



34. LEUKEMIE

1. Inleiding

Leukemie is een verzamelnaam voor verschillende kwaadaardige bloedziekten die verband houden met de cellen van het beenmerg waar witte bloedcellen worden aangemaakt (1). In het beenmerg bevinden zich precursoren van rode bloedcellen (erytroblasten) en bloedplaatjes (megakaryocyten), en cellen die aan de oorsprong liggen van witte bloedcellen (lymfoblasten voor lymfocyten en myeloblasten voor de cellen die nodig zijn om granulocyten en monocyten te ontwikkelen). Leukemie wordt gekenmerkt door het ongecontroleerd woekeren van precursoren van witte bloedcellen. Naargelang het type van deze precursoren onderscheidt men lymfatische (lymfoblasten die woekeren) en myeloïde leukemie (myeloblasten die woekeren).

Aangezien de cellen in het beenmerg woekeren, verhinderen zij de normale aanmaak van de andere bloedcellen. Leukemie heeft dus niet alleen gevolgen voor de aanmaak en het aantal witte bloedcellen, maar eveneens voor de rode bloedcellen en bloedplaatjes.

Leukemie komt voor in chronische (wanneer de cellen volgroeid zijn) en acute (woekering van onrijpe cellen in het bloed) vormen. Daarom worden doorgaans 4 types van leukemie beschreven: chronische lymfatische leukemie, chronische myeloïde leukemie, acute lymfoblastaire leukemie en acute myeloblastaire leukemie. Hoewel dit onderscheid een vereenvoudiging is, gezien de werkelijke heterogeniteit van deze aandoening (2), is het belangrijk deze te maken in het licht van de klinische evolutie, de behandeling van elke vorm van leukemie en van de potentiële oorzaken.

2. Symptomen, diagnose en behandelingen

2.1. Symptomatologie

Chronische lymfatische leukemie (CLL) openbaart zich meestal bij personen ouder dan 60 jaar en mannen zijn er gevoeliger voor dan vrouwen. De ziekte houdt verband met een abnormale accumulatie van lymfoïde cellen en wordt gekenmerkt door een abnormale concentratie van rijpe lymfocyten in het bloed en soms in de lymfeklieren. Meestal treedt ze sluipend in en kan nog lang onopgemerkt blijven. Geleidelijk aan kunnen zich vermoeidheidsverschijnselen en adenopathieën (vergroting van de lymfeklieren) in de hals, de oksels en de lies voordoen. Een vergroting van de amandelen, de milt (splenomegalie) of de lever (hepatomegalie) kan eveneens voorkomen. Een recidiverende longaandoening, tuberculose en zona zijn infectieuze complicaties die in de richting van chronische lymfatische leukemie wijzen. In de meeste gevallen wordt deze vorm van leukemie echter bij toeval ontdekt na een bloedafname en de bepaling van de bloedformule.

Chronische myeloïde leukemie (CML) komt vooral voor bij personen van middelbare leeftijd. De ziekte openbaart zich doorgaans niet vóór 30 jaar en de mediaanleeftijd van de patiënten op het ogenblik van de diagnose is 45 jaar. De term myeloïde verwijst naar de woekering van witte bloedcellen uit de reeks van de granulocyten (polynucleaire cellen). De ziekte gaat gepaard met een bepaalde chromosomale afwijking (het philadelphischromosoom) waarbij een deel van chromosoom 22 aan chromosoom 9 bindt. De verschijnselen van deze vorm van leukemie kunnen lang zeer discreet blijven. Vermoeidheid, onverklaarbare koorts, een opgeblazen gevoel in de buik zijn gekende symptomen. Soms kunnen splenomegalie of hepatomegalie zich eveneens voordoen. De diagnose berust doorgaans op het bepalen van de bloedformule die een forse verhoging van de leukocytenconcentratie aan het licht brengt, gecombineerd met de aanwezigheid van cellen die normaal in het beenmerg aanwezig zijn maar niet in het bloed.

Acute lymfoblastaire leukemie (ALL) treft vooral kinderen en jonge volwassenen. De ziekte komt tot uiting in een achteruitgang van de algemene gezondheidstoestand, herhaalde opstoten van angina en bronchitis, neus- en tandvleesbloedingen, recidiverende hematomen, een vergroting van de lymfeklieren en botpijn.

Acute myeloblastaire leukemie (AML) kan zich op elke leeftijd manifesteren. Dikwijls volgt de ziekte op een blokkering van de differentiatie van de precursorcellen van de myeloïde reeks (3) die normaal zouden moeten veranderen in granulocyten, monocyten, bloedplaatjes en rode bloedcellen.



Vervolgens krijgt men een woekering van jonge cellen die niet alleen het beenmerg binnendringen, maar ook extramedullaire plaatsen zoals de milt, de lymfeklieren, de huid of het zenuwstelsel. Mogelijke symptomen van deze vorm van leukemie doen denken aan anemie met bleekheid, vermoeidheid en, minder vaak, verstoringen van de bloeddruk. De vermindering van het aantal witte bloedcellen (neutropenie) kan het risico op een invasieve bacteriële infectie vergroten, terwijl de afname van het aantal bloedplaatjes (trombocytopenie) lichte bloedingen van de huid of de slijmvliezen (rode vlekjes of purpura) of zelfs sterkere bloedingen kan veroorzaken. Botpijn komt eveneens voor, net zoals adenopathieën en een vergroting van lever en milt (3).

2.2. Diagnose

De diagnose van leukemie berust per definitie op een bepaling van de bloedformule. Die bestaat uit een microscopisch onderzoek en een telling van de bloedcellen na een eenvoudige bloedafname.

Bij CLL geeft de telling een zeer hoge concentratie van normale en monomorfe lymfocyten aan (altijd meer dan 4500/mm³) die enkele weken aanhoudt (4). Een beenmergpunctie is in dit geval niet nodig voor de diagnose. Anemie en trombocytopenie kunnen eveneens voorkomen.

Bij CML is naast de bepaling van de bloedformule een myelogram (onderzoek van het beenmerg) nodig om de diagnose te bevestigen. Het myelogram brengt een hoge densiteit van overwegend "granulocytcellen" (granuleuze hyperplasie) aan het licht. Een chromosomenonderzoek is nodig om de aanwezigheid van een abnormaal chromosoom (translocatie t 9;22) te bevestigen, wat in 90% van de gevallen wordt vastgesteld. Dit kan gebeuren m.b.v. een bloedafname of eventueel een beenmergpunctie.

De diagnose van ALL berust op een bepaling van de bloedformule die aanzienlijke afwijkingen aan het licht brengt (anemie, granulopenie, trombocytopenie en vooral een woekering van de lymfocytair reeks met aanwezigheid van lymfoblasten). Een onderzoek van het beenmerg (myelogram) is nodig om de massale woekering van kwaadaardige cellen in het merg aan te tonen.

Bij AML kan de bepaling van de bloedformule een zeer hoge concentratie van witte bloedcellen aantonen met abnormaal jonge vormen of leukopenie. Dit is een zeer laag gehalte aan leukocyten, vergezeld van een lage concentratie van bloedplaatjes (trombocytopenie) en rode bloedcellen (anemie). De diagnose wordt bevestigd wanneer men een woekering van kwaadaardige cellen vaststelt bij onderzoek van het beenmerg.

2.3. Behandeling en preventie

De huidige behandelingen leverden een opmerkelijke vermindering van de mortaliteit op, vooral dan voor lymfoblastaire leukemie bij kinderen waar het genezingspercentage bijna 80% bereikt. Deze behandelingen zijn doorgaans echter bijzonder zwaar. Ze verschillen naargelang de leeftijd van de patiënt (er moet een onderscheid gemaakt worden tussen pediatrische behandelingen en behandelingen bij volwassenen), het type van leukemie, de kenmerken van de leukemische cellen (aantal in het bloed, membraanmarkers, chromosomale afwijkingen) enz...

Voor CLL is de behandeling afhankelijk van het evolutiestadium van de ziekte: de behandeling kan asymptomatisch zijn (stadium A), in dat geval volgt men eenvoudig de evolutie. Wanneer minder dan 3 lymfegebieden zijn aangetast (stadium B), of wanneer er sprake is van een diffuse aantasting van de lymfeklieren met anemie en een forse daling van de bloedplaatjeswaarden (stadium C) tot gevolg, wordt een behandeling op basis van chemotherapie gestart.

Aangezien CML kan overgaan in een acute vorm (met woekering van onrijpe cellen in het bloed) dient de behandeling vanaf de start agressief te zijn. Bepaalde specifieke geneesmiddelen zijn bijzonder doeltreffend tegen deze vorm van leukemie. In bepaalde gevallen, bij jonge personen, kan een mergtransplantatie worden voorgesteld.

De behandeling van ALL is gebaseerd op een chemotherapie, bestaande uit een cocktail aan producten, die in diverse fasen verloopt. Er is een inductiefase die de vernietiging van de kwaadaardige cellen beoogt en een preventiefase voor relapsus (5).



Tijdens deze fase kan beroep worden gedaan op orale chemotherapie (onderhoudsbehandeling) of perfusie, radiotherapie of mergtransplantatie. Gedurende 5 jaar wordt de patiënt onder toezicht gehouden (om een eventuele relapsus op te sporen).

De behandeling van AML berust eveneens op chemotherapie en op een mergtransplantatie (5).

Bovendien moet de behandeling erop gericht zijn de effecten van de aantasting van de bloedreeksen te neutraliseren. Om de stollingsproblemen af te zwakken kan een transfusie van bloedplaatjes of plasma worden overwogen. In geval van febriele neutropenie wordt een behandeling met breed spectrum antibiotica aangeraden. Hydratatie en allopurinol kunnen het tumorlysisyndroom afzwakken. Met een HEPA-filter kan het risico van een eventuele aspergillusinfectie worden beperkt (3). Een multidisciplinair team is onontbeerlijk om rekening te kunnen houden met volgende aspecten: behandeling van de ziekte zelf, preventie en behandeling van complicaties, psychosociale follow-up van de patiënt en zijn gezin, voortzetting van het schoolbezoek indien mogelijk, enz.

3. Etiologie

De etiologie van leukemie is in minder dan 10% van de ziektegevallen bekend. Er wordt intensief onderzoek verricht op dat vlak. Zoals de meeste kankers kent leukemie vele oorzaken. Tot de causale factoren behoren bepaalde genetische vatbaarheidselementen, antecedenten van kankerbehandelingen en bepaalde virussen. Op het vlak van het milieu staat vast dat ioniserende stralingen en benzeen een rol spelen, maar er worden ook andere hypothesen aangehaald zoals pesticiden, passief roken, chloorhoudende oplosmiddelen, enz. (6).

Hierna volgt een overzicht van de belangrijkste etiologische factoren. Om een onderscheid te maken tussen wat aangetoond en wat nog hypothetisch is, werd geopteerd voor een indeling in twee categorieën. Die indeling is echter niet absoluut. Soms kan het causaal verband met een element enkel worden aangetoond in bepaalde specifieke omstandigheden, bv. met betrekking tot het getroffen publiek (kinderen, arbeiders, ...) of het type van leukemie. Het causaal verband wordt dus aangetoond maar alleen in bepaalde omstandigheden. In de volgende paragrafen bespreken we bijgevolg factoren die erkend zijn als oorzaken van leukemie en geven randbemerkingen wat betreft het type van bevolking of leukemie.

In de literatuur wordt aangegeven dat de blootstellingen *in utero* en tijdens de prille kinderjaren intensief worden onderzocht. Kinderen verschillen namelijk zeer sterk van volwassenen wat betreft de fysiologie, het metabolisme, de groei, de ontwikkeling en hun gedrag. Er zijn bijgevolg kritieke momenten waarbij de interferentie tussen het organisme en een toxisch element een aanzienlijke en duurzame structurele en functionele impact kan hebben (7). In de pediatrie is het tijdstip van blootstelling aan de diverse factoren die een rol zouden spelen in de ontwikkeling van leukemie dan ook ontzettend belangrijk (2).

3.1. Erkende factoren

3.1.1. Genetische vatbaarheid en chromosoomafwijkingen

In bepaalde gevallen van leukemie, meer in het bijzonder bij CLL en ALL, is er een familiale voorgeschiedenis. De rol van de genetica geniet bijgevolg bijzonder veel aandacht in het onderzoek naar leukemie.

De anemie van Fanconi, het Downsyndroom, het syndroom van Bloom en type I neurofibromatose zijn bijvoorbeeld risicofactoren voor de ontwikkeling van LMA (3). Een chromosomenafwijking, bekend als het Philadelphia-chromosoom, ligt aan de oorsprong van CML.

3.1.2. Eerdere kankerbehandelingen

Alkylerende agentia en topo-isomerase-II-remmers worden beide geassocieerd met een latere incidentiepiek van AML (3).

3.1.3. Ioniserende stralingen

Ioniserende stralingen kunnen atomen of moleculen van bestraalde stoffen ioniseren. Zij kunnen dus het cel-DNA (genenbestand van onze cellen) beschadigen.



De biologische effecten van deze stralingen zijn afhankelijk van diverse factoren zoals de aard van de straling en de dosis of de bestralingswijze (interne of externe besmetting) (8).

Doorgaans maakt men het onderscheid tussen directe (alfa-deeltjes, bèta-deeltjes, elektronen, protonen of versnelde zware ionen ...) en indirecte (gamma-stralen, röntgenstralen, neutronen en voldoende energiedragende elektromagnetische stralen) ioniserende stralingen.

Ioniserende stralingen worden beschouwd als vaststaande oorzaken van leukemie, zowel bij volwassenen als bij kinderen (6). Diverse recente publicaties leggen het verband tussen blootstelling aan deze stralingen en het risico om leukemie te ontwikkelen en zelfs aan deze ziekte te sterven. Deze publicaties hebben meestal echter betrekking op een beroepsmatige blootstelling. Zo is het bewezen dat blootstelling aan ioniserende stralingen bij arbeiders (acute of chronische) myeloïde leukemie en, meer zeldzaam, acute lymfoblastaire leukemie kan veroorzaken (9). CLL wordt doorgaans als niet-radiogeen beschouwd, hoewel bepaalde studies deze vaststelling betwisten (10).

Bij kinderen zijn ioniserende stralingen de enige aangetoonde milieugebonden oorzaak van leukemie. Meestal gaat het dan om AML. De term "milieugebonden" verwijst in deze context slechts zelden naar een blootstelling aan het leefmilieu. De meeste studies hebben namelijk betrekking op een blootstelling aan stralingen tijdens het maken van röntgenfoto's of het volgen van radiotherapie. Het risico verbonden aan ioniserende stralingen is afhankelijk van de dosis, de blootsteldingsduur en de leeftijd van het slachtoffer op het ogenblik van de blootstelling (11). In dat verband wordt gewoonlijk het onderscheid gemaakt tussen blootstelling vóór de conceptie, tijdens de zwangerschap en na de geboorte. Vóór de conceptie lijkt de beroepsmatige blootstelling van de moeder niet tot een verhoogde incidentie van leukemie bij de kinderen te leiden. Het verband tussen blootstelling van de vader aan ioniserende stralingen, hetzij beroepsmatig of om medische redenen, en leukemie bij de kinderen wordt wel beschreven, al is die stelling omstreden. Wat de blootstelling tijdens de zwangerschap betreft, vermoedt men sinds 1950 dat *in utero* blootstelling aan ioniserende stralingen, gebruikt tijdens een radiografie (vooral van de buik en het bekken), het risico van leukemie kan verhogen. Het risico zou verband houden met de dosis (en dus niet met het aantal röntgenfoto's) (2). Echter, een recente analyse van de literatuur (12) stelt deze vaststelling ter discussie. Dit zou verband kunnen houden met een verlaging van het risico met de tijd, gezien de kleinere doses die sinds enkele jaren in de radiologie wordt gebruikt en de vervanging van röntgenfoto's door een echografie tijdens de zwangerschap (11). Wat de postnatale fase betreft, werd aangetoond dat kinderen die aan de gevolgen van de atoombommen uit de Tweede Wereldoorlog werden blootgesteld een verhoogd risico van leukemie vertoonden (11). Het verband tussen leukemie bij kinderen en postnatale stralingen (zowel in de therapie als bij medische beeldvorming) daarentegen wordt fel omstreden (2, 12). De mogelijkheid van een verhoogd risico van kinderleukemie door blootstelling aan gamma-stralen afkomstig van radon werd eveneens aangehaald, maar kon niet worden bevestigd (13).

3.1.4. Benzeen

Benzeen is een kleurloze, onontvlambare vloeistof met een aromatische geur (bij een concentratie van 5 ppm) (14). Het wordt in de industrie veel gebruikt als grondstof bij de productie van talrijke producten (harsen, pesticiden, kleurstoffen, detergenten, geneesmiddelen, elastomeren enz.), als extractiemiddel voor parfums, en in analyse- en onderzoekslaboratoria. Verder wordt benzeen gevormd bij de onvolledige verbranding van fossiele producten en wordt het als additief voor benzine gebruikt. Aangezien benzeen gemakkelijk kan verdampen bij omgevingstemperatuur is het in diverse omstandigheden ook aanwezig in de atmosfeer. De belangrijkste bronnen van atmosferisch benzeen in Europa zijn industriële verbrandingsprocessen, de petrochemische industrie, maar er is ook het autoverkeer (via de uitlaatgassen en de uitwasemingen van benzinetanks) en andere vormen van onvolledige verbranding (zoals open haarden of sigarettenrook).

Benzeen is geclassificeerd als met zekerheid kankerverwekkend voor de mens (categorie 1 van het IARC) (15). Zijn genotoxiciteit voor het beenmerg werd een eeuw geleden voor het eerst beschreven, en zijn rol in de ontwikkeling van leukemie (vooral AML) bij volwassenen, die aan beroepsmatige blootstelling worden onderworpen, wordt erkend sinds het begin van de jaren 80 (2).

Bij arbeiders werd een dosis-effectrelatie aangetoond tussen de omvang van de blootstelling in ppm/maand en de incidentie van leukemie. De rol van piekblootstellingen, de leeftijd bij de eerste blootstelling aan benzeen, de blootsteldingsduur en de tijd die verstreken is tussen het begin van de blootstelling en het optreden van de ziekte werd niet aangetoond (14). Deze vaststellingen lijken voor alle vormen van leukemie te gelden.



Bij kinderen wordt het verband tussen het risico op leukemie en de blootstelling aan benzeen als sterk beschouwd, vooral voor AML (11).

Dit verband wordt aangehaald voor diverse omstandigheden: beroepsmatige blootstelling van de ouders aan oplosmiddelen die benzeen bevatten, personen die dicht bij een tankstation of een garage wonen, en mensen die in gebieden wonen met veel industriële atmosferische effluënten (hoofdzakelijk petroleumderivaten) (2). Studies uitgevoerd in de omgeving van olieraffinaderijen of gebieden met druk wegverkeer spreken elkaar echter tegen (16).

3.2. Mogelijke factoren

3.2.1. Niet-ioniserende stralingen

Tot de niet-ioniserende stralingen behoren ultraviolette stralen en elektromagnetische velden met een lage of zelfs extreem lage frequentie. Zij worden door talrijke auteurs beschouwd als potentiële oorzaken van leukemie, inclusief CLL (10).

Magneetvelden met een extreem lage frequentie (opgewekt tijdens productie, transport, distributie en gebruik van elektrische stroom) worden door het IARC geclassificeerd als mogelijk kankerverwekkende stoffen (categorie 2B) (15). Diverse studies uitgevoerd bij spoorwegaanwerkers hebben een verband aangetoond tussen de blootstelling aan elektromagnetische velden en chronische myeloïde of lymfatische leukemie (10). Studies op de algemene bevolking zijn eerder zeldzaam. Volwassen personen die dicht bij hoogspanningsleidingen wonen zouden een verhoogd risico op CLL lopen, maar dat is niet bevestigd (10).

Bij kinderen maken diverse officiële instanties melding van een mogelijk verband tussen het risico van pediatrische leukemie en de postnatale blootstelling aan elektromagnetische velden met een extreem lage frequentie (meer dan 0,4 μ T). Zij preciseren echter dat selectiebiases moeten worden uitgesloten vóór men deze hypothese als waar gaat beschouwen (2,17). Bovendien is niet duidelijk door welk mechanisme de magneetvelden leukemie zouden kunnen veroorzaken (13).

3.2.2. Tabak

Roken wordt in verband gebracht met een matige toename van de leukemiegevallen, meer in het bijzonder van AML (18). Bij kinderen blijft de rol van tabaksgebruik door de moeder of de vader in het optreden van leukemie omstreven en dat geldt ook voor het roken door de moeder tijdens de zwangerschap (2). De neiging van moeders om minder te roken, het ontbreken van metingen van de exacte blootstelling aan tabaksrook en het feit dat confounding factors buiten beschouwing worden gelaten, zijn stuk voor stuk elementen die de tegenstrijdige resultaten kunnen verklaren en waarmee rekening moet worden gehouden in latere studies. De invloed die het gebruik van tabak door de vader vóór de conceptie heeft op het risico van ALL bij kinderen, werd recent aangevoerd en moet verder worden uitgediept (19).

Bovendien is tabak een belangrijke bron van benzeen in de binnenlucht en kan de mediane concentratie van benzeen 10 μ g/m³ bereiken in woningen van rokers (i.t.t. 7 μ g/m³ bij niet-rokers) (20).

3.2.3. Pesticiden

De term "pesticide" verwijst naar talrijke categorieën van chemische stoffen die zich kunnen gedragen als insecticide, fungicide, herbicide, rodenticide, acaricide, enz... De mens kan hieraan op verschillende manieren worden blootgesteld: tijdens de uitoefening van beroepsactiviteiten, tijdens het tuinieren, ten gevolge van landbouwactiviteiten in de omgeving, ten gevolge van huishoudelijk gebruik of door het gebruik van besmette voedingsproducten.

Diverse studies hebben een verhoogd risico op CLL aangetoond bij landbouwers wat een aanwijzing kan zijn dat pesticiden of herbiciden een rol spelen in de ontwikkeling van deze aandoening. Echter, deze studies geven geen nadere details over de betrokken substanties (18). Een recente analyse van de literatuur bevestigt deze stelling en wijst erop dat momenteel enkel kan worden gepreciseerd dat bepaalde fenoxylherbiciden dioxines en furanen zouden bevatten (21).

Ook bij kinderen suggereren diverse studies een verband tussen leukemie en blootstelling aan pesticiden. Het kleine aantal betrokken kinderen en het gebrek aan specifieke informatie over de blootstelling stelt echter dikwijls een probleem (11).



Het Inserm (22) heeft evenwel een significant verband aangetoond tussen het risico op acute leukemie en de blootstelling aan pesticiden (thuis of tijdens het tuinieren) tijdens de zwangerschap of de vroege kinderjaren, met een verhoogd risico indien de blootstelling tijdens deze twee periodes plaatsvindt. Andere auteurs hadden al gewezen op de mogelijkheid van het verband tussen blootstelling van de ouders aan pesticiden en het risico van AML (3) of van ALL (2) bij kinderen. Het tijdstip van de blootstelling aan de pesticiden lijkt cruciaal te zijn. Het risico is maximaal als de blootstelling tijdens de zwangerschap heeft plaatsgevonden, neemt daarna geleidelijk af en wordt niet-significant vanaf het derde levensjaar (2). Het Inserm stelde ook een verband vast tussen het risico van acute leukemie bij het kind en het gebruik van shampoo die pyrethroïde luizendodende middelen bevat (22). Volgens de auteurs van deze studie zou het nuttig zijn om dat verband te onderzoeken.

3.2.4. Andere koolwaterstoffen dan benzeen

Koolwaterstoffen zijn organische verbindingen die hoofdzakelijk zijn samengesteld uit koolstof en waterstof. Ze worden verwerkt in talrijke industriële en huishoudelijke producten zoals oplosmiddelen, verf, kunststoffen, ...

Diverse studies analyseerden de relatie tussen de ontwikkeling van leukemie en blootstelling aan koolwaterstoffen, evenwel zonder te preciseren over welke elementen het gaat (11). Bij kinderen werden positieve verbanden beschreven, meer in het bijzonder voor ALL, bij de prenatale blootstelling aan verf of oplosmiddelen voor huishoudelijk gebruik, of zelfs bij de blootstelling van de vader of moeder aan koolwaterstoffen vóór de conceptie.

Verder wordt er onderzoek gevoerd naar pollutanten uitgestoten door het wegverkeer. Deze bevatten naast benzeen, stikstofoxiden, enz... immers ook polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAK's). Bij kinderen is het verband tussen het risico op leukemie en het wonen in een gebied met druk wegverkeer omstreken (13). De methoden, gebruikt om de blootstelling aan luchtverontreinigende stoffen en de verschillen in genetische vatbaarheid tussen de bestudeerde populaties te meten, kunnen de tegenstrijdigheden deels verklaren (2).

3.2.5. Infectieuze stoffen

Diverse observaties benadrukken de potentiële rol van infectieuze stoffen in de ontwikkeling van leukemie, meer in het bijzonder bij kinderen (11). De resultaten van studies over leukemie bij dieren enerzijds en het verband tussen het lymfoblastair lymfoom (Burkitt-lymfoom) bij kinderen uit bepaalde Afrikaanse gebieden en het Epstein-Barrvirus anderzijds, zijn de twee meest genoemde observaties.

3.2.6. Alcohol en andere verslavingen

Foetussen die aan alcoholgebruik van de moeder worden blootgesteld, lijken meer risico te lopen om AML te ontwikkelen. Volgens bepaalde auteurs zorgt het gebruik van marihuana voor een groter risico op het ontwikkelen van AML en ALL (11), maar dat moet nog bevestigd worden.

3.3. Risicogroepen

Uit het voorgaande blijkt dat er duidelijk twee risicogroepen zijn: arbeiders en kinderen.

Volgens de ramingen bedraagt het aandeel leukemiegevallen veroorzaakt door een beroepsmatige blootstelling bij mannen 5 tot 18% (23). Risicoactiviteiten/-domeinen met betrekking tot ioniserende stralingen zijn de nucleaire industrie, het gebruik of de bereiding van radioactieve producten, het gebruik van ioniserende stralingen (bijvoorbeeld om levensmiddelen of medisch materiaal te steriliseren), het rechtstreeks hanteren van radio-elementen, de installatie en het onderhoud van toestellen voor röntgendiagnose, radiotherapie, ... (9). Activiteiten waarbij blootstelling aan benzeen plaatsvindt, zijn de productie en het gebruik van bepaalde lijmtypes, white spirit, verf, vernis, kleurstoffen, inkt (ongeveer tot 1980), de hantering en levering van brandstoffen, de automechanica, de chemische-, petrochemische- en lederindustrie, rubber, agrovoeding enz. (9). De blootstelling aan benzeen ten gevolge van lijmingsactiviteiten in de schoenenindustrie werd intensief onderzocht. Deze studies toonden een verhoogde mortaliteit aan bij in verhouding hoge graden van blootstelling aan benzeen (> 200 ppm/jaar) (16). In het kader van de bescherming van de werknemers bepaalde de Europese Unie een wettelijke blootstellingsgrenswaarde van 1 ppm (of 3,25 mg/m³) over een periode van 8 uur (14).



In de pediatrie zijn de diverse vormen van leukemie de meest voorkomende kwaadaardige aandoeningen, wat de kwetsbaarheid van kinderen op dit vlak aantoont. De incidentie van kinderleukemie wordt in 4,3 gevallen op 100.000 per jaar geraamd (22) en ALL vormt hier de meerderheid (2). Ondanks het continu verbeteren van de behandelingen is het essentieel de risicofactoren voor leukemie bij kinderen te identificeren (11). Zij cumuleren de risico's van blootstelling vóór de conceptie, *in utero* en bij het begin van hun leven. Dit maakt de analyse van de risico's bijzonder complex. Afgezien van benzeen en ioniserende stralingen, die erkend worden als factoren voor ALL en AML, is het moeilijk de causale rol van andere elementen te bevestigen. De tot op heden uitgevoerde studies zijn immers aan vele beperkingen onderworpen: het ontbreken van blootstellingsmetingen, retrospectieve en niet-prospectieve analyses, het bestaan van diverse varianten van leukemie waartussen men geen onderscheid kan maken en waarbij men onvoldoende inzicht heeft in de fysiopathologie.

4. Toestand in Brussel

4.1. Blootstelling aan de risicofactoren

4.1.1. Benzeen

Van de erkende risicofactoren voor leukemie lijkt benzeen de enige te zijn die relevant is voor Brussel. Ioniserende stralingen zijn ook een erkende etiologische factor voor deze pathologieën, maar vormen in principe geen specifiek risico in het Brussels Hoofdstedelijk Gewest.

Volgens de WGO bedraagt de gemiddelde concentratie aan benzeen in de buitenlucht ongeveer 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in landelijke en 5-20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in stedelijke omgevingen (24). Gezien het kankerverwekkende karakter van de stof is er geen aanbevolen blootstellingsniveau voor benzeen (24).

Voor de buitenlucht legt de Europese richtlijn 2000/69/EG (25) voor benzeen een grenswaarde van 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ op als jaargemiddelde voor 2010. Tot 1 januari 2006 werd een overschrijdingsmarge van 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ aanvaard. Sindsdien wordt deze overschrijdingsmarge elke 12 jaar met 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ verlaagd. Ze zal gelijk zijn aan nul vanaf 1 januari 2010, de datum waarop de grenswaarde van 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ van kracht gaat.

In Brussel zijn de gemiddelde jaarlijkse concentraties, gemeten in de buitenlucht, sinds het begin van de jaren 2000 lager dan 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in alle meetstations. Dit betekent dat de toestand eind jaren '90 verbeterd is, onder meer ten gevolge van een verandering in de samenstelling van de brandstoffen en de verbetering van de wagenparken. Men mag dus aannemen dat het streefdoel van 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in 2010 zo goed als zeker zal worden bereikt (26).

Volgens het PEOPLE-project (Population Exposed to Air Pollutants in Europe) (27) toonden de in 2002 uitgevoerde metingen, benzeenconcentraties aan die 2 keer hoger waren in de woningen dan in de buitenlucht. Een gemiddelde waarde van 6,4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ werd opgemeten. Deze vaststelling stemt overeen met de bevindingen in de literatuur, waar de gemiddelde benzeenconcentraties in het algemeen hoger zijn in de binnenlucht dan in de buitenlucht (8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ versus 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) (20). De binnenlucht kan namelijk verontreinigd worden door bijkomende bronnen van benzeen zoals de uitwasemingen van bouw- of decoratiematerialen (verf, tapijtlijm enz.), uitwasemingen in de garage (als die deel uitmaakt van het gebouw) en uiteraard tabaksrook. Volgens het PEOPLE-project lag de benzeenconcentratie in cafés en winkels waar gerookt mocht worden (gemiddelde waarde 10,8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) ook hoger dan die in de buitenlucht. Noteer ten slotte dat in 2002 de hoogste maximale benzeenwaarden in Brussel werden geregistreerd in auto's (gemiddelde waarde 27,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$).

4.2. Incidentie

De incidentie van leukemie verschilt sterk naargelang het land en de regio (bijvoorbeeld in een verhouding 1/9 in Europa) (28).

In Brussel werd de leeftijdsgestandaardiseerde incidentie in 2004 als volgt bepaald: bij mannen: 7,1 gevallen van lymfatische leukemie op 100.000; 7,1 gevallen van myeloïde leukemie op 100.000 en 0,4 andere gevallen van leukemie op 100.000. Bij vrouwen: 4,6 gevallen van lymfatische leukemie op 100.000; 5,2 gevallen van myeloïde leukemie op 100.000 en 0,1 andere gevallen van leukemie op 100.000 (29). In België bereikte de leeftijdsgestandaardiseerde incidentie in 2004 bij de mannen 6,7 gevallen van lymfatische leukemie op 100.000; 4,6 gevallen van myeloïde leukemie op 100.000 en 0,5 andere gevallen van leukemie op 100.000.



Bij de vrouwen waren er 4,4 gevallen van lymfatische leukemie op 100.000; 3,7 gevallen van myeloïde leukemie op 100.000 en 0,4 andere gevallen van leukemie op 100.000.

Volgens de literatuur is de incidentie van leukemie voor alle types samen stabiel in de tijd, in tegenstelling tot het mortaliteitsrisico dat afneemt (hoofdzakelijk dankzij de verbetering van de prognose bij kinderen) (28). Het is echter moeilijk meer te zeggen over de situatie in Brussel omdat de incidentiegegevens voor de periode vóór 2004 jaren na elkaar te lijden hadden van een relatief gebrek aan betrouwbaarheid.

5. Hulpmiddelen en enkele nuttige adressen

Informatie over de incidentie

- Stichting Kankerregister, Koningsstraat 215, 1210 Brussel, tel : 02/250 10 13, fax : 02/250 10 11.
- Observatorium voor Gezondheid en Welzijn, Gemeenschappelijke Gemeenschapscommissie van Brussel-Hoofdstad, Louizalaan 183, 1050 Brussel. Tel : 02/552 01 89, fax : 02/502 59 05, e-mail : observat@ccc.irisnet.be. <http://www.observatbru.be>.

Documentatiecentra en pedagogische hulpmiddelen ten behoeve van het publiek

- Stichting tegen Kanker, Leuvensesteenweg 479 1030 Brussel, tel :02/736 99 99, Kankerfoon: 0800/15802, email : info@cancer.be, <http://www.kanker.be/>
- Documentatiecentrum van het Plaatselijk Centrum voor Gezondheidspromotie (PCGP) van Brussel, Emile de Becolaan 67, 1050 Brussel, tel. 02/639.66.81, fax. 02/639.66.86, e-mail : clps.doc@swing.be, internetsite: <http://www.clps-bxl.org>.

6. Conclusie

Leukemie is een kwaadaardige hematologische aandoening met een complex karakter die diverse vormen kan aannemen. De totale incidentie lijkt stabiel te blijven in de tijd en de prognose wordt beter. Gezien de kwetsbaarheid van kinderen is leukemie echter een zorgwekkend probleem.

Zoals de meeste kankers heeft leukemie vele oorzaken. Mogelijke oorzaken zijn genetische en chromosomale factoren, eerdere kankerbehandelingen en blootstelling aan bepaalde virussen. Op het vlak van het milieu staat vast dat ioniserende stralingen en benzeen een rol spelen, maar er worden ook andere hypothesen aangehaald zoals pesticiden, roken, oplosmiddelen, enz...

Het moment van blootstelling aan de diverse factoren die verantwoordelijk zouden zijn voor de ontwikkeling van leukemie is essentieel in de pediatrie en de *in utero* blootstelling wordt intensief bestudeerd. Om het inzicht in de etiologieën van leukemie uit te diepen is nog veel onderzoek noodzakelijk. Men neemt immers aan dat ze slechts in 10% van de gevallen bekend zijn.

Bronnen

1. LA LIGUE NATIONALE CONTRE LE CANCER, 2005. «Les leucémies. Information & Prévention». Grand public. IMP Landais. Downloadbaar via het adres: <http://www.ligue-cancer.asso.fr/IMG/pdf/leucemies.pdf>
2. BUFFLER P.A., KWAN M.L., REYNOLDS P., URAYAMA K.Y., 2005. «Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence». *Cancer Invest*, 23(1):60-75.
3. LANGMUIR P.B., APLENC R., LANGE B.J., 2001. «Acute myeloid leukaemia in children». *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 14(1):77-93.
4. SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'HÉMATOLOGIE. «Leucémies lymphoïdes chroniques». Item 163 - Module 10. C@mpus National d'Hématologie TICEM – UMVF. MAJ : 22/03/2006. Downloadbaar via het adres: <http://www.uvp5.univ-paris5.fr/CAMPUS-HEMATOLOGIE/cycle2/poly/16300fra.asp>
5. FÉDÉRATION NATIONALE DES CENTRES DE LUTTE CONTRE LE CANCER. «Dictionnaire des cancers de A à Z». Downloadbaar via het adres: <http://www.fnclcc.fr/fr/patients/dico/alpha.php>
6. THE COLLABORATIVE ON HEALTH AND THE ENVIRONMENT. «CHE Toxicant and Disease Database». Childhood leukemias. Downloadbaar via het adres: <http://database.healthandenvironment.org>.



7. BRENT R.L., WEITZMAN M., 2004. «The current knowledge about the effects, risk, and science of children's environmental exposures». *Pediatrics*, 113 ;1158-1166.
8. WAMBERSIE A., SMEESTERS P., FRÜHLING J., 1995. «Exposition aux rayonnements ionisants: effets radiobiologiques et pathogénie». *Louvain Méd*, 114 : S97-S132.
9. FÉDÉRATION BELGE CONTRE LE CANCER, 2002. «Les cancers d'origine professionnelle». Document réalisé en collaboration avec la Ligue Nationale contre le Cancer (France) et le Fonds des Maladies Professionnelles.
10. SCHUBAUER-BERIGAN M.K., DANIELS R.D., FLEMING D.A., MARKEY A.M., COUCH J.R., AHRENHOLZ S.H., BURPHY J.S., ANDERSON J.L., TSENG C.Y., 2007. «Chronic lymphocytic leukaemia and radiation: findings among workers at five US nuclear facilities and a review of the recent literature». *Br J Haematol*, 139(5):799-808.
11. BELSON M., KINGSLEY B., HOLMES A., 2007. «Risk factors for acute leukemia in children: a review». *Environ Health Perspect*, 115(1):138-45.
12. SCHULZE-RATH R., HAMMER G.P., BLETNER M., 2008. «Are pre- or postnatal diagnostic X-rays a risk factor for childhood cancer»? A systematic review. *Radiat Environ Biophys*, 47(3):301-12.
13. EUROPEAN COMMISSION, Directorate-General, Joint Research Centre & European Environment Agency. Environment and health. EEA Report 10/2005.
14. INRS. Fiche toxicologique n°49. Benzène. Edition 2004.
15. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER - CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER. «Monographies du CIRC sur l'Evaluation des Risques de Cancérogénicité pour l'Homme». Downloadbaar via het adres: <http://monographs.iarc.fr/FR/Classification/index.php>
16. GAGNIERE B., COZ J.-M., GUILLOIS-BECEL Y., HUBERT B., 2005. «Investigation d'une suspicion d'agrégat de leucémies autour de Saint-Philbert en Mauges (Maine-et-Loire)». Institut de Veille Sanitaire. Surveillance-Investigation.
17. CHÜZ J., 2007. «Implications from epidemiologic studies on magnetic fields and the risk of childhood leukemia on protection guidelines». *Health Phys*, 92(6):642-8.
18. LINET M.S., SCHUBAUER-BERIGAN M.K., WEISENBURGER D.D., RICHARDSON D.B., LANDGREN O., BLAIR A., SILVER S., FIELD R.W., CALDWELL G., HATCH M., DORES G.M., 2007. «Chronic lymphocytic leukaemia: an overview of aetiology in light of recent developments in classification and pathogenesis». *Br J Haematol*, 139(5):672-86.
19. CHANG J.S., SELVIN S., METAYER C., CROUSE V., GOLEMBESKY A., BUFFLER P.A.. «Parental smoking and the risk of childhood leukemia. Parental smoking and the risk of childhood leukemia».
20. DUARTE-DAVIDSON R., COURAGE C., RUSHTON L., LEVY L., 2001. «Benzene in the environment : an assement of the potential risks to the health of the population». *Occup. Environ. Med*, 58 :2-13.
21. VAN MAELE-FABRY G., DUHAYON S., MERTENS C., LISON D., 2008. «Risk of leukaemia among pesticide manufacturing workers: a review and meta-analysis of cohort studies». *Environ Res*, 106(1):121-37.
22. MENEGAUX F., BARUCHEL. A., BERTRAND Y., LESCOEUR B., LEVERGER G., NELKEN B., SOMMELET D., HEMON D., CLAVEL J., 2006. «Household exposure to pesticides and risk of childhood acute leukaemia». *Occup. Environ. Med.*, 63:131-134.
23. IMBERNON E., 2003. «Estimation du nombre de cas de certains cancers attribuables à des facteurs professionnels en France». Downloadbaar via het adres: http://www.invs.sante.fr/publications/2003/cancers_pro/rapport_cancer_pro.pdf
24. WHO REGIONAL OFFICE FOR EUROPE, 2000. «Air Quality Guidelines-Second Edition». Chapter 5.2. Benzene. Copenhagen, Denmark.



25. «Richtlijn 2000/69/EG van het Europees Parlement en de Raad van 16 november 2000 betreffende grenswaarden voor benzeen en koolmonoxide in de lucht». Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen 13.12.2000. Downloadbaar via het adres: http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/fr/oj/2000/l_313/l_31320001213fr00120021.pdf
26. BIM - LMO. «Rapport over de luchtkwaliteit 2003-2005». Beoordeling meetresultaten. 4.4 Vluchtige Organische Stoffen (V.O.S.): 4.102-109. Downloadbaar via het adres: http://www.ibgebim.be/francais/pdf/Donnees/Rpt0305_ch4_4_COV_fr.pdf
27. BRUXELLES ENVIRONNEMENT, PROJET PEOPLE : «exposition individuelle au benzène, in II Qualité de l'Environnement et Qualité de Vie, Santé et Environnement», Rapport van de Staat van het Leefmilieu in het Brussels Hoofdstedelijk Gewest (2003-2006), 2009, Downloadbaar via het adres: http://documentation.bruxellesenvironnement.be/documents/EE2006FR_volet2_sante.PDF
28. GUIZARD A., CARLI P.M., TROUSSARD X., 2003. «Toutes leucémies. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Institut de Veille sanitaire». p175-181. Downloadbaar via het adres: http://www.invs.sante.fr/publications/2003/rapport_cancer_2003/p175_toutes_leucemies.pdf
29. Stichting Kankerregister, België: Females, number of invasive tumours per localisation and age group in 2004.

Auteur(s) van de factsheet

BOULAND Catherine, JONCKHEER Pascale

Revisoren van de fiche

DE BROUWER Christophe, SERVAIS Patricia et VANDER STEICHEL Didier, DECLERCK Priscilla

Datum van de meest recente herlezing: december 2010