

ETIOLOGIJA AKUTNIH LEUKEMIJA U DJECE

ERNEST BILIĆ^{1,2}, DANIEL TURUDIĆ³, MATEJ JELIĆ³

Akutne leukemije su najčešće maligne bolesti u djece. Radi se o skupini vrlo heterogenih bolesti, i brojni pokušaji utvrđivanja uzroka nastanka leukemija u djece još nisu donijeli konačne zaključke. Najvjerojatnije utjecaj genetske predispozicije, te poslije poroda ionizirajućeg zračenja, vjerojatno i infektivnog uzroka doprinosi nastanku leukemija u djece. Ispitivani su i brojni drugi rizični čimbenici, ali su rezultati prilično neuvjerljivi. U budućnosti se očekuju dodatna istraživanja kojima bi se utvrdio točan uzrok nastanka leukemija u djece.

Deskriptori: DJECA, LEUKEMIJA, ETIOLOGIJA

Akutne leukemije (AL) su najčešće maligne bolesti u djece. Radi se o skupini vrlo heterogenih bolesti, koje se dijele na akutne limfoblastične (ALL) i akutne mijeloblastične leukemije (AML). Najveća učestalost ovih bolesti je u Kostarici i Ekvadoru, a u Europi je najveća incidencija u Danskoj. Leukemije se u djece (≤ 18 godina) otkrivaju u 35-50 novodijagnosticiranih slučajeva godišnje na 1.000.000 stanovnika te dobi. ALL se javlja najčešće u djece u drugoj i trećoj godini života. AML se češće javlja u dojenačkoj dobi i kod tinejdžera.

Analizirajući učestalost leukemija po pojedinim rasama, ALL "T" imunofenotipa je češća kod Kineza i Indijaca, a akutna promijelocitna leukemija kod latinoamerikanaca.

Proučavanjem pojave akutne leukemije u djece na zemljopisnim područjima, primijećeno je povremeno "grupiranje slučajeva" na manjim područjima

Engleske, Francuske i Grčke. S povećanjem učestalosti leukemija, nađena je i istodobna povećana učestalost AL i astrocitoma u djece, te je stoga pretpostavljen mogući zajednički (vjerojatno infektivni) uzročnik povećanja incidencije ovih bolesti.

Niz sindroma se povezuje s nastankom leukemije u djece, tako da oko 3% djece oboljele od AL ima i neki od poznatih sindroma. Djeca s Downovim sindromom imaju u prvih godinu dana života 56 puta veću vjerojatnost oboljeti od AL u odnosu na drugu djecu, dok se nakon četvrte godine života ovaj rizik smanjuje, i nakon ovog razdoblja povišena vjerojatnost obolijevanja u djece s Downovim sindromom iznosi oko 10 puta. Osim Downova sindroma i brojni drugi sindromi dovode do većeg obolijevanja od akutnih leukemija, poput Bloomova sindroma, Klinefelterovog sindroma, neurofibromatoze tip 1, Shwachman-Diamond sindroma, ataksije-teleangiektazije i drugih rijetkih sindroma.

Ako od akutne leukemije oboli jedan od dvojice jednojajčanih blizanaca, samo u 1,5% slučajeva oboli i drugi bliznac, najčešće u prvih 6 mjeseci od obolijevanja prvog djeteta. Također nema povećane učestalosti akutnih leukemija kod roditelja od kojih je jedan u djetinjstvu prebolio akutnu leukemiju.

Greaves je proučavao mutacije zdrave novorođenčadi te je iz uzorka krvi uzete za Gutrijev test našao da 1% novorođenčadi pri rođenju ima prisutnu fuziju gena TEL-AML1, koja je vrlo česta u djece s ALL (1). Ali samo svako stoto dijete od djece koje imaju prisutnu mutaciju doista i oboli od ALL. Stoga je postavljena teorija da premda se ova djeca rađaju s predispozicijom za ALL, potreban je drugi događaj tijekom života (infekcija, iradijacija i sl.) da bi doista i došlo do razvoja leukemije.

Kinlen je 1988. godine, nakon proučavanja povećanja učestalosti akutnih leukemija kod djece u nekim izoliranim područjima Škotske, pretpostavio mogući infektivni uzročnik. U relativno zatvorenim sredinama gdje je zbog industrijalizacije došlo do naseljavanja pridošlica iz urbanih sredina, primijećena je povećana incidencije leukemija u domicilne djece. Stoga je pretpostavljen vjerojatno virusni uzročnik koji su djeca došli prethodno u ranoj životnoj dobi već preboljela, dok je kod domicilne djece isti virus u predisponirane djece bio okidač za nastanak AL (2).

Događaji tijekom trudnoće, koji bi mogli biti uzrokom leukemogeneze

Hipoteza da infekcije tijekom majčine trudnoće mogu utjecati na imuno-

¹Sveučilište u Zagrebu, Medicinski Fakultet²Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Referentni centar Ministarstva zdravstva za dječju hematologiju i onkologiju³Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju

Adresa za dopisivanje:

Matej Jelić, dr. med.

10000 Zagreb, Rudeška cesta 162

E-mail: matejjelic1@gmail.com

loški i hematopoetski sustav djeteta i potaknuti nastanak leukemije nije nedvojbeno dokazana. Međutim, Smith M. i sur. 1997 godine su objavili rad o povezanosti infekcije JC-poliomavirusom i nastanka ALL B staničnih prekursora (3). Postoje i studije koje su pokušale povezati infekcije trudne majke s virusom influence, EBV, parvovirusom B 19 i varicele s nastankom ALL tijekom ranog djetinjstva (4). Korištenje antibiotika i cijepljenje majke tijekom trudnoće, istraživana na manjim skupinama ispitanika pokazala su nekonzistentne rezultate koji zahtijevaju potvrdu na većem uzorku ispitanika.

Utjecaj infekcija na nastanak leukemija

Greaves je objavio teoriju da djeca koja tijekom dojenačkog razdoblja dođu u kontakt s "leukemogenim" virusima, imaju znatno manju šansu da obole od AL, nego ona djeca koja s istim inače za odraslu populaciju bezopasnim respiratornim virusima, dođu u dodir tijekom kasnijeg djetinjstva. On je pretpostavio, ako imunost sustavu dojenačkoj dobi ne bude izložen nekim infekcijama, to otvara put nepravilnom odgovoru imunološkog sustava prilikom odgovora na uobičajene patogene u kasnijim godinama života. Kombinacija izloženosti infekcijama u ranoj dobi i genetske konstitucije pretpostavljeni su ključni čimbenici u stvaranju leukemije. Utjecaj izloženosti virusnim infekcijama na mogući razvoj leukemije nedavno je obrazložen preko "two-hit" teorije razvoja ALL. Dva su ključna događaja: inicijalna predispozicija in utero te postnatalni okidač mutacije koji promovira stvaranje leukemije. Istraživanja s identičnim blizancima otkrila su mogući mehanizam. Prva mutacija stvara populaciju premalignih stanica koje se šire zajedničkim krvotokom. Druga mutacija događa se nakon rođenja i razlikuje se u dva blizanca. Praćenjem spojenih (fuzioniranih gena) uobičajenih za leukemiju (ETS translokacijska varijanta 6-ETV6, RUNX1, KMT2A-AFF1 i BCR ABL) u monozigotnih blizanaca ustanovilo se kako blizanci dijele identičnu genetsku mutaciju (fuzija gena), ali se međusobno i razlikuju u drugim genetskim promjenama (uključujući promjene

broja kopija i varijante pojedinačnih nukleotida). Pretpostavlja se da je genetska predispozicija (nasljeđe fuzijskog gena te prelekemijskog klona) dostatna za razvoj leukemije u slučaju da organizam bude izložen vanjskoj infekciji, koja je "okidač" za razvoj leukemije. U početku, in utero u inicijalnoj fazi dolazi do spajanja gena (hiperdiploidija) što dovodi do stvaranja prelekemijskog klona. Postnatalno, u malog broja djece dolazi do sekundarnih genetskih promjena (prvenstveno V(D) J rekombinantnog - aktivirajućeg proteina (RAG) te umnažanja ovako promijenjenih kopija kod ETS translokacijske varijante 6 (ETV 6-RUNX1 fuzije), što vodi nastanku leukemije. Iako nije do sada otkriven specifičan mikrobn "okidač", opisano je puno slučajeva razvoja leukemije unutar bliskog prostorno-vremenskog okvira. Pretpostavlja se da ovi slučajevi mogu biti povezani s jednim ili više uzročnika leukemije. Prvi opisani je bio u Nilesu, predgrađu Chicaga, Illinois, SAD, 1957.-1960. godine, gdje je u kratkom vremenskom razmaku dijagnosticirano osam pacijenata s ALL. Svih 8 pacijenata i njihova starija braća i sestre pohađali su istu školu, te je stoga pretpostavljena uzročno-posljedična veza preko zajedničke infekcije (5). Druga slična skupina djece s pretpostavljenim zajedničkim infektivnim uzročnikom opisana je u 13 bolesnika s BCP-ALL (2000.-2004.; Fallon, Nevada, SAD). U samo 10 mjeseci 2001. godine otkriveno je deset novooboljelih pacijenata (6). Iako nikada nisu izolirani i dokazani, pretpostavljeni uzročnici su streptokokna infekcija i adenovirusi. Virus svinjske gripe (H1N1) je pretpostavljen kao jedan od potencijalnih "agensa" koji potiču nastanak leukemije. Slijedeća opisana skupina koja pokazuje na zajednički infektivni nazivnik nastanka leukemija opisana je u studiji iz Milana kada je u razdoblju od mjesec dana, 7 djece oboljelo od leukemije unutar male gradske četvrti i sva djece su pohađala istu školu. Zajedničko svoj djeci je da su unutar 3-6 mjeseci bili zaraženi virusom svinjske gripe (H1N1) (7). Slično istraživanje u Velikoj Britaniji zamijetilo je najveću incidenciju leukemija u dječjoj dobi 6 mjeseci nakon sezonskih epidemija gripe (8). In utero infekcija citomegalovirusom je također pretpostavljeni

imunomodulator nastanka leukemije (9). Iako virusni uzročnik leukemije do sada nije otkriven u ljudi, mnoga istraživanja na životinjskim modelima potvrđuju da je infekcija učestalim patogenima drugi "okidač" u razvoju leukemije. Mišji model sa BCP-ALL, pokazao je kako se leukemija razvija ako su Pax5 ± miševi koji su živjeli u okruženju bez mikroba, prebačeni u drugo okruženje s uobičajenom okolinskom izloženosti mikrobima (10). Drugo slično istraživanje na mišjim modelima je pokazalo kako se kod 10% miševa s ETV6-RUNX1 razvija BCP-ALL nakon izloženosti uobičajenim patogenima (1). Istraživanje na mišjim modelima u sličnoj studiji je pokazalo da rana stimulacija imunološkog sustava uobičajenim patogenima može biti protektivna za nastanak AL (11). U istraživanjima na mišjim staničnim linijama te stanicama iz ljudske krvi otkriveno je da transformirajući faktor rasta-P (TGFβ) inducira ETV6-RUNX1 te sukladno tome i ekspanziju prelekemijskih stanica (1). Nekoliko raznovrsnih zapažanja iz Njemačke i Hong Konga uočili su kako velike društvene promjene (bolji uvjeti života) prethode brzom povećanju incidencije leukemije (1). Pretpostavlja se da su rana izloženost infekcijama i dojenje majčini mlijekom protektivni čimbenici (12, 13). Istraživanja prevencije leukemije cijepljenjem su dale kontradiktorne rezultate, s izuzetkom jedne dokumentirane studije vezane uz imunizaciju s Haemophilus influenzae, gdje je to cjepivo djelovalo donekle protektivno (14). Nije uočena povezanost kontakta s različitim životinjama i pojave leukemije.

Utjecaj zračenja na nastanak leukemija

Retrospektivna istraživanja ali i praćenje pojedinih rizičnih skupina izloženih ionizirajućem zračenju, pokazala su da izloženost visokim dozama ionizirajućeg zračenja (>0,2-0,5 Gy) značajno povećava rizik razvoja leukemije (15). U djece je najviše povećan rizik za razvoj ALL a u odraslih su češći AML i kronične mijeloične leukemije (CML). Nedavno istraživanje potvrđuje da izloženost čak i malim dozama ionizirajućeg zračenja (<100 mSv) povećava rizik za razvoj ALL (16). U svezi utjecaja radi-

jacije na razvoj leukemija, ali i drugih malignih bolesti, postoje čimbenici koji nisu objašnjivi. Naime, očekivani porast leukemija i drugih tumora nakon eksplozije atomske bombe u Hirošimi nije se dogodio u pretpostavljenim razmjerima. Isto tako, nije uočena niti statistički značajno povećana incidencija ovih bolesti u radioloških tehničara i osoblja koje profesionalno rade na ionizantnom zračenju. Studije koje su ispitivale utjecaj dijagnostičkih doza zračenja nisu pokazale značajnije odstupanje od kontrolne skupine ispitanika (17). Plin radon in vitro povećava incidenciju malignih bolesti i leukemija (18). Pa ipak, studije koje su ispitivale povećano izlaganje prirodnom plinu radonu, nisu se pokazala nedvojbeno pozitivnim (17). Isto tako, niti akcidentalna ozračivanja trudnica u prvom trimestru trudnoće nisu pokazala statistički uvjerljive rezultate (19). Treba ipak imati na umu da je značajan dio trudnica, znajući za ozračenje, završio trudnoću pobačajem. Možemo pretpostaviti da postoje čimbenici protekcije koji za sada nisu poznati i zahtijevaju dodatna istraživanja. Zaključak studije koje su ispitivale utjecaj zračenja pokazuju da je izlaganje ionizirajućem zračenju značajan čimbenik za nastanak leukemije (17). Stoga, pri akcidentalnom ozračivanju treba pri kontrolnim pretragama paziti na mogući razvoj leukemija u djece.

Premda brojne, studije koje pokazuju da izlaganje magnetskom polju utječe na pojavu leukemija, najčešće su opterećene neujednačenošću kriterija i u zaključcima pokazuju kontradiktorne rezultate. Studije koje su istraživale utjecaj elektromagnetskog zračenja na ljude koji žive u blizini postaja bežičnih telefona nisu pokazale povećanu incidenciju leukemija. Kako većina studija izražava oprez pri ovakvim procjenama, izloženost roditelja elektromagnetskim zračenjima na razvoj leukemije u djece može se opisati graničnom (17). Neka istraživanja opisuju povećanu učestalost obolijevanja kod djece koja su bila izložena elektromagnetskim zračenjima preko 0,3/0,4 μT (20). Rađene su i studije kojima se nastojala povezati izloženost zračenju sa blazinom modernih tehnologija, ili djece koja su živjela bliže izvoru ovakvog zračenja, ali nisu dobiveni

rezultati koji bi upućivali na povezanost s nastankom malignih bolesti kod djece (17).

Pretpostavka da izlaganje djece mikroelementima iz tepiha (arsen, kadmij, krom, bakar, olovo, nikal, kositar, tungsten i cink) može dovesti do pojave leukemije u djece, nije se pokazala ispravnom (21). Izloženost različitim rizičnim čimbenicima in utero, ali i tijekom oocitogeneze i spermiogeneze u roditelja mogu dovesti do abnormalnosti koje u konačnici imaju ulogu predisponirajućih čimbenika za pojavu leukemije (22, 23).

Zanimanje i navike roditelja i nastanak leukemije

Pretpostavljeno je da bi zanimanje roditelja koji su po prirodi svog posla učestalo izloženi čimbenicima rizika u prenatalnom periodu života djeteta moglo imati značajnu ulogu kao predisponirajući faktor u nastanku leukemije u djece. Childhood Leukemia International Consortium (CLIC) koje je obavilo usporednu analizu >8000 pacijenata s leukemijom sa kontrolnom skupinom od 15.000 djece, zaključilo je da izloženost oca različitim predisponirajućim čimbenicima, povećava rizik nastanka leukemije za 30%, a izloženost majke za čak 90% (24). Ovo se odnosi na izloženost brojnim rizičnim čimbenicima npr. izloženost insekticidima i pesticidima, naročito u vrijeme trudnoće (25). Izloženost pesticidima za razvoj leukemije iznosi 1,4 za ALL i 1,5 za AML bez obzira na tip pesticida. Pojedine studije ipak ukazuju na mogućnost greške, osobito u case-control studijama, tako da postoji određena sumnja u preuveličanost ovih postotaka. Najnovija studija koja maksimalno izbjegava grešku pokazuje da unos pesticida ipak utječe na incidenciju leukemija u djece (26). Naviku uživanja duhana u roditelja prije začeća djeteta na pojavu leukemije može se opisati slabom do umjerenom (27). Obzirom na vrlo veliku heterogenost unutar skupine dječjih leukemija, postoji mogućnost da izloženost duhanskom dimu povećava incidenciju leukemija samo s određenim citogenetskim predispozicijama, dok za hiperdiploidne pre-B ALL nije dokazano povećana incidencija AL (28). Poje-

dina istraživanja pokazuju na povišen rizik nastanka AL u djece čiji su očevi uživaoci duhana, ali sa suprotstavljenim podacima u odnosu na tip AL (dio govori u prilog povećanoj incidenciji AML, dok drugi ističu povećanu incidenciju ALL). Uživanje duhana u majke nije utjecalo na povećanu incidenciju bolesti. Pri tome treba uzeti u obzir značajno smanjenje uživanja duhana i alkohola u majke za vrijeme trudnoće. Uz mogućnost proučavanja epigenetskih biomarkera, dokazano je da pojačana izloženost duhanskom dimu povećava pojavnost somatskih delecija povezanih s razvojem ALL (29).

Konzumacija alkohola zbog utjecaja na razvoj imunskog sustava i diferencijaciju stanica također je proučavana kao jedan od rizičnih čimbenika za razvoj leukemije. Etanol kao antagonist metabolizma folata i metionin sintetaze može utjecati na DNA metilaciju (30). Premda je u pojedinim studijama nađena manja učestalost AL u majki koje su konzumirale alkohol tijekom trudnoće, utvrđeno je alkoholizam u majke povećava incidenciju AML proporcionalno dnevnoj količini unosa alkohola (30, 31).

Studije koje su ispitivale izloženost roditelja bojama na razvoj leukemije pokazuju kontradiktorne rezultate. Dok u CLIC studiji nije nađena uzročno-posljedična veza u svezi izloženosti bojama i leukemije, druge studije ne odbacuju ovu mogućnost, osobito uz izloženost ovim agensima 1-3 mjeseca prije začeća djeteta. Utjecaj izloženosti bojama za kosu kod frizerki pokazuju na mogućnost utjecaja ovih kemikalija na pojavu leukemija u djece <2 godine života (17). Sličan zaključak se nalazi u pojedinim studijama koja su ispitivala utjecaj izlaganja roditelja organskim otapalima. Studije koje su analizirale utjecaj benzena i razrjeđivača kao okolišnih čimbenika pokazuju kontradiktorne rezultate (17). Jedna opsežna studija izloženosti pentaklorofenolu ukazuje na mogući utjecaj na razvoj malignih bolesti u čak dvije generacije (32). Većina se autora priklanja mišljenju da premda povezanost nije izražena, roditeljska izloženost kemijskim agensima predstavlja rizik za nastanak leukemije u dječjoj dobi (33). Ispušni plinovi su označeni značajnim čimbenikom rizika nastanka leukemije u više studija, iako ne

s apsolutnom sigurnošću, ali su pojedini autori ovu svezu označili neuvjerljivom. Većina se autora slaže da povećana koncentracija ispušnih plinova može utjecati na incidenciju leukemija u djece (34).

Premda pretpostavljen, utjecaj dojenja na protekciju razvoja leukemija nije u potpunosti dokazan. Smatra se da dojenje smanjuje izloženost razvoja leukemije u djece ali s ograntom da ovu tvrdnju tek treba nedvojbeno dokazati (35). Projektivni se učinak dojenja prvenstveno pripisuje smanjenju učestalosti infekcija u djece.

Pojedine studije utjecaj čimbenika okoliša ne smatraju značajnim za razvoj leukemije u djece ≤ 24 mjeseca života. Neke čak u potpunosti negiraju utjecaj zanimanja i izloženosti roditelja rizičnim čimbenicima za razvoj leukemija u djece (36). Očito je da pojedini rizični čimbenici nisu jednakog utjecaja u različitim pacijenata. Stoga se uzročno-posljedična sveza okolišnih čimbenika za nastanak leukemije za pojedine čimbenike ocjenjuje slabo povezanom, kontradiktornom ili pak statistički nedostatnom (23).

Ispitivana je i hipoteza da rizičnost dobi roditelja može utjecati na pojavu leukemije u djece. Rezultati pokazuju da su starije majke, mlade majke i mladi očevi u rizičnoj skupini povećane učestalosti AML u djece (37). Utjecaj dobi roditelja na patogenezu i pojavnost akutnih leukemija se proučava već duže vrijeme. Istraživanje iz 2017. godine pokazuje da je učestalost dojenačke AML 4,8 puta veća u roditelja ≥ 40 godina te da je učestalost ALL 3,69 puta veća ako je otac imao manje od 20 godina (38). Druge studije provedene na velikom broju ispitanika pokazuju slabu međusobnu povezanost jer su rezultati studija kontradiktorni te su potrebna daljnja istraživanja koja bi potvrdila/opovrgnula ove rezultate. Jedno od teoretskih objašnjenja su epigenetske mutacije oocita, koje se povezuju s pobačajima/mrtvorođenom djecom zbog pretpostavljenih genetskih leukemijskih predispozicija (39).

Za djecu rođenu asistiranom reprodukcijom (AR), pretpostavljena je moguća povećana incidencija malignih bolesti. Istraživanje koje je provedeno

na velikom broju ispitanika (1.628.658, od kojih je 25.782 začeto AR) pokazalo je negativan rezultat rizika obolijevanja od malignih bolesti općenito, ali s nešto višim rizikom za leukemije (hazard ratio 1,67) (40). Rezultate ove studije je potrebno potvrditi/opovrgnuti.

Kako vjerojatno proces leukemogeneze kreće prije rođenja, započelo je proučavanje intrauterinog razvoja i čimbenika koji bi mogli utjecati na povećanu incidenciju leukemija u djece (41). Zamijećeno je da djeca s većom rodnom masom imaju više razine faktora rasta nalik inzulinu (IGF-1) koji, uz bitnu ulogu u somatskom razvoju, sudjeluje i u procesu hematopoeze. Dodatno istraživanje pokazalo je prisutnost IGF-1 receptora na leukemijskim limfoblastima. Poznato je da IGF-1 stimulira rast leukemijskih stanica in vitro (42). McLaughlin i sur. su u svom istraživanju pokazali rezultate koji govore u prilog navedenoj teoriji (djeca s rodnom masom preko 3500 g su imala 1,17 puta viši rizik od obolijevanja od djece koja su imala rodnou masu manju od 3500 g). Drugačiji rezultati su nađeni u drugoj studiji u koje nije nađena statistički značajna razlika u rodnoj masi djece (43).

Istraživanja koja su proučavala povezanost između korištenja kontracepcije za vrijeme trudnoće i pojave leukemija u djece pokazuju nekonzistentne rezultate. Istraživanje u Francuskoj na malom broju ispitanika nalazi 4,3 puta veći rizik od ALL dok druga studija pokazuje 1,5 \times veći rizik, ali samo kod djece < 2 godine (44, 45). Dodatno istraživanje provedeno na velikom broju ispitanika ipak nije pokazalo statistički značajnu povezanost (46). Utjecaj kontracepcije na povećanu incidenciju leukemija u djece nije utvrđen.

Istraživanje koje je ispitivalo mogući utjecaj ultrazvučnog pregleda u trudnoći, ne pokazuje nikakvu uzročno-posljedičnu poveznicu s povišenom rizikom za nastanak leukemije, niti vremena izvođenja pretrage niti sa brojem ultrazvučnih pretraga (47).

Majčino konzumiranje voća i povrća, kao bogatog izvora vitamina i minerala, prema većini provedenih istraživa-

nja dokazan je čimbenik koji smanjuje učestalost leukemija u djece (48). Jedna studija je pokazala postojanje nižeg rizika leukemija neovisno o prekonceptivskom unosu i/ili suplementaciji vitamina i minerala za vrijeme trudnoće (omjer rizika za obolijevanje od ALL uz vitamine/folate je 0,85/0,8; omjer rizika za obolijevanje od AML uz vitamine/folate je 0,92/0,68 (49). Nije dokazana povezanost između aplikacije vitamina K novorođenčetu i obolijevanja od malignih bolesti uključujući leukemije (50).

Zaključno, osim utjecaja genetske predispozicije, ionizirajućeg zračenja, vjerojatno i infektivnog uzroka u nastanku leukemija, drugi rizični čimbenici nisu nedvojbeno dokazani. Izloženost infekcijama u ranoj životnoj dobi potencijalno djeluje na smanjenje incidencije leukemija. Studije koje su istraživale utjecaj kemikalija i drugih štetnih čimbenika na razvoj leukemija su kontradiktorne. Može se ipak pretpostaviti njihov štetni kumulativni utjecaj. Stoga su dodatna istraživanja u ovom polju neophodna.

Kratice:

AL - Akutne leukemije
ALL - Akutna limfoblastična leukemija
AML - Akutna mijeloblastična leukemija
CML - kronična mijeloična leukemija
TGF β - Transformirajući faktor rasta - β
CLIC - Childhood Leukemia International Consortium
AR - asistirana reprodukcija
IGF-1 - faktor rasta nalik inzulinu

NOVČANA POTPORA/FUNDING
Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL
Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST
Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

1. Greaves M. Author Correction: A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2018; 18 (8): 526. doi:10.1038/s41568-018-0029-0
2. Kinlen L. Evidence for an infective cause of childhood leukaemia: comparison of a Scottish new town with nuclear reprocessing sites in Britain. *Lancet*. 1988; 2 (8624): 1323-27.
3. Smith M. Considerations on a possible viral etiology for B-precursor acute lymphoblastic leukemia of childhood. *J Immunother*. 1997; 20 (2): 89-100.
4. Tedeschi R, Bloigu A, Ogmundsdottir HM et al. Activation of maternal Epstein-Barr virus infection and risk of acute leukemia in the offspring. *Am J Epidemiol*. 2007; 165 (2): 134-7.
5. Heath CW Jr, Hasterlik RJ. Leukemia among children in a suburban community. 1963. *CA Cancer J Clin*. 1990; 40 (1): 27-50.
6. Francis SS, Selvin S, Yang W, Bufferl PA, Wiemels JL. Unusual space-time patterning of the Fallon, Nevada leukemia cluster: Evidence of an infectious etiology. *Chem Biol Interact*. 2012; 196 (3): 102-9.
7. Cazzaniga G et al. Possible role of pandemic H1N1 swine flu virus in a childhood leukemia cluster. *Leukemia*. 2017; 31: 1819-21.
8. Kroll ME, Stiller CA, Murphy MF, Carpenter LM. Childhood leukaemia and socioeconomic status in England and Wales 1976-2005: evidence of higher incidence in relatively affluent communities persists over time. *Br. J. Cancer* 2011; 105: 1783-7.
9. Francis SS, Wallace AD, Wendt GA et al. In utero cytomegalovirus infection and development of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2017; 129 (12): 1680-4.
10. Martín-Lorenzo A, Hauer J, Vicente-Dueñas C et al. Infection Exposure is a Causal Factor in B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia as a Result of Pax5-Inherited Susceptibility. *Cancer Discov*. 2015; 5 (12): 1328-43.
11. Fidanza M, Seif AE, DeMicco A et al. Inhibition of precursor B-cell malignancy progression by toll-like receptor ligand-induced immune responses. *Leukemia*. 2016; 30 (10): 2116-9.
12. Gilham C et al. Day care in infancy and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia: findings from a UK case-control study. *Br. Med. J*. 2005; 330: 1294-7.
13. Amitay EL, Keinan-Boker L. Breastfeeding and Childhood Leukemia Incidence: A Meta-analysis and Systematic Review (published correction appears in *JAMA Pediatr*. 2015 Aug; 169 (8): 791), (published correction appears in *JAMA Pediatr*. 2015 Nov; 169 (11): 1072). *JAMA Pediatr*. 2015; 169 (6): 151025.
14. Ma X, Does MB, Metayer C, Russo C, Wong A, Bufferl PA. Vaccination history and risk of childhood leukaemia. *Int J Epidemiol*. 2005; 34 (5): 1100-9.
15. Wakeford R. The risk of childhood leukaemia following exposure to ionising radiation - a review. *J Radiol Prot*. 2013; 33 (1): 1-25.
16. Little MP, Wakeford R, Borrego D et al. Leukaemia and myeloid malignancy among people exposed to low doses (<100 mSv) of ionising radiation during childhood: a pooled analysis of nine historical cohort studies. *Lancet Haematol*. 2018; 5 (8): 346-58.
17. Schüz J, Erdmann F. Environmental Exposure and Risk of Childhood Leukemia: An Overview. *Arch Med Res*. 2016; 47 (8): 607-4.
18. Tong J, Qin L, Cao Y, Li J, Zhang J, Nie J, An Y. Environmental radon exposure and childhood leukemia. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2012; 15 (5): 332-47.
19. Wakeford R, Little MP. Risk coefficients for childhood cancer after intrauterine irradiation: a review. *Int J Radiat Biol*. 2003; 79 (5): 293-309.
20. Ahlbom A, Day N, Feychting M. A Pooled Analysis of Magnetic Fields and Childhood. *Br J Cancer*. 2000; 83 (5): 692-8.
21. Whitehead TP, Ward MH, Colt JS et al. Dust metal loadings and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2015; 25 (6): 593-8.
22. Savage SA, Schuz J. Environmental chemicals and childhood cancer. In: Nriagu JO, ed. *Encyclopedia of Environmental Health*, 2. Burlington: Elsevier; 2011; 336-46.
23. Greaves M. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 193-203.
24. Bailey HD, Fritschi L, Infante-Rivard C et al. Parental occupational pesticide exposure and the risk of childhood leukemia in the offspring: findings from the childhood leukemia international consortium. *Int J Cancer*. 2014; 135 (9): 2157-72.
25. Van Maele-Fabry G, Lantin AC, Hoet P et al. Residential exposure to pesticides and childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 2011; 37: 280-91.
26. Brouwer M, Schinasi L, Beane Freeman LE et al. Assessment of occupational exposure to pesticides in a pooled analysis of agricultural cohorts within the AGRICOH consortium. *Occup Environ Med*. 2016; 73 (6): 359-67.
27. Liu R, Zhang L, McHale CM, Hammond SK. Paternal smoking and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: systematic review and meta-analysis. *J Oncol*. 2011; 2011: 854584.
28. Chunxia D, Meifang W, Jianhua Z. Tobacco smoke exposure and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia and acute myeloid leukemia. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (28): 1-12.
29. Smith AJ De, Kaur M, Gonseth S. Correlates of prenatal and early-life tobacco smoke exposure and frequency of common gene deletions in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res*. 2017; 77 (7): 1674-83.
30. 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): 1238-60.
31. Karalexi MA, Dessypris N, Thomopoulos TP et al. Parental alcohol consumption and risk of leukemia in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2017; 26 (5): 433-41.
32. Zheng R, Zhang Q, Zhang Q, Yang L, Zhang Z, Huang F. Occupational exposure to pentachlorophenol causing lymphoma and hematopoietic malignancy for two generations. *Toxicol Ind Health*. 2015; 31 (4): 328-42.
33. Spycher BD, Lupatsch JE, Huss A et al. Parental occupational exposure to benzene and the risk of childhood cancer: A census-based cohort study. *Environ Int*. 2017; 108: 84-91.
34. Gong ZH, Li J, Wang XY, Yu Y, Ren MM, Zhou J. A Meta-analysis of Traffic-related Air Pollution and Risk of Childhood Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019; 41 (4): 267-74.
35. Martin RM, Gunnell D, Owen CG, Smith GD. Breast-feeding and childhood cancer: A systematic review with metaanalysis. *Int J Cancer*. 2005; 117 (6): 1020-31.
36. Kyriakopoulou A, Meimeti E, Moisoglou I, Psarrou A, Provatopoulou X, Dounias G. Parental Occupational Exposures and Risk of Childhood Acute Leukemia *Mater Sociomed*. 2018; 30 (3): 209-14.
37. Sergentanis TN, Thomopoulos TP, Gialamas SP et al. Risk for childhood leukemia associated with maternal and paternal age. *Eur J Epidemiol*. 2015; 30 (12): 1229-61.
38. Marcotte EL, Druley TE, Johnson KJ. Parental age and risk of infant leukemia: a pooled analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018; 31 (6): 612-26.
39. Ross JA, Potter JD, Reaman GH. Evaluating the Relationships Among Maternal Reproductive History, Birth Characteristics and Infant Leukemia: A Report from the Children's Cancer Group. *Ann Epidemiol*. 1997; 7 (9): 172-9.
40. Reigstad MM, Larsen IK, Myklebust TÅ et al. Risk of Cancer in Children Conceived by Assisted Reproductive Technology. *Pediatrics*. 2016; 137 (3): 2015-61.

41. Wiemels JL, Cazzaniga G, Daniotti M. Prenatal origin of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Lancet*. 1999; 354: 1499-503.
42. Shimon I, Shpilbergt O. The Insulin-like growth factor system in regulation of normal and malignant hematopoiesis. *Leuk Res*. 1995; 19 (4): 233-40.
43. Tran LT, Thi H, Lai M, Koriyama C, Uwatoko F, Akiba S. The association between high birth weight and the risks of childhood CNS tumors and leukemia: an analysis of a US case-control study in an epidemiological database. *BMC Cancer*. 2017; 17 (687): 1-10.
44. Ajrouche R, Rudant J, Orsi L. Maternal reproductive history, fertility treatments and folic acid supplementation in the risk of childhood acute leukemia: the ESTELLE Study. *Cancer Causes Control*. 2014; 25: 1283-93.
45. Shu XO, Han D, Severson RK. Birth characteristics, maternal reproductive history, hormone use during pregnancy, and risk of childhood acute lymphocytic leukemia by immunophenotype United. *Cancer Causes Control*. 2002; 13: 15-25.
46. Hargreave M, Mørch LS, Andersen KK, Winther JF, Schmiegelow K, Kjaer SK. Articles Maternal use of hormonal contraception and risk of childhood leukaemia: a nationwide, population-based cohort study. *Lancet*. 2018; 2045 (18): 1-8.
47. Naumburg E, Bellocco R, Cnattingius S, Hall P, Ekblom A. Prenatal ultrasound examinations and risk of childhood leukaemia: case-control study. *BMJ*. 2000; 320: 282-3.
48. Kwan ML, Jensen CD, Block G, Hudes ML, Chu LW, Buffler PA. Maternal Diet and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Public Health Rep*. 2009; 124: 503-14.
49. Metayer C, Milne E, Dockerty JD. Maternal Supplementation with Folic Acid and Other Vitamins and Risk of Leukemia in the Offspring: a Childhood Leukemia International Consortium Study. *Epidemiology*. 2018; 25 (6): 811-22.
50. Fear NT, Roman E, Ansell P. Vitamin K and childhood cancer: a report from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Br J Cancer*. 2003; 89: 1228-31.

Summary

ETIOLOGY OF ACUTE LEUKEMIAS IN CHILDREN

Ernest Bilić, Daniel Turudić, Matej Jelić

Acute leukemias are the most common malignant diseases in children. Since this is a group of very heterogeneous diseases, numerous attempts to determine the etiology of leukemias in children have not yet reached definitive conclusions. The effect of genetic predisposition, combined with infectious diseases and ionizing radiation after birth most likely contribute to the occurrence of leukemia in children. A number of other risk factors have also been examined, but the results found are not conclusive. We expect additional research in the future to determine the exact cause of leukemia in children.

Descriptors: CHILDREN, LEUKEMIA, ETIOLOGY

Primljeno/Received: 15. 2. 2020.

Prihvaćeno/Accepted: 5. 3. 2021.