

Lösemide Cinsiyet Farklılığı

Dr. M. Tefvik Dorak

School of Clinical Medical Sciences, University of New Castle, Sir James Spence Institute, New Castle

Çocukluk çağı kanserlerindeki cinsiyet farklılığı epidemiyolojide görüş ayrılığı olmayan ender bulgulardan birisidir (Ashley 1969, Greenberg & Shuster 1985, Pearce & Parker 2001). Yeni tanı konulan olgularda, Avrupa kapsamında standart erkekler-kızlar insidans oranları ortalama 1.22 dir. Bu bulgu özellikle çocukluk çağı lösemilerde çok belirgin olup hastalık erkeklerde yaklaşık %20 oranında daha fazla görülmektedir (Linnet, et al 2003). Bu oran, 15-19 yaş grubunda daha da artmakta ve erkeklerde akut lenfoblastik lösemi (ALL) insidansı kızların iki misline yükselmektedir (SEER Raporları). Çocukluk çağı lenfoid lösemi ve lenfomalarda görülen erkek fazlalığı çocukluk çağı myeloid lösemi, özellikle infantil lösemide kız fazlalığı şeklinde belirir (Gurney, et al 1995). İlerleyen yaşlarda bütün lösemiler, lenfomalar ve myelodisplastik sendrom erkeklerde daha fazladır. Dolayısıyla en sık görülen lösemi ve lenfomalarda gene bir erkek fazlalığı dikkati çekmektedir. Bu fazlalık bazı yaş gruplarında iki veya beş kat kadar abartılıdır (Cartwright, et al 2002). Çocukluk çağı kanserlerden non-Hodgkin lenfoma ve Hodgkin hastalığı en yüksek erkek-kız oranına sahip iken en düşük oran akut myeloblastik lösemi (AML) de görülür (Linnet, et al 2003).

Çocukluk çağı lösemi ve diğer kanserlerde cinsiyet farklılığı insidans dışında da görülmektedir. Bu ilginç bulgunun bazı örnekleri şunlardır:

- * Çocukluk çağı lösemilerde prognoz erkeklerde daha kötüdür (Gustafsson & Kreuger 1983, Lanning, et al 1992, Pui, et al 1999, Sather, et al 1981)
- * İkizlerde yapılan çalışmalarda ikiz eşi

erkeklerde kanserde azalma görülmektedir (Hewitt, et al 1966, Hewitt & Stewart 1970, Inskip, et al 1991, Rodvall, et al 1992)

- * Klasik 'Oxford Study of Childhood Cancer' ailesel lösemi olgularının sağlıklı kardeşlerinde erkek-kız oranını 0.71 olarak bildirmiştir (Hewitt, et al 1966)
- * Bir çalışmada ilerlemiş anne yaşının risk etkisi yalnızca erkek hastalarda gözlenmiştir (Fasal, et al 1971)
- * Çocukluk çağı Hodgkin hastalığının mevsimsel özelliği erkek hastalara özgüdür (Fraumeni & Li 1969). Li & Fraumeni bu bulguyu sıçanlardaki adenovirus ile oluşan kanserlerin yalnızca erkeklerde görülmesine benzetmiştir (Yohn 1973)
- * Doğum ağırlığı ile lösemi arasındaki ilişki bir çalışmada yalnızca kızlarda görülmüştür [Fasal, 1971 #90; (Paltiel, et al 2004). Bu bulgu ikiz kızlarda da doğrulanmıştır (Jackson, et al 1969)
- * Genetik çalışmalardan bazılarında bulunan ilişkiler yalnız bir cinste görülmüştür:
 - Doğum sonrası tanısal X-ray ile DNA onarım genleri ve lösemi ilişkisi (Infante-Rivard, et al 2000)
 - Metabolik enzim polimorfizmleri ile lösemi ilişkisi (Krajinovic, et al 1999)
 - Çocukluk çağı ALL de HLA (Dorak, et al 1999a) ve HFE (Dorak, et al 1999b) ilişkileri yalnızca erkeklerde görülmüştür.

Hayvan deneyleri

İnsanların yanısıra deneysel hayvan modellerinde de kanser ve diğer hastalıklar için cinsiyet farklılığı gözlemlenmiştir. Sıçanlarda adenovirus ile oluşturulan kanserlere erkekler daha duyarlıdır (Yohn 1973). Lösemi oluşturma yeteneği olan AKR virusuna karşı antikor cevabı dişi farelerde daha kuvvetlidir (Nowinski, et al 1979). Yalnızca kanser değil, viruslarla oluşan başka hastalıklar da erkeklerde daha kolaylıkla oluşturulabilmektedir. Buna bir örnek VSV virusu ile oluşan SSS enfeksiyonlarıdır (Barna, et al 1996). Kanser oluşumunda rol oynayan oksidatif hasara duyarlılık da erkek sıçanlarda daha yüksektir (Ma, et al 1998).

Lösemideki cinsiyet farklılığının nedenleri

Cinsiyet farklılığı lösemi epidemiyolojisinde en iyi bilinen bulgulardan birisi olmakla birlikte bu konudaki çalışmaların yetersizliği göze çarpmaktadır. Şimdiye kadar bu konu ile direkt ilgilenen bir çalışma yayınlanmamıştır. Yapılan çarpıcı gözlemin olası nedenlerinin değerlendirildiği yayınlarda cinsiyete bağlı olarak çevresel etmenlere maruz kalmadaki farklılıklar, cinsiyet hormonları ve cinsiyet ile ilgili genetik farklılıklar gibi genel yorumlar yapılmakta ama hiç bir özgün görüş öne sürülmemektedir (Cartwright, et al 2002, Linet, et al 2003). Yalnızca bir çalışmanın sonuç bölümünde çocukluk çağı kanserlerinin ve özellikle Hodgkin hastalığının erkeklerde daha fazla görülmesinin bir nedeni olarak, erkeklerde belirtisiz seyreden (X kromozomunda) çekinik gen taşıyıcılığının daha fazla olabileceği görüşü belirtilmiştir (Vianna & Polan 1978). Ne bu görüşü ortaya atan çalışmacılar ne de başkaları bu konuya gereken ilgiyi göstermemişlerdir.

İmmun cevapta cinsiyet farklılığı

Genel olarak kadınlarda gerek humoral gerekse hücrel immün cevaplar daha kuvvetli olup bunun nedeni olarak cinsiyet hormonları gösterilmektedir (Da Silva 1999, Grossman 1989, Grossman, et al 1991, Purtilo & Sullivan 1979, Verthelyi 2001) Bu özellik hayvanlar aleminde daha da kapsamlı çalışılmıştır (Moller, et al 1998). Otoimmün hastalıklarda cinsiyet farklılığının nedeninin esas olarak immün cevaptaki cinsiyet farklılığı olduğu kabul edilmektedir (Whitacre, et al 1999). Bu olay yalnızca yetişkinleri ilgilendirecek gibi görünüyorsa da cinsiyet hormonları daha perinatal

dönemden itibaren immün sistemin programlanmasında rol almaktadır (Martin 2000). Bunun bir örneği olarak, doğumdan önce bir adrenal steroid olan dehydroepiandrosterone (DHEA) ile karşılaşan erkek sıçanlarda doğumdan sonra T-lenfosit işlevlerinin yetersizliği bildirilmiştir (Shelat, et al 1997). Kendiliğinden lösemi olusan AKR türü farelerde dişilerin antikor cevabı çok daha kuvvetlidir (Nowinski, et al 1979). Afrika'daki Burkitt lenfoma olgularında kadın hastalar, sağlıklılarda olduğu gibi, EBV virusuna karşı erkeklerden daha yüksek antikor düzeyleri göstermektedir (Biggar, et al 1984). Kadın-erkek arasındaki immün cevap değişkenliğinin lösemideki cinsiyet farklılığında rol oynadığı hemen hemen kesin ise de henüz özgün bir çalışma bunu kanıtlamamıştır.

Enfeksiyonlara duyarlılık

Muhtemelen yukarıda söz edilen kadınların immün cevap yeteneğinin daha yüksek olması ile ilişkili olarak, genel olarak kadınların enfeksiyonlara duyarlılığı daha düşüktür. Hayvanlardaki çalışmalar pek çok enfeksiyona erkeklerin daha yatkın olduğunu ve dişilerin enfeksiyonu daha kolay kontrol altına alabildiğini göstermiştir. Buna örnek olarak vesicular stomatitis virus (VSV) (Barna, et al 1996), Friend Lösemi Virus (Bruland, et al 2001, Bruland, et al 2003), Coxsackie virus (Huber & Pfaeffle 1994), Theiler fare ensefalomyelit virusu (Bihl, et al 1999, Butterfield, et al 2003, Kappel, et al 1990) enfeksiyonları bilinmektedir. İnsanlardaki farklı çalışmalar, kadınlardaki HIV virus yükünün erkeklerden daha düşük olduğunu göstermiştir (Evans, et al 1997, Gandhi, et al 2002, Sterling, et al 1999). Bunun HIV enfeksiyonunda en sık görülen kanser olan Kaposi sarkomunun neredeyse erkeklere özgün olmasında ne rol oynadığı bilinmemektedir (Martin, et al 1993). Çocukluk çağı lösemisinde virusların rol oynadığı varsayımı doğru ise erkeklerin enfeksiyona daha yatkın olması lösemideki cinsiyet farklılığına katkıda bulunuyor olabilir.

Seks hormonları

Seks hormonlarının etkisi genellikle genlere seçici aktivasyon göstermeleri ile ilgilidir. Bu konuda en ilginç örnekler estrogen hormonunun interferon-gamma (IFNG) geninin ekspresyonuna yaptığı etki (Fox, et al 1991, Han, et al 2001, Sarvetnick & Fox 1990); sitokin genlerine olan etkiler (Cutolo, et al 2002); tümör ve lösemi oluşumun-

da rol oynayan endothelin-1 (EDN1) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) (Asham, et al 1998, Bagnato & Spinella 2003, Moehler, et al 2003) genlerine androjenik hormonların yaptığı etki (Polderman, et al 1993, Sordello, et al 1998); değişik hormonların virusların çoğalmasını aktive edici rolleri (Bruland, et al 2001, Bruland, et al 2003, Darbre, et al 1986, Otten, et al 1988) bilinmektedir. Bu bulguların lösemideki cinsiyet farklılığı ile ilişkisi bugüne kadar çalışılmamıştır.

Seks kromozomları

Evrin biyolojik konularda kadınlara daha ayrıcalıklı davranmaktadır. Bunun bir örneği olarak immun sistemle ilgili pek çok gen kadınlarda iki kopya halinde bulunan X kromozomlarındadır. Böylece bir kopyasında bir hasar oluşan gen diğer kopyanın sağlam olduğu durumlarda görevini sürdürebilmektedir. Ancak erkeklerde durum farklıdır ve çeşitli immun yetmezlik hastalıklarının erkeklerde özgü olması bu nedenledir (Conley 2000). Kadınların daha yüksek immunoglobulin M cevabı vermesi, viruslara karşı daha yüksek antikor yapabilmeleri, enfeksiyonlara daha az yatkın olmaları kısmen X kromozom genlerinin iki kopyasına sahip olmaları ile ilgilidir (Purtilo & Sullivan 1979). X kromozomunda bulunan immun genler ve mutasyonları halinde neden oldukları hastalıklara örnekler şunlardır: CD40 ligand (hiperIgM sendromu), interlökin reseptör ortak gamma zinciri (ağır kombine immune yetmezlik), Wiskott-Aldrich sendromu, Bruton hastalığı ve properdin yetmezliği. Bu hastalıklara neden olan genlerdeki daha hafif mutasyonlar belirtilsiz seyreden immun sistem yetersizliği ile enfeksiyonlara ve kanser oluşumuna duyarlılığı arttırıp erkeklerin bu tür hastalıklara daha sık yakalanmasını açıklayabilir.

Oksidatif hasar

Oksidatif hasar aynen hayvan deneylerinde olduğu gibi erkeklerde daha ağır sonuçlar doğurmaktadır (Proteggente, et al 2002). Bu bulgu erkeklerde daha fazla kanser olgularına rastlanmasının bir nedeni olabileceği gibi daha özgün olarak, hemokromatozis geni HFE'nin C282Y mutasyonu ile çocukluk çağı ALL ilişkisinin yalnızca erkeklerde görülmesinin bir nedeni olabilir.

Özgün hipotez 1

X kromozomundaki immun sistemle ilgili gen-

lerin iyi bilinen hastalık ve sendromlara yol açan mutasyonlarının dışında hafif işlevsel etkili mutasyonları erkeklerin daha fazla kanser ve enfeksiyonlara yakalanmasının bir nedeni olabilir. Bu konu bugüne kadar hiçbir çalışmada ele alınmamıştır.

Özgün hipotez 2

Cinsiyet farklılığının en abartılı olduğu bir biyolojik olay fertilizasyon anındaki primer seks oranıdır (McMillen 1979). Gebeliğin başlangıcında 160:100 olan erkek-kız oranı, doğuma kadar 106:100'e düşmektedir. Doğum öncesi dönemde erkeklerin seçici olarak kaybedildiğinin bir kanıtı da kendiliğinden olan düşüklerde erkek-kız oranının oldukça yüksek olmasıdır (Hassold, et al 1983). Erkeklerle karşı doğum öncesi başlayan seçim HLA çalışmalarında da göstermiştir (Dorak, et al 2002). İlginç olarak, tekrarlayan düşükler sonrası doğan çocuklarda lösemi riski artmıştır (Dorak & Burnett 1992, Kaye, et al 1991, Yeazel, et al 1995) ve her iki hastalık da HLA homozigotluğu ile ilişki göstermektedir (Dorak and Burnett 1992). Embriyonik ve fetal dönemde kendilerine karşı seçimden kurtulan erkek bebekler doğumdan sonra aynı genlerin etkisi ile lösemiye daha fazla yakalanıyor olabilirler. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda cinsiyet farkı göz önüne alınmamış olduğundan bu hipoteze cevap verememektedir. İleriye dönük ve özgün bir hipotezle yapılacak çalışmalar bu konuyu aydınlığa kavuşturabilir.

Elektronik kaynaklar:

SEER Raporları:

<http://seer.cancer.gov/publications/childhood/adolescents.pdf>

<http://seer.cancer.gov/publications/childhood/leukemia.pdf>

Kongre sonrası güncellemeler için adres:

<http://dorakmt.tripod.com/hla/gender.html>

Kaynaklar:

1. Asham, E.H., Loizidou, M. & Taylor, I. (1998) Endothelin-1 and tumour development. *Eur J Surg Oncol*, 24, 57-60.
2. Ashley, D.J. (1969) A male-female differential in tumour incidence. *British Journal of Cancer*, 23, 21-25.
3. Bagnato, A. & Spinella, F. (2003) Emerging role of endothelin-1 in tumor angiogenesis. *Trends Endocrinol Metab*, 14, 44-50.
4. Barna, M., Komatsu, T., Bi, Z. & Reiss, C.S. (1996) Sex differences in susceptibility to viral infection of the central nervous system. *Journal of Neuroimmunology*, 67, 31-39.

5. Biggar, R.J., Pandey, J.P., Henle, W., Nkrumah, F.K. & Levine, P.H. (1984) Humoral immune response to Epstein-Barr virus antigens and immunoglobulin allotypes in African Burkitt lymphoma patients. *Int J Cancer*, 33, 577-580.
6. Bihl, F., Brahic, M. & Bureau, J.F. (1999) Two loci, Tmevp2 and Tmevp3, located on the telomeric region of chromosome 10, control the persistence of Theiler's virus in the central nervous system of mice. *Genetics*, 152, 385-392.
7. Bruland, T., Dai, H.Y., Lavik, L.A., Kristiansen, L.I. & Dalen, A. (2001) Gender-related differences in susceptibility, early virus dissemination and immunosuppression in mice infected with Friend murine leukaemia virus variant FIS-2. *J Gen Virol*, 82, 1821-1827.
8. Bruland, T., Lavik, L.A., Dai, H.Y. & Dalen, A. (2003) A glucocorticoid response element in the LTR U3 region of Friend murine leukaemia virus variant FIS-2 enhances virus production in vitro and is a major determinant for sex differences in susceptibility to FIS-2 infection in vivo. *J Gen Virol*, 84, 907-916.
9. Butterfield, R.J., Roper, R.J., Rhein, D.M., Melvold, R.W., Haynes, L., Ma, R.Z., Doerge, R.W. & Teuscher, C. (2003) Sex-specific quantitative trait loci govern susceptibility to Theiler's murine encephalomyelitis virus-induced demyelination. *Genetics*, 163, 1041-1046.
10. Cartwright, R.A., Gurney, K.A. & Moorman, A.V. (2002) Sex ratios and the risks of haematological malignancies. *Br J Haematol*, 118, 1071-1077.
11. Conley, M.E. (2000) Genetics of primary immunodeficiency diseases. *Reviews in Immunogenetics*, 2, 231-242.
12. Cutolo, M., Serio, B., Villaggio, B., Pizzorni, C., Cravotto, C. & Sulli, A. (2002) Androgens and estrogens modulate the immune and inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*, 966, 131-142.
13. Da Silva, J.A. (1999) Sex hormones and glucocorticoids: interactions with the immune system. *Ann N Y Acad Sci*, 876, 102-117; discussion 117-108.
14. Darbre, P., Page, M. & King, R.J. (1986) Androgen regulation by the long terminal repeat of mouse mammary tumor virus. *Mol Cell Biol*, 6, 2847-2854.
15. Dorak, M.T. & Burnett, A.K. (1992) Major histocompatibility complex, t-complex, and leukemia [Review]. *Cancer Causes & Control*, 3, 273-282.
16. Dorak, M.T., Lawson, T., Machulla, H.K., Mills, K.I. & Burnett, A.K. (2002) Increased heterozygosity for MHC class II lineages in newborn males. *Genes Immun*, 3, 263-269.
17. Dorak, M.T., Lawson, T., Machulla, H.K.G., Darke, C., Mills, K.I. & Burnett, A.K. (1999a) Unraveling an HLA-DR association in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 94, 694-700.
18. Dorak, M.T., Sproul, A.M., Gibson, B.E., Burnett, A.K. & Worwood, M. (1999b) The C282Y mutation of HFE is another male-specific risk factor for childhood ALL. *Blood*, 94, 3957-3958.
19. Evans, J.S., Nims, T., Cooley, J., Bradley, W., Jagodzinski, L., Zhou, S., Melcher, G.P., Burke, D.S. & Vahey, M. (1997) Serum levels of virus burden in early-stage human immunodeficiency virus type 1 disease in women. *J Infect Dis*, 175, 795-800.
20. Fasal, E., Jackson, E.W. & Klauber, M.R. (1971) Birth characteristics and leukemia in childhood. *J Natl Cancer Inst*, 47, 501-509.
21. Fox, H.S., Bond, B.L. & Parslow, T.G. (1991) Estrogen regulates the IFN-gamma promoter. *J Immunol*, 146, 4362-4367.
22. Fraumeni, J.F., Jr. & Li, F.P. (1969) Hodgkin's disease in childhood: an epidemiologic study. *J Natl Cancer Inst*, 42, 681-691.
23. Gandhi, M., Bacchetti, P., Miotti, P., Quinn, T.C., Veronese, F. & R.M., G. (2002) Does patient sex affect human immunodeficiency virus levels? *Clin Infect Dis*, 35, 313-322.
24. Greenberg, R.S. & Shuster, J.L., Jr. (1985) Epidemiology of cancer in children. *Epidemiol Rev*, 7, 22-48.
25. Grossman, C. (1989) Possible underlying mechanisms of sexual dimorphism in the immune response, fact and hypothesis. *Journal of Steroid Biochemistry*, 34, 241-251.
26. Grossman, C.J., Roselle, G.A. & Mendenhall, C.L. (1991) Sex steroid regulation of autoimmunity. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 40, 649-659.
27. Gurney, J.G., Severson, R.K., Davis, S. & Robison, L.L. (1995) Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer*, 75, 2186-2195.
28. Gustafsson, G. & Kreuger, A. (1983) Sex and other prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 5, 243-250.
29. Han, X., Lundberg, P., Tanamachi, B., Openshaw, H., Longmate, J. & Cantin, E. (2001) Gender influences herpes simplex virus type 1 infection in normal and gamma interferon-mutant mice. *J Virol*, 75, 3048-3052.
30. Hassold, T., Quillen, S.T. & Yamane, J.A. (1983) Sex ratio in spontaneous abortions. *Annals of Human Genetics*, 47, 39-47.
31. Hewitt, D., Lashof, J.C. & Stewart, A.M. (1966) Childhood cancer in twins. *Cancer*, 19, 157-161.
32. Hewitt, D. & Stewart, A. (1970) Relevance of twin data to intrauterine selection: special case of childhood cancer. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*, 19, 83-86.
33. Huber, S.A. & Pfaeffe, B. (1994) Differential Th1 and Th2 cell responses in male and female BALB/c mice infected with coxsackievirus group B type 3. *J Virol*, 68, 5126-5132.
34. Infante-Rivard, C., Mathonnet, G. & Sinnett, D. (2000) Risk of childhood leukemia associated with diagnostic irradiation and polymorphisms in DNA repair genes. *Environ Health Perspect*, 108, 495-498.
35. Inskip, P.D., Harvey, E.B., Boice, J.D., Jr., Stone, B.J., Matanoski, G., Flannery, J.T. & Fraumeni, J.F., Jr. (1991) Incidence of childhood cancer in twins. *Cancer Causes & Control*, 2, 315-324.

36. Jackson, E.W., Norris, F.D. & Klauber, M.R. (1969) Childhood leukemia in California-born twins. *Cancer*, 23, 913-919.
37. Kappel, C.A., Melvold, R.W. & Kim, B.S. (1990) Influence of sex on susceptibility in the Theiler's murine encephalomyelitis virus model for multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*, 29, 15-19.
38. Kaye, S.A., Robison, L.L., Smithson, W.A., Gunder-son, P., King, F.L. & Neglia, J.P. (1991) Maternal reproductive history and birth characteristics in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 68, 1351-1355.
39. Krajcinovic, M., Labuda, D., Richer, C., Karimi, S. & Sinnott, D. (1999) Susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia: influence of CYP1A1, CYP2D6, GSTM1, and GSTT1 genetic polymor- phisms. *Blood*, 93, 1496-1501.
40. Lanning, M., Garwicz, S., Hertz, H., Jonmundsson, G., Kreuger, A., Lie, S.O., Moe, P.J., Salmi, T.T., Schroder, H., Siimes, M.A. & et al. (1992) Superior treatment results in females with high-risk acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Acta Paedi- atr*, 81, 66-68.
41. Linet, M.S., Wacholder, S. & Zahm, S.H. (2003) Interpreting epidemiologic research: lessons from studies of childhood cancer. *Pediatrics*, 112, 218-232.
42. Ma, Y., Kawabata, T., Hamazaki, S., Ogino, T. & Okada, S. (1998) Sex differences in oxidative dama- ge in ddY mouse kidney treated with a renal car- cinogen, iron nitritotriacetate. *Carcinogenesis*, 19, 1983-1988.
43. Martin, J.T. (2000) Sexual dimorphism in immune function: the role of prenatal exposure to androgens and estrogens. *European Journal of Pharmacology*, 405, 251-261.
44. Martin, R.W., 3rd, Hood, A.F. & Farmer, E.R. (1993) Kaposi sarcoma. *Medicine (Baltimore)*, 72, 245-261.
45. McMillen, M.M. (1979) Differential mortality by sex in fetal and neonatal deaths. *Science*, 204, 89-91.
46. Moehler, T.M., Ho, A.D., Goldschmidt, H. & Barlo- gie, B. (2003) Angiogenesis in hematologic malig- nancies. *Crit Rev Oncol Hematol*, 45, 227-244.
47. Moller, A.P., Sorci, G. & Erritzoe, J. (1998) Sexual dimorphism in immune defense. *American Natura- list*, 152, 605-619.
48. Nowinski, R.C., Brown, M., Doyle, T. & Prentice, R.L. (1979) Genetic and viral factors influencing the development of spontaneous leukemia in AKR mice. *Virology*, 96, 186-204.
49. Otten, A.D., Sanders, M.M. & McKnight, G.S. (1988) The MMTV LTR promoter is induced by progeste- rone and dihydrotestosterone but not by estrogen. *Mol Endocrinol*, 2, 143-147.
50. Paltiel, O., Harlap, S., Deutsch, L., Knaanie, A., Massalha, S., Tiram, E., Barchana, M. & Friedlan- der, Y. (2004) Birth weight and other risk factors for acute leukemia in the Jerusalem Perinatal Study cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 13, 1057-1064.
51. Pearce, M.S. & Parker, L. (2001) Childhood cancer registrations in the developing world: still more boys than girls. *Int J Cancer*, 91, 402-406.
52. Polderman, K.H., Stehouwer, C.D., van Kamp, G.J., Dekker, G.A., Verheugt, F.W. & Gooren, L.J. (1993) Influence of sex hormones on plasma endothelin levels. *Ann Intern Med*, 118, 429-432.
53. Proteggente, A.R., England, T.G., Rehman, A., Rice-Evans, C.A. & Halliwell, B. (2002) Gender dif- ferences in steady-state levels of oxidative damage to DNA in healthy individuals. *Free Radic Res*, 36, 157-162.
54. Pui, C.H., Boyett, J.M., Relling, M.V., Harrison, P.L., Rivera, G.K., Behm, F.G., Sandlund, J.T., Ribeiro, R.C., Rubnitz, J.E., Gajjar, A. & Evans, W.E. (1999) Sex differences in prognosis for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*, 17, 818-824.
55. Purtilo, D.T. & Sullivan, J.L. (1979) Immunological bases for superior survival of females. *American Journal of Diseases of Children*, 133, 1251-1253.
56. Rodvall, Y., Hrubec, Z., Pershagen, G., Ahlbom, A., Bjurman, A. & Boice, J.D., Jr. (1992) Childhood cancer among Swedish twins. *Cancer Causes Con- trol*, 3, 527-532.
57. Sarvetnick, N. & Fox, H.S. (1990) Interferon-gamma and the sexual dimorphism of autoimmunity. *Mol Biol Med*, 7, 323-331.
58. Sather, H., Miller, D., Nesbit, M., Heyn, R. & Ham- mond, D. (1981) Differences in prognosis for boys and girls with acute lymphoblastic leukaemia. *Lan- cet*, 1, 739-743.
59. Shelat, S.G., Aird, F. & Redei, E. (1997) Exposure to dehydroepiandrosterone in utero affects T-cell function in males only. *Neuroimmunomodulation*, 4, 154-162.
60. Sordello, S., Bertrand, N. & Plouet, J. (1998) Vas- cular endothelial growth factor is up-regulated in vitro and in vivo by androgens. *Biochem Biophys Res Commun*, 251, 287-290.
61. Sterling, T.R., Lyles, C.M., Vlahov, D., Astemborski, J., Margolick, J.B. & Quinn, T.C. (1999) Sex dif- ferences in longitudinal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels among seroconverters. *J Infect Dis*, 180, 666-672.
62. Verthelyi, D. (2001) Sex hormones as immunomo- dulators in health and disease. *International Immu- nopharmacology*, 1, 983-993.
63. Vianna, N.J. & Polan, A.K. (1978) Immunity in Hodgkin's disease: importance of age at exposure. *Ann Intern Med*, 89, 550-556.
64. Whitacre, C.C., Reingold, S.C., O'Looney, P.A. & Task Force on Gender, M.S.a.A. (1999) A gender gap in autoimmunity. *Science*, 283, 1277-1278.
65. Yeazel, M.W., Buckley, J.D., Woods, W.G., Rucci- one, K. & Robison, L.L. (1995) History of maternal fetal loss and increased risk of childhood acute leu- kemia at an early age. A report from the Childrens Cancer Group. *Cancer*, 75, 1718-1727.
66. Yohn, D.S. (1973) Sex-related resistance in hams- ters to adenovirus oncogenesis. *Prog Exp Tumor Res*, 18, 138-165.