

УДК 616.155.2-036.11-02:612.014.482](048.8)

Т. Ф. Любарець✉

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01024, Україна

ПАТЕРН ГОСТРОЇ ЛІМФОБЛАСТНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ У СПЕКТРІ РАДІАЦІЙНО-АСОЦІЙОВАНИХ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (огляд літератури)

В огляді представлені дані літератури стосовно частоти виникнення і механізмів розвитку гострої лімфобластної лейкемії (ГЛЛ) у дорослих і дітей з урахуванням ролі генетичних змін, хромосомних аберацій, епігенетичних порушень, що виникають пре- і постнатально внаслідок дії іонізуючого випромінювання в широкому діапазоні доз. Обговорюється можливість розробки комплексу профілактичних заходів щодо виникнення радіаційно-асоційованої ГЛЛ на підґрунті визначення індивідуальної варіабельності і ролі модифікуючих чинників ризику.

Ключові слова: гостра лімфобластна лейкемія; іонізуюче випромінювання; хромосомні аберації; злитні гени.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2025. Вип. 30. С. 69–87. doi: 10.33145/2304-8336-2025-30-69-87

T. F. Liubarets✉

Bogomolets National Medical University, 13 Taras Shevchenko Blvd, Kyiv, 01601, Ukraine

PATTERN OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN THE SPECTRUM OF RADIATION-ASSOCIATED HEMATOLOGICAL DISEASES (literature review)

The review presents literature data on the incidence and mechanisms of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in adults and children, taking into account the role of genetic changes, chromosomal aberrations, and epigenetic disorders that occur pre- and postnatally as a result of exposure to ionizing radiation in a wide range of doses. The possibility of developing a set of preventive measures for the occurrence of radiation-associated ALL is discussed based on the determination of individual variability of patients and the role of the disease's modifying risk factors.

Key words: acute lymphoblastic leukemia; ionizing radiation; chromosomal aberrations; fusion genes.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2030;30:69-87. doi: 10.33145/2304-8336-2025-30-69-87

✉ Любарець Тетяна Федорівна, e-mail: tliubarets@yahoo.com

✉ Tetiana F. Liubarets, e-mail: tliubarets@yahoo.com

Гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ) — це різновид лейкемії, яка походить з клітин-прекурсорів (лімфобластів) В- або Т-лімфоцитарного ряду. ГЛЛ є найпоширенішим типом дитячої лейкемії: становить близько 75 % від загальної кількості гострих лейкемій і 25–30 % від загальної кількості злоякісних пухлин у дітей до 15 років [1–3]. Так, у США захворюваність на ГЛЛ визначається на рівні приблизно 41 випадку на 1 мільйон дітей віком 0–14 років і 17 випадків на 1 мільйон населення віком 15–19 років [1]. Захворюваність має тенденцію до проградієнтного зростання, що підтверджується дослідженнями, починаючи з 1975 року [1]. Частота цієї лейкемії варіює залежно від віку. Найбільша кількість випадків ГЛЛ діагностується у дітей віком 2–3 роки (понад 90 випадків на 1 мільйон на рік) і знижується втричі (до 30 випадків на 1 мільйон на рік) у дітей віком до 8 років [1]. ГЛЛ серед дітей віком від 2 до 3 років діагностується в чотири рази частіше порівняно з немовлятами [1]. За даними різних авторів, від 80 % до 98 % усіх випадків захворювань у дітей становить В-лінійна ГЛЛ [4, 5].

Тенденції щодо зростання захворюваності на лейкемії мають місце і в Україні. За даними Національного канцер-реєстру України (НКРУ) [6], у 2022 році лейкемії, включаючи ГЛЛ, посідали перше місце серед причин смерті у дітей вікової групи 0–17 років і сягали для хлопців 33,9 %, для дівчат — 36,6 %.

Захворюваність на ГЛЛ серед дорослих суттєво нижча порівняно з дітьми. Так, за даними дослідників США, у 2017 році частка ГЛЛ становила близько 0,4 % від загальної кількості усіх злоякісних захворювань дорослого населення [7]. ГЛЛ з переважанням В-лінійних варіантів діагностується у 20 % пацієнтів з лейкеміями [8]. Приблизно у 20 % дорослих хворих діагноз ГЛЛ встановлюється у старшій віковій групі (понад 55 років), 5-річної виживаності вдається досягти лише у 20 % пацієнтів, а смертність перевищує 51 % [8].

За даними НКРУ, у спектрі онкологічних захворювань в Україні у 2024 році розповсюдженість лейкемій серед чоловіків визначалась на рівні 3,2 %, серед жінок була дещо нижчою і сягала 1,7 %, що, з урахуванням загальної кількості хворих на лейкемію, становило відповідно 12 757 і 12 019 осіб [6].

Розвиток лейкемій, і ГЛЛ зокрема, є наслідком наявності комплексу порушень з боку гемопоєзу, зумовленого дією різноманітних ендо- і екзогенних чинників. Серед етіологічних факторів, які асоційовані з виникненням ГЛЛ, суттєва роль належить іонізуючому випромінюванню (ІВ). Оскільки черво-

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a type of leukemia, which originates from precursor cells (lymphoblasts) of the B- or T-lymphocyte lineage. ALL is the most common type of childhood leukemia (accounts for about 75 % of the total number of acute leukemias) and about 25–30 % of the total number of malignant tumors in children under 15 years of age [1–3]. Thus, in the USA, the incidence of ALL is estimated at approximately 41 cases per 1 million children aged 0–14 years and 17 cases per 1 million population aged 15–19 years [1]. The incidence tends to increase progressively, which is confirmed by studies since 1975 [1]. The frequency of this leukemia varies depending on age. The largest number of cases of ALL is diagnosed in children aged 2–3 years (over 90 cases per 1 million per year) and decreases threefold (to 30 cases per 1 million per year) in children under 8 years of age [1]. ALL is diagnosed four times more often in children aged 2 to 3 years compared to infants [1]. According to various authors, from 80 to 98 % of all cases of the disease in children are B-lineage ALL [4, 5].

Trends in the incidence of leukemia are also observed in Ukraine. According to the Cancer Registry of Ukraine (CRU) [6], in 2022 leukemia, including ALL, ranked first among the causes of death in children aged 0–17 years and reached 33.9 % for boys and 36.6 % for girls.

The incidence of ALL among adults is significantly lower than in children. According to US researchers, in 2017 ALL accounted for about 0.4 % of all malignancies in the adult population [7]. ALL with predominance of B-lineage variants are diagnosed in 20 % of patients with leukemia [8]. Approximately 20 % of adult patients with ALL are diagnosed in the older age group (over 55 years), 5-year survival is achieved only in 20 % of patients, and mortality exceeds 51 % [8].

According to the CRU, in the spectrum of oncological diseases in Ukraine in 2023 the prevalence of leukemia among men was determined at 3.1 %, among women it was lower and reached 1.6 %, which, taking into account the total number of patients, was, respectively, 12,757 and 12,019 individuals [6].

The development of leukemias and ALL, in particular, is a consequence of the presence of a complex of disorders in hematopoiesis, caused by the action of various endo- and exogenous factors. Among the etiological factors associated with the

ний (активний) кістковий мозок (КМ) є однією з найбільш радіочутливих тканин організму, лейкомія, як радіаційно-асоційоване захворювання, маніфестує раніше, ніж інші злоякісні пухлини [9].

Слід зазначити, що дорослі особи отримують суттєво вищі рівні опромінення порівняно з дітьми внаслідок своєї професійної діяльності (робота з джерелами ІВ). Для дорослих також більшою мірою, ніж для дитячих контингентів, існує ймовірність опромінення за умов аварійних ситуацій [10].

Вже на початку 1940-х років було підтверджено наявність надмірної кількості лейкомії серед радіологів та інших лікарів, які контактували з радіаційним чинником [11]. Зростання захворюваності на лейкомію було узагальнено вперше в 1952 році у звіті про ризик лейкомії серед тих, хто пережив атомне бомбардування в Хіросімі і Нагасакі [12]. Надалі моніторинг ризиків радіаційно-асоційованої лейкомії та інших злоякісних гематологічних захворювань серед опромінених в Японії був визначений як пріоритетний і проводився Комісією з наслідків атомного бомбардування (Atomic Bomb Casualty Commission, ABCC) і, надалі, Фондом дослідження радіаційних ефектів (Radiation Effects Research Foundation, RERF).

Комплексний аналіз захворюваності на онкогематологічну патологію в когорті RERF, що підлягала спостереженню протягом усього періоду життя (Life Span Study (LSS) дослідження), дозволив оцінити роль ІВ як чинника індукції лейкомії загалом, і ГЛЛ зокрема, за період з 1950 по 1987 рік [13]. Подальший моніторинг дозволив також встановити взаємозв'язок ІВ і смертності від лейкомії залежно від величини поглинутих доз та проміжку часу після контакту з радіаційним чинником [14].

Надалі було узагальнено результати щодо виявлення випадків гематологічних захворювань (лейкомії, лімфом) серед опромінених в Хіросімі і Нагасакі, діагностованих протягом періоду до кінця 2001 року включно, тобто протягом 55 років після атомного бомбардування [10]. При проведенні аналізу надлишковий ризик лейкомії оцінювався з урахуванням статі, віку на час опромінення, досягнення певного віку або часового проміжку після опромінення, а також особливостей залежності «доза–ефект». На відміну від попереднього дослідження лейкомії, яке зосереджувалось виключно на надлишкових абсолютних рівнях [13], в цьому дослідженні акцентовано увагу як на надмірних відносних ризиках (excess relative risks, ERR), так і на надлишковій захворюваності (excess absolute rate, EAR). Основне питання полягало у визначенні наявності / відсутності підви-

occurrence of ALL, ionizing radiation (IR) plays a significant role. Since red (active) bone marrow (BM) is one of the most radiosensitive tissues in the body, leukemia, as a radiation-associated disease, manifests itself earlier than other malignant tumors [9].

It should be noted that adults are exposed to significantly higher levels of radiation compared to children, which is primarily due to their professional occupation (working with sources of IR). For adults, there is also a greater than for children probability of radiation exposure in emergency situations [10].

As early as the early 1940s, it was confirmed that there was an excessive number of leukemias among radiologists and other doctors who were in contact with radiation [11]. The increase in leukemia incidence was first summarized in a 1952 report on the risk of leukemia among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki [12]. Subsequently, monitoring of the risks of radiation-associated leukemia and other malignant hematological diseases among those exposed in Japan was identified as a priority and was conducted by the Atomic Bomb Casualty Commission (ABCC) and, subsequently, by the Radiation Effects Research Foundation (RERF).

Comprehensive analysis [13] of the incidence of oncohematological pathology in the RERF cohort, which was subject to observation throughout life (Life Span Study (LSS)), made it possible to assess the role of IR as a factor in the induction of leukemia in general and ALL in particular, for the period from 1950 to 1987. Further monitoring also made it possible to establish the relationship between IR and mortality from leukemia, depending on the magnitude of the absorbed doses and the time interval after contact with the radiation factor [14].

Subsequently, the results of identifying cases of hematological diseases (leukemia, lymphoma) among those irradiated in Hiroshima and Nagasaki, diagnosed up to and including the end of 2001, i. e. for 55 years after the atomic bombardment [10]. In the analysis, the excess risk of leukemia was estimated taking into account gender, age at exposure, age at or after exposure, and dose–response characteristics. In contrast to previous leukemia studies that focused solely on excess absolute levels [13], this study focused on both excess relative risks (ERR) and excess absolute rates (EAR). The main question was to determine whether there was an increased risk of

щеного ризику лейкемії через 30 років і більше після контакту з ІВ. Такий підхід був спрямований на виявлення обґрунтованих доказів наявності статистично значущого підвищення захворюваності залежно від інкорпорованої дози.

Отримані результати свідчать, що вже через два-три роки після атомного бомбардування серед опромієних в Хіросімі і Нагасакі мало місце помітне підвищення захворюваності на лейкемії, включаючи ГЛЛ, серед дітей, які знаходились поблизу епіцентру вибуху [12]. З метою накопичення даних для подальшого аналізу на початку 1950-х років дослідниками ABCC було створено «Реєстр лейкемії» (Leukemia Registry), до якого було включено всі випадки лейкемії та інших онкогематологічних захворювань, діагностованих з кінця 1940-х років. «Реєстр лейкемії» функціонував до кінця 1980-х років, пізніше його було переформатовано в локальні реєстри. «Реєстр лейкемії» було використано для аналізу відносних ризиків лейкемії серед опромінених внаслідок атомного бомбардування [15].

В «Реєстрі лейкемії» було накопичено біологічні і клінічні матеріали для верифікації випадків. Ці матеріали надали можливість підтвердження діагнозів гематологами «Реєстру лейкемії» і, в перспективі, забезпечили можливість рекласифікації випадків. Після прийняття французько-американсько-британської системи класифікації (French-American-Britain classification) в 1980-х роках близько 60 % випадків лейкемій з «Реєстру лейкемії» було рекласифіковано [16, 17].

Серед 113 011 осіб, включених до когорти LSS, було виявлено 1 215 злоякісних гематологічних новоутворень, 40 % серед них склали лейкемії. ГЛЛ сягала 12 % від загальної кількості лейкемій [10]. Серед випадків, ідентифікованих у Хіросімі, 11 були класифіковані як «гостра неуточнена» та «інші специфічні типи» лейкемії. До аналізу загалом було включено 43 верифіковані випадки ГЛЛ. Було виявлено, що вихідні показники захворюваності на ГЛЛ збільшувалися з підвищенням віку постраждалих ($p = 0,01$). Не було визначено гендерних відмінностей стосовно ризику ГЛЛ загалом ($p > 0,5$), різниці залежно від віку на момент опромінення ($p > 0,5$) чи місця резиденції опромінених ($p = 0,43$). Також не було встановлено жодних ознак підвищеної тенденції базових показників захворюваності на ГЛЛ серед когорти новонароджених ($p = 0,17$).

При оцінці впливу дози та модифікації її ефектів [10] показано, що має місце достовірний лінійний зв'язок «доза—відповідь» ($p < 0,001$) (при цьому було враховано поправку на наявність 4 випадків ГЛЛ з інкорпо-

leukemia 30 years or more after exposure to IR. This approach was aimed at identifying of justified evidence of a statistically significant increase in incidence depending on the incorporated dose.

The results obtained show that two to three years after the atomic bombardment among those irradiated in Hiroshima and Nagasaki, there was a marked increase in the incidence of leukemia, including ALL, among children who were near the epicenter of the explosion [12]. In order to accumulate data for further analysis, in the early 1950s, ABCC researchers created the «Leukemia Registry», which included all cases of leukemia and other oncohematological diseases diagnosed, starting in the late 1940s. The «Leukemia Registry» operated until the late 1980s, when it was reformatted into local registries. The «Leukemia Registry» was used to analyze the relative risks of leukemia among those exposed to atomic bombardment [15].

The Leukemia Registry has accumulated biological and clinical materials for case verification. These materials have enabled the Leukemia Registry hematologists to confirm diagnoses and, in the future, have enabled case reclassification. After the adoption of the French-American-Britain classification system in the 1980s, about 60 % of leukemia cases from the Leukemia Registry were reclassified [16, 17].

Among the 113,011 individuals included in the LSS cohort, 1,215 hematological malignancies were identified, 40 % of which were leukemias. ALL accounted for 12 % of the total number of leukemias [10]. Among the cases identified in Hiroshima, 11 were classified as «acute unspecified» and «other specified types» of leukemia. A total of 43 verified cases of ALL were included in the analysis. Baseline ALL incidence rates were found to increase with increasing age of the affected individuals ($p = 0.01$). There were no gender differences in overall ALL risk ($p > 0.5$), differences by age at exposure ($p > 0.5$), or place of residence ($p = 0.43$). There was also no evidence of an increased trend in baseline ALL incidence rates among the newborn cohort ($p = 0.17$).

When assessing the impact of the dose and modifying its effects [10] a significant ($p < 0.001$) linear dose-response relationship was shown (correcting for the 4 cases of ALL with incorporated doses exceeding 4 Gy). The number of expected (calculated) cases of radiation-associated ALL was 21.6.

рованими дозами, що перевищували 4 Гр). Кількість очікуваних (розрахованих) випадків радіаційно-асоційованої ГЛЛ становила 21,6. Близько 67 % випадків з когорти LSS з дозами понад 5 мГр було віднесено до категорії ГЛЛ, асоційованої з дією ІВ. З часом ERR для ГЛЛ вірогідно зменшився ($p < 0,001$). ERR для жінок становив близько 40 % від величини аналогічного показника для чоловіків. Також було визначено надзвичайно високий ERR для опромінених в дитинстві — усі 22 випадки ГЛЛ серед опромінених віком до 20 років, було віднесено до категорії ГЛЛ, ймовірно індукованої радіаційним чинником.

Хоча ризики, пов'язані з опроміненням, з часом знижуються, результати визначення ERR і EAR серед опромінених в Хіросімі і Нагасакі показали, що підвищені порівняно з популяційними дозо-залежні ризики ГЛЛ зберігаються протягом тривалого проміжку часу [10]. Модель для визначення ERR, в якій було проаналізовано дозо-залежну відповідь для ГЛЛ для трьох періодів (жовтень 1950 р. — грудень 1952 р., 1953–1965 рр., 1966–2001 рр.), дозволила виявити статистично значуще, хоча різне за величиною, збільшення показника для кожного з вищезазначених періодів. Незважаючи на зниження з часом, ERR для останнього проаналізованого періоду (1966–2001 рр.) залишався статистично вірогідно вищим і сягав 3,1 (95 % довірчий інтервал (ДІ) — від 0,6 до 10,4, $p = 0,001$).

В межах дослідження LSS, серед радіаційно-асоційованих лейкемій було також проаналізовано 47 випадків гострої Т-клітинної лейкемії (ГТЛ) дорослих, яка є достатньо рідкісним типом гострої лейкемії [10]. Оскільки в Хіросімі було встановлено 5 випадків захворювання, до аналізу було включено лише випадки ГТЛ, діагностовані в Нагасакі. Показано, що зі зростанням віку мало місце суттєве зростання показника захворюваності на ГТЛ — до 4,07 (95 % ДІ від 2,59 до 5,74, $p < 0,001$). Показник захворюваності підвищився приблизно на 34 %, відповідно до послідовного збільшення віку опромінених на кожні 10 років (95 % ДІ від 7 % до 71 %), без статистично вірогідних гендерних відмінностей. Випадки ГТЛ серед жінок були відсутні, для чоловіків відповідь «доза—ефект» (ERR/Гр), була статистично не значущою і становила 0,88 (95 % ДІ від -0,60 до 4,52, $p = 0,28$).

Підвищену захворюваність на гострі лейкемії і серед них ГЛЛ у опромінених значними дозами було підтверджено і даними інших наукових досліджень з моніторингу осіб, які пережили атомне бомбардування в Хіросімі і Нагасакі [18]. Надалі, тривале спостереження за постраждалими внаслідок атомного бомбардування показало, що через 43–56 років

About 67 % of cases from the LSS cohort with doses exceeding 5 mGy were classified as ALL associated with the action of IR. Over time, the ERR for ALL significantly decreased ($p < 0.001$). The ERR for women was about 40 % of that for men. An extremely high ERR was also found for those exposed in childhood: all 22 cases of ALL among those exposed before the age of 20 were classified as ALL probably induced by radiation.

Although the risks associated with irradiation decrease over time, the results of determining ERR and EAR among irradiated in Hiroshima and Nagasaki showed that the dose-dependent risks of ALL, which were higher than the population-based ones, persisted over a long period of time [10]. A model for determining the ERR, in which the dose-dependent response for ALL was analyzed for three periods (October 1950–December 1952, 1953–1965, 1966–2001) revealed a statistically significant, although different in magnitude, increase in the indicator for each of the above periods. Despite the decrease over time, the ERR for the last analyzed period (1966–2001) remained statistically significantly higher and reached 3.1 (95 % CI, 0.6 to 10.4, $p = 0.001$).

Within the LSS study, among radiation-associated leukemias, 47 cases of adult acute T-cell leukemia (ATL), which is a fairly rare type of acute leukemia, were also analyzed [10]. Since in Hiroshima was installed 5 cases of disease, only cases of ATL diagnosed in Nagasaki were included in the analysis. It has been shown that with increasing age there is significant increase in the incidence of ATL — up to 4.07 (95 % CI, 2.59 to 5.74, $p < 0.001$). The incidence rate increased by approximately 34 % according to the sequential increase in the age of those exposed every 10 years (95% CI, 7 % to 71 %), without statistically probable gender differences. There were no cases of ATL among women, and for men the dose-effect response (ERR/Gy) was not statistically significant and was 0.88 (95 % CI, -0.60 to 4.52, $p = 0.28$).

The increased incidence of acute leukemia, including ALL, in those irradiated with significant doses has been confirmed by data from other scientific studies on monitoring atomic bombing survivors in Hiroshima and Nagasaki [18]. In the future a follow-up study of atomic bomb survivors showed that 43–56 years after exposure to significant doses, the excess risk of ALL associated with IR had actually declined to population levels [10].

після опромінення значними дозами, пов'язані з ІВ надмірні ризики ГЛЛ фактично знизились до популяційного рівня [10].

Зростання впливу різноманітних негативних антропогенних чинників на організм людини, що має місце на сьогодні, зумовлює підвищення захворюваності на ГЛЛ. Протягом останніх десятиліть досягнуто значного прогресу в діагностиці і лікуванні цього захворювання, виживаність окремих категорій пацієнтів підвищилась до 90 % [19]. Незважаючи на досягнуті успіхи, можливість профілактики ГЛЛ надзвичайно обмежена. Існує потреба в дослідженнях, спрямованих на визначення потенційних факторів ризику ГЛЛ, включаючи такий несприятливий екологічний чинник, як ІВ [19]. Враховуючи значно вищу частоту захворюваності на ГЛЛ серед дитячих контингентів порівняно з дорослими, в ряді оглядів, починаючи з 2000-х років, було зосереджено увагу саме на аналізі захворюваності і механізмах розвитку лейкемії у дітей [18].

На сьогодні в цьому контексті проаналізовано широкий спектр екологічних факторів ризику ГЛЛ, включаючи природні та штучні джерела ІВ. Нещодавно з цією метою [4] було проведено мета-аналіз ризиків ГЛЛ із залученням баз даних електронних ресурсів (PubMed, Web of Science). Отримані результати показали, що для дітей вплив підвищених рівнів ІВ є екологічним чинником ризику щодо виникнення злоякісних пухлин загалом і ГЛЛ, зокрема.

Увагу Федерального відомства з радіаційного захисту Німеччини (Bundesamt für Strahlenschutz, BfS) привернуло дослідження, яке виявило підвищену частоту лейкемії і ГЛЛ, у тому числі, серед дитячих контингентів, які проживають поблизу атомних електростанцій (АЕС) [2]. Хоча з урахуванням сучасного рівня знань стосовно біологічних механізмів виникнення ГЛЛ цей феномен пояснити важко, BfS було започатковано програму досліджень, в рамках якої у 2008 та 2010 роках було проведено міжнародні семінари із залученням міждисциплінарної панелі експертів [2]. Подальші результати вивчення біологічних особливостей лейкемії в рамках цих досліджень було обговорено на зустрічах фахівців з радіобіології в 2012, 2016, 2019 роках [2].

В межах даної програми для оцінки верифікованих даних щодо злоякісних захворювань у дітей, включаючи ГЛЛ, у 2018 році було скоординовано взаємодію двох агенцій — Міжнародної агенції з дослідження раку (International Agency for Research on Cancer, IARC) та Міжнародної асоціації реєстрів раку (International Association of Cancer Registries, IACR). Результати спільної роботи IARC та IACR представле-

The increasing impact of various negative anthropogenic factors on the human body, which is taking place today, leads to an increase in the incidence of ALL. Over the past decades, significant progress has been achieved in diagnosis and treatment of this disease, the survival rate of certain categories of patients has increased to 90 % [19]. Despite the progress made, the potential for prevention of ALL is extremely limited. There is a need for research aimed at identifying potential risk factors for ALL, including such an adverse environmental factor as IR [19]. Given the significantly higher incidence of ALL among pediatric populations compared to adults, a number of reviews, starting within the 2000s, attention was focused specifically on the analysis of the incidence and mechanisms of leukemia development in children [18].

Today, a wide range of environmental risk factors for ALL, including natural and artificial sources, continue to be analyzed in this context. Recently, for this purpose a meta-analysis [4] of the risks of ALL was conducted involving electronic resource databases (PubMed, Web of Science). The results showed that for children the presence of elevated levels of IR is an environmental risk factor for the occurrence of malignant tumors in general and ALL in particular.

The German Federal Office for Radiation Protection (Bundesamt für Strahlenschutz, BfS) has drawn attention to a study that revealed an increased incidence of leukemia and ALL among children living near nuclear power plants (NPPs) [2]. Although, given the current level of knowledge regarding the biological mechanisms of ALL, this phenomenon is difficult to explain, the BfS initiated a research program, within the framework of which international seminars were held in 2008 and 2010 with the involvement of an interdisciplinary panel of experts [2]. Further study results of the biological features of leukemias within the framework of these studies were discussed at meetings of radiobiologists in 2012, 2016, and 2019 [2].

Within the framework of this program, in 2018 the interaction of two agencies — The International Agency for Research on Cancer (IARC) and the International Association of Cancer Registries (IACR) was coordinated to assess verified data on malignant diseases in children, including ALL. The results of the joint work of IARC and IACR are presented in the Summary

но в узагальненому звіті верифікації реєстрів злоякісних пухлин — 3-му томі бюлетеня «Міжнародна захворюваність на дитячий рак» (International Incidence of Childhood Cancer, ICCC-3), який на сьогодні є найбільш повним джерелом даних стосовно злоякісних захворювань у дітей, включаючи ГЛЛ [20].

На зустрічі представників IARC та IACR в 2019 році було проаналізовано дані ICCC-3 у порівнянні з показниками захворюваності 1980-х років. Підтверджено, що у дітей віком 0–14 років і підлітків віком 15–19 років лейкемія є найпоширенішим онкологічним захворюванням, відповідно її частота становить 36,1 % і 15,4 % [20]. В цілому, у світі на сьогодні визначаються загальні тенденції до підвищення частоти ГЛЛ. Необхідно зазначити, що вищі показники захворюваності частково обумовлені покращенням діагностики і повноти статистичної звітності, особливо в країнах Азії та Африки, однак зростання кількості випадків має місце і в країнах Східної Європи, де верифікація діагнозів знаходиться на високому рівні [2]. Результати проведених незалежних досліджень виявляють різницю (перевищення показників на 70–80 %) щодо рівня захворюваності на злоякісні хвороби, у тому числі — гостру лейкемію у дітей, порівняно з даними окремих національних карцер-реєстрів, що, ймовірно, обумовлено недостатньо коректною статистичною звітністю [2].

Представлені результати численних досліджень підтверджують, що в спектрі негативних етіологічних чинників високі та помірні дози ІВ є чинником ризику лейкемії, особливо за умов опромінення в дитинстві [2]. Ефект «доза—відповідь» стосовно лейкемій загалом і ГЛЛ, зокрема, відповідає лінійно-квадратичній моделі, тобто має місце помірне зростання захворюваності при низьких дозах опромінення і суттєве — при інкорпорації значних доз [10]. Для оцінки ризиків опромінення також використовується лінійна безпорогова модель [21, 22], відповідно до якої ефекти опромінення в діапазоні доз до 100 мГр, як правило, екстраполюються, тому найбільш актуальним питанням на сьогодні залишається вивчення впливу ІВ саме в діапазоні низьких доз. Такі дослідження потребують обстеження значних когорт населення, з одного боку, а з іншого — необхідність врахування індивідуальних особливостей пацієнтів. Все це лімітує проведення досліджень, тому найчастіше ефекти низьких доз визначаються в осіб, опромінених з діагностичною або лікувальною метою.

Потрібно брати до уваги існування певних невизначеностей при уточненні ризиків ГЛЛ при низьких кумулятивних дозах опромінення червоного КМ

Report on the Verification of Cancer Registries — Volume 3 of the International Incidence of Childhood Cancer (ICCC-3), which is currently the most comprehensive source of data on childhood cancers, including ALL [20].

At a meeting of IARC and IACR representatives in 2019, the ICCC-3 data were analyzed in comparable with incidence rates from the 1980s. It has been confirmed that leukemia is the most common cancer in children aged 0–14 years and adolescents aged 15–19 years, with a frequency of 36.1 % and 15.4 %, respectively [20]. In general, there are general trends in the world today towards an increase in the frequency of ALL. It should be noted that the higher incidence rates are partly due to improved diagnostics and completeness of statistical reporting, especially in Asian and African countries, but the increase in the number of cases is also taking place in Eastern European countries, where verification of diagnoses is at a high level [2]. The results of independent studies reveal a difference (70–80 % higher rates) in the incidence of malignant diseases, including acute leukemia in children, compared to data from individual National cancer registries, which is likely due to not enough correct statistical reporting [2].

Presented results of numerous studies confirm that in the spectrum of negative etiological factors, high and moderate doses of IR are a risk factor for leukemia, especially in the context of childhood exposure [2]. The dose-response effect for leukemias in general and ALL in particular corresponds to a linear-quadratic model, i. e. there is a moderate increase in incidence with low radiation doses and significantly when incorporated doses are high [10]. A linear threshold-free model is also used to assess exposure risks [21, 22], according to which the effects of radiation in the dose range up to 100 mGy are usually extrapolated, therefore the most relevant issue today remains the study of the impact of IR in the low dose range. Such studies require the examination of large population cohorts, on the one hand, and on the other hand, the need to take into account the individual characteristics of patients. All this limits the conduct of research, so most often the effects of low doses are determined in individuals irradiated for diagnostic or therapeutic purposes.

It is necessary to take into account the existence of some uncertainties when clarifying the risks of ALL at low cumulative doses on red BM irradiation.

(до 100 мЗв) [21–23]. З огляду на цю проблему, окремі дослідники висловлюють припущення щодо існування порогу для лейкемій та інших злоякісних пухлин при опроміненні в такому діапазоні доз. Очевидно, що більша частина населення контактує з радіаційним чинником в межах природного радіаційного фону, менша частина — зазнає додаткового опромінення при проведенні діагностичних і лікувальних медичних процедур або при контакті з ІВ в межах професійної діяльності. Оскільки ці додаткові дози ІВ відносно низькі [24], оцінка ризиків лейкемій, і ГЛЛ зокрема, є важливою в контексті проблеми радіаційного захисту.

З урахуванням відносно невеликої частоти захворюваності на ГЛЛ в цілому, визначення ризиків для опромінених низькими дозами ІВ контингентів ускладнюється внаслідок лімітованої адекватної статистичної потужності більшості досліджень. З цією метою, для оцінки ризиків лейкемії при інкорпорованих низьких (до 100 мЗв) дозах зовнішнього (переважно фотонного) опромінення, було проведено об'єднаний аналіз захворюваності на лейкемії, до якого було включено когорти осіб з наявністю в анамнезі діагностичних медичних процедур або лікування доброякісних захворювань із застосуванням джерел ІВ [9].

В дослідженні [9] проаналізовано частоту лейкемій загалом, і ГЛЛ зокрема, з урахуванням припущення, що ІВ підвищує ризик лейкемій навіть при низьких інкорпорованих дозах. До аналізу було включено дев'ять когорт з різних країн (Канада, Франція, Японія, Швеція, Великобританія, США) із загальною кількістю 262 573 осіб [9]. Дозові навантаження обстежених знаходились в межах до 100 мЗв, період, протягом якого індивідумів включали до субкогорт — з 4 червня 1915 року по 31 грудня 2004 року. Середня кумулятивна доза на червоний КМ становила 19,6 мЗв (SD 22,7). Із загальної кількості — 221 лейкемія, включаючи некласифіковані варіанти захворювання — у 40 осіб було діагностовано ГЛЛ. З урахуванням неоднорідності між когортами відповідні відносні ризики ГЛЛ при опроміненні в дозах до 100 мЗв становили 5,66 (1,35–19,71, p -trend = 0,023) [9]. Результати такого об'єднаного аналізу дев'яти когорт дитячого віку (до 21 року на момент опромінення) виявили для ГЛЛ значно вищі тенденції «доза—відповідь» при кумулятивному низькому (до 100 мГр) діапазоні доз на червоний КМ [9]. Залежність «доза—відповідь» для лейкемії залишалася значущою і для нижчого діапазону доз (до 50 мЗв).

В подальшому вищезазначене дослідження [9] було розширене і до аналізу було включено додаткову

tion (up to 100 mSv) [21–23]. In view of this problem, some researchers have suggested that there is a threshold for leukemia and other malignant tumors at exposure in this dose range. It is obvious that the majority of the population is exposed to radiation within the natural background radiation, while a smaller part is exposed to additional radiation during diagnostic and therapeutic medical procedures or when exposed to IR in the course of professional activities. Since these additional IR doses are relatively low [24], risk assessment of leukemias and ALL, in particular, is important in the context of the problem of radiation protection.

Given the relatively low incidence of ALL in general, determining the risks for low-dose IR exposed populations is complicated by the limited adequate statistical power of most studies. To this end, to assess the risks of leukemia with incorporated low (up to 100 mSv) doses of external (mainly photon) radiation, a conjoint analysis of leukemia incidence was conducted, which included cohorts of individuals with a history of diagnostic medical procedures or treatment of benign diseases using IR sources [9].

In this study the incidence of leukemia in general and ALL in particular was analyzed, taking into account the assumption that IR increases the risk of leukemia even at low incorporated doses [9]. Before the analysis nine cohorts from different countries (Canada, France, Japan, Sweden, Great Britain, USA) with a total number of 262,573 individuals were included. The doses of the examined were within the range of up to 100 mSv, period of observation, during which individuals were included in subcohorts was from June 4, 1915 to December 31, 2004 [9]. The mean cumulative dose to the red bone marrow was 19.6 mSv (SD 22.7). Of the total (221 leukemias, including unclassified disease variants), 40 individuals were diagnosed with ALL. Taking into account the heterogeneity between cohorts, the corresponding relative risks of ALL for exposures up to 100 mSv were 5.66 (1.35–19.71, p -trend = 0.023) [9]. The results of such a combined analysis [9] of nine cohorts (persons up to 21 years at exposure) found significantly higher dose-response trends for ALL at the low cumulative dose range (up to 100 mGy) to red BM. The dose-response relationship for leukemia remained significant at the lower dose range (up to 50 mSv).

Further, the above-mentioned study [9] was expanded and an additional cohort of pediatric

когорту дитячого населення — пацієнтів, яким призначалась променева терапія з приводу лікування *tinea capitis* [25]. Це надало можливість підвищити статистичну потужність дослідження і оцінити ефект «доза—відповідь» для більш точного визначення ризиків лейкемій загалом, і ГЛЛ зокрема, у опроміненних в дозах до 0,1 Гр. Також було оцінено ефекти опромінення в діапазоні доз до 0,5 Гр. Збільшення об'єму вибірки дозволило визначити залежність ризиків лейкемії від віку осіб на час опромінення та проміжку часу після контакту з ІВ з урахуванням міжкогортної гетерогенності [25].

Загалом, до аналізу [25] було залучено 310 905 осіб із загальною кількістю 7 641 362 людино-років спостереження. Досліджувана когорта включила 154 647 осіб дитячого віку чоловічої статі (49,7 %) і 156 036 осіб жіночої статі (50,2 %), у частини обстежених стать зазначено не було (222 особи, 0,1 %). Середня індивідуальна кумулятивна доза становила 0,11 Гр, хоча спостерігався значний розкид індивідуальних доз (діапазон 0—5,95 Гр): найвища середня доза визначалась у пацієнтів, опромінених з приводу *tinea capitis* в когорті з Ізраїлю — 0,29 Гр, найнижча середня доза — в когорті пацієнтів зі США, яким проводилась променева терапія у зв'язку зі сколіозом — 0,008 Гр. Середній вік опромінених вперше осіб становив 8,0 років, середній проміжок часу після останнього контакту з ІВ — 22,4 року. Загальна кількість випадків смерті від лейкемій, пов'язаних з радіаційним впливом, склала 272, у тому числі серед пацієнтів із ГЛЛ — 71 (25,7 %).

В результаті проведеного дослідження [25] виявлено збільшення ERR/Гр для всіх основних типів радіаційно-асоційованої лейкемії при опроміненні дітей дозами на червоний КМ до 0,1 Гр. Для пацієнтів з ГЛЛ ($n = 71$) було встановлено значні ($p < 0,005$) надлишкові відносні ризики (ERR/Гр), які сягали 6,65 (95 % ДІ 2,79—14,83). При оцінці ефекту «доза—відповідь», для ГЛЛ виявлено тенденцію до зниження при дозах до 0,5 Гр порівняно з більш високими дозами. Автори [25] зазначають, що, оскільки лейкемії зустрічаються в популяції з відносно невеликою частотою і мають окремі підтипи, це ускладнює можливість отримання стабільних оцінок їх ризиків у осіб, опромінених в діапазоні низьких і помірних доз (до 0,5 Гр).

Результати іншого мета-аналізу [4] також показали, що такий чинник ризику, як низькі дози опромінення в ранньому дитинстві, переконливо пов'язаний з виникненням ГЛЛ у дітей. Дані обстежень пацієнтів, опромінених в діагностичних і лікуваль-

patients receiving radiation therapy for *tinea capitis* was included in the analysis [25]. This made it possible [25] to increase the statistical power of the study and to assess the dose—response effect to more accurately determine the risks of leukemia in general and ALL in particular in those irradiated at doses to 0.1 Gy. The effects of radiation in the dose range up to 0.5 Gy were also assessed. The increase in the sample size allowed [25] to determine the dependence of leukemia risks on age of individuals at the time of exposure and the time interval after exposure to IR, taking into account inter-cohort heterogeneity.

In general, the analysis [25] involved 310,905 individuals with a total of 7,641,362 person-years of observation. The study cohort included 154,647 male children (49.7 %) and 156,036 female children (50.2 %), in parts the sex of the examined was not specified (222 persons, 0.1 %). The average individual cumulative dose was 0.11 Gy, although a significant spread of individual doses was observed (range 0—5.95 Gy): the highest average dose was determined in those irradiated for *tinea capitis* (cohort from Israel) — 0.29 Gy, the lowest average dose — in a cohort of patients from the USA who underwent radiotherapy for scoliosis — 0.008 Gy. The average age of the first-time irradiated persons was 8.0 years, the average time interval since the last contact with IR — 22.4 years. The total number of deaths from leukemias associated with radiation exposure was 272, including 71 among patients with ALL (25.7 %).

A study [25] found an increase in ERR/Gy for all major types of radiation-associated leukemia when children were exposed to red BM doses up to 0.1 Gy. For patients with ALL ($n = 71$), significant ($p < 0.005$) excess relative risks (ERR/Gy) were found, reaching 6.65 (95 % CI, 2.79—14.83). When assessing the dose—response effect, a tendency for ALL to decrease at doses up to 0.5 Gy compared with higher doses was found. The authors [25] noted that since leukemias occur in the population with a relatively low frequency and have distinct subtypes, this makes it difficult to obtain stable estimates of their risks in individuals exposed to low and moderate doses (up to 0.5 Gy).

Results of another meta-analysis [4] also showed that such a factor as low doses of irradiation in early childhood are convincingly associated with the occurrence of ALL in children. Data of examination of patients irradiated for diagnostic and

них цілях, підтвердили певний рівень зв'язку ІВ з цим типом лейкемії [26].

Зростання ризиків лейкемії у дітей та підлітків при кумулятивних ефективних дозах на червоний КМ в діапазоні доз 20–100 мЗв, що має місце при проведенні діагностичних процедур, узагальнено в дослідженні [2]. Широке застосування візуалізаційних методів, пов'язаних із застосуванням джерел ІВ, у тому числі комп'ютерної томографії (КТ), при проведенні якої ефективні дози на КМ варіюють від 5,9 до 10,1 мГр, також зумовлює підвищення ризиків лейкемії [2]. При проведенні однократного рентгенівського дослідження такі ризики не виявляються [2].

Окремими дослідженнями підтверджена наявність асоціації ГЛЛ з таким фактором ризику, як проживання поблизу об'єктів ядерної промисловості [26]. В іншому дослідженні [27], при аналізі захворюваності на лейкемію серед дитячих контингентів віком до 15 років, резидентів територій в межах до 5 км від розташування АЕС, не виявлено переконливих ефектів щодо ризиків лейкемії, а лише тенденцію до їх підвищення серед дітей віком до 4 років.

Актуальною проблемою залишається вивчення впливу природного радіаційного фону як чинника індукції лейкемії, оскільки він обумовлює найбільшу частку в спектрі річної ефективної дози для населення. Опромінення внаслідок контакту з радоном як природного, так і побутового походження, активно обговорюється в якості складової річної ефективної дози. Частина досліджень свідчить, що побутове опромінення, обумовлене радоном, підвищує ризики лейкемії у дітей [28], іншими дослідженнями не виявлено або продемонстровано несуттєву залежність «ризик–ефект» [29]. Можлива роль радону як потенційного онкологічного чинника залишається суперечливою і потребує подальших досліджень.

Дослідження, проведене в Швейцарії [30] у дітей віком до 16 років, підтвердило вплив гамма-випромінювання від радіоактивних елементів ґрунту, а також космічного випромінювання, щодо ризику лейкемії. В той же час, інші дослідники з Франції не підтвердили такого ефекту стосовно ГЛЛ [31]. Негативного впливу підвищеного природного радіаційного фону як чинника індукції лейкемії у дітей також не було встановлено [32].

Результати наведених вище численних досліджень стосовно впливу ІВ як негативного чинника довкілля підтверджують його асоціацію з ризиком ГЛЛ, як у дитячого, так і в дорослого населення. Патогенетичні механізми захворювання узагальнено в так званій теорії «першого удару», відповідно до якої у

therapeutic purposes, confirmed some association of IR with this type of leukemia [26].

The increased risk of leukemia in children and adolescents with cumulative effective doses to red BM in the dose range of 20–100 mSv, which occurs during diagnostic procedures, is summarized [2]. The widespread use of imaging techniques involving IR sources, including computed tomography (CT), with effective doses to the BM ranging from 5.9 mGy to 10.1 mGy, also increases the risk of leukemia [2]. When conducting a single X-ray examination, such risks are not detected [2].

Separate studies have confirmed the presence of an association with ALL with a risk factor such as living near nuclear industry facilities [26]. In another study [27], when analyzing the incidence of leukemia among children under 15 years of age, residents of territories within 5 km near the NPP, no convincing effects on the risks of leukemia were found, but only a tendency to increase them among children aged 0–4 years old.

The study of the influence of natural background radiation as a factor in the induction of leukemia remains an urgent problem, since it accounts for the largest part of the annual effective dose for the population. Exposure due to contact with radon, both natural and household origin, is actively discussed as a component of the annual effective dose. Some studies indicate that household exposure due to radon increases the risk of leukemia in children [28]. Other studies have not found or demonstrated an insignificant risk-effect relationship [29]. The possible role of radon as a potential cancer factor remains controversial and requires further research.

A study conducted in Switzerland [30] among children under 16 years of age confirmed the effects of gamma radiation from radioactive elements of soil, and cosmic radiation on the risk of leukemia. At the same time, other researchers from France did not confirm such an effect on ALL [31]. The negative impact of increased natural background radiation as a factor in the induction of leukemia in children has also not been established [32].

The results of the numerous studies cited above regarding the impact of IR as a negative environmental factor confirm its association with the risk of ALL, both in children and adults. The pathogenetic mechanisms of the disease are summarized in the so-called theory «first hit», according to which in patients with leukemia the primary ge-

пацієнтів з лейкемією первинна генетична подія має місце вже на внутрішньоутробному етапі розвитку дитини і надалі потенціюється впливом інших негативних постнатальних факторів, зокрема дією ІВ [33]. Радіаційний чинник розцінюється як тригер, що сприяє промоції так званих «клітин пре-ГЛЛ», які представляють собою мінорний прелейкемічний клон з певними цитогенетичними аномаліями [34]. Припускається [34], що у осіб молодого віку короткий латентний період пов'язаного з ІВ ризику ГЛЛ обумовлений невеликою кількістю подій, які сприяють трансформації «пре-ГЛЛ клітин» в агресивні субстратні елементи (лімфоїдні бласти).

Патогенетичні механізми розвитку у ГЛЛ дорослих і дітей подібні, однак, враховуючи значно вищу захворюваність на цей тип лейкемії серед дитячих контингентів, значна частина досліджень на сьогодні спрямована саме на дослідження даної проблеми. Одним з основних питань, які обговорюються фахівцями з радіобіології і гематології, є наявність методологічних відмінностей досліджень, спрямованих на вивчення радіаційно-асоційованих ефектів, у тому числі – обмежень, що впливають на оцінку результатів [2]. Дослідниками показано, що визначення типу захворювань з урахуванням цитогенетичних підгруп потребує обстеження значних контингентів і узагальнення даних шляхом проведення мета-аналізу з урахування індивідуальної генетичної варіабельності осіб.

Відомо, що В-клітинна ГЛЛ об'єднує групу лейкемій, що мають ряд специфічних хромосомних аномалій, серед яких переважають хромосомні транслокації та анеуплоїдія [2]. Доведене пренатальне виникнення анеуплоїдії та окремих хромосомних транслокацій в клітинах лімфоцитарного паростка у пацієнтів з ГЛЛ.

У частини пацієнтів з ГЛЛ у спектрі хромосомних аберацій діагностується прогностично несприятлива філадельфійська хромосома (Ph'-хромосома, t(9;22)(q34.1;q11.2)), частота виявлення якої варіює залежно від віку. Ph'-хромосома визначається у 3 % дітей з ГЛЛ молодшого віку і збільшується з підвищенням віку пацієнтів [1]. Вона діагностується на вищому рівні при ГЛЛ у дорослих молодого віку (до 25 %), у третини пацієнтів з ГЛЛ похилого віку [7]. З меншою частотою при ГЛЛ зустрічаються інші несприятливі цитогенетичні аномалії (транслокація t(8;14), складний каріотип, низька гіподиплоїдія, ряд інших порушень).

При вивченні молекулярно-генетичних порушень, асоційованих з транслокаціями при радіаційно-

netic event takes place already at the intrauterine stage of the child's development and subsequently potentiates the influence of other negative postnatal factors, in particular the effect of IR [33]. Radiation is considered a trigger that promotes the development of so-called «pre-ALL cells», which are a minor preleukemic clone with specific cytogenetic abnormalities [34]. It has been suggested [34] that the short latency period of the IR-associated ALL risk in young individuals is due to a small number of events that promote the transformation of «pre-ALL cells» into aggressive substrate elements (lymphoid blasts).

The pathogenetic mechanisms of development in adult and pediatric ALL are similar, however, given the significantly higher incidence of this type of leukemia among children, a significant part of the research is currently aimed at this problem studying. One of the main issues discussed by specialists in radiobiology and hematology is the presence of methodological differences in studies aimed at studying radiation-associated effects, including limitations that affect the assessment of results [2]. Researchers have shown that determining the type of disease taking into account cytogenetic subgroups requires examining of large cohorts and summarizing data by conducting a meta-analysis with taking into account individual genetic variability of individuals.

It is known that B-cell ALL unites a group of leukemias that have a number of specific chromosomal abnormalities, among which chromosomal translocations and aneuploidy predominate [2]. Prenatal occurrence of aneuploidy and individual chromosomal translocations in lymphocytic germ cells in patients with ALL has been demonstrated.

Some patients with ALL are diagnosed with a spectrum of chromosomal aberrations prognostically unfavorable Philadelphia chromosome (Ph'-chromosome, t(9;22)(q34.1;q11.2)), the frequency of it's detection varies depending on age. The Ph' chromosome is detected in 3 % of children with ALL of younger age and increases with increasing patient age [1]. It is diagnosed at a higher rate in ALL in young adults (up to 25 %), in a third of elderly ALL patients [7]. Other adverse cytogenetic abnormalities (t(8;14) translocations, complex karyotype, low hypodiploidy, and a number of other disorders) are less common in ALL.

When studying the molecular genetic disorders associated with translocations in radiation-associ-

асоційованій ГЛЛ, встановлено, що вони обумовлені наявністю так званих «злитних» генів, зокрема *ETV6-RUNX1* та *TCF3-PBX1*. Ці злитні гени виявляються у невеликого відсотка здорових новонароджених дітей: ген *ETV6-RUNX1* присутній у 1–5 % [35], *TCF3-PBX1* – у 0,6 % [36]. Наявність гена *TCF3-PBX1* у здорових новонароджених свідчить, що ця транслокація може виникати пренатально, при розвитку ГЛЛ цей ген діагностується у 5–10 % пацієнтів [37].

Стосовно гена *ETV6-RUNX1*, слід зазначити, що у здорових осіб він присутній лише в диференційованих клітинах, позбавлених можливостей до самовідновлення. Він відсутній в гемопоетичних стовбурових клітинах (ГСК) і ранніх В-клітинах-попередниках, які більш ймовірно можуть дати початок розвитку злоякісного клону [37]. Це свідчить, що для прогресування міночних прелейкемічних клонів і розвитку ГЛЛ необхідна дія інших тригерів, що індують подальшу лейкемічну трансформацію (так звана теорія «другого удару»). Припускається [37], що дослідження особливостей генетичних порушень, обумовлених хромосомними транслокаціями, зокрема наявністю гена *ETV6-RUNX1*, і виявлення додаткових тригерів, які призводять до розвитку захворювання, потенційно можуть надати можливість для профілактики розвитку ГЛЛ у носіїв міночного прелейкемічного клону.

Поява секвенування наступного покоління (Next Generation Sequence) дозволила більш глибоко проникнути в патогенез лейкемій загалом, і ГЛЛ зокрема. Додаткова ідентифікація ряду біологічних маркерів дозволила оновити в 2016 році класифікацію Всесвітньої організації охорони здоров'я, при цьому було внесено суттєві зміни до традиційної класифікації гострих лейкемій [38]. Зокрема, враховано численні генетичні чинники ризику, що мають місце при таких захворюваннях, як синдром Клайнфельтера, синдром Дауна, атаксія, телеангіектазія, синдром Блума, анемія Фанконі, вроджений дискератоз, синдром Швахмана-Даймонда та ряду інших. Доведено асоціативний зв'язок ГЛЛ з генетично-опосередкованими захворюваннями [39, 40]. Таким чином, на сьогодні підтверджено важливу роль генетичної схильності до розвитку ГЛЛ.

Проведені дослідження також дозволили виявити ряд специфічних локусів, асоційованих з підвищеним ризиком розвитку ГЛЛ у дітей – *ARID5B*, *CEBPE*, *BM11*, *CDKN2A/2B* [41], *ETV6*, *PAX5* або *IKZF1* [39], зв'язок захворювання з генами когезинового комплексу та шляхом *CREBBP/EP300* [42]. Доведено, що патогенні гермінально успадковані

ated ALL, it was found that they are caused by the presence of so-called «fusion» genes, in particular *ETV6-RUNX1* and *TCF3-PBX1*. These fusion genes are found in a small percentage of healthy newborns: *ETV6-RUNX1* gene is present in 1–5 % [35], *TCF3-PBX1* – in 0.6 % [36]. The presence of the *TCF3-PBX1* gene in healthy newborns suggests that this translocation may occur prenatally; with the development of ALL, this gene is diagnosed in 5–10 % of patients [37].

Regarding the *ETV6-RUNX1* gene, it should be noted that in healthy individuals it is present only in differentiated cells that lack the ability to self-renew. It is absent in hematopoietic stem cells (HSCs) and early B-cell progenitors, which are more likely to give rise to a malignant clone [37]. This suggests that the progression of minor preleukemic clones and the development of ALL requires the action of other triggers that induce further leukemic transformation (the so-called «second-hit» theory). It is assumed [37] that studying the features of genetic disorders caused by chromosomal translocations, in particular the presence of the *ETV6-RUNX1* gene, and identifying additional triggers that lead to the development of the disease, could potentially provide an opportunity for prevention of the development of ALL in carriers of a minor preleukemic clone.

The advent of Next Generation Sequencing has provided deeper insight into the pathogenesis of leukemias in general and ALL in particular. The additional identification of a number of biological markers has led to the update of the World Health Organization classification in 2016, with significant changes to the traditional classification of acute leukemias [38]. In particular, numerous genetic risk factors that occur in diseases such as Klinefelter syndrome, Down syndrome, ataxia, telangiectasia, Bloom syndrome, Fanconi anemia, dyskeratosis congenita, Shwachman-Diamond syndrome and a number of others have been taken into account. An associative relationship between ALL and genetically mediated diseases has been proven [39, 40]. Thus, today the important role of genetic predisposition in the development of ALL has been confirmed.

The studies also identified a number of specific loci associated with an increased risk of developing ALL in children – *ARID5B*, *CEBPE*, *BM11*, *CDKN2A/2B* [41], *ETV6*, *PAX5* or *IKZF1* [39], the relationship of the disease to the genes of the cohesin complex and the *CREBBP/EP300* pathway [42].

варіанти гена *TP53* асоційовані з підвищеним ризиком розвитку ГЛЛ у дітей за умов дії різноманітних негативних чинників, у тому числі – ІВ [1]. Мутації генів *TP53* та *IKZF1* також мають місце у частини дорослих пацієнтів з ГЛЛ (5–24 %) [43].

У патогенезі ГЛЛ суттєве значення відіграють мутації генів зародкової лінії (germline mutations), які загалом у дітей і підлітків з лейкемією визначаються на рівні близько 4 %, хоча, ймовірно, їх набагато більше [41]. З метою виявлення генів, які обумовлюють синдроми спадкової схильності до злоякісних захворювань (cancer predisposition syndromes), на сьогодні проводиться так зване «потрійне» секвенування усього генома – обох батьків і дитини, що дозволяє визначити наявність різноманітних варіантів мутацій зародкової лінії [44]. В якості патогенетичної моделі виникнення лейкемії запропонована так звана «дигенна модель» успадкування, суть якої полягає в тому, що для виникнення онкологічного процесу необхідна наявність двох різних мutowаних генів зародкової лінії. При цьому або кожен з батьків є носієм однієї з таких мутацій, або мутація присутня у одного з батьків, а інша виникає у дитини *de novo* [44]. Окрім дигенної моделі, розглядається й «олігогенна модель», яка пояснює реалізацію онкологічного захворювання, і лейкемії зокрема, як наслідок існування множинних мutowаних генів зародкової лінії [45].

Для ГЛЛ, подібно до інших злоякісних процесів, характерна наявність епігенетичних змін, обумовлених впливом на ГСК або комітовані клітини-попередники широкого спектру екологічних і метаболічних чинників [2, 46]. Показано, що навіть за подальшої відсутності онкогена або наявності порушення його експресії, епігенетичні модифікації можуть залишатися латентними до моменту дії негативних ендо- або екзогенних чинників, включаючи ІВ (відповідно до теорії «другого удару») [37, 47]. При ГЛЛ це явище має місце, наприклад, у випадку, коли химерний транскрипційний фактор *ETV6-RUNX1* епігенетично праймує некомітовану групу клітин та індукує аберантну програму диференціації В-клітин-попередників, які набувають можливість злоякісної трансформації [47].

Одним із патогенетичних механізмів розвитку ГЛЛ також є метилювання ДНК, зумовлене дією негативних чинників навколишнього середовища, у тому числі – ІВ. Показано, що радіаційний фактор може індукувати гіпо- або гіперметилювання до 70 % окремих локусів генів і викликати зміни, подібні до тих, що мають місце у пацієнтів з ГЛЛ [48].

It is proven that atypical germline inherited variants of the *TP53* gene are associated with an increased risk of developing ALL in children under the influence of various negative factors, including IR [1]. Mutations in the *TP53* and *IKZF1* genes also occur in a proportion of adult patients with ALL (5–24 %) [43].

Germline mutations play a significant role in the pathogenesis of ALL, and are generally estimated to occur at a rate of about 4 % in children and adolescents with leukemia, although the incidence is likely to be much higher [41]. In order to identify genes that cause cancer predisposition syndromes, the so-called «triple» sequencing of the entire genome is currently being carried out – both parents and the child, which allows determining the presence of various variants of germline mutations [44]. As a pathogenetic model of leukemia, the so-called «digenic model» of inheritance has been proposed, the essence of which is that for the oncological process to occur, the presence of two different mutated germline genes is necessary. In this case, either each parent is a carrier of one of these mutations, or the mutation is present in one of the parents, and the other arises in the child *de novo* [44]. In addition to the «digenic model», the «oligogenic model» is also considered, which explains the development of cancer and leukemia, in particular, as a consequence of the existence of multiple mutated germline genes [45].

ALL like other malignant processes, is characterized by the presence of epigenetic changes caused by the exposure of HSCs or committed progenitor cells to a wide range of environmental and metabolic factors [2, 46]. It has been shown that, even in the subsequent absence of the oncogene or in the presence of a violation of its expression, epigenetic modifications can remain latent until the action of negative endo- or exogenous factors, including IR (according to the «second hit» theory) [37, 47]. In ALL, this phenomenon occurs, for example, when the chimeric transcription factor *ETV6-RUNX1* epigenetically primes an uncommitted group of cells and induces an aberrant differentiation program of B-cell progenitors that acquire the potential for malignant transformation [47].

One of the pathogenetic mechanisms of ALL development is also DNA methylation caused by the action of negative environmental factors, including IR. It has been shown that the radiation factor can induce hypo- or hypermethylation of up to 70 % of individual gene loci and cause changes similar to those that occur in ALL patients [48].

Певну роль у виникненні ГЛЛ відіграють і інфекційні захворювання [3, 49]. Існує ряд гіпотез [49], які припускають, що ГЛЛ може бути результатом аномальної відповіді на звичайні інфекції дитячого віку. В якості механізму індукції лейкемії основну роль при цьому відіграють імунні порушення [3, 49, 50], які можуть потенціюватись іншими тригерами, у тому числі – ІВ. Ризики лейкемії, обумовлені інфекційними хворобами, підвищуються не лише при перенесенні їх дитиною в постнатальному періоді, а й за умов наявності таких захворювань у матері під час вагітності [51]. Найчастіше з ГЛЛ асоційовані вірусні інфекції (грип, краснуха, вітряна віспа), меншою мірою – бактеріальні й мікотичні. Також виявлено асоціацію лейкемії у дітей з наявністю у матері під час вагітності інфекцій сечовивідної та дихальної систем. Особливої уваги потребує моніторинг коронавірусної хвороби SARS-Cov-2 з огляду на можливість підтвердження гіпотези Грівза [52] про «відтерміновану інфекцію». Завдяки карантинним заходам діти в широкому загалі меншою мірою стикалися з SARS-Cov-2 [51]. Тому необхідний моніторинг дитячих категорій населення з урахуванням наявності для них ймовірно більш високого ризику ГЛЛ після контакту з цією інфекцією [51] при дії інших негативних екологічних чинників, зокрема, ІВ.

Узагальнюючи усе вище викладене, слід зазначити, що в патогенезі радіаційно-асоційованої ГЛЛ незаперечну роль відіграють молекулярно-генетичні порушення, частина з яких може виникати пренатально і поєднуватись у постнатальному періоді з вторинними генетичними аномаліями, зумовленими дією різноманітних чинників. Подальші дослідження особливостей генетичних порушень при радіаційно-асоційованій ГЛЛ і виявлення додаткових тригерів, які призводять до її розвитку, можуть надати потенційну можливість для профілактикування розвитку ГЛЛ у носіїв мінорного прелейкемічного клону.

Потрібно враховувати, що останніми десятиліттями вклад радіаційного чинника в річну ефективну дозу для населення зростає. Для різних вікових категорій широко застосовуються візуалізаційні методи діагностики із застосуванням ІВ (рентгенологічні дослідження, КТ, ПЕТ-КТ), відповідно до протоколів лікування окремих захворювань призначається променева терапія, що зумовлює ймовірне підвищення ризику виникнення радіаційно-асоційованої ГЛЛ. У зв'язку з цим, розробка комплексу профілактичних заходів щодо виникнення ГЛЛ з урахуванням ролі модифікуючих факторів ризику та індивідуаль-

Infectious diseases also play a role in the occurrence of ALL [3, 49]. There are a number of hypotheses [49], which suggest that ALL may result from an abnormal response to common childhood infections. As mechanisms of induction of leukemia, the main role is played by immune disorders [3, 49, 50], which can be potentiated by other triggers, including IR. The risks of leukemia caused by infectious diseases increase not only when the child is infected with them in the postnatal period, but also if the mother has such diseases during pregnancy [51]. Most often, viral infections (influenza, rubella, chickenpox) are associated with ALL, to a lesser extent – bacterial and mycotic. An association of leukemia in children with the presence of urinary and respiratory system infections in the mother during pregnancy has also been found. Special attention requires monitoring SARS-Cov-2 coronavirus disease in view of the possibility of confirming the Greaves hypothesis [52] about «delayed infection». In connection with quarantine measures children in general to a lesser extent were exposed to SARS-Cov-2 [51]. Therefore, monitoring of pediatric populations is necessary, taking into account their likely higher risk of ALL after exposure to this infection [51] under the influence of other negative environmental factors, in particular, IR.

Summarizing all of the above, it should be noted that molecular genetic disorders play an undeniable role in the pathogenesis of radiation-associated ALL, some of which may arise prenatally and be combined in the postnatal period with secondary genetic abnormalities caused by the action of various factors. Further studies of the features of genetic disorders in radiation-associated ALL and the identification of additional triggers that lead to its development may provide a potential opportunity for the prevention of the development of ALL in carriers of a minor preleukemic clone.

It should be taken into account that in recent decades the contribution of the radiation factor to the annual effective dose for the population has been increasing. For different age categories, imaging diagnostic methods using IR (X-ray studies, CT, PET-CT) are widely used, and in accordance with the treatment protocols for certain diseases, radiation therapy is prescribed, which leads to a likely increase in the risk of radiation-associated ALL. In this regard, the development of a set of preventive measures for the occurrence of ALL, taking into account the role of modifying risk fac-

ної варіабельності індивідуумів є одним з основних завдань, що стоїть перед радіобіологами і гематологами на сьогодні.

Фінансування

При написанні цього рукопису джерела зовнішнього фінансування не використовувалися.

Конфлікт інтересів

Автор цього рукопису заявляє про відсутність конфлікту інтересів при написанні рукопису.

tors and individual characteristics of patients, is one of the main tasks facing radiobiologists and hematologists today.

Funding

The writing of this manuscript was carried out without external funding.

Conflict of interest

The author of this manuscript declare that there were no conflicts of interest during the writing of the manuscript.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Діагностика та лікування гострої лімфобластної лейкемії у дітей та підлітків: Клінічна настанова, заснована на доказах. Київ: Державний експертний центр МОЗ України, 2023. URL: <https://www.dec.gov.ua/mtd/gostryj-limfoblastnyj-lejkoz> (дата звернення 21.01.2025).
2. Risk factors for childhood leukemia: radiation and beyond. Review / J.-A. Schmidt, S. Hornhardt, F. Erdmann et al. *Front. Public Health*. 2021. Vol. 24(9). Art. no. 805757. DOI: 10.3389/fpubh.2021.805757
3. Environmental pollution and risk of childhood cancer: a scoping review of evidence from the last decade / M. del Pilar Navarrete-Meneses, C. Salas-Labadia, F. Gomez-Chavez, P. Perez-Vera. *Int. J. Mol. Sci.* 2024. Vol. 25(6). Art. no. 3284. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25063284>
4. Environmental risk factors for childhood acute lymphoblastic leukemia: an umbrella review / F. M. Onyije, A. Olsson, D. Baaken et al. *Cancers (Basel)*. 2022. Vol. 14(2). Art. no. 382. DOI: 10.3390/cancers14020382
5. Pathogenesis of pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia: molecular pathways and disease treatments / F.-L. Huang, E.-C. Liao, C.-L. Li et al. *Oncol. Lett.* 2020. Vol. 20. P. 448-454. DOI: 10.3892/ol.2020.11583
6. Рак в Україні, 2023-2024. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З. П. Федоренко, О. В. Сумкіна, Є. Л. Горох, А. Ю. Рижов, В. О. Зуб. *Бюлетень Національного канцер-реєстру України*. Київ, 2025. № 26. URL: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_26/index.htm (дата звернення 21.01.2025).
7. Aldoss I., Forman S. J., Pullarkat V. Acute lymphoblastic leukemia in the older adult. *J. Oncol. Pract.* 2019. Vol. 15(2). P. 67-75. DOI: <https://doi.org/10.1200/JOP.18.00271>
8. Leukemia / A. Chennamadhavuni, V. Lyengar, R. M. Sh. Kumar, A. Shimanovsky. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2025. Last Update: January 17, 2023. Bookshelf ID: NBK560490.
9. 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 / M. P. Little, R. Wakeford,

REFERENCES

1. [Diagnosis and treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents : Evidence-based clinical guidance] [Internet]. Kyiv: State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine; 2023 [cited 2025 Jan 21]. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/gostryj-limfoblastnyj-lejkoz/>. Ukrainian.
2. Schmidt J-A, Hornhardt S, Erdmann F, Sanchez-Garcia I, Fischer U, Schuz J, Ziegelberger G. Risk factors for childhood leukemia: radiation and beyond. *Front Public Health*. 2021;24(9):805757. doi: 10.3389/fpubh.2021.805757.
3. del Pilar Navarrete-Meneses M, Salas-Labadia C, Gomez-Chavez F, Perez-Vera P. Environmental pollution and risk of childhood cancer: a scoping review of evidence from the last decade. *Int J Mol Sci*. 2024;25(6):3284. doi: 10.3390/ijms25063284.
4. Onyije FM, Olsson A, Baaken D, Erdmann F, Stanulla M, Wollschlaeger D, Schuz J. Environmental risk factors for childhood acute lymphoblastic leukemia: an umbrella review. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(2):382. doi: 10.3390/cancers14020382.
5. Huang F-L, Liao E-C, Li C-L, Yen CY, Yu SJ. Pathogenesis of pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia: molecular pathways and disease treatments. *Oncol Lett*. 2020;20:448-454. doi: 10.3892/ol.2020.11583.
6. Fedorenko Z, Sumkina O, Gorokh Y, Ryzhov A., Zub V. O. Cancer in Ukraine 2023 – 2024: incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics [Internet]. *Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine*. Kyiv; 2025 Vol. 26. Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_26/index.htm [cited 2025 Jan 21].
7. Aldoss I, Forman SJ, Pullarkat V. Acute lymphoblastic leukemia in the older adult. *J Oncol Pract*. 2019;15(2):67-75. doi: <https://doi.org/10.1200/JOP.18.00271>.
8. Chennamadhavuni A, Lyengar V, Kumar RMSH, Shimanovsky A. Leukemia. 2023 Jan 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 32809325.
9. Little MP, Wakeford R, Borrego D, French B, Zablotska LB, Adams MJ, 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):e346-e358. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30092-9.

- D. Borrego et al. *Lancet Haematol.* 2018. Vol. 5(8). P. e346-e358. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30092-9
10. The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950–2001 / W.-L. Hsu, D. L. Preston, M. Soda et al. *Radiat. Res.* 2013. Vol. 179. P. 361-382. DOI: 10.1667/RR2892.1
11. Incidence of leukemia in physicians / P. S. Henshaw, J. Hawkins, H. L. Meyer et al. *J. Nat. Cancer Inst.* 1944. Vol. 4. P. 339-346. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/4.4.339>
12. Folley J. H., Borges W., Yamasaki T. Incidence of leukemia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima and Nagasaki. *Japan. Am. J. Med.* 1952. Vol. 13. P. 311-321. DOI: 10.1016/0002-9343(52)90285-4
13. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950–1987 / D. L. Preston, S. Kusumi, M. Tomonaga et al. *Radiat. Res.* 1994. Vol. 137(2 Suppl). P. 68-97.
14. Ionizing radiation and leukemia mortality among Japanese atomic bomb survivors, 1950–2000 / D. Richardson, H. Sugiyama, N. Nishi et al. *Radiat. Res.* 2009. Vol. 172(3). P. 368-382. DOI: 10.1667/RR1801.1
15. Pierce D. A., Preston D. L., Ishimaru T. A method for analysis of cancer incidence in atomic bomb survivors with application to leukemia. In: *Hiroshima: Radiation Effects Research Foundation. RERF TR*, 1983. P. 15-83.
16. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) cooperative group / J. Bennett, D. Catovsky, M. Daniel et al. *Br. J. Haematol.* 1976. Vol. 33(4). P. 451-458. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.x.
17. Differential effects of atomic bomb irradiation in inducing major leukemia types (AML, ALL, and CML): analyses of open-city cases including Life Span Study cohort cases in atomic bomb survivors based on updated diagnostic systems and the new dosimetry system (DS86) / M. Tomonaga, T. Matsuo, R. L. Carter et al. *Hiroshima : TR 9-91*, Radiation Effects Research Foundation, 1991.
18. Belson M., Kingsley B., Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environ. Health Perspect.* 2007. Vol. 115. P. 138-145. DOI: 10.1289/ehp.9023
19. Childhood cancer: survival, treatment modalities, late effects and improvements over time / F. Erdmann, L. E. Frederiksen, A. Bonaventure et al. *Cancer Epidemiol.* 2021. Vol. 71(Pt B). P. 101733. DOI: 10.1016/j.canep.2020.101733
20. International Agency for Research on Cancer. International Incidence of Childhood Cancer 3. 2019. URL: <https://iicc.iarc.fr/index.php> (дата звернення 21.01.2025).
21. UNSCEAR. Biological mechanisms of radiation actions at low doses: A white paper to guide the Scientific Committee's future programme of work. New York : United Nations, 2012. URL: <https://UNSCEAR2012WP> (cited 20.01.2025).
22. International Commission on Radiological Protection. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological
10. Hsu WL, Preston DL, Soda M, Sugiyama H, Funamoto S, Kodama K, et al. The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950–2001. *Radiat Res.* 2013; 179:361-382. DOI: 10.1667/RR2892.1.
11. Henshaw PS, Hawkins J, Meyer HL, Woodruff J, Marshall JF. Incidence of leukemia in physicians. *J Natl Cancer Inst.* 1944;4(4):339-346. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/4.4.339>.
12. Folley JH, Borges W, Yamasaki T. Incidence of leukemia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima and Nagasaki. *Japan Am J Med.* 1952;13(3):311-321. doi: 10.1016/0002-9343(52)90285-4.
13. Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, Kuramoto A, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950–1987. *Radiat Res.* 1994;137(2 Suppl):68-97.
14. Richardson D, Sugiyama H, Nishi N, Sakata R, Shimizu Y, Grant EJ, et al. Ionizing radiation and leukemia mortality among Japanese atomic bomb survivors, 1950–2000. *Radiat Res.* 2009;172(3):368-82. doi: 10.1667/RR1801.1.
15. Pierce DA, Preston DL, Ishimaru T. A method for analysis of cancer incidence in atomic bomb survivors with application to leukemia. In: *Hiroshima: Radiation effects research foundation. RERF TR*, 1983. P. 15-83.
16. Bennett J, Catovsky D, Daniel M, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) cooperative group. *Br J Haematol.* 1976;33(4):451-458. doi: 10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.x.
17. Tomonaga M, Matsuo T, Carter RL, et al. Differential effects of atomic bomb irradiation in inducing major leukemia types (AML, ALL, and CML): analysis of open-city cases including Life Span Study cohort cases in atomic bomb survivors based on updated diagnostic systems and the new dosimetry system (DS86) TR 9-91. In: *Hiroshima: Radiation Effects Research Foundation*; 1991.
18. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environ. Health Perspect.* 2007;115:138-145. doi: 10.1289/ehp.9023.
19. Erdmann F, Frederiksen LE, Bonaventure A, Mader L, Hasle H, Robison LL, Winther JF. Childhood cancer: survival, treatment modalities, late effects and improvements over time. *Cancer Epidemiol.* 2021;71(Pt B):101733. doi: 10.1016/j.canep.2020.101733.
20. International Agency for Research on Cancer. International Incidence of Childhood Cancer 3 [Internet]. 2019 [cited 2025 Jan 21]. Available from: <https://iicc.iarc.fr/index.php>.
21. UNSCEAR. Biological mechanisms of radiation actions at low doses. A white paper to guide the Scientific Committee's future programme of work [Internet]. New York: United Nations; 2012 [cited 2025 Jan 21]. Available from: URL: <https://UNSCEAR2012WP>.
22. International Commission on Radiological Protection. The 2007 Recommendations of the International Commission on

- Protection. ICRP publication 103. *Ann. ICRP*. 2007. Vol. 37(2-4). P. 1-332. DOI: 10.1016/j.icrp.2007.10.003
23. The linear no-threshold relationship is inconsistent with radiation biologic and experimental data / M. Tubiana, L. E. Feinendegen, C. Yang, J. M. Kaminski. *Radiol.* 2009. Vol. 251(1). P. 13-22. DOI: 10.1148/radiol.2511080671
 24. United Nations Scientific Committee on the effects of atomic radiation (UNSCEAR). Sources and effects of ionizing radiation. UNSCEAR 2000 report to the General Assembly, with scientific annexes. New York : United Nations, 2000. Vol. 1. P. 1-654. ISBN 92-1-142238-8
 25. Radiation exposure and leukaemia risk among cohorts of persons exposed to low and moderate doses of external ionising radiation in childhood / M. P. Little, W. Richard, L. B. Zablotska et al. *Br. J. Cancer*. 2023. Vol. 129(7). P. 1152-1165. DOI: 10.1038/s41416-023-02387-8
 26. Wakeford R. The risk of childhood leukaemia following exposure to ionising radiation – a review. *J. Radiol. Prot.* 2013. Vol. 33. P. 1-25. DOI: 10.1088/0952-4746/33/1/1
 27. Childhood leukaemia near nuclear sites in Belgium, 2002–2008 / K. Bollaerts, K. Simons, L. Van Bladel et al. *Eur. J. Cancer Prev.* 2018. Vol. 27. P. 184-191. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000272
 28. Ngoc L. T. N., Park D., Lee Y. C. Human health impacts of residential radon exposure: updated systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022. Vol. 20. P. 97. DOI: 10.3390/ijerph20010097
 29. Synthesized evidence for childhood acute lymphoblastic leukemia / F. M. Onyije, A. Olsson, L. Bouaoun, J. Schuz. *Front. Pediatr.* 2023. Vol. 11. P. 1209330. DOI: 10.3389/fped.2023.1209330
 30. Background ionizing radiation and the risk of childhood cancer: a census-based nationwide cohort study / B. D. Spycher, J. E. Lupatsch, M. Zwahlen et al. *Environ. Health Perspect.* 2015. Vol. 123. P. 622-628. DOI: 10.1289/ehp.1408548
 31. Residential exposure to natural background radiation and risk of childhood acute leukemia in France, 1990–2009 / C. Demoury, F. Marquant, G. Ielsch et al. *Environ. Health Perspect.* 2017. Vol. 125. P. 714-720. DOI: 10.1289/EHP296
 32. Kendall G. M., Little M. P., Wakeford R. A review of studies of childhood cancer and natural background radiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 2021. Vol. 97. P. 769-781. DOI: 10.1080/09553002.2020.1867926
 33. Greaves M. A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Nat. Rev. Cancer*. 2018. Vol. 18. P. 471-484. DOI: 10.1038/s41568-018-0015-6
 34. Nakamura N. A hypothesis: radiation-related leukemia is mainly attributable to the small number of people who carry pre-existing clonally expanded preleukemic cells. *Rad. Res.* 2005. Vol. 63. P. 258-265. DOI: 10.1667/rr3311
 35. Five percent of healthy newborns have an ETV6-RUNX1 fusion as revealed by DNA-based GIPFEL screening / D. Schafer, M. Olsen, D. Lahmann et al. *Blood*. 2018. Vol. 131. P. 821-826. DOI: 10.1182/blood-2017-09-808402
 - Radiological Protection. ICRP publication 103. *Ann. ICRP*. 2007; 37(2-4):1-332. doi: 10.1016/j.icrp.2007.10.003.
 23. Tubiana M, Feinendegen LE, Yang C, Kaminski JM. The linear no-threshold relationship is inconsistent with radiation biologic and experimental data. *Radiol.* 2009;251(1):13-22. doi: 10.1148/radiol.2511080671.
 24. United Nations Scientific Committee on the effects of atomic radiation (UNSCEAR). Sources and effects of ionizing radiation. UNSCEAR 2000 report to the General Assembly, with scientific annexes. New York: United Nations; 2000. Vol. 1. P. 1-654. ISBN 92-1-142238-8.
 25. Little MP, Richard W, Zablotska LB, Borrego D, Griffin KT, Allodji RS, et al. Radiation exposure and leukaemia risk among cohorts of persons exposed to low and moderate doses of external ionising radiation in childhood. *Br J Cancer*. 2023;129(7):1152-1165. doi: 10.1038/s41416-023-02387-8.
 26. Wakeford R. The risk of childhood leukaemia following exposure to ionising radiation – a review. *J Radiol Prot.* 2013;33:1-25. doi: 10.1088/0952-4746/33/1/1.
 27. Bollaerts K, Simons K, Van Bladel L, De Smedt T, Sonck M, Fierens S, et al. Childhood leukaemia near nuclear sites in Belgium, 2002–2008. *Eur J Cancer Prev.* 2018;27:184-191. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000272.
 28. Ngoc LTN, Park D, Lee YC. Human health impacts of residential radon exposure: updated systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;20:97. doi: 10.3390/ijerph20010097.
 29. Onyije FM, Olsson A, Bouaoun L, Schuz J. Synthesized evidence for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Front Pediatr.* 2023; 11:1209330. doi: 10.3389/fped.2023.1209330.
 30. Spycher BD, Lupatsch JE, Zwahlen M, Roosli M, Niggli F, Grotzer MA, et al. Background ionizing radiation and the risk of childhood cancer: a census-based nationwide cohort study. *Environ Health Perspect.* 2015;123:622-628. doi: 10.1289/ehp.1408548.
 31. Demoury C, Marquant F, Ielsch G, Goujon S, Debayle Ch, Faure L, et al. Residential exposure to natural background radiation and risk of childhood acute leukemia in France, 1990–2009. *Environ Health Perspect.* 2017;125:714-720. doi:10.1289/EHP296.
 32. Kendall GM, Little MP, Wakeford R. A review of studies of childhood cancer and natural background radiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 2021;97:769-781. doi: 10.1080/09553002.2020.1867926.
 33. Greaves M. A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2018;18:471-84. doi: 10.1038/s41568-018-0015-6.
 34. Nakamura N. A hypothesis: radiation-related leukemia is mainly attributable to the small number of people who carry pre-existing clonally expanded preleukemic cells. *Rad Res.* 2005;63:258-65. doi: 10.1667/rr3311.
 35. Schafer D, Olsen M, Lahmann D, Stanulla M, Slany R, Schmiegelow K, et al. Five percent of healthy newborns have an ETV6-RUNX1 fusion as revealed by DNA-based GIPFEL screening. *Blood*. 2018;131:821-826. doi: 10.1182/blood-2017-09-808402.

36. The preleukemic TCF3-PBX1 gene fusion can be generated in utero and is present in approximately 0.6% of healthy newborns / D. Hein, K. Dreisig, M. Metzler et al. *Blood*. 2019. Vol. 134. P. 1355-1358. DOI: 10.1182/blood.2019002215
37. Modeling the process of childhood ETV6-RUNX1 B-cell leukemias / G. Rodriguez-Hernandez, D. Schafer, A. Gavilan et al. *Oncotarget*. 2017. Vol. 8. P. 102674-102680. DOI: 10.18632/oncotarget.21281
38. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia / D. A. Arber, A. Orazi, R. Hasserjian et al. *Blood*. 2016. Vol. 127(20). P. 2391-2405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
39. Recent advances in genetic predisposition to pediatric acute lymphoblastic leukemia / M. Bloom, J. L. Maciaszek, M. E. Clark et al. *Expert. Rev. Hematol*. 2020. Vol. 13. P. 55-70. DOI: 10.1080/17474086.2020.1685866
40. Inherited risk for childhood leukemia / J. Vagher, L. Maese, A. Gammon et al. In: *Malkin D., editor. The Hereditary Basis of Childhood Cancer*. Springer International Publishing Cancer, 2021. P. 315-360. DOI: 10.1007/978-3-030-74448-9_11
41. Kico J. M., Mullighan C. G. Advances in germline predisposition to acute leukaemias and myeloid neoplasms. *Nat. Rev. Cancer*. 2021. Vol. 21. P. 122-137. DOI: 10.1038/s41568-020-00315-z
42. First evidence of a paediatric patient with Cornelia de Lange syndrome with acute lymphoblastic leukaemia / G. Fazio, V. Massa, A. Grioni et al. *J. Clin. Pathol*. 2019. Vol. 72. P. 558-561. DOI: 10.1136/jclinpath-2019-205707
43. TP53 mutations occur in 15.7% of ALL and are associated with MYC-rearrangement, low hypodiploidy, and a poor prognosis / A. Stengel, S. Schnittger, S. Weissmann et al. *Blood*. 2014. Vol. 124. P. 251-258. DOI: 10.1182/blood-2014-02-558833.
44. Kuhlen M., Borkhardt A. Trio sequencing in pediatric cancer and clinical implications. *EMBO Mol. Med*. 2018. Vol. 10. e8641. DOI: 10.15252/emmm.201708641
45. Penetrance and expressivity in inherited cancer predisposing syndromes / J. Taeubner, D. Wiczorek, L. Yasin et al. *Trends Cancer*. 2018. Vol. 4. P. 718-728. DOI: 10.1016/j.trecan.2018.09.002
46. Epigenetic priming in childhood acute lymphoblastic leukemia / J. Raboso-Gallego, A. Casado-Garcia, M. Isidro-Hernandez, C. Vicente-Duenas. *Front. Cell Dev. Biol*. 2019. Vol. 7. P. 137. DOI: 10.3389/fcell.2019.00137
47. The second oncogenic hit determines the cell fate of ETV6-RUNX1 positive leukemia / G. Rodriguez-Hernandez, A. Casado-Garcia, M. Isidro-Hernandez et al. *Front. Cell Dev. Biol*. 2021. Vol. 9. P. 704591. DOI: 10.3389/fcell.2021.704591
48. Exploring a potential mechanistic role of DNA methylation in the relationship between in utero and post-natal environmental exposures and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia / J. A. Timms, C. L. Relton, G. C. Sharp et al. *Int. J. Cancer*. 2019. Vol. 145. P. 2933-2943. DOI: 10.1002/ijc.32203
36. Hein D., Dreisig K, Metzler M, Izraeli S, Schmiegelow K, Borkhardt A, Fischer U. The preleukemic TCF3-PBX1 gene fusion can be generated in utero and is present in approximately 0.6% of healthy newborns. *Blood*. 2019;134:1355-1358. doi: 10.1182/blood.2019002215.
37. Rodriguez-Hernandez G, Schafer D, Gavilan A, Vicente-Duenas C, Hauer J, Borkhardt A, Sanchez-Garcia I. Modeling the process of childhood ETV6-RUNX1 B-cell leukemias. *Oncotarget*. 2017;8:102674-102680. doi: 10.18632/oncotarget.21281.
38. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544.
39. Bloom M, Maciaszek JL, Clark ME, Pui CH, Nichols KE. Recent advances in genetic predisposition to pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Hematol*. 2020;13:55-70. doi: 10.1080/17474086.2020.1685866.
40. Vagher J, Maese L, Gammon A, Kohlmann W, Schiffman JD. Inherited risk for childhood leukemia. In: *Malkin D., editor. The Hereditary Basis of Childhood Cancer*. Springer International Publishing Cancer; 2021. P. 315-360. doi: 10.1007/978-3-030-74448-9_11.
41. Kico JM, Mullighan CG. Advances in germline predisposition to acute leukaemias and myeloid neoplasms. *Nat Rev Cancer*. 2021; 21:122-137. doi: 10.1038/s41568-020-00315-z.
42. Fazio G, Massa V, Grioni A, Bystry V, Rigamonti S, Saitta C, Galbiati M, et al. First evidence of a paediatric patient with Cornelia de Lange syndrome with acute lymphoblastic leukaemia. *J Clin Pathol*. 2019;72:558-561. doi: 10.1136/jclinpath-2019-205707.
43. Stengel A, Schnittger S, Weissmann S, Kuznia S, Kern W, Kohlmann A, et al. TP53 mutations occur in 15.7% of ALL and are associated with MYC-rearrangement, low hypodiploidy, and a poor prognosis. *Blood*. 2014;124:251-258. doi: 10.1182/blood-2014-02-558833.
44. Kuhlen M, Borkhardt A. Trio sequencing in pediatric cancer and clinical implications. *EMBO Mol Med*. 2018;10:e8641. doi: 10.15252/emmm.201708641.
45. Taeubner J, Wiczorek D, Yasin L, Brozou T, Borkhardt A, Kuhlen M. Penetrance and expressivity in inherited cancer predisposing syndromes. *Trends Cancer*. 2018;4:718-28. doi: 10.1016/j.trecan.2018.09.002.
46. Raboso-Gallego J, Casado-Garcia A, Isidro-Hernandez M, Vicente-Duenas C. Epigenetic priming in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Front. Cell Dev. Biol*. 2019;7:137. doi: 10.3389/fcell.2019.00137.
47. Rodriguez-Hernandez G, Casado-Garcia A, Isidro-Hernandez M, Picard D, Raboso-Gallego J, Aleman-Arteaga S, et al. The second oncogenic hit determines the cell fate of ETV6-RUNX1 positive leukemia. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:704591. doi: 10.3389/fcell.2021.704591.
48. Timms JA, Relton CL, Sharp GC, Rankin J, Strathdee G, McKay JA. Exploring a potential mechanistic role of DNA methylation in the relationship between in utero and post-natal environmental exposures and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Int J Cancer*. 2019;145:2933-2943. doi: 10.1002/ijc.32203.

49. Cobaleda C., Vicente-Duenas C., Sanchez-Garcia I. Infectious triggers and novel therapeutic opportunities in childhood B cell leukaemia. *Nat. Rev. Immunol.* 2021. Vol. 21(9). P. 570-581. DOI: 10.1038/s41577-021-00505-2
50. Hauer J., Fischer U., Borkhardt A. Towards prevention of childhood ALL by early-life immune training. *Blood.* 2021. Vol. 138. P. 1412-1428. DOI: 10.1182/blood.2020009895
51. Maternal infection in pregnancy and childhood leukemia: a systematic review and meta-analysis / J. R. He, R. Ramakrishnan, J. E. Hirst et al. *J. Pediatr.* 2020. Vol. 217. P. 98-109. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.10.046
52. Greaves M F. Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 1988. Vol. 2 (2). P. 120-125. Corpus ID: 42934104.
53. Lillie K. Leukaemia and lockdown: the delayed infection model of childhood acute lymphoblastic leukaemia and the COVID-19 pandemic. *Pediatr. Blood Cancer.* 2021. Vol. 68. e29194. DOI: 10.1002/pbc.29194
49. Cobaleda C, Vicente-Duenas C, Sanchez-Garcia I. Infectious triggers and novel therapeutic opportunities in childhood B cell leukaemia. *Nat. Rev. Immunol.* 2021;21(9):570-581. doi: 10.1038/s41577-021-00505-2.
50. Hauer J, Fischer U, Borkhardt A. Towards prevention of childhood ALL by early-life immune training. *Blood.* 2021;138:1412-28. doi: 10.1182/blood.2020009895.
51. He JR, Ramakrishnan R, Hirst JE, Bonaventure A, Francis SS, Paltiel O, et al. Maternal infection in pregnancy and childhood leukemia: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr.* 2020;217:98-109. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.10.046.
52. Greaves MF. Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 1988;2(2):120-125. Corpus ID: 42934104.
53. Lillie K. Leukaemia and lockdown: the delayed infection model of childhood acute lymphoblastic leukaemia and the COVID-19 pandemic. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68:e29194. doi: 10.1002/pbc.29194.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРА

Любарець Тетяна Федорівна, професор кафедри загальної практики (сімейної медицини) Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, доктор медичних наук, професор
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3804-6106>

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Tetiana F. Liubarets, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of General Practice (Family Medicine) of the Bogomolets Memorial National Medical University, Kyiv, Ukraine
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3804-6106>

Стаття надійшла до редакції 24.02.2025

Received: 24.02.2025