

Spécificités du cancer de l'enfant et de l'adolescent

Nicolas von der Weid, Lausanne

Résumé

Le cancer de l'enfant, bien que rare (environ 1% de tous les cancers en Suisse) reste la première maladie mortelle chez l'enfant et l'adolescent. Une des caractéristiques de l'oncologie pédiatrique est le travail dans le cadre d'études cliniques multicentriques internationales. Ces études permettent une évaluation à grande échelle d'une stratégie

thérapeutique donnée pour une maladie donnée et ce, dans un laps de temps relativement court. Cette approche a été couronnée de succès dans les décennies passées et a permis d'améliorer le pronostic de la plupart des néoplasies de l'enfant. La grande majorité des études cliniques actuelles comportent un volet biologique, en plus du volet thérapeutique. Pour tout patient enregistré sur l'étude, du

matériel tumoral doit être envoyé aux laboratoires de référence pour faire l'objet d'études approfondies en génétique moléculaire. Le cancer étant une maladie génétique, il est de première importance d'en connaître les mécanismes fondamentaux pour développer sur cette base des traitements encore plus spécifiques à la maladie considérée, voire mettre au point des traitements tout à fait nouveaux, ciblant les anomalies génétiques spécifiques à la néoplasie (recherche translationnelle).

Nous allons discuter ici des principales néoplasies de l'enfant et de l'adolescent en en présentant les éléments cliniques et biologiques essentiels, les résultats thérapeutiques actuels (Tableau 1) et les défis pour l'avenir.

Maladie	Signes et symptômes	Examens de premier recours	Survie à 5 ans
LLA LMA	Pâleur, fatigue, dyspnée, anorexie, douleurs osseuses, état fébrile persistant, purpura, ADP, HSM. Infiltrat cutané	Formule sanguine complète (FSC), frottis sanguin périphérique	75 - 80% 40 - 50%
NHL M. Hodgkin	Tuméfaction progressive et indolore d'un ou plusieurs ganglions lymphatiques. Dyspnée avec orthopnée, augmentation du périmètre abdominal (HSM, ascite) Symptômes: fièvre > 38°, perte pondérale > 10% PC, sudations nocturnes	FSC, VS, LDH, Na, K, Ca, phosphate, acide urique, urée, créatinine. Rx Thorax, US abdomen.	80% 95%
Médulloblastome	Signes d'HIC: nausées/vomissements à jeûn, céphalées, stase papillaire. Ataxie, nystagmus, dysmétrie, dysdiadococinésie. Anomalies des nerfs crâniens (strabisme, diplopie)	Aucun! Adresser le patient en urgence (SMUR/REGA) à un centre de compétence	40 - 70%
Neuroblastome	Masse abdominale, anorexie, perte de poids. Toux, stridor, dysphagie/dyspnée. Signes de compression médullaire. Syndrome de Horner. Hématomes en monocle/lunettes, protrusio bulbi. Douleurs osseuses, fièvre. Opsoclonus/myoclonus/ataxie.	FSC, LDH, ferritine. Rx thorax, US abdomen.	Formes localisées: > 90% Formes métastatiques: < 50%
Wilms	Screening par US abdomen si syndrome (aniridie bilatérale, WAGR, BWS, DDS, NF). Grosse masse du flanc découverte par hasard. Hématurie, HTA.	Stix/Sédiment urinaire. US abdomen	> 85%
Tumeurs osseuses: ostéosarcomes et tumeurs d'Ewing	Douleurs osseuses, impotence fonctionnelle, tuméfaction. Fracture pathologique.	Rx standard (2 incidences)	Localisées: 70% Métastatiques: < 30%
Rhabdomyosarcome	Masse indolore, progressive avec complications locales (ORL, oculaires, neurologiques, digestives, musculo-squelettiques)	US local US abdomen	65%
Tumeurs germinales (hors SNC)	Masse pelvienne/testiculaire, sacro-coccygienne (Nné).	US pelvien, US testiculaire -FP; -HCG	> 85%
Rétinoblastome	Screening ophtalmologique si anamnèse familiale positive. Strabisme, leucocorie.	Aucun! Adresser le patient rapidement à un ophtalmologue.	> 95%

Tableau 1: Signes, symptômes, examens de laboratoire par le médecin de premier recours et pronostic des néoplasies les plus fréquentes de l'enfant et l'adolescent.

Lexique

Gènes suppresseurs de tumeur: si mutés, incidence augmentée de certains cancers

Exemples:

- p53 protéine 53
- Rb gène du rétinoblastome
- WT1/2 gènes de la tumeur de Wilms
- NF1/ gènes de la neurofibromatose,
- NF2 type 1 et 2

Gènes réparateurs de l'ADN: si mutés, incidence augmentée de certains cancers

Exemples:

- XP xeroderma pigmentosum
- FA anémie de Fanconi
- AT ataxie-télangiectasie

(Proto)-oncogènes: gènes, qui lorsqu'ils sont exprimés, augmentent le risque de certaines tumeurs ou leur caractère agressif

Exemples:

- c-myc médulloblastome, certains sarcomes
- N-myc neuroblastome métastatique
- EWS sarcome d'Ewing

Facteurs de transcription: peptides déclenchant la transcription (décodage) de l'ADN et ainsi la synthèse de mRNA

Exemples:

- ERG
- FLI-1

Cette relative rareté des maladies malignes pédiatriques représente une difficulté majeure pour la compréhension de leurs mécanismes biologiques, facteurs de risque potentiels et prise en charge clinique quotidienne, ceci d'autant plus qu'elles se répartissent en de multiples types, la plupart très rares chez l'adulte. Ce fait a conduit les oncologues pédiatres à s'unir sur le plan national et international dès le milieu du siècle passé: ainsi sont nées les sociétés nationales (p.ex. la SFOP: Société Française d'Oncologie Pédiatrique ou le SPOG: Swiss Pediatric Oncology Group) et internationales (SIOP: Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique), permettant la mise au point de protocoles d'études cliniques multicentriques, comportant le plus souvent un volet biologique en plus du volet thérapeutique.

Les registres du cancer sont également regroupés sur le plan international au sein de l'IARC (International Agency for Research on Cancer) basée à Lyon, France. En 1970, cette Agence a développé le projet ACCIS (Automated Childhood Cancer Information System), financé par l'Union Européenne avec le but de récolter, présenter et interpréter des données épidémiologiques sur le cancer de l'enfant et de l'adolescent dans les pays européens. Ce projet vient de faire l'objet d'une publication détaillée et passionnante²⁾ qui servira de base pour les données présentées ici, en parallèle avec celles récoltées par le tout récent Registre Suisse du Cancer de l'Enfant (www.kinderkrebsregister.ch): *Tableau 2* et *Figures 1 et 2*.

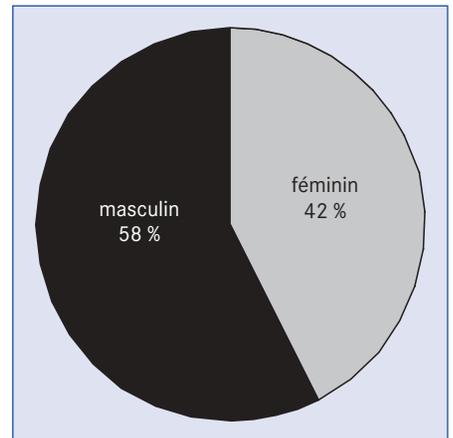


Figure 1: Répartition des cancers pédiatriques par sexe (SCCR)

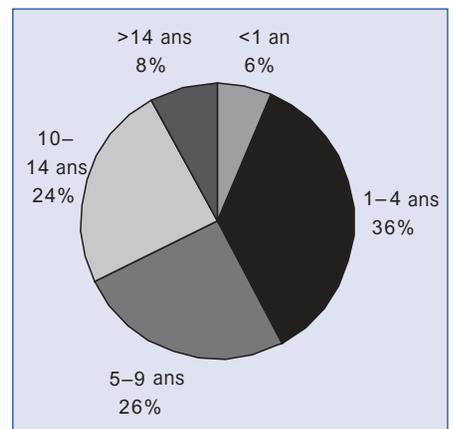


Figure 2: Age au moment du diagnostic (SCCR)

C'est un truisme que de dire que le cancer résulte d'altération(s) génétique(s)³⁾. La distribution de l'incidence par groupes d'âges, avec un pic dans la petite enfance, ainsi que le type (embryonnaire) de cellules à l'origine de très nombreux cancers pédiatriques suggèrent fortement un début in utero. Il est connu depuis longtemps que de multiples syndromes caractérisés par des anomalies chromosomiques quantitatives (aneuploïdie, p. ex. trisomie 21, syndrome de Turner) ou qualitatives (mutations germinales) de gènes suppresseurs de tumeur (p53, Rb, WT1, NF1 et NF2, etc.) ou de gènes impli-

Epidémiologie

Les cancers diagnostiqués à l'âge pédiatrique (0 à 16 ans révolus) représentent 0.5 à 1% de tous les cancers dans une population donnée. Il s'agit donc d'une maladie relativement rare, avec une incidence de 140 à 160 nouveaux cas par année par million d'habitants de moins de 16 ans¹⁾. Pour l'ensemble de la Suisse, ce chiffre représente 200 à 250 nouveaux cas par année. Malgré les impressionnants progrès thérapeutiques des 30 dernières années qui permettent maintenant la guérison de 75% des patients, le cancer reste la maladie qui tue le plus d'enfants et occupe la 2ème place (après les accidents) dans les statistiques de mortalité des pays développés.¹⁾

Etiologies du cancer de l'enfant

Au contraire des cancers de l'adulte pour lesquels de multiples facteurs environnementaux (consommation de tabac et d'alcool, régime alimentaire, etc.) jouent un rôle étiologique majeur et souvent évident, l'origine des cancers de l'enfant reste beaucoup plus énigmatique.

	Nombre de patients	%
Total au 31 décembre 2004	4987	100.0
Décédés	1140	23.0
Perdus de vue	897	18.0
En vie	2950	59.0

Tableau 2: Nombre de patients dans le Registre Suisse du Cancer de l'Enfant Age au diagnostic < 15 ans, période du 1.1.1976 au 31.12.2004

qués dans la réparation de l'ADN (XP, FA, AT, etc.) prédisposent au développement d'un cancer à l'âge pédiatrique. Plus récemment^{4), 5)}, il a été démontré que certaines translocations chromosomiques retrouvées dans les cellules blastiques de nombreuses leucémies de l'enfant apparaissent durant l'hématopoïèse fœtale: études chez des jumeaux leucémiques monozygotes, études sur le sang prélevé pour le dépistage métabolique néonatal. Mais le nombre de nouveaux-nés présentant ces anomalies chromosomiques «pré-leucémiques» dans leur sang est beaucoup plus élevé que celui des enfants qui développent vraiment une leucémie; on doit donc postuler que des événements post-natals sont indispensables au processus oncogénique. Parmi ceux-ci, la faible exposition aux infections virales dans les 1 à 2 premières années de vie⁶⁾ ainsi que certaines expositions professionnelles paternelles⁷⁾ ont été incriminées dans de nombreuses études sur les leucémies lymphoblastiques aiguës (LLA). Le rôle de l'exposition à des champs magnétiques intenses (lignes électriques à haute-tension) fait l'objet d'études encore très controversées dans la littérature^{8), 9)}. Pour conclure, citons encore les travaux montrant le rôle de certaines interactions gène-environnement dans la genèse des LLA; certains polymorphismes d'enzymes comme le CYP1A1*2A ou le GSTM1 étaient associés, du moins dans la population blanche de la Province du Québec, à un risque accru de développer une LLA. Le CYP1A1 est un cytochrome impliqué dans l'activation des hydrocarbures polycycliques aromatiques contenus dans la fumée de cigarette. Un risque accru de LLA chez les enfants porteurs de l'allèle CYP1A1*2A a été démontré si la mère fume pendant la grossesse ou le père fume à domicile dans la période post-natale¹⁰⁾.

Les principaux cancers de l'enfant (Figure 3)

Leucémies aiguës

Dans les pays développés, les leucémies aiguës représentent un tiers de toutes les affections malignes pédiatriques, avec une incidence standardisée par âge (age-standardized rate, ASR) oscillant entre 35 et 50 par million¹⁾. 80% sont des leucémies lymphoblastiques aiguës (LLA), 20% des leucémies myéloïdes aiguës (LMA). Parmi les LLA, 80% dérivent de précurseurs ou progéniteurs des lymphocytes B (LLA préB,

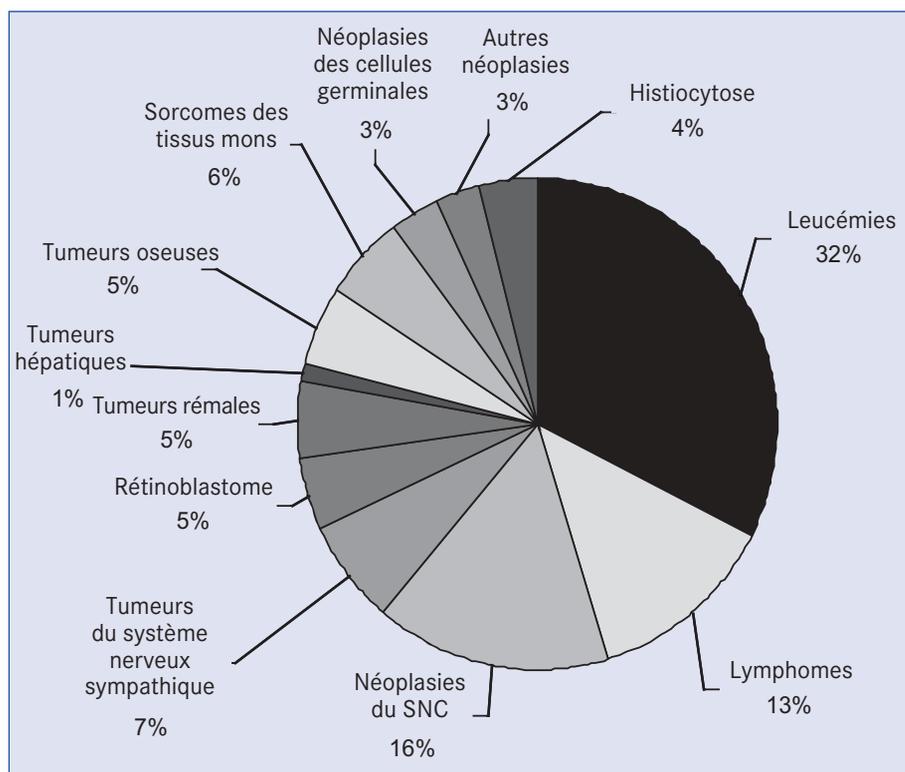


Figure 3: Types de cancers pédiatriques selon ICCCC-3

resp. early préB) et ont un pic d'incidence vers 4 ans, 15 à 20% sont des LLA à cellules T et moins de 5% dérivent de cellules B matures. Ces deux dernières formes de LLA se rencontrent plus fréquemment chez l'enfant plus âgé (scolaire, pré-puberté).

Lymphomes malins hodgkiniens et non-hodgkiniens

Les lymphomes malins hodgkiniens (MH) et non-hodgkiniens (LNH) ont une ASR de 10 à 12 par million¹⁾; la maladie de Hodgkin (MH) en représente env. 40% et les LNH 60%. Le génome du virus EBV se retrouve très fréquemment dans les cellules malignes de la MH: dans 60% des cas diagnostiqués dans les pays occidentaux et jusqu'à 80% dans les pays en voie de développement, suggérant un rôle étiologique majeur de ce virus, combiné à des cofacteurs liés au niveau socio-économique de la population concernée¹¹⁾.

Le lymphome de *Burkitt* (une forme de LNH avec prolifération de cellules B immatures) se présente sous une forme endémique en Afrique noire et en Papouasie Nouvelle-Guinée où il est le cancer pédiatrique le plus fréquent¹²⁾. Pratiquement tous les cas originaires de ces régions sont associés à l'EBV (avec la malaria comme cofacteur) alors que dans nos régions, les formes sporadiques de

lymphome de *Burkitt* ne sont positives pour l'EBV que dans 20% des cas environ et le cofacteur reste non-identifié (prédisposition génétique?). Il est intéressant de constater qu'au niveau cytogénétique, autant les *Burkitt* «endémiques» que «sporadiques» présentent une translocation [t(8;14)] quasi pathognomonique de cette maladie, mais que le point de rupture (breakpoint) sur le chromosome 8 est situé à un endroit différent, qu'il s'agisse d'une forme endémique ou sporadique. Dans les 2 cas, la translocation aboutit à l'activation du proto-oncogène *c-myc* en le déplaçant de son locus normal (8q24) sur le chromosome 14q32, en aval du promoteur du gène des chaînes lourdes des immunoglobulines (IgH), constitutionnellement actif dans les cellules B. La protéine *c-myc* est ainsi produite constamment dans la cellule B; lorsqu'on sait que cette protéine est indispensable à la prolifération cellulaire, il est facile d'imaginer que c'est bien cette expression aberrante et continue de *c-myc* qui maintient la cellule B dans un état de prolifération. Toutefois, il est peu probable que cette dysrégulation de *c-myc* puisse causer à elle seule le lymphome de *Burkitt* car *c-myc* est également un stimulateur de l'apoptose. Il faut donc postuler, dans l'oncogenèse du lymphome de *Burkitt* qu'il existe, en plus de la sur-expression

de *c-myc*, des anomalies dans la voie apoptotique contrôlée par *c-myc*, comme par exemple la voie du *Fas - Fas ligand*¹³.

Tumeurs du système nerveux central

Les tumeurs du système nerveux central (cerveau, tronc cérébral, cervelet et moelle épinière) sont les tumeurs solides les plus fréquentes de l'enfant et représentent environ 15 à 25% des néoplasies pédiatriques dans les pays industrialisés¹. Elles sont nettement (env. 50%) plus rares dans les pays en voie de développement, mais il est possible que cette différence soit plutôt la conséquence d'un sous-diagnostic ou d'un sous-enregistrement, plutôt que le reflet d'un risque réellement réduit dans ces régions. Les astrocytomes (bénins [OMS grades 1 et 2] et malins [OMS grades 3 et 4]) sont les tumeurs du SNC les plus fréquentes, suivies par les tumeurs primitives du neuroectoderme (PNETs), appelées médulloblastomes lorsqu'elles sont localisées dans la fosse postérieure (en général dans le vermis cérébelleux). Dans les pays occidentaux, leur incidence augmente d'environ 1% par année et ceci est probablement dû à une augmentation de l'exposition à des facteurs toxiques environnementaux¹⁴.

Tumeurs du système nerveux sympathique

Les tumeurs du système nerveux sympathique de l'enfant sont quasiment exclusivement représentées par le *neuroblastome*, qui est la tumeur solide la plus fréquente hors du SNC. Elle représente à peu près 7% de tous les cancers pédiatriques¹. Il s'agit d'un exemple classique de tumeur embryonnaire présentant une biologie et un comportement clinique extrêmement variés, dont le pronostic peut être excellent (enfant de moins de 1 an avec caractéristiques biologiques favorables): une maladie métastatique peut disparaître sans aucune chimiothérapie! mais aussi extrêmement réservé (enfant plus âgé avec maladie métastatique et biologie défavorable) avec une mortalité supérieure à 50%.

Tumeurs embryonnaires du rein et de la rétine

Les tumeurs embryonnaires du rein et de la rétine (néphroblastome ou *tumeur de Wilms*, resp. *rétinoblastome*, chacune environ 5% des tumeurs pédiatriques) sont d'autres exemples de proliférations tumorales malignes de cellules restées à

un stade embryonnaire, douées d'une capacité mitotique quasi illimitée, échappant largement aux mécanismes physiologiques de l'apoptose et incapables de se différencier en cellules rénales ou rétinienne matures. Dans les 2 types de tumeurs, des anomalies chromosomiques (mutations) germinales ou acquises de certains gènes suppresseurs de tumeurs (WT1 ou WT2 pour la tumeur de Wilms, Rb pour le rétinoblastome) jouent un rôle déterminant dans leur oncogénèse¹⁵.

Tumeurs osseuses primaires

Les tumeurs osseuses primaires de l'enfant et de l'adolescent sont constituées des sarcomes ostéogéniques (ou *ostéosarcomes*) et des *sarcomes d'Ewing*. Ensemble, elles représentent également env. 5% du collectif des néoplasies malignes pédiatriques.¹ L'ostéosarcome est une tumeur apparaissant classiquement au moment de la puberté et volontiers localisée au voisinage des zones de croissance des os longs alors que le sarcome d'Ewing peut se développer à tout âge et toucher aussi bien les os longs que plats (colonne vertébrale, côtes, bassin). Alors que les mécanismes pathogéniques et les caractéristiques cytogénétiques de l'ostéosarcome restent encore assez méconnues (rôle démontré de mutations dans les gènes Rb et p53)¹⁶, les sarcomes d'Ewing représentent une prolifération de cellules embryonnaires pluripotentes provenant du tube neural, caractérisées par une anomalie chromosomique quasi pathognomonique impliquant le gène EWS sur le chromosome 22q12¹⁷, consécutive dans 90 à 95% des cas à une translocation t(11;22) (q24;q12) aboutissant à un gène de fusion entre EWS et FLI-1, un gène codant un facteur de transcription. La protéine chimérique EWS-FLI-1 peut transformer des fibroblastes in vitro; elle est donc fortement suspectée de jouer un rôle pathogénique central dans la genèse des sarcomes d'Ewing. Plus rarement (5 à 10% des cas), le partenaire de EWS dans la translocation est le gène ERG, un autre facteur de transcription, situé sur le chromosome 21q22. L'analyse cytogénétique des échantillons suspects de sarcome d'Ewing fait aujourd'hui partie intégrante des examens diagnostiques de routine. Une meilleure compréhension du mécanisme étiopathogénique pourrait permettre de mettre au point de nouveaux médicaments (smart drugs) ciblant spécifiquement la protéine chimé-

rique ou ses conséquences biologiques et ainsi améliorer les résultats thérapeutiques, particulièrement décevants dans les formes métastatiques de la maladie¹⁸.

Sarcomes des tissus mous

Les sarcomes des tissus mous proviennent de cellules embryonnaires peu différenciées ou indifférenciées du mésoderme et représentent 5 à 10% des tumeurs malignes de l'enfant (ASR de 5-10 par million)¹; ils forment un groupe histologiquement très hétérogène dont une bonne moitié sont des *rhabdomyosarcomes*, où les cellules malignes montrent des signes histologiques et immunohistochimiques de différenciation musculaire striée. La plupart de ces tumeurs sont sporadiques; dans de rares cas, une association avec la neurofibromatose (NF1) ou le syndrome de Li-Fraumeni (mutations germinales de p53) ont été décrites¹⁹. Une forme habituellement très rare de tumeurs des tissus mous est le *sarcome de Kaposi*; en Afrique subsaharienne, l'incidence de cette tumeur a explosé avec l'épidémie de SIDA et le rôle pathogénique d'une co-infection HIV avec le HHV8 (*Human Herpes Virus type 8*) été clairement établi.²⁰

Tumeurs germinales malignes

Les tumeurs germinales malignes représentent moins de 4% de l'ensemble des néoplasies de l'enfant¹. Elles peuvent se développer principalement dans les gonades mais aussi en dehors de ces structures, classiquement dans le SNC sur la ligne médiane (région supra-sellaire, épiphysaire) ou dans la région sacro-coccygienne chez le nouveau-né. Une partie d'entre elles sont sécrétantes (AFP, -HCG) et peuvent se manifester par une puberté précoce lorsqu'elles produisent des gonadotrophines.

Tumeurs malignes du foie

Les tumeurs malignes du foie (ASR < 1 par million)¹ sont les hépatoblastomes (cellules hépatiques embryonnaires, peu ou indifférenciées) survenant essentiellement chez le petit enfant (0 à 3 ans) et les carcinomes hépato-cellulaires apparaissant à un âge plus avancé. Les hépatoblastomes produisent quasiment tous de l'AFP (rarement aussi de la -HCG) en quantités très élevées, permettant le diagnostic et le suivi en cours du traitement et après la fin de celui-ci (dépistage précoce d'une récurrence). Les carcinomes hépato-cellulaires peuvent se développer sur la base d'une cirrhose de

toute origine, d'une infection chronique par les virus de l'hépatite B ou C ou de maladies métaboliques comme la galactosémie, la tyrosinémie, et le déficit en α -1-antitrypsine²¹.

Carcinomes

Les carcinomes (tumeurs malignes épithéliales), si fréquents chez les adultes, ne représentent que moins de 5% de toutes les maladies malignes pédiatriques. Quelques formes particulières en sont les carcinomes thyroïdiens (en nette augmentation dans les pays voisins [Ukraine, Russie, Biélorussie], après l'accident nucléaire de Tchernobyl)²², le carcinome adrénocortical et le carcinome naso-pharyngé.

Mélanome malin

Le mélanome malin, même s'il est rare (ASR d'env. 1 par million) mérite encore une mention particulière, puisqu'il est clairement consécutif à l'exposition solaire, comme le montre son incidence particulièrement élevée en Océanie dans la population blanche²³. L'incidence du mélanome a probablement décuplé depuis la deuxième guerre mondiale et le risque d'en développer un au cours d'une vie humaine approche actuellement 1:140! Même si le mélanome peut se développer parfois sur la base de lésions pré-cancéreuses comme le xeroderma pigmentosum, les naevi dysplastiques ou les naevi mélanocytaires géants congénitaux, la prévention de l'exposition excessive aux UV garde toute son importance, en particulier dès le plus jeune âge.

Conclusion

Les causes des cancers de l'enfant et de l'adolescent restent mystérieuses pour la plupart d'entre eux. Le développement d'instruments épidémiologiques (comme le Registre Suisse du Cancer de l'Enfant) et le travail en réseaux multicentriques internationaux sont indispensables à une meilleure compréhension des facteurs biologiques (génétiques) et environnementaux à la base de ces maladies. Même si des progrès considérables ont été faits dans les dernières décennies au plan du traitement des néoplasies les plus fréquentes (LLA, lymphomes, certaines tumeurs cérébrales, tumeurs rénales), il reste un certain nombre de maladies dont le pronostic reste très sombre (neuroblastome et sarcomes disséminés, tumeurs du tronc cérébral, la

plupart des maladies en rechute); d'autre part, un certain nombre de patients guéris de leur maladie présentent des séquelles à long-terme liées à leur traitement (stérilité, tumeurs secondaires, difficultés cognitives, mauvaise intégration psycho-sociale). Ces grands défis nécessitent de développer des approches nouvelles, plus sélectives et individualisées, qui seront basées sur une meilleure compréhension de la biologie tumorale, grâce à la recherche fondamentale et clinique.

Références

- 1) Parkin DM, Kramarova E, Draper DJ, Masuyer E, Michaelis J, Neglia J, Qureshi S, Stiller CA (eds). International Incidence of Childhood Cancer, Vol. 2 (IARC scientific publications no 144). International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1998.
- 2) Steliarova-Foucher E, Stiller CA, 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 ACCIS Project): an epidemiological study. *Lancet* 2004; 364: 2097-2105.
- 3) Stiller CA. Epidemiology and genetics of childhood cancer. *Oncogene* 2004; 23: 6429-6444.
- 4) Mahmoud H, Ridge SA, Behm F. Intrauterine monoclonal origin of neonatal concordant acute lymphoblastic leukemia in monozygous twins. *Med Pediatr Oncol* 1995; 24: 77-79.
- 5) Wiemels JL, Ford AM, van Wering ER. Protracted and variable latency of acute lymphoblastic leukemia after TEL-AML1 gene fusion in utero. *Blood* 1999; 94: 1057-1062.
- 6) Dickinson HO. The causes of childhood leukemia. Delayed exposure to infection may trigger leukemia after prenatal damage to DNA. *BMJ* 2005; 330: 1279-1280.
- 7) Linet MS, Wacholder S, Zahm SH. Interpreting the epidemiological evidence: lessons from studies of childhood cancer. *Pediatrics* 2003; 112: 218-232.
- 8) Ahlbom A, Day N, Feychting M, Roman E, Skinner J, Dockerty J. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukemia. *Br J Cancer* 2000; 83: 692-698.
- 9) Draper G, Vincent T, Kroll ME, Swanson J. Childhood cancer in relation to distance from high voltage power lines in England and Wales: a case-control study. *BMJ* 2005; 330: 1290-1293.
- 10) Infante-Rivard C, Krajcinovic M, Labuda D, Sinnett D. *Cancer Causes Control* 2000; 11: 547-553.
- 11) Parkin DM, Pisani P, Munoz N, Ferlay J. *Cancer Surv* 1999; 33: 5-33.
- 12) Crawford DH. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001; 356: 461-473.
- 13) Prendergast GC. Mechanisms of apoptosis by c-myc. *Oncogene* 1999; 18: 2967-2987.
- 14) McNally RJQ, Kelsey AM, Cairns DP, Taylor GM, Eden OB, Birch JM. *Cancer* 2001; 92: 1967-1976.
- 15) Gutjahr P (eds). *Krebs bei Kindern und Jugendlichen. Klinik und Praxis der pädiatrischen Onkologie. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln* 2004.
- 16) Feugas O, Guriec N, Babin-Boilletot A, Marcellin L, Simon P, Babin S, Thyss A, Hofman P, Terrier P, Kalifa C, Brunat-Mentigny M, Patricot LM, Oberling F. Loss of heterozygosity of the Rb gene is a poor prognostic factor in patients with osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 467-472.
- 17) De Alva E, Gerald WL. Molecular biology of the Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor family. *J Clin Oncol* 2000; 18: 204-213.
- 18) Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, Jürgens HF, Voüte PA, Gadner H, Craft AW. Prognostic Factors in Ewing's Tumor of Bone: Analysis of 975 Patients From the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3108-3114.
- 19) Wexler LH, Crist W, Helman L. Rhabdomyosarcoma and the undifferentiated sarcomas. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds), *Principles and Practice of pediatric oncology*, 4th Edition, Lippincott Philadelphia, 2002: 939-971.
- 20) Newton R, Ziegler J, Beral V, Mbidde E, Carpenter L, Wabinga H, Mbulaiteye S, Appleby P, Reeves G, Jaffe H. A case-control study of human immunodeficiency virus infection and cancer in adults and children residing in Kampala, Uganda. *Int J of Cancer* 2001; 92 (5): 622-627.
- 21) Anthony PP. Hepatocellular carcinoma: an overview. *Histopathology* 2001; 39: 109-118.
- 22) Moysich KB, Menezes RJ, Michalek M. Chernobyl-related ionising radiation exposure and cancer risk: an epidemiological review. *Lancet Oncol* 2002; 3: 269-279.
- 23) Becroft BMO, Dockerty JD, Berkeley BB, Chan YF, Lewis ME, Skeen JE, Synek BJL, Teague LR. *Pathology* 1999; 31: 83-89.

Correspondance:

PD Dr. med. Nicolas von der Weid
Médecin-associé
Unité d'hémo-oncologie péd.
DMCP
1011 Lausanne-CHUV
Tel.: +41 21 314 35 44
Fax: +41 21 314 33 32
nicolas.von-der-weid@chuv.ch