NA, McGlennen R, Smith FO, Woods WG, Salzer WL *et al*: **Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group.** *Blood* 2006, **108**(2):441-451.
36. Nagayama J, Tomizawa D, Koh K, Nagatoshi Y, Hotta N, Kishimoto T, Takahashi Y, Kuno T, Sugita K, Sato T *et al*: **Infants with acute lymphoblastic leukemia and a germline MLL gene are highly curable with use of chemotherapy alone: results from the Japan Infant Leukemia Study Group.** *Blood* 2006, **107**(12):4663-4665.
37. Uckun FM, Gaynon P, Sather H, Arthur D, Trigg M, Tubergen D, Nachman J, Steinherz P, Sensel MG, Reaman GR: **Clinical features and treatment outcome of children with biphenotypic CD2+ CD19+ acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study.** *Blood* 1997, **89**(7):2488-2493.
38. Pui CH, Crist WM, Look AT: **Biology and clinical significance of cytogenetic abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia.** *Blood* 1990, **76**(8):1449-1463.
39. Heerema NA, Sather HN, Sensel MG, Zhang T, Hutchinson RJ, Nachman JB, Lange BJ, Steinherz PG, Bostrom BC, Reaman GH *et al*: **Prognostic impact of trisomies of chromosomes 10, 17, and 5 among children with acute lymphoblastic leukemia and high hyperdiploidy (> 50 chromosomes).** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2000, **18**(9):1876-1887.
40. Harrison CJ, Moorman AV, Broadfield ZJ, Cheung KL, Harris RL, Reza Jalali G, Robinson HM, Barber KE, Richards SM, Mitchell CD *et al*: **Three distinct subgroups of hypodiploidy in acute lymphoblastic leukaemia.** *British journal of haematology* 2004, **125**(5):552-559.
41. Arico M, Valsecchi MG, Camitta B, Schrappe M, Chessells J, Baruchel A, Gaynon P, Silverman L, Janka-Schaub G, Kamps W *et al*: **Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia.** *The New England journal of medicine* 2000, **342**(14):998-1006.
42. Silverman LB, Gelber RD, Young ML, Dalton VK, Barr RD, Sallan SE: **Induction failure in acute lymphoblastic leukemia of childhood.** *Cancer* 1999, **85**(6):1395-1404.
43. Rowe JM, Lichtman MA: **Hyperleukocytosis and leukostasis: common features of childhood chronic myelogenous leukemia.** *Blood* 1984, **63**(5):1230-1234.
44. Hasle H: **Myelodysplastic and myeloproliferative disorders in children.** *Current opinion in pediatrics* 2007, **19**(1):1-8.
45. Emanuel PD: **Juvenile myelomonocytic leukemia.** *Current hematology reports* 2004, **3**(3):203-209.
46. Doll R, Peto R: **The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today.** *Journal of the National Cancer Institute* 1981, **66**(6):1191-1308.
47. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ: **Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults.** *The New England journal of medicine* 2003, **348**(17):1625-1638.
48. Martinez ME, Giovannucci E, Spiegelman D, Hunter DJ, Willett WC, Colditz GA: **Leisure-time physical activity, body size, and colon cancer in women. Nurses' Health Study Research Group.** *Journal of the National Cancer Institute* 1997, **89**(13):948-955.

49. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC: **Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men.** *Annals of internal medicine* 1995, **122**(5):327-334.
50. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE: **Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer.** *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2006, **296**(2):193-201.
51. Michels KB, Ekblom A: **Caloric restriction and incidence of breast cancer.** *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2004, **291**(10):1226-1230.
52. Tretli S, Gaard M: **Lifestyle changes during adolescence and risk of breast cancer: an ecologic study of the effect of World War II in Norway.** *Cancer causes & control : CCC* 1996, **7**(5):507-512.
53. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf>
54. Glade MJ: **Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective.** **American Institute for Cancer Research/World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, 1997.** *Nutrition* 1999, **15**(6):523-526.
55. Giovannucci E: **Epidemiologic studies of folate and colorectal neoplasia: a review.** *The Journal of nutrition* 2002, **132**(8 Suppl):2350S-2355S.
56. Zhang S, Hunter DJ, Hankinson SE, Giovannucci EL, Rosner BA, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC: **A prospective study of folate intake and the risk of breast cancer.** *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1999, **281**(17):1632-1637.
57. **Diet, nutrition and Cancer. Assembly of Life Sciences, National Research Council. NATIONAL ACADEMY PRESS. Washington D.C. 1982.**
58. **Tannenbaum A. The genesis and growth of tumors. Cancer Res 1942;2:468.**
59. Armstrong B, Doll R: **Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices.** *International journal of cancer Journal international du cancer* 1975, **15**(4):617-631.
60. Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Beeson L, van den Brandt PA, Folsom AR, Fraser GE, Goldbohm RA, Graham S, Howe GR *et al*: **Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer--a pooled analysis.** *The New England journal of medicine* 1996, **334**(6):356-361.
61. Howe GR, Hirohata T, Hislop TG, Iscovich JM, Yuan JM, Katsouyanni K, Lubin F, Marubini E, Modan B, Rohan T *et al*: **Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies.** *Journal of the National Cancer Institute* 1990, **82**(7):561-569.
62. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Adami HO, Beeson WL, van den Brandt PA, Folsom AR, Fraser GE, Freudenheim JL, Goldbohm RA, Graham S *et al*: **Types of dietary fat and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies.** *International journal of cancer Journal international du cancer* 2001, **92**(5):767-774.
63. Wu AH, Pike MC, Stram DO: **Meta-analysis: dietary fat intake, serum estrogen levels, and the risk of breast cancer.** *Journal of the National Cancer Institute* 1999, **91**(6):529-534.
64. Rose DP, Connolly JM, Chlebowski RT, Buzzard IM, Wynder EL: **The effects of a low-fat dietary intervention and tamoxifen adjuvant therapy on the serum estrogen and sex hormone-binding globulin concentrations of postmenopausal breast cancer patients.** *Breast cancer research and treatment* 1993, **27**(3):253-262.
65. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, Patterson R, Kuller LH, Ockene JK, Margolis KL, Limacher MC, Manson JE, Parker LM *et al*: **Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial.** *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2006, **295**(6):629-642.

66. Michels KB: **The women's health initiative--curse or blessing?** *International journal of epidemiology* 2006, **35**(4):814-816.
67. Garcia-Segovia P, Sanchez-Villegas A, Doreste J, Santana F, Serra-Majem L: **Olive oil consumption and risk of breast cancer in the Canary Islands: a population-based case-control study.** *Public health nutrition* 2006, **9**(1A):163-167.
68. Martin-Moreno JM, Willett WC, Gorgojo L, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F, Fernandez-Rodriguez JC, Maisonneuve P, Boyle P: **Dietary fat, olive oil intake and breast cancer risk.** *International journal of cancer Journal internationale du cancer* 1994, **58**(6):774-780.
69. Trichopoulou A, Katsouyanni K, Stuver S, Tzala L, Gnardellis C, Rimm E, Trichopoulos D: **Consumption of olive oil and specific food groups in relation to breast cancer risk in Greece.** *Journal of the National Cancer Institute* 1995, **87**(2):110-116.
70. la Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Decarli A, Giacosa A, Lipworth L: **Olive oil, other dietary fats, and the risk of breast cancer (Italy).** *Cancer causes & control : CCC* 1995, **6**(6):545-550.
71. Buckland G, Travier N, Agudo A, Fonseca-Nunes A, Navarro C, Lagiou P, Demetriou C, Amiano P, Dorronsoro M, Chirlaque MD *et al*: **Olive oil intake and breast cancer risk in the Mediterranean countries of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study.** *International journal of cancer Journal internationale du cancer* 2012, **131**(10):2465-2469.
72. Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, Chen WY, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC: **Premenopausal fat intake and risk of breast cancer.** *Journal of the National Cancer Institute* 2003, **95**(14):1079-1085.
73. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE: **Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women.** *The New England journal of medicine* 1990, **323**(24):1664-1672.
74. Goldbohm RA, van den Brandt PA, van 't Veer P, Brants HA, Dorant E, Sturmans F, Hermus RJ: **A prospective cohort study on the relation between meat consumption and the risk of colon cancer.** *Cancer research* 1994, **54**(3):718-723.
75. Bostick RM, Potter JD, Kushi LH, Sellers TA, Steinmetz KA, McKenzie DR, Gapstur SM, Folsom AR: **Sugar, meat, and fat intake, and non-dietary risk factors for colon cancer incidence in Iowa women (United States).** *Cancer causes & control : CCC* 1994, **5**(1):38-52.
76. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Willett WC: **Intake of fat, meat, and fiber in relation to risk of colon cancer in men.** *Cancer research* 1994, **54**(9):2390-2397.
77. Thun MJ, Calle EE, Namboodiri MM, Flanders WD, Coates RJ, Byers T, Boffetta P, Garfinkel L, Heath CW, Jr.: **Risk factors for fatal colon cancer in a large prospective study.** *Journal of the National Cancer Institute* 1992, **84**(19):1491-1500.
78. Norat T, Lukanova A, Ferrari P, Riboli E: **Meat consumption and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies.** *International journal of cancer Journal internationale du cancer* 2002, **98**(2):241-256.
79. Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, John EM, Gallagher RP, Howe GR, Burch JD, Hankin J, Dreon DM, West DW *et al*: **Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada.** *Journal of the National Cancer Institute* 1995, **87**(9):652-661.
80. Severson RK, Nomura AM, Grove JS, Stemmermann GN: **A prospective study of demographics, diet, and prostate cancer among men of Japanese ancestry in Hawaii.** *Cancer research* 1989, **49**(7):1857-1860.
81. Mills PK, Beeson WL, Phillips RL, Fraser GE: **Cohort study of diet, lifestyle, and prostate cancer in Adventist men.** *Cancer* 1989, **64**(3):598-604.

82. Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Ascherio A, Chute CC, Willett WC: **A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer.** *Journal of the National Cancer Institute* 1993, **85**(19):1571-1579.
83. Le Marchand L, Kolonel LN, Wilkens LR, Myers BC, Hirohata T: **Animal fat consumption and prostate cancer: a prospective study in Hawaii.** *Epidemiology* 1994, **5**(3):276-282.
84. Schuurman AG, van den Brandt PA, Dorant E, Brants HA, Goldbohm RA: **Association of energy and fat intake with prostate carcinoma risk: results from The Netherlands Cohort Study.** *Cancer* 1999, **86**(6):1019-1027.
85. Zheng W, Kushi LH, Potter JD, Sellers TA, Doyle TJ, Bostick RM, Folsom AR: **Dietary intake of energy and animal foods and endometrial cancer incidence. The Iowa women's health study.** *American journal of epidemiology* 1995, **142**(4):388-394.
86. Jain MG, Rohan TE, Howe GR, Miller AB: **A cohort study of nutritional factors and endometrial cancer.** *European journal of epidemiology* 2000, **16**(10):899-905.
87. Smith-Warner SA, Ritz J, Hunter DJ, Albanes D, Beeson WL, van den Brandt PA, Colditz G, Folsom AR, Fraser GE, Freudenheim JL *et al*: **Dietary fat and risk of lung cancer in a pooled analysis of prospective studies.** *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2002, **11**(10 Pt 1):987-992.
88. Michels KB, Edward G, Joshipura KJ, Rosner BA, Stampfer MJ, Fuchs CS, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC: **Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers.** *Journal of the National Cancer Institute* 2000, **92**(21):1740-1752.
89. Riboli E, Norat T: **Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk.** *The American journal of clinical nutrition* 2003, **78**(3 Suppl):559S-569S.
90. Bertuccio P, Rosato V, Andreano A, Ferraroni M, Decarli A, Edefonti V, La Vecchia C: **Dietary patterns and gastric cancer risk: a systematic review and meta-analysis.** *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2013, **24**(6):1450-1458.
91. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson WL, van den Brandt PA, Folsom AR, Fraser GE, Freudenheim JL, Goldbohm RA *et al*: **Intake of fruits and vegetables and risk of breast cancer: a pooled analysis of cohort studies.** *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2001, **285**(6):769-776.
92. Fung TT, Hu FB, McCullough ML, Newby PK, Willett WC, Holmes MD: **Diet quality is associated with the risk of estrogen receptor-negative breast cancer in postmenopausal women.** *The Journal of nutrition* 2006, **136**(2):466-472.
93. Baglietto L, Krishnan K, Severi G, Hodge A, Brinkman M, English DR, McLean C, Hopper JL, Giles GG: **Dietary patterns and risk of breast cancer.** *British journal of cancer* 2011, **104**(3):524-531.
94. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Albanes D, Beeson WL, van den Brandt PA, Feskanich D, Folsom AR, Fraser GE, Freudenheim JL *et al*: **Fruits, vegetables and lung cancer: a pooled analysis of cohort studies.** *International journal of cancer Journal international du cancer* 2003, **107**(6):1001-1011.
95. Trowell H, Southgate DA, Wolever TM, Leeds AR, Gassull MA, Jenkins DJ: **Letter: Dietary fibre redefined.** *Lancet* 1976, **1**(7966):967.
96. Burkitt DP: **Epidemiology of cancer of the colon and rectum.** *Cancer* 1971, **28**(1):3-13.
97. Howe GR, Benito E, Castelleto R, Cornee J, Esteve J, Gallagher RP, Iscovich JM, Deng-ao J, Kaaks R, Kune GA *et al*: **Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of**

- the colon and rectum: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies.** *Journal of the National Cancer Institute* 1992, **84**(24):1887-1896.
98. Trock B, Lanza E, Greenwald P: **Dietary fiber, vegetables, and colon cancer: critical review and meta-analyses of the epidemiologic evidence.** *Journal of the National Cancer Institute* 1990, **82**(8):650-661.
 99. Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D, Bergkvist L, Berrino F, van den Brandt PA, Buring JE, Colditz GA, Freudenheim JL, Fuchs CS *et al*: **Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies.** *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2005, **294**(22):2849-2857.
 100. Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T, Clavel-Chapelon F, Kesse E, Nieters A, Boeing H *et al*: **Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study.** *Lancet* 2003, **361**(9368):1496-1501.
 101. Michels KB, Fuchs CS, Giovannucci E, Colditz GA, Hunter DJ, Stampfer MJ, Willett WC: **Fiber intake and incidence of colorectal cancer among 76,947 women and 47,279 men.** *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2005, **14**(4):842-849.
 102. Peters U, Sinha R, Chatterjee N, Subar AF, Ziegler RG, Kulldorff M, Bresalier R, Weissfeld JL, Flood A, Schatzkin A *et al*: **Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme.** *Lancet* 2003, **361**(9368):1491-1495.
 103. Bonithon-Kopp C, Kronborg O, Giacosa A, Rath U, Faivre J: **Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomised intervention trial. European Cancer Prevention Organisation Study Group.** *Lancet* 2000, **356**(9238):1300-1306.
 104. Holmes MD, Liu S, Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, Willett WC: **Dietary carbohydrates, fiber, and breast cancer risk.** *American journal of epidemiology* 2004, **159**(8):732-739.
 105. Graham S, Zielezny M, Marshall J, Priore R, Freudenheim J, Brasure J, Haughey B, Nasca P, Zdeb M: **Diet in the epidemiology of postmenopausal breast cancer in the New York State Cohort.** *American journal of epidemiology* 1992, **136**(11):1327-1337.
 106. Verhoeven DT, Assen N, Goldbohm RA, Dorant E, van 't Veer P, Sturmans F, Hermus RJ, van den Brandt PA: **Vitamins C and E, retinol, beta-carotene and dietary fibre in relation to breast cancer risk: a prospective cohort study.** *British journal of cancer* 1997, **75**(1):149-155.
 107. Horn-Ross PL, Hoggatt KJ, West DW, Krone MR, Stewart SL, Anton H, Bernstein CL, Deapen D, Peel D, Pinder R *et al*: **Recent diet and breast cancer risk: the California Teachers Study (USA).** *Cancer causes & control : CCC* 2002, **13**(5):407-415.
 108. Cade JE, Burley VJ, Greenwood DC, Group UKWsCSS: **Dietary fibre and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study.** *International journal of epidemiology* 2007, **36**(2):431-438.
 109. Park Y, Brinton LA, Subar AF, Hollenbeck A, Schatzkin A: **Dietary fiber intake and risk of breast cancer in postmenopausal women: the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study.** *The American journal of clinical nutrition* 2009, **90**(3):664-671.
 110. Dong JY, He K, Wang P, Qin LQ: **Dietary fiber intake and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies.** *The American journal of clinical nutrition* 2011, **94**(3):900-905.
 111. Aune D, Chan DS, Greenwood DC, Vieira AR, Rosenblatt DA, Vieira R, Norat T: **Dietary fiber and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of**

- prospective studies.** *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2012, **23**(6):1394-1402.
112. Botterweck AA, van den Brandt PA, Goldbohm RA: **Vitamins, carotenoids, dietary fiber, and the risk of gastric carcinoma: results from a prospective study after 6.3 years of follow-up.** *Cancer* 2000, **88**(4):737-748.
 113. Zhang Z, Xu G, Ma M, Yang J, Liu X: **Dietary Fiber Intake Reduces Risk for Gastric Cancer: A Meta-analysis.** *Gastroenterology* 2013.
 114. Missmer SA, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson WL, van den Brandt PA, Fraser GE, Freudenheim JL, Goldbohm RA *et al*: **Meat and dairy food consumption and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies.** *International journal of epidemiology* 2002, **31**(1):78-85.
 115. Cho E, Chen WY, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Hankinson SE, Willett WC: **Red meat intake and risk of breast cancer among premenopausal women.** *Archives of internal medicine* 2006, **166**(20):2253-2259.
 116. Martinez ME, Giovannucci EL, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Speizer FE, Wing A, Willett WC: **Calcium, vitamin D, and the occurrence of colorectal cancer among women.** *Journal of the National Cancer Institute* 1996, **88**(19):1375-1382.
 117. Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Beeson WL, van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR, Fraser GE, Freudenheim JL, Giovannucci E *et al*: **Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies.** *Journal of the National Cancer Institute* 2004, **96**(13):1015-1022.
 118. Baron JA, Beach M, Mandel JS, van Stolk RU, Haile RW, Sandler RS, Rothstein R, Summers RW, Snover DC, Beck GJ *et al*: **Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. Calcium Polyp Prevention Study Group.** *The New England journal of medicine* 1999, **340**(2):101-107.
 119. Snowdon DA, Phillips RL, Choi W: **Diet, obesity, and risk of fatal prostate cancer.** *American journal of epidemiology* 1984, **120**(2):244-250.
 120. Giovannucci E, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC: **A prospective study of calcium intake and incident and fatal prostate cancer.** *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2006, **15**(2):203-210.
 121. Genkinger JM, Hunter DJ, Spiegelman D, Anderson KE, Arslan A, Beeson WL, Buring JE, Fraser GE, Freudenheim JL, Goldbohm RA *et al*: **Dairy products and ovarian cancer: a pooled analysis of 12 cohort studies.** *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2006, **15**(2):364-372.
 122. Garland CF, Garland FC: **Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer?** *International journal of epidemiology* 1980, **9**(3):227-231.
 123. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, Kirkner GJ, Hankinson SE, Hollis BW, Giovannucci EL: **Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women.** *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2004, **13**(9):1502-1508.
 124. Park SY, Murphy SP, Wilkens LR, Nomura AM, Henderson BE, Kolonel LN: **Calcium and vitamin D intake and risk of colorectal cancer: the Multiethnic Cohort Study.** *American journal of epidemiology* 2007, **165**(7):784-793.
 125. Bertone-Johnson ER, Chen WY, Holick MF, Hollis BW, Colditz GA, Willett WC, Hankinson SE: **Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D and risk of breast cancer.** *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2005, **14**(8):1991-1997.

126. McCullough ML, Rodriguez C, Diver WR, Feigelson HS, Stevens VL, Thun MJ, Calle EE: **Dairy, calcium, and vitamin D intake and postmenopausal breast cancer risk in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort.** *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2005, **14**(12):2898-2904.
127. Platz EA, Leitzmann MF, Hollis BW, Willett WC, Giovannucci E: **Plasma 1,25-dihydroxy- and 25-hydroxyvitamin D and subsequent risk of prostate cancer.** *Cancer causes & control : CCC* 2004, **15**(3):255-265.
128. Skinner HG, Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS: **Vitamin D intake and the risk for pancreatic cancer in two cohort studies.** *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2006, **15**(9):1688-1695.
129. Giovannucci E: **Commentary: vitamin D and colorectal cancer--twenty-five years later.** *International journal of epidemiology* 2006, **35**(2):222-224.
130. Kim DH, Smith-Warner SA, Hunter DJ, et al. E. **Pooled analysis of prospective cohort studies on folate and colorectal cancer. Pooling Project of Diet and Cancer Investigators.** *Am J Epidemiol* 2001;**153**(Suppl):S118.
131. Trock BJ, Hilakivi-Clarke L, Clarke R: **Meta-analysis of soy intake and breast cancer risk.** *Journal of the National Cancer Institute* 2006, **98**(7):459-471.
132. Wu AH, Wan P, Hankin J, Tseng CC, Yu MC, Pike MC: **Adolescent and adult soy intake and risk of breast cancer in Asian-Americans.** *Carcinogenesis* 2002, **23**(9):1491-1496.
133. Albanes D, Heinonen OP, Taylor PR, Virtamo J, Edwards BK, Rautalahti M, Hartman AM, Palmgren J, Freedman LS, Haapakoski J et al: **Alpha-Tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: effects of base-line characteristics and study compliance.** *Journal of the National Cancer Institute* 1996, **88**(21):1560-1570.
134. Virtamo J, Pietinen P, Huttunen JK, Korhonen P, Malila N, Virtanen MJ, Albanes D, Taylor PR, Albert P, Group AS: **Incidence of cancer and mortality following alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation: a postintervention follow-up.** *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2003, **290**(4):476-485.
135. Mannisto S, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Albanes D, Anderson K, van den Brandt PA, Cerhan JR, Colditz G, Feskanich D, Freudenheim JL et al: **Dietary carotenoids and risk of lung cancer in a pooled analysis of seven cohort studies.** *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2004, **13**(1):40-48.
136. Giovannucci E: **Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature.** *Journal of the National Cancer Institute* 1999, **91**(4):317-331.
137. Fung T, Hu FB, Fuchs C, Giovannucci E, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC: **Major dietary patterns and the risk of colorectal cancer in women.** *Archives of internal medicine* 2003, **163**(3):309-314.
138. De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Boffetta P, Ronco AL, Aune D, Acosta G, Mendilaharsu M, Brennan P, Ferro G: **Dietary patterns and risk of cancer: a factor analysis in Uruguay.** *International journal of cancer Journal international du cancer* 2009, **124**(6):1391-1397.

139. Fung TT, Hu FB, Holmes MD, Rosner BA, Hunter DJ, Colditz GA, Willett WC: **Dietary patterns and the risk of postmenopausal breast cancer**. *International journal of cancer Journal internationale du cancer* 2005, **116**(1):116-121.
140. Milne E, Greenop KR, Metayer C, Schuz J, Petridou E, Pombo-de-Oliveira MS, Infante-Rivard C, Roman E, Dockerty JD, Spector LG *et al*: **Fetal growth and childhood acute lymphoblastic leukemia: Findings from the Childhood Leukemia International Consortium (CLIC)**. *International journal of cancer Journal internationale du cancer* 2013.
141. Michels KB, Xue F: **Role of birthweight in the etiology of breast cancer**. *International journal of cancer Journal internationale du cancer* 2006, **119**(9):2007-2025.
142. Maruti SS, Feskanich D, Colditz GA, Frazier AL, Sampson LA, Michels KB, Hunter DJ, Spiegelman D, Willett WC: **Adult recall of adolescent diet: reproducibility and comparison with maternal reporting**. *Am J Epidemiol* 2005, **161**(1):89-97.
143. Michels KB, Rosner BA, Chumlea WC, Colditz GA, Willett WC: **Preschool diet and adult risk of breast cancer**. *International journal of cancer Journal internationale du cancer* 2006, **118**(3):749-754.
144. Hjartaker A, Laake P, Lund E: **Childhood and adult milk consumption and risk of premenopausal breast cancer in a cohort of 48,844 women - the Norwegian women and cancer study**. *International journal of cancer Journal internationale du cancer* 2001, **93**(6):888-893.
145. Peters JM, Preston-Martin S, London SJ, Bowman JD, Buckley JD, Thomas DC: **Processed meats and risk of childhood leukemia (California, USA)**. *Cancer causes & control : CCC* 1994, **5**(2):195-202.
146. Sarasua S, Savitz DA: **Cured and broiled meat consumption in relation to childhood cancer: Denver, Colorado (United States)**. *Cancer causes & control : CCC* 1994, **5**(2):141-148.
147. Ross JA, Potter JD, Reaman GH, Pendergrass TW, Robison LL: **Maternal exposure to potential inhibitors of DNA topoisomerase II and infant leukemia (United States): a report from the Children's Cancer Group**. *Cancer causes & control : CCC* 1996, **7**(6):581-590.
148. Petridou E, Trichopoulos D, Kalapothaki V, Pourtsidis A, Kogevinas M, Kalmanti M, Koliousskas D, Kosmidis H, Panagiotou JP, Piperopoulou F *et al*: **The risk profile of childhood leukaemia in Greece: a nationwide case-control study**. *British journal of cancer* 1997, **76**(9):1241-1247.
149. Menegaux F, Ripert M, Hemon D, Clavel J: **Maternal alcohol and coffee drinking, parental smoking and childhood leukaemia: a French population-based case-control study**. *Paediatric and perinatal epidemiology* 2007, **21**(4):293-299.
150. Infante-Rivard C, Krajcinovic M, Labuda D, Sinnett D: **Childhood acute lymphoblastic leukemia associated with parental alcohol consumption and polymorphisms of carcinogen-metabolizing genes**. *Epidemiology* 2002, **13**(3):277-281.
151. Menegaux F, Steffen C, Bellec S, Baruchel A, Lescoeur B, Leverger G, Nelken B, Philippe N, Sommelet D, Hemon D *et al*: **Maternal coffee and alcohol consumption during pregnancy, parental smoking and risk of childhood acute leukaemia**. *Cancer detection and prevention* 2005, **29**(6):487-493.
152. Milne E, Greenop KR, Scott RJ, de Klerk NH, Bower C, Ashton LJ, Heath JA, Armstrong BK: **Parental alcohol consumption and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia and brain tumors**. *Cancer causes & control : CCC* 2013, **24**(2):391-402.
153. Jensen CD, Block G, Buffler P, Ma X, Selvin S, Month S: **Maternal dietary risk factors in childhood acute lymphoblastic leukemia (United States)**. *Cancer causes & control : CCC* 2004, **15**(6):559-570.

154. Kwan ML, Jensen CD, Block G, Hudes ML, Chu LW, Buffler PA: **Maternal diet and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia.** *Public health reports* 2009, **124**(4):503-514.
155. Milne E, Royle JA, Bennett LC, de Klerk NH, Bailey HD, Bower C, Miller M, Attia J, Scott RJ, Kirby M *et al*: **Maternal consumption of coffee and tea during pregnancy and risk of childhood ALL: results from an Australian case-control study.** *Cancer causes & control : CCC* 2011, **22**(2):207-218.
156. Shu XO, Linet MS, Steinbuch M, Wen WQ, Buckley JD, Neglia JP, Potter JD, Reaman GH, Robison LL: **Breast-feeding and risk of childhood acute leukemia.** *Journal of the National Cancer Institute* 1999, **91**(20):1765-1772.
157. **The United Kingdom Childhood Cancer Study: objectives, materials and methods. UK Childhood Cancer Study Investigators.** *British journal of cancer* 2000, **82**(5):1073-1102.
158. Kwan ML, Buffler PA, Wiemels JL, Metayer C, Selvin S, Ducore JM, Block G: **Breastfeeding patterns and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia.** *British journal of cancer* 2005, **93**(3):379-384.
159. Investigators UKCCS: **Breastfeeding and childhood cancer.** *British journal of cancer* 2001, **85**(11):1685-1694.
160. Kwan ML, Buffler PA, Abrams B, Kiley VA: **Breastfeeding and the risk of childhood leukemia: a meta-analysis.** *Public health reports* 2004, **119**(6):521-535.
161. Martin RM, Gunnell D, Owen CG, Smith GD: **Breast-feeding and childhood cancer: A systematic review with metaanalysis.** *International journal of cancer Journal international du cancer* 2005, **117**(6):1020-1031.
162. Rudant J, Orsi L, Menegaux F, Petit A, Baruchel A, Bertrand Y, Lambilliotte A, Robert A, Michel G, Margueritte G *et al*: **Childhood acute leukemia, early common infections, and allergy: The ESCALE Study.** *American journal of epidemiology* 2010, **172**(9):1015-1027.
163. Greaves MF: **Aetiology of acute leukaemia.** *Lancet* 1997, **349**(9048):344-349.
164. Liu CY, Hsu YH, Wu MT, Pan PC, Ho CK, Su L, Xu X, Li Y, Christiani DC, Kaohsiung Leukemia Research G: **Cured meat, vegetables, and bean-curd foods in relation to childhood acute leukemia risk: a population based case-control study.** *BMC cancer* 2009, **9**:15.
165. Kwan ML, Block G, Selvin S, Month S, Buffler PA: **Food consumption by children and the risk of childhood acute leukemia.** *Am J Epidemiol* 2004, **160**(11):1098-1107.
166. Linabery AM, Ross JA: **Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004).** *Cancer* 2008, **112**(2):416-432.
167. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B, Parkin M: **Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCISproject): an epidemiological study.** *Lancet* 2004, **364**(9451):2097-2105.
168. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Committee AS: **Trends in childhood cancer incidence in Europe, 1970-99.** *Lancet* 2005, **365**(9477):2088.
169. Clavel J, Goubin A, Auclerc MF, Auvrignon A, Waterkeyn C, Patte C, Baruchel A, Leverger G, Nelken B, Philippe N *et al*: **Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in France: National Registry of Childhood Leukaemia and Lymphoma, 1990-1999.** *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation* 2004, **13**(2):97-103.
170. Gonzalez JR, Fernandez E, de Toledo JS, Galceran J, Peris M, Gispert R, Borrás JM: **Trends in childhood cancer incidence and mortality in Catalonia, Spain, 1975-1998.**

- European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation* 2004, **13**(1):47-51.
171. Stack M, Walsh PM, Comber H, Ryan CA, O'Lorcain P: **Childhood cancer in Ireland: a population-based study.** *Archives of disease in childhood* 2007, **92**(10):890-897.
 172. Hjalgrim LL, Rostgaard K, Schmiegelow K, Soderhall S, Kolmannskog S, Vettenranta K, Kristinsson J, Clausen N, Melbye M, Hjalgrim H *et al*: **Age- and sex-specific incidence of childhood leukemia by immunophenotype in the Nordic countries.** *Journal of the National Cancer Institute* 2003, **95**(20):1539-1544.
 173. Adamson P, Law G, Roman E: **Assessment of trends in childhood cancer incidence.** *Lancet* 2005, **365**(9461):753.
 174. Kroll ME, Carpenter LM, Murphy MF, Stiller CA: **Effects of changes in diagnosis and registration on time trends in recorded childhood cancer incidence in Great Britain.** *British journal of cancer* 2012, **107**(7):1159-1162.
 175. Manda SO, Feltbower RG, Gilthorpe MS: **Investigating spatio-temporal similarities in the epidemiology of childhood leukaemia and diabetes.** *European journal of epidemiology* 2009, **24**(12):743-752.
 176. Badham HJ, Winn LM: **In utero exposure to benzene disrupts fetal hematopoietic progenitor cell growth via reactive oxygen species.** *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 2010, **113**(1):207-215.
 177. Schillinger JA, Grosclaude PC, Honjo S, Quinn MJ, Sloggett A, Coleman MP: **Survival after acute lymphocytic leukaemia: effects of socioeconomic status and geographic region.** *Archives of disease in childhood* 1999, **80**(4):311-317.
 178. Petridou E, Kosmidis H, Haidas S, Tong D, Revinthi K, Flytzani V, Papaioannou D, Trichopoulos D: **Survival from childhood leukemia depending on socioeconomic status in Athens.** *Oncology* 1994, **51**(5):391-395.
 179. Petridou ET, Pourtsidis A, Dessypris N, Katsiardanis K, Baka M, Moschovi M, Polychronopoulou S, Kolioukas D, Sidi V, Athanasiadou-Piperopoulou F *et al*: **Childhood leukaemias and lymphomas in Greece (1996-2006): a nationwide registration study.** *Archives of disease in childhood* 2008, **93**(12):1027-1032.
 180. Almalte Z, Samarani S, Iannello A, Debbeche O, Duval M, Infante-Rivard C, Amre DK, Sinnott D, Ahmad A: **Novel associations between activating killer-cell immunoglobulin-like receptor genes and childhood leukemia.** *Blood* 2011, **118**(5):1323-1328.
 181. Borst L, Wesolowska A, Joshi T, Borup R, Nielsen FC, Andersen MK, Jonsson OG, Wehner PS, Wesenberg F, Frost BM *et al*: **Genome-wide analysis of cytogenetic aberrations in ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukaemia.** *British journal of haematology* 2012, **157**(4):476-482.
 182. Papaemmanuil E, Hosking FJ, Vijayakrishnan J, Price A, Olver B, Sheridan E, Kinsey SE, Lightfoot T, Roman E, Irving JA *et al*: **Loci on 7p12.2, 10q21.2 and 14q11.2 are associated with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia.** *Nature genetics* 2009, **41**(9):1006-1010.
 183. Sherborne AL, Hemminki K, Kumar R, Bartram CR, Stanulla M, Schrappe M, Petridou E, Semsei AF, Szalai C, Sinnott D *et al*: **Rationale for an international consortium to study inherited genetic susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia.** *Haematologica* 2011, **96**(7):1049-1054.
 184. Sherborne AL, Hosking FJ, Prasad RB, Kumar R, Koehler R, Vijayakrishnan J, Papaemmanuil E, Bartram CR, Stanulla M, Schrappe M *et al*: **Variation in CDKN2A at 9p21.3 influences childhood acute lymphoblastic leukemia risk.** *Nature genetics* 2010, **42**(6):492-494.

185. Trevino LR, Yang W, French D, Hunger SP, Carroll WL, Devidas M, Willman C, Neale G, Downing J, Raimondi SC *et al*: **Germline genomic variants associated with childhood acute lymphoblastic leukemia.** *Nature genetics* 2009, **41**(9):1001-1005.
186. Vijayakrishnan J, Houlston RS: **Candidate gene association studies and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis.** *Haematologica* 2010, **95**(8):1405-1414.
187. Greaves MF, Alexander FE: **An infectious etiology for common acute lymphoblastic leukemia in childhood?** *Leukemia* 1993, **7**(3):349-360.
188. Ernst P, Wang J, Korsmeyer SJ: **The role of MLL in hematopoiesis and leukemia.** *Current opinion in hematology* 2002, **9**(4):282-287.
189. Gnardellis C, Trichopoulou A, Katsouyanni K, Polychronopoulos E, Rimm EB, Trichopoulos D: **Reproducibility and validity of an extensive semiquantitative food frequency questionnaire among Greek school teachers.** *Epidemiology* 1995, **6**(1):74-77.
190. **Passmore R, Eastwood MA (1986) Davidson and Passmore human nutrition and dietetics, 8th edn. Churchill Livingstone, London.**
191. Petridou E, Kedikoglou S, Koukoulomatis P, Dessypris N, Trichopoulos D: **Diet in relation to endometrial cancer risk: a case-control study in Greece.** *Nutrition and cancer* 2002, **44**(1):16-22.
192. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C: **Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk.** *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 2006, **16**(8):559-568.
193. Guise JM, Austin D, Morris CD: **Review of case-control studies related to breastfeeding and reduced risk of childhood leukemia.** *Pediatrics* 2005, **116**(5):e724-731.
194. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D: **The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration.** *Bmj* 2009, **339**:b2700.
195. Petridou E, Ntouvelis E, Dessypris N, Terzidis A, Trichopoulos D, Childhood Hematology-Oncology G: **Maternal diet and acute lymphoblastic leukemia in young children.** *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2005, **14**(8):1935-1939.
196. Diamantaras AA, Dessypris N, Sergentanis TN, Ntouvelis E, Athanasiadou-Piperopoulou F, Baka M, Fragandrea I, Moschovi M, Polychronopoulou S, Stiakaki E *et al*: **Nutrition in early life and risk of childhood leukemia: a case-control study in Greece.** *Cancer causes & control : CCC* 2013, **24**(1):117-124.
197. Maia AT, Koechling J, Corbett R, Metzler M, Wiemels JL, Greaves M: **Protracted postnatal natural histories in childhood leukemia.** *Genes, chromosomes & cancer* 2004, **39**(4):335-340.
198. Collins AR, Harrington V, Drew J, Melvin R: **Nutritional modulation of DNA repair in a human intervention study.** *Carcinogenesis* 2003, **24**(3):511-515.
199. Astley SB, Elliott RM, Archer DB, Southon S: **Increased cellular carotenoid levels reduce the persistence of DNA single-strand breaks after oxidative challenge.** *Nutrition and cancer* 2002, **43**(2):202-213.
200. Torbergesen AC, Collins AR: **Recovery of human lymphocytes from oxidative DNA damage; the apparent enhancement of DNA repair by carotenoids is probably simply an antioxidant effect.** *European journal of nutrition* 2000, **39**(2):80-85.

201. Fillion L, Collins A, Southon S: **Beta-carotene enhances the recovery of lymphocytes from oxidative DNA damage.** *Acta biochimica Polonica* 1998, **45**(1):183-190.
202. Wolterbeek AP, Roggeband R, van Moorsel CJ, Baan RA, Koeman JH, Feron VJ, Rutten AA: **Vitamin A and beta-carotene influence the level of benzo[a]pyrene-induced DNA adducts and DNA-repair activities in hamster tracheal epithelium in organ culture.** *Cancer letters* 1995, **91**(2):205-214.
203. Greenwald P, Clifford CK, Milner JA: **Diet and cancer prevention.** *European journal of cancer* 2001, **37**(8):948-965.
204. Fritschi L, Ambrosini GL, Kliewer EV, Johnson KC, Canadian Cancer Registries Epidemiologic Research G: **Dietary fish intake and risk of leukaemia, multiple myeloma, and non-Hodgkin lymphoma.** *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2004, **13**(4):532-537.
205. Apte SA, Cavazos DA, Whelan KA, Degraffenried LA: **A low dietary ratio of omega-6 to omega-3 Fatty acids may delay progression of prostate cancer.** *Nutrition and cancer* 2013, **65**(4):556-562.
206. Thompson JR, Gerald PF, Willoughby ML, Armstrong BK: **Maternal folate supplementation in pregnancy and protection against acute lymphoblastic leukaemia in childhood: a case-control study.** *Lancet* 2001, **358**(9297):1935-1940.
207. Franco R, Schoneveld OJ, Pappa A, Panayiotidis MI: **The central role of glutathione in the pathophysiology of human diseases.** *Archives of physiology and biochemistry* 2007, **113**(4-5):234-258.
208. Blot WJ, Henderson BE, Boice JD, Jr.: **Childhood cancer in relation to cured meat intake: review of the epidemiological evidence.** *Nutrition and cancer* 1999, **34**(1):111-118.
209. Martin RM, Holly JM, Gunnell D: **Milk and linear growth: programming of the igf-I axis and implication for health in adulthood.** *Nestle Nutrition workshop series Paediatric programme* 2011, **67**:79-97.
210. Consolini R, Pala S, Legitimo A, Crimaldi G, Ferrari S, Ferrari S: **Effects of vitamin D on the growth of normal and malignant B-cell progenitors.** *Clinical and experimental immunology* 2001, **126**(2):214-219.
211. Madsen AL, Larnkjaer A, Molgaard C, Michaelsen KF: **IGF-I and IGFBP-3 in healthy 9 month old infants from the SKOT cohort: breastfeeding, diet, and later obesity.** *Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society* 2011, **21**(4):199-204.
212. Badr M, Hassan T, Tarhony SE, Metwally W: **Insulin-like growth factor-1 and childhood cancer risk.** *Oncology letters* 2010, **1**(6):1055-1059.
213. Sprehe MR, Barahmani N, Cao Y, Wang T, Forman MR, Bondy M, Okcu MF: **Comparison of birth weight corrected for gestational age and birth weight alone in prediction of development of childhood leukemia and central nervous system tumors.** *Pediatric blood & cancer* 2010, **54**(2):242-249.
214. Milne E, Laurvick CL, Blair E, Bower C, de Klerk N: **Fetal growth and acute childhood leukemia: looking beyond birth weight.** *American journal of epidemiology* 2007, **166**(2):151-159.
215. Uauy R, Castillo C: **Lipid requirements of infants: implications for nutrient composition of fortified complementary foods.** *The Journal of nutrition* 2003, **133**(9):2962S-2972S.
216. Zheng T, Holford TR, Leaderer B, Zhang Y, Zahm SH, Flynn S, Tallini G, Zhang B, Zhou K, Owens PH *et al*: **Diet and nutrient intakes and risk of non-Hodgkin's lymphoma in Connecticut women.** *American journal of epidemiology* 2004, **159**(5):454-466.

217. Gerber M: **Background review paper on total fat, fatty acid intake and cancers.** *Annals of nutrition & metabolism* 2009, **55**(1-3):140-161.
218. Chen YQ, Edwards IJ, Kridel SJ, Thornburg T, Berquin IM: **Dietary fat-gene interactions in cancer.** *Cancer metastasis reviews* 2007, **26**(3-4):535-551.
219. Cheng J, Su H, Zhu R, Wang X, Peng M, Song J, Fan D. **Maternal coffee consumption during pregnancy and risk of childhood acute leukemia: a metaanalysis.** *Am J Obstet Gynecol.* 2014, **210**(2):151.e1-151.e10.
220. Latino-Martel P, Chan DS, Druesne-Pecollo N, Barrandon E, Hercberg S, Norat T. **Maternal alcohol consumption during pregnancy and risk of childhood leukemia: systematic review and meta-analysis.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010, **19**(5):1238-1260.