

**UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI**

**LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

Ústav veřejného zdravotnictví



Bc. David Vrba

**Epidemiologie akutních leukémií u dětí**

**Epidemiology of acute leukemias in children**

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Vedoucí práce: Mgr. Simona Zatloukalová, Ph.D.

Olomouc 2023

### **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracoval samostatně, s využitím pouze citovaných zdrojů v souladu se zákonem č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů.

V Olomouci dne 31. března 2023

.....

Bc. David Vrba

## **Poděkování**

Touto cestou velice děkuji své vedoucí práce Mgr. Simoně Zatloukalové, Ph.D. za vstřícný přístup, trpělivost a ochotu, za cenné rady, doporučení, odborné připomínky a podporu při psaní diplomové práce. Zároveň děkuji své rodině za jejich podporu a trpělivost po celou dobu studia.

# OBSAH

<b>ÚVOD.....</b>	<b>6</b>
<b>1 CÍL PRÁCE A REŠERŠNÍ STRATEGIE .....</b>	<b>8</b>
1.1 Popis výzkumného problému .....	8
1.2 Popis rešeršní strategie .....	9
<b>TEORETICKÁ ČÁST.....</b>	<b>10</b>
<b>2 HEMATOLOGIE.....</b>	<b>10</b>
2.1 Fyziologická krvevorbba.....	11
2.2 Patologie krvevorbby .....	13
2.3 Charakteristika akutních leukémií.....	16
2.3.1 Akutní myeloidní leukémie .....	16
2.3.2 Akutní lymfoblastická leukémie.....	18
2.4 Akutní leukémie u dětí .....	20
2.4.1 Akutní myeloidní leukémie u dětí .....	21
2.4.2 Akutní lymfoblastická leukémie u dětí.....	22
<b>PRAKTICKÁ ČÁST .....</b>	<b>24</b>
<b>3 VÝSKYT LEUKÉMIÍ.....</b>	<b>24</b>
3.1 Výskyt leukémií v Americe .....	30
3.2 Výskyt leukémií v Asii.....	32
3.3 Výskyt leukémií v Africe .....	35
3.4 Výskyt leukémií v Austrálii a Oceánii .....	36
3.5 Výskyt v Evropě.....	38
3.6 Výskyt leukémií v České republice.....	40
<b>4 RIZIKOVÉ FAKTORY .....</b>	<b>46</b>
4.1 Rizikové faktory akutní myeloidní leukémie.....	47
4.1.1 Fyzikální faktory.....	48
4.1.2 Chemické faktory .....	49
4.1.3 Genetické a familiární predispozice .....	50
4.1.4 Faktory životního stylu .....	51
4.1.5 Ostatní faktory .....	51
4.2 Rizikové faktory akutní lymfoblastické leukémie .....	52
4.2.1 Fyzikální faktory.....	53

4.2.2	Chemické faktory .....	53
4.2.3	Faktory životního stylu .....	55
4.2.4	Ostatní faktory .....	57
4.3	Možnosti prevence .....	58
	<b>DISKUZE .....</b>	<b>60</b>
	<b>ZÁVĚR .....</b>	<b>62</b>
	<b>ANOTACE .....</b>	<b>63</b>
	<b>POUŽITÉ ZDROJE A LITERATURA.....</b>	<b>64</b>
	<b>SEZNAM ZRATEK .....</b>	<b>75</b>
	<b>SEZNAM OBRÁZKŮ .....</b>	<b>78</b>
	<b>SEZNAM GRAFŮ A TABULEK.....</b>	<b>80</b>
	<b>SEZNAM PŘÍLOH.....</b>	<b>81</b>

# ÚVOD

Nádory představují významnou skupinu onemocnění, která mohou postihnout jakýkoliv orgán či tkáň těla. V celosvětovém měřítku jsou druhou nejčastější příčinou úmrtí (WHO 2022). Nádorem se rozumí shluk abnormálních buněk, které na rozdíl od normálních buněk rostou odlišně a nereagují na mechanismy regulující buněčný cyklus, ani na signály okolních buněk a tkání. Prakticky se jedná o nezvratnou změnu tkáně. Mohou se objevovat v každém věku, a to včetně raného dětství.

Hematologickými nádory jsou označeny nádory krvevorných tkání. Tato nádorová onemocnění vycházejí z buněk tvořící krevní elementy (z leukocytární, erytrocytární a megakaryocytární řady) (Penka a kol., 2011). I přes významný pokrok ve screeningu, včasné diagnostice a vývoji léčebných technologií v posledních desetiletích není vznik nádorových onemocnění zcela pod kontrolou. V omezení celkové incidence a mortality rakoviny dosáhly významného pokroku četné epidemiologické studie, avšak plný potenciál preventivní strategie zůstává v rané fázi (Krstic et al. 2019). Zcela zásadní význam pro primární prevenci nádorů má identifikace hlavních příčin jejich rozvoje. Nádory jsou onemocnění, která jsou geneticky podmíněná. Mutace v genech řídících růst a dělení buněk jsou za vznik nádorů zodpovědné. Na vzniku nádorů se však podílí řada příčin a mnohé z nich stále neznáme. Mezi faktory podílející se na vzniku nádorů jsou uvedeny chemické látky zevního prostředí, které jsou prokázanými karcinogeny, fyzikální vlivy (především záření), viry, hormony či dědičnost. Mezi nejvýznamnějšími faktory ovlivňující riziko vzniku nádorových onemocnění jsou faktory životního stylu (kouření, strava, užívání alkoholu, nedostatek pohybu, nadváha a obezita) (Adam 2011; Mačák 2012). Adam (2011) dále uvádí, že zevním vlivům lze přičítat vznik 75–95 % všech nádorů, což vyplývá z celkových součtů atributivních rizik. V identifikaci skutečných příčin zhoubných nádorů byla významným mezníkem práce „*The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today.*“ Jedná se o epidemiologickou analýzu z roku 1981, která poprvé přesvědčivě ukázala hlavní příčinu onkologických onemocnění. Tato publikace a její autoři (Richard Doll a Richard Peto) jsou dodnes na dané téma nejčastěji citováni (Adam 2011).

Diplomová práce je zaměřena na **výskyt akutních leukémií (AL) u dětí**. Leukémie jsou maligní hematologická onemocnění, která postihují krvetvorný systém. Tato onemocnění jsou charakterizována nádorovým bujením bílé krevní řady, které začíná v kostní dřeni, a snížením normální krvetvorby. Jak uvádí Mačák, leukémie jsou děleny podle průběhu a podle histogeneze. Dle průběhu jsou leukémie děleny na akutní a chronické, z hlediska dělení podle histogeneze jsou děleny na myeloidní, myelogenní, lymfocytové a lymfoblastické (Bártová 2022). U dětí jsou právě akutní lymfoblastické leukémie (ALL) celosvětově nejčastěji diagnostikované nádorové onemocnění. Příčiny leukémie u dětí zůstávají však nejasné (Baeker Bispo et al. 2020). Z pohledu incidence jsou AL onemocnění vzácná, ale zároveň mohou být velmi agresivní. Dostupné důkazy a studie naznačují, že epidemiologie AL má tendenci být vyšší ve vysoce rozvinutých oblastech světa. I přesto, že většina leukémií je sporadická a konkrétní etiologie je nejasná, existují výzkumy a studie prokazující souvislost leukemických onemocnění s genetickými abnormalitami, imunosupresí a vystavením rizikových faktorů. Mezi prokázané rizikové faktory patří ionizující záření, karcinogenní chemikálie, familiární predispozice či další onemocnění.

Diplomová práce poskytuje ucelený přehled epidemiologie akutních leukémií se zaměřením na dětskou populaci, včetně poznatků o etiologii a přehledu rizikových faktorů.

# 1 CÍL PRÁCE A REŠERŠNÍ STRATEGIE

Cílem diplomové práce je zjistit, jaký je aktuální výskyt AL u dětí doplněný o retrospekci přibližně 10 let zpět, a na základě review epidemiologických dat akutních leukémií získaných z odborných databází, publikací a studií uvést přehled rizikových faktorů AL a navrhnout oblasti pro prevenci.

## 1.1 Popis výzkumného problému

Nádory představují velkou skupinu onemocnění a v celosvětovém měřítku představují druhou nejčastější příčinu úmrtí (WHO, 2022). Leukémie jsou maligní onemocnění, které postihují krvetvorný systém a jsou charakterizována nádorovým bujením bílé krevní řady. Etiologie těchto onemocnění je velmi málo popsána, což znesnadňuje prevenci. Jak uvádí Mačák, leukémie se rozdělují podle průběhu a podle histogeneze. Dle průběhu jsou leukémie děleny na akutní a chronické, z hlediska dělení podle histogeneze jsou děleny na myeloidní, myelogenní, lymfocytové a lymfoblastické (Mačák a kol., 2012; Bártová 2022). Leukémie u dětí patří mezi nejčastější malignity a tvoří 30-40 % dětských malignit (Seth, Singh, 2015).

### **Stanovení nástroje PICOt:**

P (population, patient) – pacienti mladší 15 let (děti) s diagnózou AL

I (intervention) – epidemiologická data výskytu AL u dětí

C (comparison) – review epidemiologických dat a rizikových faktorů získaných z odborných publikací, databázípříloha a studií

O (outcome) – na podkladě review rizikových faktorů a epidemiologických dat AL uvést ucelený přehled výskytu těchto onemocnění

t (time) – aktuální epidemiologická data doplněna o retrospekci přibližně 10 let zpět

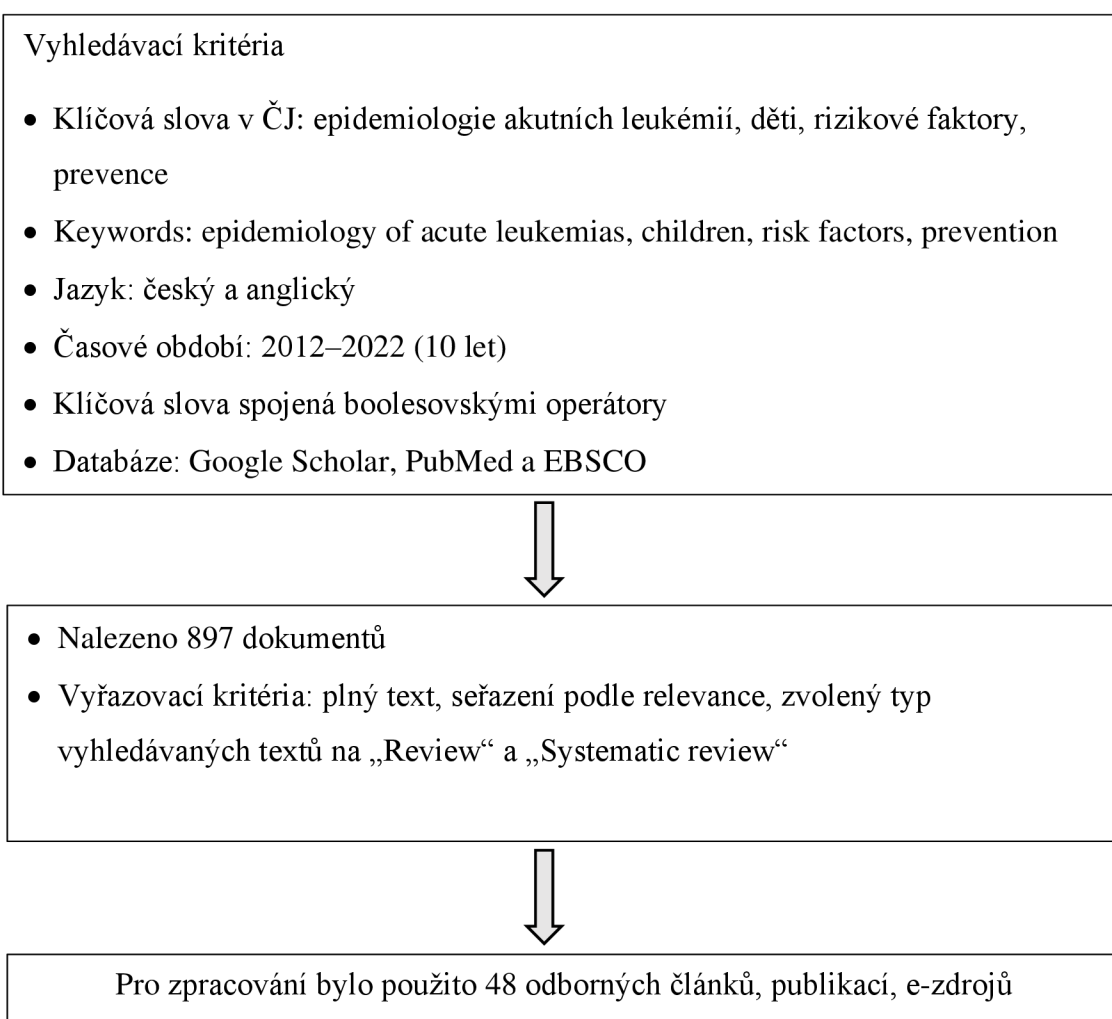


## 1.2 Popis rešeršní strategie

Rešeršní strategie vycházela z určení klíčových slov, které byly určeny na základě popisu výzkumného problému a stanovení nástroje PICOt. Pro vyhledávání relevantních zdrojů k diplomové práci byla zvolena databáze Google Scholar, PubMed a EBSCO. K vyhledávání byla použita klíčová slova spojená booleovskými operátory. Ve všech výsledcích vyhledávání bylo zvoleno 10 let (2012–2022).

**Klíčová slova:** epidemiologie akutních leukémií, děti, rizikové faktory, prevence

**Keywords:** epidemiology of acute leukemias, children, risk factors, prevention



**Obrázek 1** Schéma rešeršní strategie (vlastní tvorba)

# TEORETICKÁ ČÁST

## 2 HEMATOLOGIE

Hematologie je věda o krvi (řecky *haima* = krev). Zabývá se jejími buněčnými i tekutými součástmi. V buněčné oblasti se jedná o červené krvinky (erytrocyty), bílé krvinky (leukocyty) a krevní destičky (trombocyty), v oblasti plazmy jde zejména o proteiny, které jsou angažovány v hemostáze a proteiny metabolismu železa (Penka 2009).

**Červené krvinky (erytrocyty)** jsou vysoce specializované buňky, které mají tvar bikonkávního disku. Ve zralém stavu nemají jádro ani většinu buněčných organel, na jejich povrchu je cytoplazmatická membrána a uvnitř je buňka vyplněna červeným barvivem hemoglobinem. Erytrocyty jsou elastické a při průchodu kapilárami mohou měnit svůj tvar. Stavba erytrocytů je podřízená jejich hlavní funkci, kterou je přenos kyslíků z plic do tkání.

**Bílé krvinky (leukocyty)** jsou krevní elementy, jejichž počet je proměnlivý a závisí na řadě faktorů. Jejich hlavní funkcí je zprostředkování imunitního systému. Některé typy mají ve své cytoplazmě barvitelná granula, a podle nich jsou leukocyty rozlišovány na:

- granulocyty – ty jsou dále barvitelnosti cytoplazmatických zrn děleny na leukocyty neutrofilní, eozinofilní a bazofilní,
- agranulocyty – ty jsou tvořeny dvěma typy buněk – lymfocyty a monocyty.

Bazofilní leukocyty spolu s žírnými buňkami hrají důležitou roli v imunitní a zánětlivé reakci. Pro tyto buňky jsou typická granula, která obsahují histamin a serotonin. Na svém povrchu mají navázané molekuly imunoglobulinu E, na které se může vázat antigen (alergen), tím jsou uvolněny látky z granulí, které způsobí projevy alergických reakcí.

Lymfocyty jsou kulaté buňky, v periferní krvi cirkulují dvě funkčně odlišné řady těchto buněk (B-lymfocyty a T-lymfocyty), které mají významnou funkci v obranných

reakcích organismu. Lymfocyty patří mezi složky specifické imunity. V buněčné imunitě jsou nejvíce uplatňovány T-lymfocyty, které dozrávají v thymu a podle funkcí se dělí na několik podskupin. Jedna podskupina má zejména funkci tzv. helperů (*pomahačů*), druhá hlavní podskupina vykonává funkci cytotoxickou, tím ničí nádorové buňky. V humorální imunitě jsou uplatňovány protilátky – imunoglobuliny, které jsou produkty konečného stadia diferenciaci B-lymfocytů. B-lymfocyty zrají v kostní dřeni, slezině a v játrech ve fetálním období. Na svém povrchu mají receptor pro antigen, a při setkání s příslušným antigenem se začne B-lymfocyt dělit, až z něj vznikne klonus plazmatických buněk, které produkují protilátky – imunoglobuliny.

Druhým typem buněk agranulocytů jsou monocyty, které patří mezi největší buňky v krvi. Produkují mimo hormonů a enzymů i složky dalších látek, které se podílejí na řízení krvetvorby, srážení krve či obranných reakcí. Monocyty/makrofágy spolu s dendritickými buňkami a s polymorfonukleárními leukocyty tvoří fagocytární systém, který představuje buněčnou složku nespecifické imunity (Dylevský 2009; Klener 2011).

**Krevní destičky (trombocyty)** jsou tělíška oválného tvaru, které jsou nejmenšími formovanými elementy krve. Jsou velmi přilnavé a křehké, nemají jádro a doba jejich života se pohybuje mezi 9–12 dny. Zastávají hlavní funkci při zástavě krvácení, účastní se i pochodů probíhajících při vlastním krevním srážení (Dylevský 2009).

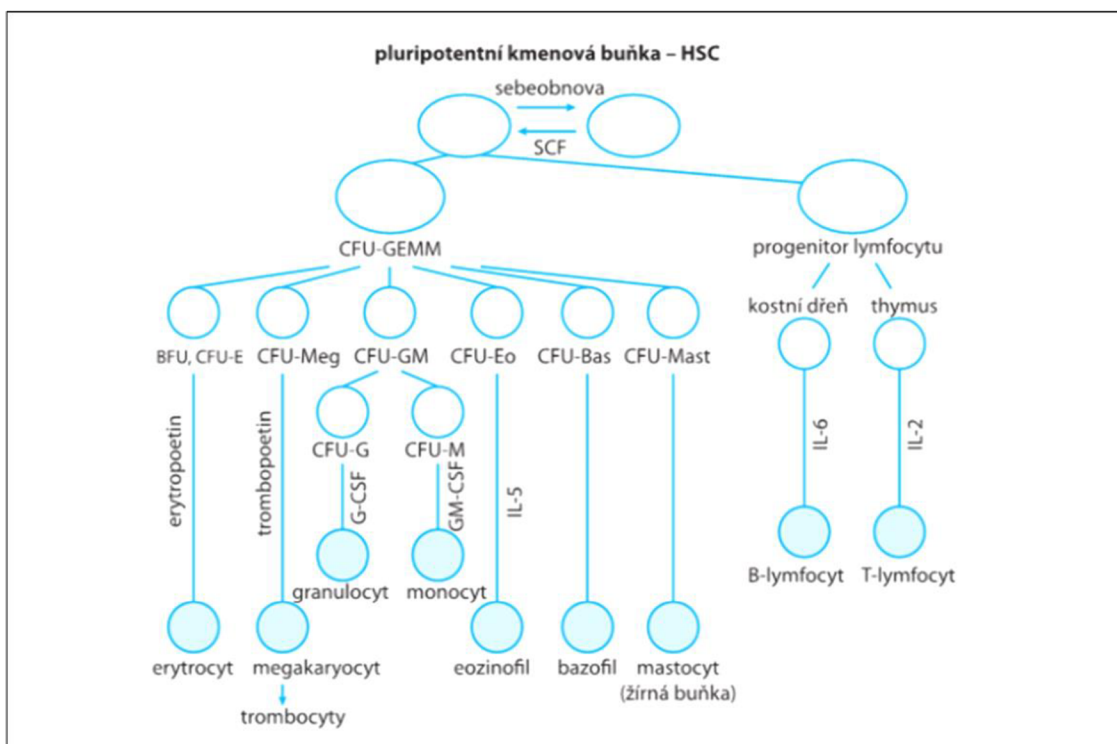
## 2.1 Fyziologická krvetvorba

Krvetvorba je vysoce komplexním a přísně regulovaným procesem, během kterého dochází proliferací a diferenciací primitivních krvetvorných kmenových buněk kostní dřeni ke vzniku všech zralých buněk krevní tkáně (Klener 2011). Krvetvorba (hemopoéza nebo hematopoéz) je proces tvorby krve vznikající v období embryonálního vývoje. V krevních ostrůvcích ve žloutkovém vaku se již 16 dní po početí objevují první krvetvorné buňky (Spencer Chapman et al., 2021). Následně se po 6. týdnu vývoje objevuje krvetvorba v játrech, ve slezině, a nakonec v kostní dřeni. Kostní dřen je hlavním hemopoetickým orgánem, ve kterém je přítomen *pool* (z angličtiny – zásoba) hemopoetických kmenových buněk:

- kmenová buňka pro lymfoidní řadu,

- pluripotentní kmenová buňka pro všechny řady nelymfoidní i lymfoidní,
- multipotentní kmenová buňka pro všechny nelymfoidní řady,
- zralejší kmenové buňky v podobě společných prekurzorů.

Kmenové buňky podléhají asymetrickému dělení, kdy jedna z dceřiných buněk je s mateřskou kmenovou buňkou identická a druhá se dále diferencuje (Penka a kol., 2011). Buněčnou diferenciací se rozumí proces, při kterém buňka mění svoji strukturu a nabývá specializovaných funkcí. Poruchy buněčné diferenciaci způsobují vznik nádorů, narozdíl od poruch buněčné proliferace, která se nemusí projevovat pouze vznikem nádorů. Buněčná proliferace je proces množení buněk a je výsledkem jejich dělení (Nečas, 2021). Hlavním úkolem kmenové buňky je diferencovat se v progenitorové buňky, které jsou výchozí pro jednotlivé krevní řady (linie). Proces krvetvorby znázorňuje obrázek 2.



**Obrázek 2** Schéma hematopoézy (převzato od Rokyta 2015)

**(Legenda:** HSC – pluripotentní kmenová buňka, SCF – růstový faktor pro kmenové buňky, CFU-GEMM – myeloidní progenitor (prekurzor pro granulocytární, erytrocytární, myelomonocytární a megakaryocytární řadu), cytokiny (GF – růstové faktory, IL – interleukiny)).

Schéma znázorňuje proces hematopoézy, který začíná multipotentními hematopoetickými kmenovými buňkami (HSC). Tyto buňky jsou schopny se dělit buď na multipotentní progenitorové buňky, nebo mají schopnost se samy obnovovat. Progenitorové buňky jsou pak schopny se rozdělit na rostoucí specializované buňky buď na společný myeloidní progenitor, nebo na společný lymfoidní progenitor. Běžné myeloidní progenitory nakonec vytvářejí megakaryocyty, erytrocyty, bazofily, neutrofilny, eozinofily a monocytly. Běžné lymfoidní progenitory budou produkovat NK buňky (NK = z aj. natural killers – přirození zabíječi) a také B a T lymfocyty, které jsou nedílnou součástí imunitního systému (Chapman a Zhang 2022). Penka (2011) k vývoji krevních buněk dále uvádí: „*Multipotentní (totipotentní) kmenová buňka jednak v kostní dřeni udržuje relativně stálý počet těchto prekurzorů (self renewal) a na druhé straně dává vzniknout zralějším kmenovým buňkám, tzv. committed cells. Každá krevtovorná řada pak vychází z kmenových buněk pro jednotlivé linie*“. Poruchy na úrovni kmenových buněk mohou vyústit v různé patologické stavy.

## 2.2 Patologie krvetvorby

Změny v normální fyziologii krve mohou mít rozsáhlé nepříznivé důsledky (Davoren 2013). Penka (2009) dále uvádí, že hematologické onemocnění mohou mít většinou nespecifické subjektivní příznaky – únava, malátnost, dušnost při námaze, noční pocení či subfebrilie. Specifičtějšími příznaky jsou symptomy hemoragické diatézy a vzácně to mohou být bolesti v oblasti sleziny nebo uzlin. Při stanovování diagnózy by měl klinický hematolog vždy vycházet z celkového fyzikálního vyšetření a z podrobné anamnézy.

Mezi nejčastější patologické nálezy u člověka patří onemocnění a abnormality v parametrech červených krvinek. Anémie je definována jako pokles množství hemoglobinu v krvi, který je důsledkem nerovnováhy v erythropoéze. Příčina této nerovnováhy může být z patofyziologického hlediska přímo v kostní dřeni, kdy z různých důvodů není produkován dostatek zralých erytrocytů. Další heterogenní skupinou onemocnění je selhání kostní dřene, která se projevuje cytopenií, ve většině případů pancytopenií, tzn. sníženým počtem všech buněk, a její příčinou je chybějící

nebo snížená produkce krevních elementů v kostní dřeni. Příčiny selhání kostní dřene jsou uvedeny v tabulce (Rokyta 2015).

**Tabulka 1** Selhání kostní dřene

<b>Patofyziologická příčina</b>	<b>Onemocnění</b>
redukce počtu hematopoetických kmenových buněk	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aplastická anemie</li> <li>• útlum kostní dřene po protinádorové léčbě (dočasný, trvalý)</li> </ul>
redukce počtu progenitorů pro jednu linii	<ul style="list-style-type: none"> <li>• čistá aplazie červené řady</li> <li>• agranulocytóza</li> </ul>
útlak hematopoézy v kostní dřeni maligním procesem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• leukémie, lymfom, myelom</li> <li>• generalizace karcinomu a jiného maligního procesu</li> </ul>
přestavba kostní dřene	<ul style="list-style-type: none"> <li>• myelofibróza</li> </ul>
infiltrace kostní dřene abnormální tkání	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gaucherova choroba</li> <li>• amyloidóza</li> <li>• osteopetróza</li> </ul>
inefektivní hematopoéza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kongenitální dyserythropoetické anemie</li> <li>• myelodysplastický syndrom (MDS)</li> <li>• megaloblastové anemie</li> </ul>

*(upraveno podle Rokyta 2015)*

Mezi onemocnění postihující leukocytární krevní řadu patří neutrofilie, které je charakterizována zvýšením absolutního počtu nejpočetnějších leukocytů – neutrofilů. Patologická neutrofilie může být benigního i maligního charakteru. Rokyta (2015) uvádí, že patologická maligní neutrofilie je přítomna v těchto případech:

- myeloproliferativní onemocnění (MPD) – chronická myeloidní leukémie (CML),
- akutní myeloidní leukémie (AML).

V opačném případě, kdy dochází ke snížení absolutního počtu neutrofilů, vzniká onemocnění neutropenie. Toto onemocnění může být také vrozené či etnicky podmíněné.

Do skupiny vzácných maligních onemocnění jsou řazeny hematologické malignity, které postihují lymfoidní, hematopoetické a příbuzné tkáně. Malignity, jako je leukémie a lymfom, postihují každoročně miliony dospělých i dětských pacientů, a velmi často se jedná o smrtelné onemocnění (Dorin a Koh 2011; Sharpe et al. 2018). V nedávné minulosti se hematologické malignity rozdělovaly a klasifikovaly na základě jejich morfologického obrazu, a jen k některým byly přiřazovány cytogenetické abnormality. Na základě hlubšího poznání genetiky nádorových krevních chorob se od jednoduchého dělení na leukémie, lymfomy, myelomy a MPD začali používat složitější klasifikace. Tyto klasifikace reflektují jak morfolologii, tak i biologii jednotlivých skupin onemocnění (Rokyta 2015).

Jedním z nejčastějších hematologických stavů u starší populace jsou MDS. Jsou heterogenní skupinou klonálních chorob, které jsou charakterizovány poruchou na úrovni hematopoetické kmenové buňky a neefektivní hematopoézou. Neefektivní hematopoéza spočívá především v předčasném zániku nezralých prekurzorů v kostní dřeni. Jsou také charakterizovány různě zvýšeným rizikem do AML. Incidence MDS je z velké části neznáma (Strom et al. 2008; Rokyta 2015). Rokyta (2015) dále uvádí, že k nejlépe léčitelným malignitám patří Hodgkinův lymfom. Jedná se o klonální proliferaci B-lymfocytů se specifickým klinickým průběhem. Hodgkinův lymfom je nádor s velmi malým obsahem nádorových buněk. Oproti tomu mezi představitele velmi agresivních lymfomů s velmi rychlým nástupem a vysokou proliferační frakci patří Burkittův lymfom, který u nás tvoří zhruba 5 % nehodgkinských lymfomů.

Leukémie označuje klonální expanzi leukemických buněk v kostní dřeni, která vede ke zvýšenému počtu buněk postižené linie (Baeker Bispo et al. 2020). Baeker Bispo (2020) dále uvádí: „*Leukémie jsou obecně klasifikovány do podtypů definovaných buněčnou linií (lymfocytární nebo myeloidní) a fází zástavy zrání (akutní nebo chronické)*“. Hlavní charakteristikou AL je více než 20 % nezralých a dysfunkčních buněk – tzv. blastů v nátěru periferní krve nebo v kostní dřeni. Má tendenci se projevovat nespecificky, i přesto vyšší počet blastů v periferní krvi vede k rychlejšímu nástupu symptomů. Nejběžnějšími projevy jsou horečka, letargie a krvácení, klíčem k diagnóze může být také hepatosplenomegalie, lymfadenopatie či muskuloskeletální symptomy. Naproti tomu chronická leukémie (CL) má méně než 20 % blastů a nástup symptomů je relativně chronický.

Nejčastější příčinou CL jsou chromozomální abnormality v hematopoetických kmenových buňkách, které jsou prekuzory leukocytů. Podtypy CL se vyskytují výhradně u dospělých pacientů, a mnoho z nich je v době diagnózy asymptomatických. Identifikace je v tomto případě náhodná, kdy se po kompletním krevním obrazu, který je provedený z jiného důvodu, objeví výrazná leukocytóza (Lightfoot et al. 2022). Vzhledem k tématu diplomové práce nebudou CL dále podrobněji rozebrány.

## **2.3 Charakteristika akutních leukémií**

Zatloukalová et al. (2021) uvádí: „Z pohledu incidence se jedná o vzácná onemocnění – v České republice (ČR) jsou ročně diagnostikovány 2–3 nové případy AML na 100 tis. obyvatel a méně než 1 nový případ ALL na 100 tis. obyvatel“. AL vzniká důsledkem maligní transformace pluripotentních hematopoetických kmenových buněk. I přesto jsou příčiny vzniku velmi málo známé. Maligní buňky jsou u AL nezralé a špatně diferencované. Nezralé a dysfunkční buňky zvané blasty se hromadí v kostní dřeni, kde tvoří 1–5 % buněk kostní dřene a mohou to být buď lymfoblasty nebo myeloblasty. Při rozvoji je identifikováno mnoho rizikových faktorů, ať už genetických či enviromentálních. Mezi prokázané rizikové faktory patří např. věk, ionizující záření nebo Downův syndrom (DS). Byla také popsána celá řada vlivů a expozičních faktorů, které se při rozvoji AL pravděpodobně uplatňují, a tím několikanásobně zvyšují riziko vzniku těchto hematologických malignit (Lightfoot et al. 2022; Zatloukalová et al. 2021). Pro stanovení diagnózy AL se často vyžaduje aspirace kostní dřene a biopsie. Prognóza se liší v závislosti na subtypu leukémie, stejně tak terapie a léčba, která závisí jak na subtypu, tak na faktorech pacienta (Lightfoot et al. 2022).

### **2.3.1 Akutní myeloidní leukémie**

AML jsou maligní onemocnění hematopoetické tkáně a jsou charakterizovány odchýlnou diferenciací a proliferací hematopoetických buněk, které jsou maligně transformovány a hromadí se v kostí dřeni. Tím způsobují potlačení růstu a diferenciaci normálních krevních buněk (Rose-Inman a Kuehl 2017; Klener 2011). Vysoký počet



nezralých maligních buněk a méně diferencovaných červených krvinek, krevních destiček a bílých krvinek je následkem abnormální diferenciace myeloidních buněk (Khawaja et al. 2016). Na základě nálezu myeloidních blastů nad 20 % v aspirátu kostní dřeně nebo v periferní krvi je stanovena diagnóza AML (Doubek a Mayer 2013).

Konkrétní etiologie AML není jasná a většina leukémií je sporadická. I přesto výzkum ukazuje, že na vývoj těchto malignit mají význam faktory zevního prostředí. Často se tyto malignity vyvíjejí v souvislosti s genetickými abnormalitami, imunosupresí a vystavení rizikovým faktorům, jako jsou karcinogenní chemikálie, ionizující záření nebo onkogenní viry (KLENER 2011; Baeker Bispo et al. 2020).

První pokus o klasifikaci AML představuje francouzsko-americko-britský (FAB) klasifikační systém založený v roce 1976, který se snaží rozlišit různé typy AML na základě morfologických a cytochemických charakteristik leukemických buněk do osmi podtypů AML (M0–M7). Tento systém je založený na tom, jak leukemické buňky vypadaly pod mikroskopem po rutinním barvení.

FAB klasifikace AML je podle American Cancer Society (2022) následující:

- M0 – nediferencovaná akutní myeloblastická leukémie
- M1 – akutní myeloblastická leukémie s minimálním vyzáváním
- M2 – akutní myeloblastická leukémie s dozráváním
- M3 – akutní promyelocytární leukémie
- M4 – akutní myelomonocytární leukémie
- M4 eos – akutní myelomonocytární leukémie s eozinofilií
- M5 – akutní monocytární leukémie
- M6 – akutní erytroidní leukémie
- M7 – akutní megakaryoblastická leukémie

American Cancer Society (2022) dále uvádí: „Všechny podtypy M0 až M5 začínají v nezralých formách bílých krvinek. M6 AML začíná ve velmi nezralých formách červených krvinek, zatímco M7 AML začíná v nezralých formách buněk, které tvoří krevní destičky“. Nový klasifikační systém zavedla v roce 2001 Světová zdravotnická organizace (WHO), a v roce 2016 vydala novou revidovanou verzi klasifikací nádorů

hematopoetických a lymfoidních tkání (De Kouchkovsky a Abdul-Hay 2016). Nejaktuálnější klasifikací hematolymfoidních nádorů je 5. vydání WHO z roku 2022. Klasifikace nádorů WHO je klasifikací nádorů vyskytujících se v různých orgánových systémech a je založena na důkazech (Khoury et al. 2022). Dále také uvádí: „*Jde o celosvětový standard pro diagnostiku, výzkum, onkologické registry a monitorování veřejného zdraví* (Khoury et al. 2022)“. Klasifikace WHO zohledňuje molekulárně biologické rozdíly mezi jednotlivými subtypy, a tím odlišuje od FAB systému.

Klinické příznaky AML jsou způsobeny zejména insuficiencí fyziologické krvetvorby, jsou však nespecifické. Mezi klinické příznaky patří např. malátnost, únava a pocit vyčerpání, anémie. Objevuje se zvýšená četnost infekcí, které mají velmi často až agresivní průběh, typické jsou záněty horních cest dýchacích či angíny, které nereagují na antibiotika z důvodu defektní nespecifické imunity (granulocytopenie). Můžou se objevit projevy hemoragické diatézy, petechie či ekchymózy (trombocytopenie) (Adam a kol., 2010).

### **2.3.2 Akutní lymfoblastická leukémie**

ALL jsou onemocnění vznikající maligní transformací kmenové hemopoetické buňky, která se za normálních okolností diferencuje v lymfoblasty. Rozvíjí se jak u dospělých, tak převážně u dětí s nejvyšší incidencí kolem 4 let (Klener 2011). ALL představuje 12 % všech případů leukémie, u dětí tvoří přibližně 75–80 % všech případů leukémie, je tedy nejčastější leukémií a zároveň nejčastější malignitou dětského věku (Redaelli et al. 2005). Klinickým projevem je proliferace a akumulace maligních a nezralých lymfatických blastů v kostní dřeni, periferní krvi a lymfatické tkáni. Jedná se o heterogenní skupinu onemocnění, která má různé biologické chování.

Klasifikace ALL podle morfologického obrazu se prakticky nepoužívá a je nespolehlivá. Podle používané klasifikace Evropské skupiny pro imunologickou charakterizaci leukémií (EGIL=*European Group for the Immunological Characterization of Leukemias*) se ALL dělí na leukémie B lymfoblastické (B-ALL) a leukémie T lymfoblastické (T-ALL) (Klener, 2011, Medinger et al, 2019).

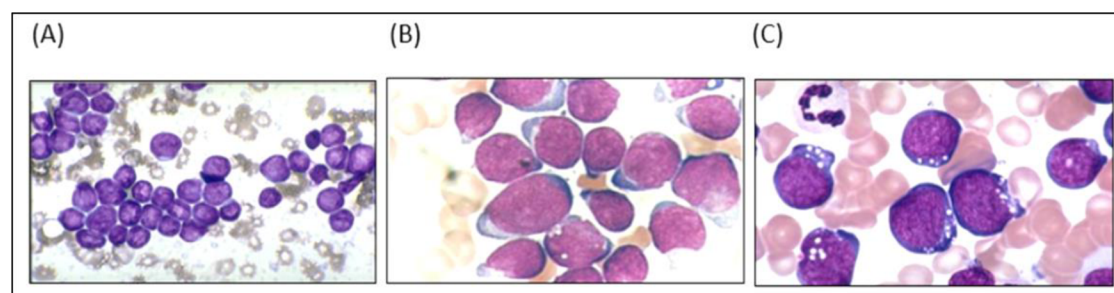
Na základě morfologických charakteristik nádorových buněk jsou všechny případy podle FAB rozděleny do tří skupin označovaných L1, L2 a L3. Klasifikace FAB je uvedena v tabulce 2 (Redaelli et al. 2005).

**Tabulka 2** FAB klasifikace ALL

	<b>L1</b>	<b>L2</b>	<b>L3</b>
<b>Frekvence</b>	80 %	17 %	3 %
<b>Charakteristika</b>	malé lymfoblastické buňky s malou cytoplazmou, chybějící prominentní jádérka a vakuoly (A)	větší, heterogenní buňky s větším množstvím cytoplazmy, prominentní jádérka, ale stále bez vakuol (B)	velké homogenní blasty s jemným chromatinem, prominentní jádérka, bazofilní cytosol se snadno identifikovatelnými vakuolami (C)
<b>Imunofenotypová asociace</b>	B-buňka nebo prekurzor T-buněk	B-buňka nebo prekurzor T-buněk	zralé B-buňky (Burkittova choroba)

(upraveno podle Redaelli et al. 2005)

Podobu lymfoblastů přítomných v kostní dřeni a periferní krvi u jednotlivých typů ALL podle morfologické klasifikace FAB znázorňuje obrázek 3.



**Obrázek 3** Morfologická klasifikace lymfoblastů podle FAB: (A) L1 lymfoblasty, (B) L2 lymfoblasty a (C) L3 lymfoblasty (převzato a upraveno podle Roganovic 2013), s. 43

ALL má výrazně nespecifické příznaky a symptomy. Až u 50 % může být jedním z příznaků horečka, která je způsobena buď cytokiny uvolněnými nádorovými buňkami, nebo infekcí. Častým nálezem je také anémie, způsobená kompeticí nádoru o produkci erytrocytů ve dřeni, a projevuje se únavou, dušností a závratěmi. U dětí je často pozorována bolest kostí a kloubů. Mohou být zřejmé komplikace centrálního nervového

systemu (CNS). Mezi symptomy postižení CNS patří bolest hlavy, nauzea a zvracení (Redaelli et al. 2005). Četnosti klinických projevů ALL jsou uvedeny v tabulce 3.

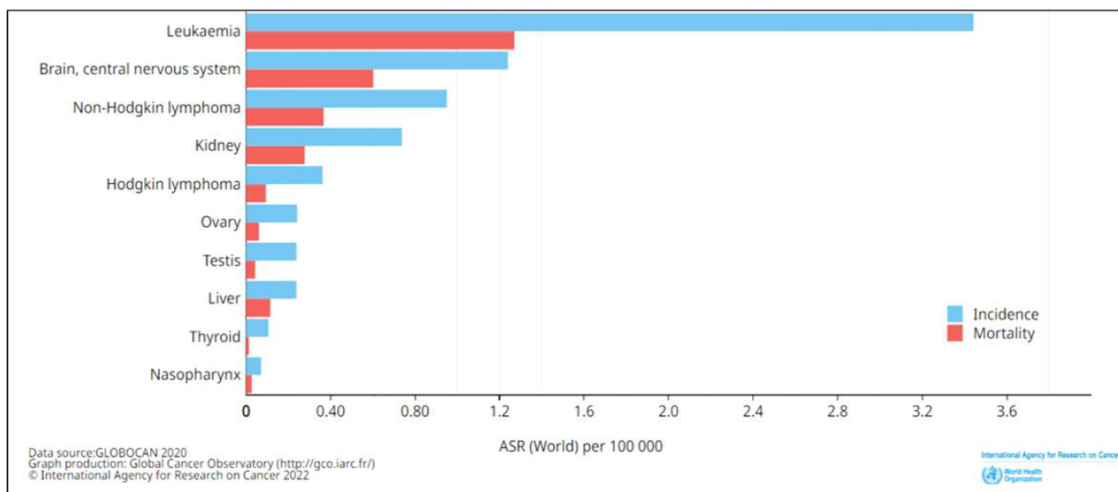
**Tabulka 3** Frekvence běžných klinických projevů ALL

	<b>Děti (%)</b>	<b>Dospělí (%)</b>
<b>Horečka</b>	57	33-56
<b>Únava</b>	50	N/A
<b>Krvácení</b>	43	33
<b>Bolest kostí / kloubů</b>	25	25
<b>Lymfadenopatie</b>	70	49
<b>Hepatomegalie</b>	66	35
<b>Splenomegalie</b>	59	44
<b>Mediastinální masa</b>	8	15
<b>Rozšíření CNS</b>	3	2-10
<b>Testikulární šíření</b>	1	0,3

*(upraveno podle Redaelli et al. 2005)*

## 2.4 Akutní leukémie u dětí

Podle Setha a Sinha (2015) jsou u dětí nejběžnější dětskou malignitou leukémie. Patří mezi nejběžnější příčinu morbidity a mortality u dětí mladších 15 let a tvoří 30–40 % všech dětských malignit. Na druhém místě jsou mozkové nádory (20 %) a na třetím místě jsou lymfomy (12 %). I podle odhadů Cancer Global Observatory (Globocan) měla v roce 2020 leukémie celosvětově nejvyšší incidenci a mortalitu u dětí do 14 let (graf 1).



**Graf 1** Odhadovaná incidence a mortalita leukémií ve světě v roce 2020, věk 0-14 let, obě pohlaví (Globocan 2020)

Téměř všechny objevující se leukémie v dětské populaci jsou akutní typy. Oproti AML, která je druhou nejčastější hematologickou malignitou v dětské populaci s nejvyšší incidencí v prvním roce života, je ALL nejčastější dětskou malignitou a tvoří přibližně 75–80 % případů leukémie u dětí. Příčiny dětských leukémií zůstávají nejasné, avšak s rizikem AML i ALL je spojeno několik genetických syndromů a imunitních poruch. Mezi ně patří například DS, Li-Fraumeniho syndrom, nebo Kostmannův syndrom a Diamond-Blackfanova anémie, což jsou vzácné dědičné syndromy selhání kostní dřeně (Inaba et al, 2020, Bispo et al, 2020).

#### 2.4.1 Akutní myeloidní leukémie u dětí

U dětských AL tvoří AML pouze 20 %, i přesto je z pohledu mortality AML hlavní příčinou dětské leukemické úmrtnosti a tím předbíhá ALL, která je nejčastější dětskou malignitou (Bolouri et al. 2017). Několik studií naznačuje, že riziko AML u dětí zvyšuje např. expozice benzenu v životním prostředí (Baeker Bispo et al. 2020).

**Diagnostika** AML u dětí vyžaduje morofologii, imunofenotypizaci a komplexní cytogenetiku a molekulární genetiku leukemických blastů (Reinhardt et al. 2022).

**Léčba** AML u dětských pacientů je založena především na intenzivní, konvenční chemoterapii (Elgarten a Aplenc 2020). Díky pokrokům v chemoterapii, transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT), podpůrné péči a optimální stratifikaci

rizika se zlepšily výsledky léčby dětské AML. Klinické pediatrické studie AML se v současné době provádějí podle subtypů AML:

- de novo AML,
- akutní promyelocytární leukémie (APL),
- myeloidní leukémie s Downovým syndromem (ML-DS).

Děti se subtypem de novo AML jsou léčeny převážně antracykliny a cytarabinem, v některých případech transplantací hematopoetických kmenových buněk. Děti s APL jsou léčeny režimem s kombinací kyseliny all–trans retinové, a děti s ML-DS jsou ve srovnání s pacienty bez DS léčeny méně intenzivním režimem (Taga et al. 2016). Intenzivní léčba a pediatrická AML jsou spojeny s dlouhodobými relevantními následky. I přesto, že terapie dětské AML založené na intenzivní chemoterapii a v případě potřeby transplantace hematopoetických kmenových buněk významně zlepšují šance na přežití, má stále tato terapie závažné akutní a dlouhodobé vedlejší účinky, a také toxicita související s léčbou je relativně vysoká. Zatímco u dospělých nad 70 let s nemocí může být do budoucna prospěšné získat nad nemocí kontrolu na několik let, u dětí musí léčba zůstat primárním cílem. Časná úmrtí dětí a dospívajících s AML jsou nadále významným problémem. I přesto, že průběh onemocnění je vzhledem k jeho dynamice v některých případech osudový, může některé děti zachránit vyšší informovanost pediatrů, praktických lékařů a dětských nemocnic (Reinhardt et al. 2022).

#### **2.4.2 Akutní lymfoblastická leukémie u dětí**

U ALL je nejběžnější formou je B-buněčná ALL, která zahrnuje více než 20 podtypů různé prevalence podle věku. Tyto podtypy jsou spojeny s odlišnými profily genové exprese a jsou řízeny třemi hlavními typy iniciačních změn: chromozomální aneuploidie, bodové mutace a přestavby, které deregulují onkogeny nebo kódují chimérické transkripční faktory. Dětskou ALL T-buněk charakterizují návratné změny v deseti drahách (Inaba et al, 2020).

**U dětí s ALL** se často projevují symptomy, které odrážejí infiltraci kostní dřeně leukemickými blasty. Mezi počáteční projevy jsou zahrnuty projevy základní anémie (bledost, únava, tachykardie, dušnost či krvácení ze sliznic). U fyzikálního vyšetření

mohou být přítomny zvětšené lymfatické uzliny, játra a slezina. Při diagnóze ALL u dětí bývá často pozorována řada abnormálních laboratorních nálezů. Vysokou zátěž leukemickými buňkami a výsledný zvýšený rozklad nukleových kyselin odráží vysoká hladina kyseliny močové v séru, v důsledku rychlého buněčného obratu má většina pacientů zvýšenou hladinu laktátdehydrogenázy. Důsledkem výrazné kostní leukemické infiltrace nebo produkce abnormální látky podobné parathormonu může být přítomna hyperkalcémie. Dále může být přítomna abnormální funkce ledvin, či jaterní dysfunkce v důsledku leukemické infiltrace. U méně než 5 % dětí s ALL se nachází postižení CNS. Nejčastěji je leukémie detekována u asymptomatického dítěte pomocí cytologického vyšetření mozkomíšního moku. U symptomatických dětí bývá zvýšený intrakraniální tlak (Roganovic 2013).

Pacienti s ALL bývají seskupeni na základě různých klinických, imunologických a cytogenetických charakteristik. Tento proces se nazývá stratifikace rizika, a seskupení pacientů je ve snaze předpovědět výsledek a poskytnout optimální léčbu. U dětských pacientů s ALL jsou pacienti nejčastěji rozděleni do kategorií s nízkým, standardním a vysokým rizikem (Redaelli et al. 2005). Poté, co jsou pacienti klasifikováni na nízkorizikové, standardní nebo vysoce rizikové, lze jejich léčbu řídit efektivněji. Redaelli et al. (2005) k léčbě uvádí: „*Okamžitá léčba ALL vyžaduje účinné zvládnání vedlejších účinků onemocnění, destrukci nádorových buněk a řádné zvládnání vedlejších účinků léčby.*“ Dále uvádí, že u většiny forem dětské ALL je léčba sestavená ze čtyř obecných složek: indukce, intenzifikace, udržování a časná profylaxe CNS. „*Indukční terapie je zahájena okamžitě s nadějí na dosažení kompletní remise, definované jako méně než 5 % blastů při morfologickém vyšetření*“, uvádí Redaelli et al (2005). Se stratifikací rizika dle biologických vlastností leukemických buněk a odpovědi na léčbu, úpravou terapie na základě farmakodynamiky a farmakogenomiky pacienta a zlepšenou podpůrnou péčí se v nedávných studiích míra přežití u pediatrické ALL zlepšila na téměř 90 %. Zatímco většinu dětí s ALL lze vyléčit, prognóza kojenců a dospělých s ALL zůstává špatná (Inaba et al. 2013).

Přestože jsou AL nejčastějším nádorovým onemocněním dětí, u kojenců mladších 1 roku zůstávají vzácnou diagnózou a objevují se v méně než 5 % případů (Brethon et al. 2016).

## PRAKTICKÁ ČÁST

Leukémie (akutní i chronická) jsou z pohledu incidence vzácná onemocnění, jejíž příčiny vzniku jsou velmi málo známé, i přesto tato onkologická onemocnění patří mezi 15 nejčastěji diagnostikovaných nádorových onemocnění. V teoretické části diplomové práce jsou charakterizovány AL (myeloidní a lymfoblastická) obecně, a podrobněji jsou AML i ALL popisovány u pacientů v dětském věku. U dětí jsou tato onkologická onemocnění nejběžnější dětskou malignitou a patří mezi nejběžnější příčiny morbidit a mortality u dětí.

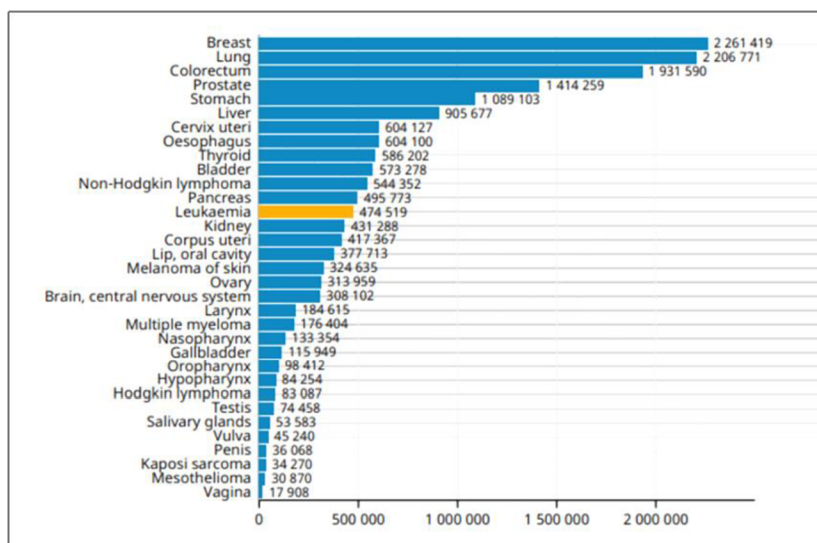
Cíle praktické části diplomové práce je zjistit, jaká je aktuální epidemiologie AL u dětí, a na základě epidemiologických dat z odborných publikací, studií a databází uvést ucelený přehled o výskytu těchto onemocnění a popsat rizikové faktory.

### 3 VÝSKYT LEUKÉMIÍ

Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny (dále jen IARC – International Agency for Research on Cancer), která je součástí WHO, vytváří pro všechny druhy nádorových onemocnění globální odhady, které jsou uváděny v databázi Globocan. Agentura využívá údaje z vysoce kvalitních registrů rakoviny na celosvětové úrovni, založených na populaci. Baeker Bispo et al. (2020) dále uvádí, že v roce 2018 byla leukémie (akutní i chronická) podle odhadů GLOBOCAN 15. nejčastěji diagnostikovanou rakovinou a 11. hlavní příčinou úmrtí na rakovinu v celosvětovém měřítku u obou pohlaví a ve všech věkových kategoriích (Baeker Bispo et al. 2020). AML tvoří asi 80 % všech AL u dospělých, zbylých 20 % tvoří ALL (Adam 2011). Podle Klenera (2011) je v celé populaci průměrná incidence výskytu AML 3,4 případů na 100 tis. obyvatel ročně. Incidence se významně liší v závislosti na věku, celkem však ročně onemocní celosvětově přibližně 300 tis. osob. Podle novějších odhadů Globocan (2020) byly všechny typy leukémie dle incidence u mužů i žen v celosvětovém měřítku 13. nejčastěji

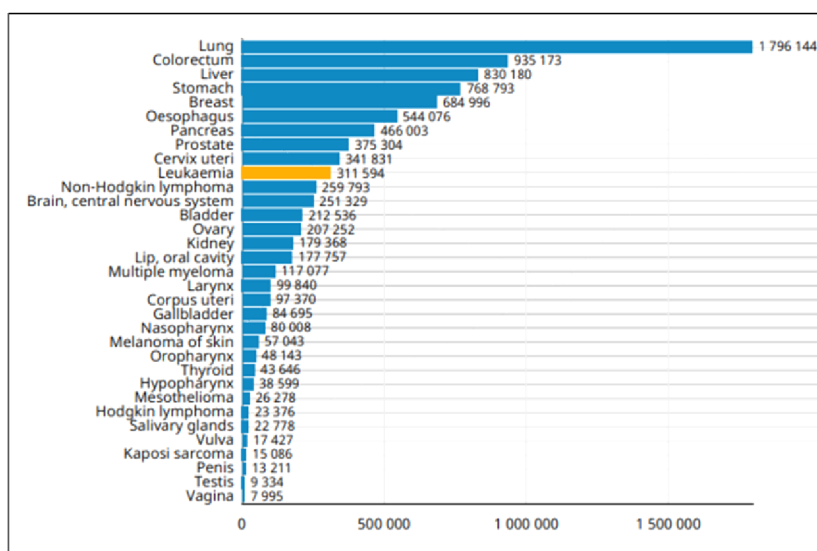


diagnostikovanou rakovinou s celkovým počtem 474 519 nově diagnostikovaných případů (graf 2).



**Graf 2** Odhadovaná incidence leukémií ve světě v roce 2020, obě pohlaví (Globocan 2020)

Oproti tomu ve stejném roce byla leukémie dle mortality u mužů i žen v celosvětovém měřítku s celkovým počtem 311 594 úmrtí 10. hlavní příčinou úmrtí na rakovinu (graf 3).

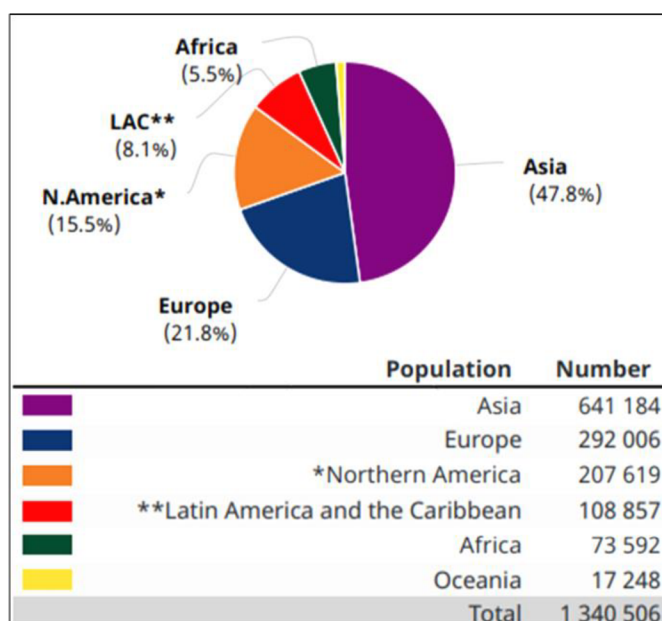


**Graf 3** Odhadovaná mortalita leukémií ve světě v roce 2020, obě pohlaví (Globocan 2020)

V roce 2022 byla zveřejněna studie, která mapovala incidenci a mortalitu leukémie a jejich podtypů ve 21 světových regionech za poslední 3 desetiletí.

Zátěž leukémií ve 21 regionech v roce 2019 je uvedena v příloze 1. Zátěž leukémií byla zkoumána na globální, regionální a národní úrovni, a odhady výskytu, úmrtí a věkově standardizované míry byly získány ze studie Global Burden of Disease 2019 (Sharma a Jani 2022).

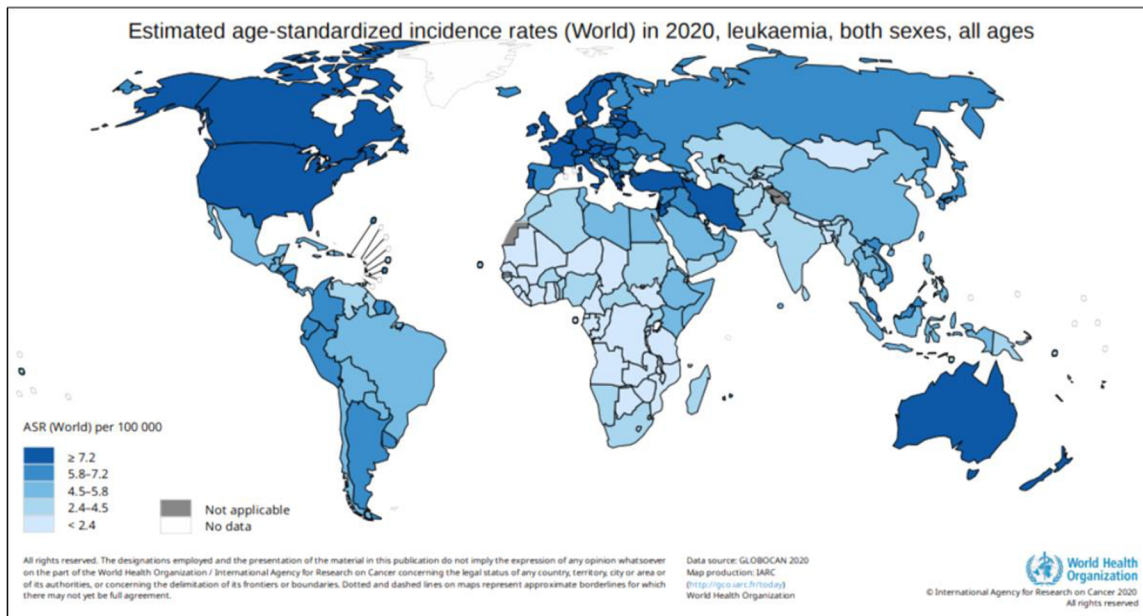
Globcan (2020) dále uvádí, že z pohledu prevalence u obou pohlaví za 5 let ve všech věkových kategoriích je zátěž všemi leukemickými onemocněními v celosvětové populaci odhadována na 1,34 milionu nemocných. Nejvíce zatíženou oblastí těmito onemocněními je Asie s více než 641 tisíc osob (47,8 %), následuje Evropa s více než 292 tisíc osob (21,8 %), Severní Amerika s více než 207 tisíc osob (15,5 %), Latinská Amerika a Karibik s více než 108 tisíc osob (8,1 %), Afrika s více než 73 tisíc osob (5,5 %) a Oceánie s více než 17 tisíci osob (0,5 %), což graficky i číselně znázorňuje obrázek 4.



**Obrázek 4** Celosvětová zátěž všemi leukemickými onemocněními za 5 let, u obou pohlaví, ve všech věkových kategoriích (Globocan 2020)

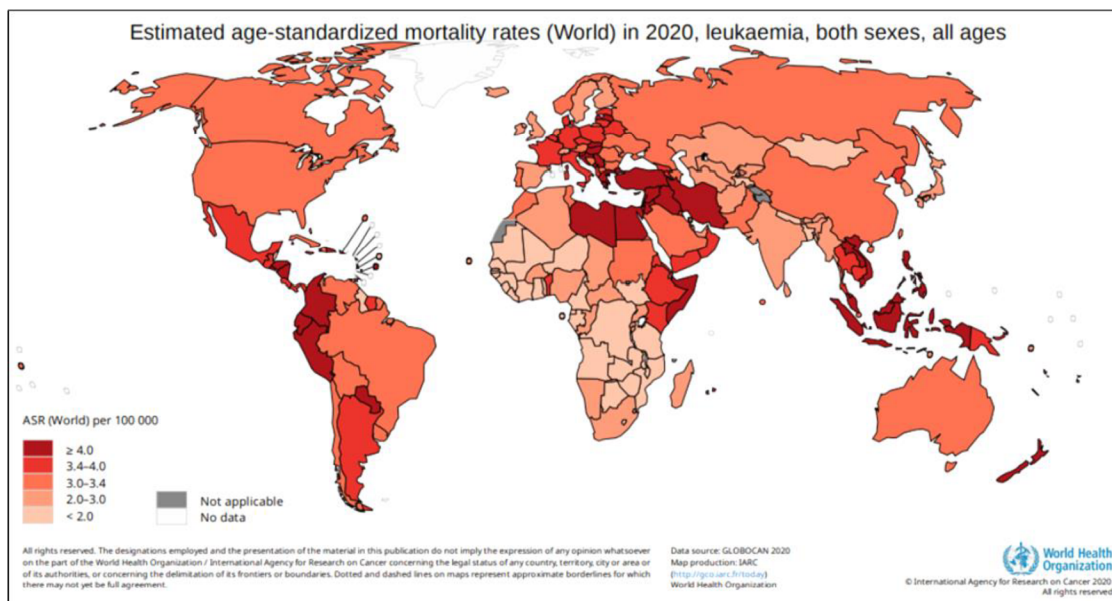
Věkově standardizovaná (*age standardized* – AS) míra incidence leukémií v celosvětovém měřítku v roce 2020 byla 5,4/100 tis. obyvatel, mortalita leukémií byla 3,3/100 tis. obyvatel (Globocan 2020). Nejvyšší incidence leukémie standardizované podle věku ve světě v roce 2020 u obou pohlaví a ve všech věkových kategoriích byla

v zemích Severní Ameriky, Austrálie a Nového Zélandu, Evropy a v zemích Blízkého Východu (obrázek 5).



**Obrázek 5** Odhadovaná míra AS incidence leukémií v roce 2020 ve světě, obě pohlaví, všechny věkové kategorie (Globocan 2020)

V případě mortality ve světě v roce 2020 u obou pohlaví a ve všech věkových kategoriích je na leukémii vyšší úmrtnost v některých státech Afriky (Egypt, Lybie nebo Somálsko), ve Střední Americe (Nikaragua, Honduras) a Jižní Americe (Kolumbie, Peru, Ekvádor nebo Paraguay), na Blízkém Východě, na Novém Zélandu a v Oceánii, a v balkánských státech Evropy (obrázek 6).

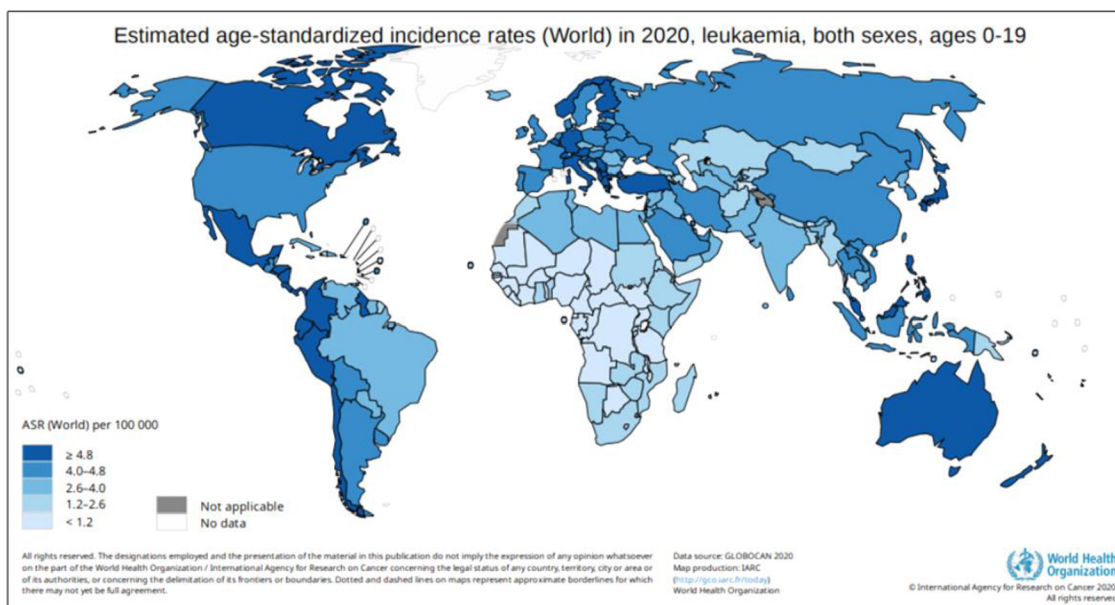


**Obrázek 6** Odhadovaná míra AS mortality leukémií v roce 2020 ve světě, obě pohlaví, všechny věkové kategorie (Globocan 2020)

Baeker Bispo et al. (2020) dále uvádí, že odhady také vytváří studie Global Burden of Disease. Odhady jsou vytvářeny prostřednictvím modelových technik zahrnující data z mnoha dalších zdrojů, včetně méně kvalitních registrů rakoviny (Bispo et al, 2020).

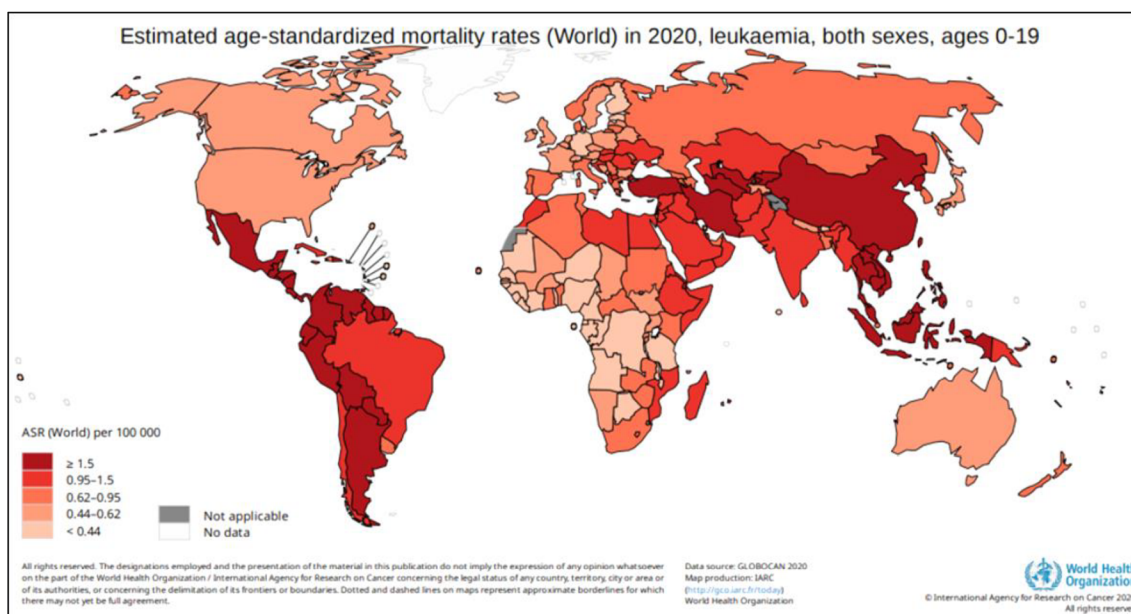
**Leukémie u dětí** je celosvětově nejčastějším nádorovým onemocněním a zároveň nejčastější onkologickou příčinou úmrtí. Téměř všechny typy leukemických onemocnění v dětské populaci jsou akutní typy. Celosvětově nejčastěji diagnostikována je ALL, druhou nejčastější hematologickou malignitou u dětí je AML. V roce 2019 bylo zaznamenáno celkem 106 082 nových případů dětské leukémie a 34 371 úmrtí. Incidence a prevalence leukemických onemocnění byla nejnižší u dětí do 1 roku. Oproti tomu úmrtnost na toto onemocnění je nejnižší u dětí ve věku 10–14 let. ALL má u Hispánců vyšší výskyt než u jiných rasových a etnických slupin, jiné podtypy leukémií se častěji vyskytují mezi bělochy. Zátěž leukémie se za posledních 30 let ve všech regionech výrazně snížila. Míra přežití dětí s leukémií, zejména s typem ALL, se po lékařském pokroku v léčbě dramaticky zlepšila a v rozvinutých zemích dosahuje až 90 %. Oproti tomu v rozvojových zemích je stále u dětí s leukémií vyšší mortalita a vyšší míra recidivy, pravděpodobně z důvodu nedostatečné podpůrné péče a omezených finančních prostředků v těchto zemích (Wu et al. 2022; Baeker Bispo et al. 2020).

Nejvyšší míra incidence leukémie standardizované podle věku u dětí ve věku 0–19 let byla ve světě podle dostupných dat z Globocan (2020) zaznamenána v Singapuru (7,4/100 tis.), v Kostarice (7,2/100 tis.), v Malajsii (7,0/100 tis.) nebo v Ekvádoru (6,2/100 tis.). Nejnižší incidence byla naopak zaznamenána ve státech střední a západní Afriky (obrázek 7).



**Obrázek 7** Odhadovaná míra AS incidence leukémií v roce 2020 ve světě u dětí, věk 0–19 let, obě pohlaví (Globocan 2020)

Z pohledu mortality byla zvýšená úmrtnost ve státech střední a jižní Ameriky (Honduras 3,6/100 tis., Ekvádor 3,1/100 tis., Peru 3,0/100 tis. – viz obrázek 8).



**Obrázek 8** Odhadovaná míra AS mortality leukémií v roce 2020 ve světě u dětí, věk 0-19 let, obě pohlaví (Globocan 2020)

### 3.1 Výskyt leukémií v Americe

V roce 1973 začal shromažďovat údaje o výskytu rakoviny a úmrtnosti na populaci ve Spojených státech amerických (USA) program Surveillance, Epidemiology, and End Result (SEER), který je v současné době jednou z největších sbírek státních a regionálních populačních onkologických registrů. Tento program je považován za směrodatný zdroj dat o incidenci rakoviny v USA, existují však obavy z nedostatečného hlášení hematologických malignit, které nejsou diagnostikovány vždy v nemocničním prostředí. MDS, které byly dříve považovány na preleukemické nebo prekancerózní entity, se až v roce 2001 staly předmětem hlášení SEER jako malignity s odpovídajícími kódy Mezinárodní klasifikace nemocí pro onkologii. Oproti tomu se AML hlásí do SEER od roku 1973. Program SEER obsahuje kvalitní data z 20 regionů USA, které pokrývají 34 % populace. Na základě těchto dat byla leukémie v roce 2018 vyhodnocena desátou nejčastější rakovinou USA a celkově sedmou nejčastější příčinou úmrtí na rakovinu (Shallis et al. 2019).

Incidence leukemických onemocnění v roce 2018 se odhaduje na 60 300 případů, což představuje 4 % diagnóz rakoviny u mužů a 3 % u žen. U dětských nádorových

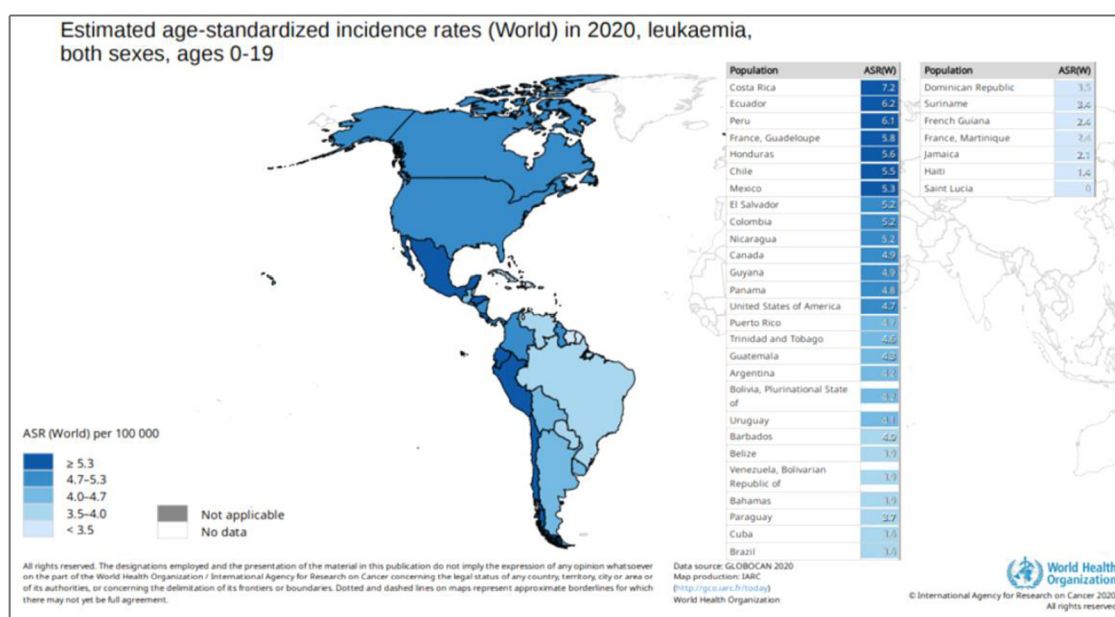
onemocnění tvoří leukémie 29 % všech dětských nádorových onemocnění. Odhadovaná míra incidence leukemických onemocnění standardizovaná podle věku v roce 2020 ve všech věkových kategoriích je nejvyšší v USA (11,1/100 tis.), následně v Kanadě (9,8/100 tis.). Oproti tomu nejnižší incidence je v Belize (2,3/100 tis.) nebo v Guyaně (3,0/100 tis.). Celkový výskyt leukemických onemocnění v USA má tendenci být nejvyšší u bělochů (15/100 tis.), následně mezi černochoy (11/100 tis.) a Hispánci (10,6/100 tis.). Výskyt mezi domorodými obyvateli Ameriky/Aljašky (AIAN) je ve srovnání nižší (8,3/100 tis.). Pro úmrtnost platí podobné rasové vzorce. Vyšší úmrtnost je u bělochů (7/100 tis.), u černochoy (5,6/100 tis.) a u Hispánců (4,8/100 tis.), oproti úmrtnosti u AIAN (3,3/100 tis.) (Globocan 2020; Baeker Bispo et al. 2020).

**U dětské populace** je nejčastější diagnostikovanou dětskou rakovinou ALL, která u dětí do 15 let představuje až 75 % případů leukémie. Podle dat z roku 2018 byla maximální incidence u dětí ve věku 2–4 let právě v USA (7,8/100 tis.) Oproti jiným leukemickým onemocněním je výskyt ALL vyšší u Hispánců než u jiných rasových a etnických skupin. Incidence ALL u hispánských dětí a mladistvých ve věku do 20 let byla v letech 2001–2014 v USA 4,3/100 tis., oproti tomu u bělochů 3,4/100 tis., u AIAN 3,0/100 tis. a u černochoy 1,9/100 tis. obyvatel (Baeker Bispo et al. 2020). Celková incidence ALL u dětí v letech 2001–2014 byla v USA 34 případů na 1 milion osob. Specifické údaje pro jednotlivé státy ukázaly, že nejvyšší míra výskytu ALL u dětí byla v Kalifornii, v Novém Mexiku a ve Vermontu (Siegel et al. 2017).

Podobně jako v USA je výskyt ALL nejvyšší u Hispánců, četnost ALL v Mexiko City patří k nejvyšším na světě. V Mexiku proběhla populační, deskriptivní studie, jejímž cílem bylo zjistit výskyt akutních leukémií u dětí diagnostikovaných a léčených ve veřejných nemocnicích v Mexiko City v letech 2006–2007. Registrováno bylo celkem 610 nových případů, z toho pouze 228 splňovalo kritéria pro zařazení do studie. Studie zjistila, že nejčastějším typem leukémie u dětí byla ALL (85,1 % případů), následovala AML (12,3 %) a CML (1,7 %). U případů ALL byla více než polovina dětí klasifikována jako vysoce riziková (Pérez-Saldívar et al. 2011). Trvale vysokou míru výskytu AL u dětí do 15 let věku v Mexiko City ukazuje také populační studie let 2010–2017. Studii shromažďující klinické a epidemiologické informace dětí s nově diagnostikovanými všemi typy AL provedla Mexická interinstitucionální skupina pro identifikaci příčin dětské leukémie. Studie potvrdila, že výskyt AL u dětí v Mexiko City patří mezi celosvětově nejčastější hlášené. Data studie naznačují možnou roli

enviromentálních, epigenetických faktorů nebo faktorů životního stylu ve vývoji AL u dětí v Mexiko City. K prozkoumání vztahu mezi těmito faktory a rizikem AL v těchto oblastech je důležité provést další výzkumné studie. (Flores-Lujano et al. 2022).

Nejvyšší míra incidence leukemických onemocnění u dětí ve věku 0–19 let v Americe je podle dostupných dat Globocan (2020) v Kostarice (7,2/100 tis.), v Ekvádoru (6,2/100 tis.), v Peru (6,1/100 tis.), v Hondurasu (5,6/100 tis.), v Chile (5,5/100 tis.) a v Mexiku (5,3/100 tis.). Oproti tomu nejnižší míra incidence leukémie je na Haiti nebo na Jamaice (obrázek 9).



**Obrázek 9** Odhadovaná míra AS incidence leukémií v roce 2020 v Americe, obě pohlaví, věk 0-19 let (Globocan 2020)

### 3.2 Výskyt leukémií v Asii

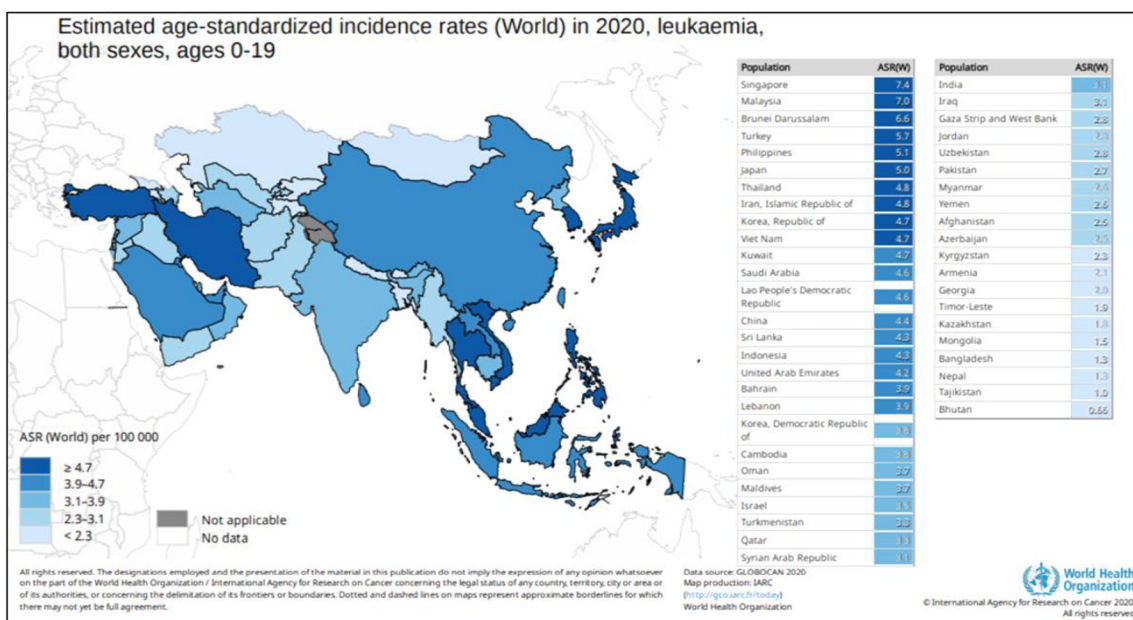
Obyvatelstvu v jižní Asii ještě před několika desetiletími nebyla rakovina, natož leukémie, tolik známá. V regionu jižní Asie je mnoho zemí označeno jako rozvojové a hlavním problémem je absence diagnostických či léčebných možností a zejména nedostatek znalostí o leukémii. Z tohoto důvodu má míra výskytu a úmrtnosti na toto onemocnění zvyšující se tendenci. V roce 2020 proběhla v zemích jižní Asie průřezová



studie na odhad výskytu a úmrtnosti leukémie u kojenců až starých dospělých (0–85+ let).

V roce 2020 bylo v jižní Asii hlášeno přes 1,7 milionů případů rakoviny, z toho více než 62 tis. (3,59 %) případů bylo spojeno s leukemickými onemocněními. Počet případů všech leukémií u mužů byl 35 315, u žen 25 848. Nejvyšší incidence leukemických onemocnění je v Indii (48 419), v Pákistánu (8 305) a v Bangladéši (2 812). Nejvyšší incidence leukemických onemocnění u dětské populace ve věku 0–14 let byla pozorována na Maledívách (4,8/100 tis.). Oproti tomu v tomtéž roce bylo v jižní Asii hlášeno přes 1,1 milionů úmrtí, přičemž více než 45 tis. (4,1 %) úmrtí bylo spojeno s leukémií, z toho 26 105 úmrtí bylo u mužů a 18 602 úmrtí u žen. Nejvyšší míra úmrtnosti na leukemické onemocnění byla v Indii (35 392), v Pákistánu (6 261) a v Bangladéši (2 132). Nejvyšší míra úmrtnosti v dětské populaci ve věku 0–4 let byla pozorována v Indii a na Srí Lance (1,5/100 tis.) (Rifat et al. 2022).

Nejvyšší míra incidence leukemických onemocnění u dětí ve věku 0–19 let v Asii je podle dostupných dat Globocan (2020) v Singapuru (7,4/100 tis.), v Malajsii (7,0/100 tis.), nebo v Brunej Darussalam (6,6/100 tis.). Oproti tomu nejnižší míra odhadované incidence byla zaznamenána v Bhútanu (0,66/100 tis.), v Tádžikistánu (1,0/100tis.) nebo v Nepálu (1,3/100 tis.) (obrázek 10)



**Obrázek 10** Odhadovaná míra AS incidence leukémií v roce 2020 v Asii, obě pohlaví, věk 0-19 let (Globocan 2020)

**Výskytem dětských leukemických onemocnění v Asii** se zabývaly i některé další studie. V letech 1980–2014 byly retrospektivní kohortovou studií zkoumány trendy výskytu dětských leukémií podle věku (0–19 let) s použitím případů diagnostikovaných a zaznamenaných v Kuwait Cancer Control Center (KCCC) registru. Ve sledovaném období bylo diagnostikováno 1077 případů dětské leukémie, které byly do registru KCCC zaregistrovány. Z těchto případů se dětská ALL objevila v 848 případech (78,7 %), následovala AML v 185 případech (17,2 %), a ve 43 případech (0,1 %) byla diagnostikována nediferenciovaná leukémie. V letech 1993–2014 byl zaznamenán významný nárůst dětských leukémií (Akhtar et al. 2020). V letech 2000–2019 byla na základě publikovaných údajů z iráckého onkologického registru provedena studie, jejíž cílem bylo prozkoumat časové trendy výskytu dětských leukemických onemocnění (0–14 let) v Iráku. Zaznamenáno bylo celkem 8 570 případů leukémií u dětí, z nichž nejčastějším diagnostikovaným typem byla ALL (33,56 %). Leukémie byla častější u chlapců než u dívek a nejvyšší výskyt byl zaznamenán ve věkové skupině 0–4 roky (3 596 případů). Podle závěru studie výskyt dětských leukémií v Iráku významně roste (AL-Hashimi 2021).

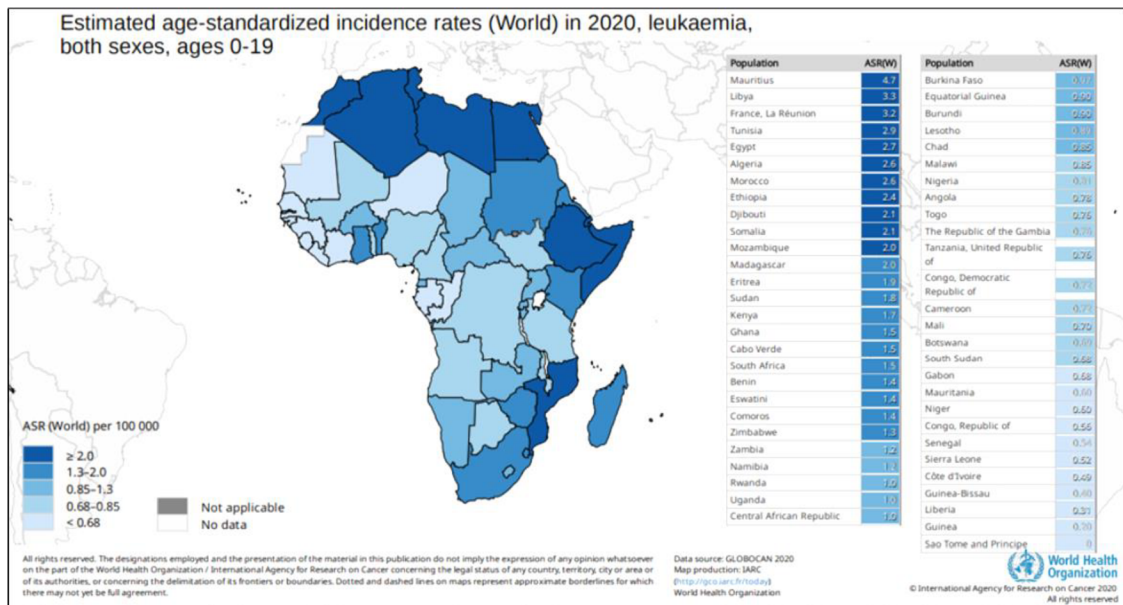
Stejně jako v mnoha jiných zemích je také v Číně ALL nejčastějším onkologickým onemocněním s vysokým výskytem. Z tohoto důvodu je kladen důraz na léčbu ALL u dětí. Na počátku 21. století se Čína začala zaměřovat na ALL jako na vysoce prioritní zdravotní problém. V roce 2021 byly zveřejněny výsledky studie, která zkoumala výsledky léčby dětí s ALL. Studie ukázala, že výsledky terapie v mnoha čínských dětských onkologických centrech se blíží výsledkům v zemích bohatých na zdroje, přesto celostátní výsledky stále potřebují zlepšení. Vzhledem k důležitosti registru rakoviny pro pokrok ve výzkumu a léčbě dětí s leukémií byl v říjnu 2018 založen čínský národní registr rakoviny leukémie pod vedením Národního dětského lékařského centra (Šanghaj, Čína) (Chen et al. 2021). Míra incidence leukemických onemocnění u dětských pacientů ve věku 0–19 let je v Číně, nejlidnatějším státě světa, podle dostupných dat Globocan (2020) 4,4/100 tis. obyvatel.

### 3.3 Výskyt leukémií v Africe

Onkologická onemocnění v Africe mají stále relativně nízkou prioritu v oblasti veřejného zdraví z důvodu omezených zdrojů, a především z důvodu jiných naléhavých problémů veřejného zdraví, včetně přenosných nemocí (HIV/AIDS, malárie a tuberkulóza). V Africe existuje nejméně 25 dlouho provozovaných populačních onkologických registrů, i přesto studie výskytu rakoviny v Africe u dětské populace je obtížnější než u dospělých. Pouze v Jihoafrické republice je provozován národní registr rakoviny u dětí, v jiných zemích existují pouze regionální populační nebo nemocniční registry. V mnoha centrech je nedostatek adekvátních diagnostických a léčebných zařízení, což vede k poddiagnostikování a výčtu leukémií nebo rakoviny mozku.

„*Cancer of childhood in sub-Saharan Africa*“ je studie míry výskytu rakoviny u dětí, která shromažďuje výsledky 16 populačních registrů. Při interpretaci výsledků z Afriky je hlavním problémem nedostatečná diagnostika a nedostatečné hlášení. To způsobuje, že zejména ALL má nízkou incidenci. Zároveň běžný klinický obraz dětské leukémie (horečka, lymfadenopatie a anémie) lze v pediatrické praxi v tropech snadno zaměnit jinými stavy (Stefan et al. 2017). V letech 2001–2010 proběhla populační registrační studie, jejímž cílem bylo poskytnout mezinárodně srovnatelné údaje o výskytu rakoviny u dětí. Studii navrhla Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny ve spolupráci s Mezinárodní asociací rakovinových registrů. V afrických oblastech, zejména v subsaharské Africe, byl výskyt leukémie nápadně nízký (Steliarova-Foucher et al. 2017). Mezitím co v subsaharské Africe je nejčastějším nádorem Burkittův lymfom, následovaný nefroblastomem a non-Hodgkinovým lymfomem, leukémie je nečastějším zhoubným nádorem v severní Africe (Hadley et al. 2012).

Nejvyšší míru incidence všech leukemických onemocnění u dětí ve věku 0–19 let v Africe má podle dostupných dat Globocan (2020) Mauritius (4,7/100 tis.), a dále zejména státy severní Afriky – Libye (3,3/100 tis.), Tunisko (2,9/100 tis.), Egypt (2,7/100 tis.), Alžírsko (2,6/100 tis.) nebo Maroko (2,6/100 tis.). Naopak mezi země s nejnižší mírou incidence dětských leukemických onemocnění patří Sierra Leone (0,52/100 tis.), Senegal (0,54/100 tis.) nebo Kongo (0,56/100 tis.) (obrázek 11).



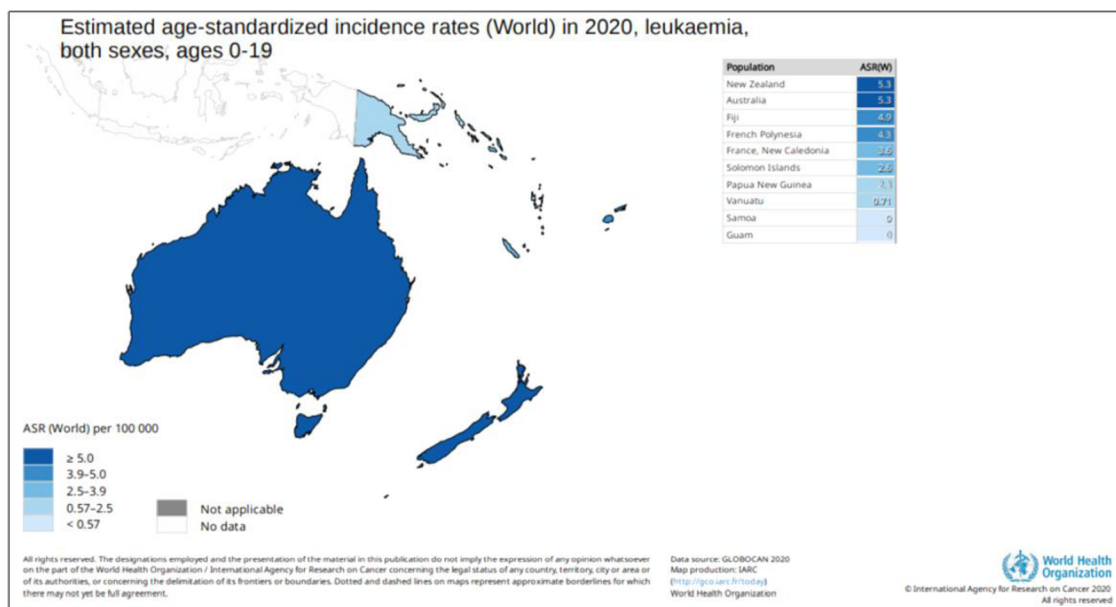
**Obrázek 11** Odhadovaná míra AS incidence leukémií v roce 2020 v Asii, obě pohlaví, věk 0-19 let (Globocan 2020)

### 3.4 Výskyt leukémií v Austrálii a Oceánii

Podle dostupných dat z Globocanu (2020) byla incidence leukemických onemocnění u obou pohlaví v roce 2020 v Austrálii a Novém Zélandu 5 191 případů, přičemž vyšší incidence byla zaznamenána u mužů (3 109 případů), než u žen (2 082 případů). V Melanésii, Mikronésii a Polynésii, což jsou tři hlavní skupiny ostrovů tvořící Oceánii, byla incidence leukemických onemocnění v roce 2020 u obou pohlaví 480 případů, a také v tomto případě byla incidence vyšší u mužů (261 případů) než u žen (219 případů). Úmrtnost na leukémii v roce 2020 u obou pohlaví byla v Austrálii a na Novém Zélandu 2 464 úmrtí, vyšší byla u mužů (1 438 úmrtí) než u žen (1 026 úmrtí) (Globocan 2020). Pouze v Austrálii bylo podle dat Australského institutu zdraví a sociální péče (dále jen AIHW – *Australian Institute of Health and Welfare*) v roce 2020 téměř 1 960 úmrtí na leukémii. Věkově standardizovaná úmrtnost byla 6,0/100 tis. obyvatel (AIHW 2020).

V roce 2022 byly zveřejněny data retrospektivní analýzy dat *South Australian Cancer Registry* za období 1980–2016, jejíž cílem bylo zkoumat populační změny v 5letém přežití u lidí v jižní Austrálii s diagnózou AL v daném období podle sociodemografických charakteristik. U pacientů s diagnostikovanou ALL v letech 1980–1984 byla míra 5letého přežití 44 %, oproti tomu u pacientů diagnostikovaných v letech 2010–2016 se míra přežití zvýšila na 69 %. U pacientů s diagnostikovanou AML byla míra 5letého přežití zvýšena z 9 % na 23 %. Specifická úmrtnost pro onemocnění rostla s věkem. Celkově se u pacientů s akutní leukémií v jižní Austrálii v letech 1980–2016 5leté přežití zlepšovalo, ale socioekonomický stav neměl na míru přežití vliv (Beckmann et al. 2022).

Nejvyšší míru incidence leukemických onemocnění u dětí ve věku 0–19 let má podle dostupných dat Globocan (2020) Austrálie (5,3/100 tis.) a Nový Zéland (5,3/100 tis.). Naopak v zemi Samoa, ve státě západní části Samojských ostrovů v Polynésii byla incidence v tomto roce nulová (obrázek 12).



**Obrázek 12** Odhadovaná míra AS incidence leukémií v roce 2020 v Austrálii a Oceánii, obě pohlaví, věk 0-19 let (Globocan 2020)

V roce 2021 byly zveřejněny výsledky studie, jejíž cílem bylo porovnat vzorce prezentace, sledování a klinické výsledky u domorodých **dětí s AL v Austrálii**, a následně posoudit dopad geografické odlehlosti a socioekonomického znevýhodnění

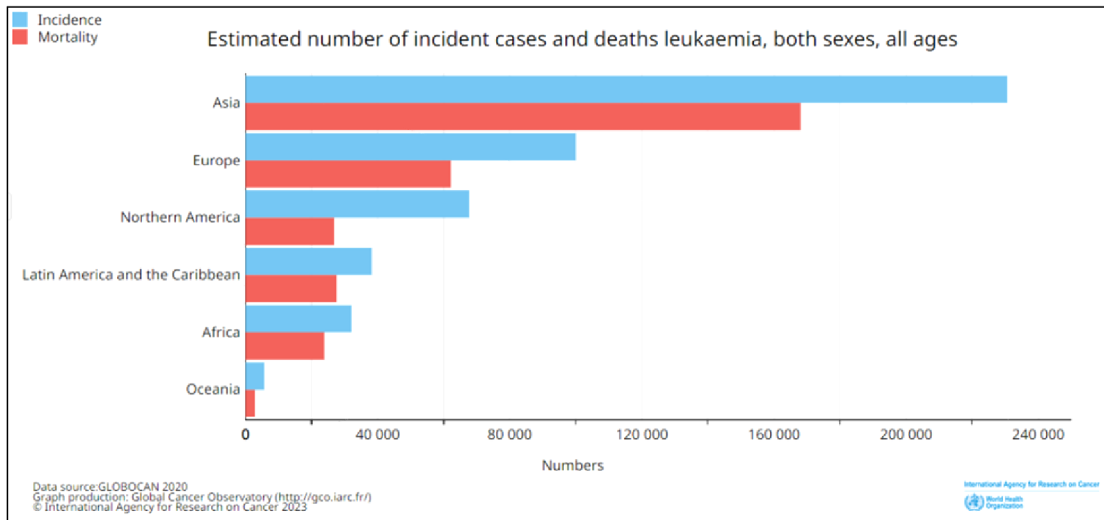
na výsledek. Retrospektivní přehled byl proveden u dětí ve věku od 1 dne do 18 let, u kterých byla diagnostikována AL v letech 2009–2018 v Jižní Austrálii, Severním teritoriu a Západní Austrálii. Shromážděná data byly od dětí léčených v ženské a dětské nemocnici *Adelaine a Perth Children's Hospital*.

U 445 dětí léčených pro AL analýza ukázala, že děti ze vzdálených nebo velmi odlehlých lokalit měly horší celkové přežití. 5tileté celkové přežití u dětí s ALL bylo 91,7 % a u dětí s AML 69,8 %. Závěrem studie bylo konstatování, že geografická vzdálenost bydliště je v Austrálii spojena s horším celkovým přežitím dětí s leukémií (Jessop et al. 2021).

### 3.5 Výskyt v Evropě

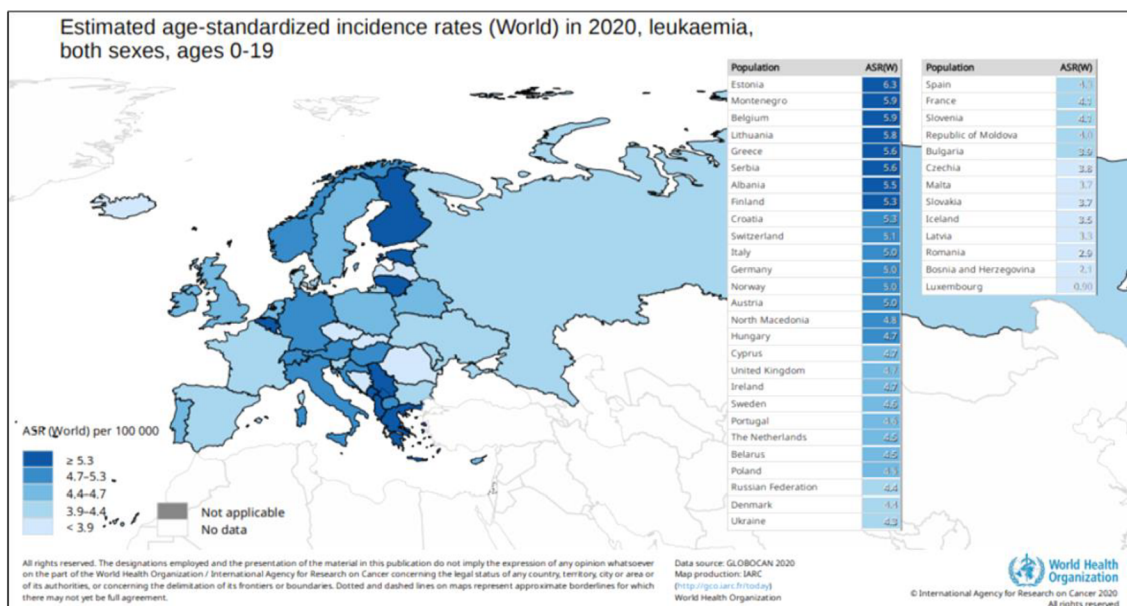
Surveillance vzácných druhů rakoviny v Evropě (RARECARE–Surveillance of Rare Cancers in Europe) je projekt, jehož cílem je zvýšit znalost o vzácných rakovinách v Evropě, popisuje epidemiologii myeloidních malignit s přihlédnutím morfologické charakterizaci těchto nádorů. V tomto projektu byla použita data o pacientech s rakovinou diagnostikovaných v letech 1995–2002, která byla archivována v 64 evropských populačních onkologických registrech. Mezi nejčastější myeloidní malignity patřila AML a myeloproliferativní novotvary (MPN). V Evropě bylo v rámci projektu Globocan v roce 2008 odhadnuto 78 416 případů leukémie, včetně lymfoidní a myeloidní leukémie, což představuje téměř 2,4 % všech onkologických onemocnění (Visser et al. 2012). Studie zveřejněná v roce 2022, která mapovala incidenci a mortalitu leukémie a jejich podtypů ve 21 světových regionech za poslední 3 desetiletí (viz příloha 1) na základě dat ze studie Global Burden of Disease 2019 uvedla, že se věkově standardizovaná míra incidence (ASIR – *age-standardized incidence rate*) mezi lety 1990–2019 snížila ve všech zemích, kromě Asie a západní Evropy. Z pohledu úmrtí na všechny typy leukémie se západní Evropa v roce 2019 umístila na druhém místě, za východní Asií (Sharma a Jani 2022). Podle odhadů Globocan se Evropa v roce 2020 na základě incidence a mortality na všechny typy leukémií zařadila na druhé místo ve srovnání se všemi kontinenty. Incidence v Evropě v roce 2020 byla 100 020, mortalita na toto onemocnění u obou pohlaví a ve všech

věkových kategoriích v Evropě byla v roce 2020 v celkovém počtu 62 262 obyvatel (graf 4).



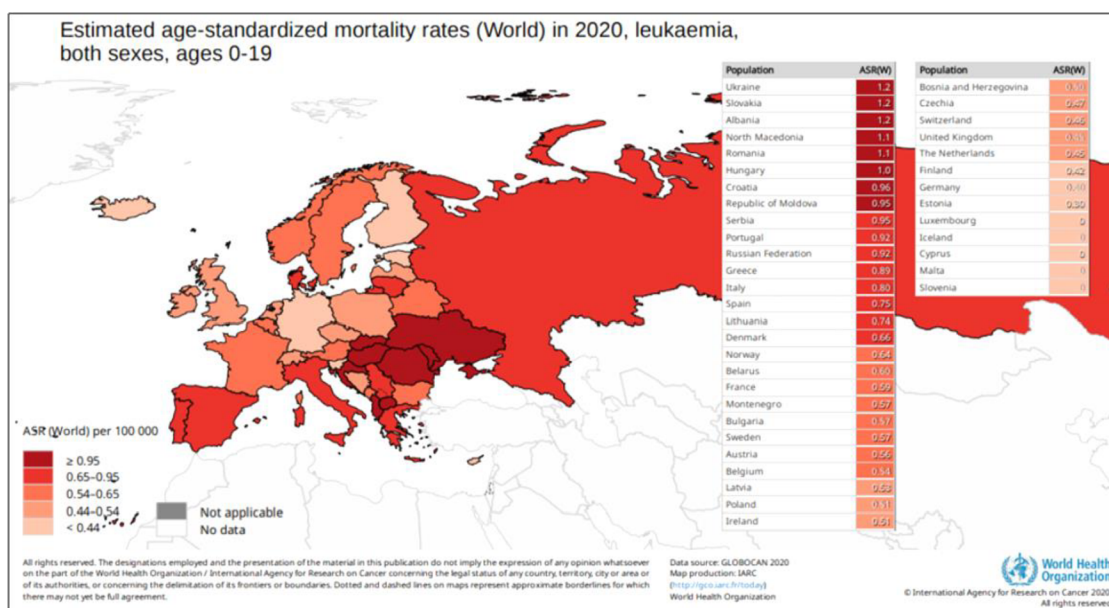
**Graf 4** Odhadovaný počet případů a úmrtí na leukémie, obě pohlaví, všechny věkové kategorie (Globocan 2020)

U **dětské populace** byla míra incidence všech typů leukémie podle dostupných dat Globocan v roce 2020 nejvyšší v Estonsku (6,3/100 tis.), dále v Černé Hoře a v Belgii (5,9/100 tis.), v Litvě (5,8/100 tis.), nebo v Řecku a v Srbsku (5,6/100 tis.). Naopak nejnižší míra incidence byla zaznamenána v Lucembursku (0,9/100 tis.), v Bosně a Hercegovině (2,1/100 tis.), nebo v Rumunsku (2,9/100 tis.) (obrázek 13).



**Obrázek 13** Odhadovaná míra AS incidence leukémií v roce 2020 v Evropě, obě pohlaví, věk 0-19 let (Globocan 2020)

Z pohledu mortality byla vyšší míra podle dostupných dat Globocan zaznamenána u dětí ve věku 0–19 let ve státech střední a východní Evropy (Ukrajina, Slovensko a Albánie 1,2/100 tis., Severní Makedonie a Rumunsko 1,1/100 tis., Maďarsko 1,0/100 tis.). Oproti tomu nejnižší míra mortality byla v Estonsku (0,3/100 tis.), v Německu (0,4/100 tis.) nebo ve Finsku (0,42/100 tis.). Nulové hodnoty jsou ve státech Slovinsko, Malta, Kypr, Island či Lucembursko (obrázek 14)



**Obrázek 14** Odhadovaná míra AS mortality leukémií v roce 2020 v Evropě, obě pohlaví, věk 0-19 let (Globocan 2020)

### 3.6 Výskyt leukémií v České republice

V České republice slouží k poskytování souhrnných údajů o onkologických onemocněních pro statistické přehledy, pro epidemiologické studie a pro zdravotnický výzkum Národní onkologický registr (NOR). Jeho účelem je registrace onkologických onemocnění a periodické sledování dalšího vývoje. Údaje NOR slouží k podpoře včasné diagnostiky a léčby přednádorových stavů a novotvarů, dále ke sledování trendu jejich výskytu, příčinných faktorů a společenských důsledků. NOR je členem IACR a je nedílnou



součástí komplexní onkologické péče v ČR. Data NOR slouží jako podklad pro tvorbu, realizaci a vyhodnocování preventivních zdravotnických programů v ČR (ÚZIS ČR 2022). Podle Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS) incidence leukémií v dlouhodobém trendu v ČR lehce narůstá. Podle posledních dat z roku 2018 bylo toto onemocnění 13. nejčastějším novotvarem v ČR. V tomto roce bylo diagnostikováno celkem 1 250 případů, tedy 11,8 nových případů na 100 tis. obyvatel. Dlouhodobě převažuje výskyt v populaci mužů než žen. Při mezinárodním srovnání výskytu leukémií je ČR v rámci Evropy na 24. místě. Krejčí et al. (2021) uvádí, že mortalita je v posledních letech stabilizovaná. V rámci onkologických diagnóz bylo v roce 2018 toto onemocnění 8. nejčastější příčinou úmrtí. V souvislosti s diagnózou leukémie zemřelo v roce 2018 v ČR celkem 949 osob, tj. 8,9 úmrtí na 100 tis. obyvatel. Při mezinárodním srovnání úmrtnosti na leukémie je ČR v rámci Evropy na 17–19 místě. Prevalence pacientů s leukémií nestále narůstá. Podle dat ÚZIS žilo koncem roku 2018 v ČR 9 519 osob s leukémií, tj. 89,6 případů na 100 tis. obyvatel (Krejčí et al. 2021; ÚZIS ČR 2022).

Pro informace o **epidemiologii dětských nádorových onemocnění v ČR** byl vyvinutý nový webový portál Český dětský onkologický informační systém (CCCIS – *Czech Childhood Cancer Information System*). Portál se rozhodly ve spolupráci vyvinout ÚZIS ČR, Ústav biostatistiky a analýz Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Klinika dětské onkologie při Fakultní nemocnici Brno a Klinika dětské hematologie a onkologie při Fakultní nemocnici v Motole. Hlavním důvodem byla odlišná reprezentativní epidemiologická data o nádorových onemocnění v ČR poskytované portálem SVOD (*System for Visualization of Oncology Data*). Problémem je klasifikační systém dětských nádorových onemocnění zohledňující rozdíly mezi dětskými a dospělými nádorovými onemocněními. Klasifikační systém dospělých nádorů je založen na lokalizaci primárního nádoru, oproti tomu systém dětských nádorů je primárně založen na morfologii. Primárním cílem CCCIS je poskytovat srozumitelné přehledy epidemiologických dat o incidenci dětských nádorů v ČR a o úmrtnosti dětí a dorostu na nádorová onemocnění. Z pohledu statistických analýz se portál CCCIS zaměřuje na tři epidemiologické ukazatele: incidenci, mortalitu a přežití (Krejčí et al. 2021).

V roce 2019 byly zveřejněny data studie zkoumající epidemiologické trendy **dětských a adolescentních nádorových onemocnění** v období 1994–2016 v ČR. Cílem studie bylo zhodnotit trendy incidence a mortality dětských a adolescentních nádorů. Data

evídována v NOR ČR byla validována pomocí klinické databáze dětských onkologických pacientů a kombinována s daty z Národního registru hospitalizovaných a s daty z úmrtních listů. Nádorové onemocnění bylo v období 1994–2016 diagnostikováno u 9 435 dětí a mladistvých do 19 let, což představuje průměrně 410 případů ročně. Rozdělení věkových skupin bylo následující: <1 rok (6,7 %), 1–4 roky (22,8 %), 5–9 let (17,2 %), 10–14 let (20,1 %) a 15–19 let (33,2 %). Incidence byla v období 1994–2016 vyšší u chlapců než u dívek v obou zájmových skupinách: 0–14 let a 15–19 let. Celkové počty případů nádorových onemocnění ročně a hrubé míry incidence skupiny 0–14 podle International Classification of Childhood Cancer (ICCC) jsou uvedeny v tabulce 4. Nejčastějším nádorovým onemocněním dětí v ČR v období 1994–2016 jsou všechny typy leukémií (Krejčí et al. 2019; Krejci et al. 2020).

**Tabulka 4** Počet případů ročně a hrubá míra incidence podle ICCC v období 1994–2016

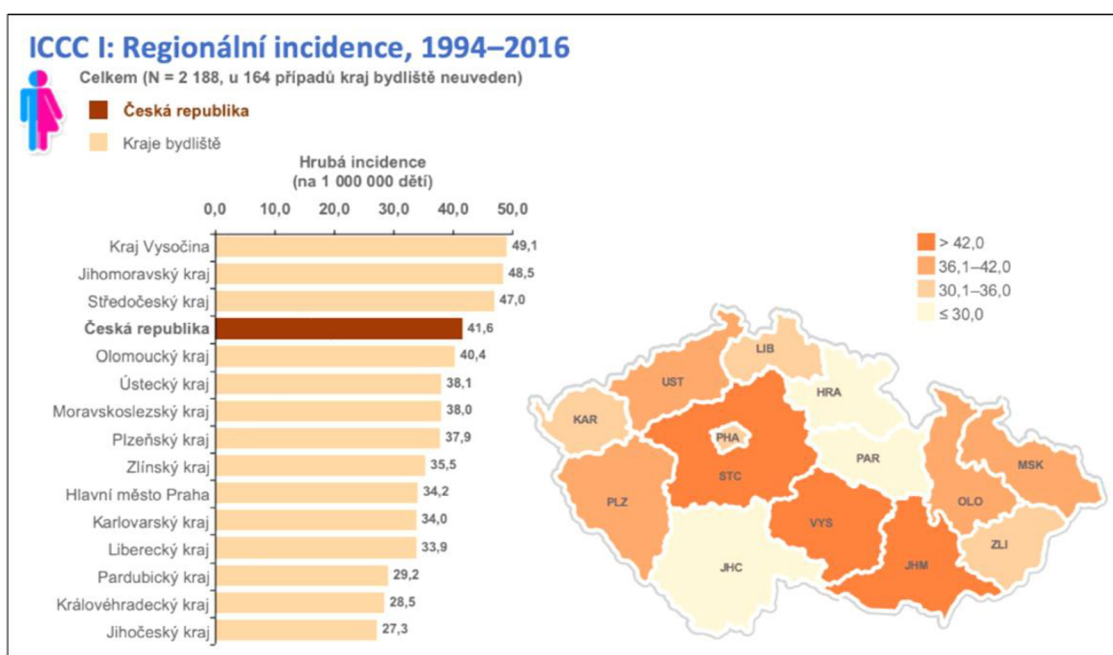
věk 0–14 let	%	Počty případů ročně			Míra incidence (na 1 milion dětí)			
	celkem	chlapci	dívky	celkem	chlapci	dívky	celkem	poměr*
Leukémie	29,2	44	35	80	53,8	43,9	49,0	1,2 : 1
Lymfomy	12,3	23	10	34	27,9	13,1	20,7	2,1 : 1
Novotvary CNS	21,8	33	27	60	39,2	33,8	36,6	1,2 : 1
Neuroblastomy	7,9	11	10	22	13,6	13,0	13,3	1,0 : 1
Retinoblastomy	2,4	3	3	7	4,2	3,9	4,0	1,1 : 1
Ledvinové nádory	4,8	6	7	13	7,1	9,2	8,1	0,8 : 1
Jaterní nádory	1,5	3	1	4	3,2	1,6	2,4	2,0 : 1
Kostní nádory zhoubné	4,6	7	6	13	8,3	7,0	7,7	1,2 : 1
Sarkomy měkkých tkání	6,5	10	8	18	12,0	9,7	10,9	1,2 : 1
Nádory ze zárod.buněk	2,9	3	4	8	4,1	5,6	4,8	0,7 : 1
Maligní melanomy	5,9	6	10	16	7,6	12,2	9,8	0,6
Jiné zhoubné novotvary	0,2	0	0	<1	0,2	0,6	0,4	0,3 : 1
<b>TOTAL</b>	<b>100 %</b>	<b>152</b>	<b>122</b>	<b>274</b>	<b>181,1</b>	<b>153,6</b>	<b>167,7</b>	<b>1,2 : 1</b>

\* poměr vyjadřuje OR chlapců:dívek

(převzato a upraveno od Krejčí et al. 2019)

Výskyt onkologických onemocnění u dětí ve věku 0–14 let v ČR v letech 1994–2016 měl stabilní trend. Úmrtnost se na rozdíl od incidence výrazně snížila, a to nejen v ČR, ale i ve většině evropských zemí. U všech leukemických onemocnění vykazoval trend úmrtnosti v ČR výrazný pokles počtu zemřelých. K relevantnímu nárůstu přežití a poklesu úmrtnosti v ČR došlo pravděpodobně díky zdokonalování diagnostických a

léčebných metod (Krejci et al. 2020). Podle dostupných dat portálu CCCIS byla incidence všech typů leukémií u dětí 0–19 let (diagnostická skupina ICCC I dle portálu) v letech 1994–2016 v jednotlivých regionech ČR rozdílná. Ročně bylo diagnostikováno průměrně 95 onemocnění (42/1 mil. případů). Nejvyšší incidence byla zaznamenána v kraji Vysočina, v Jihomoravském a ve Středočeském kraji. Oproti tomu nejnižší incidence byla v Jihočeském, v Královéhradeckém a v Pardubickém kraji, což graficky i číselně zobrazuje obrázek 15.

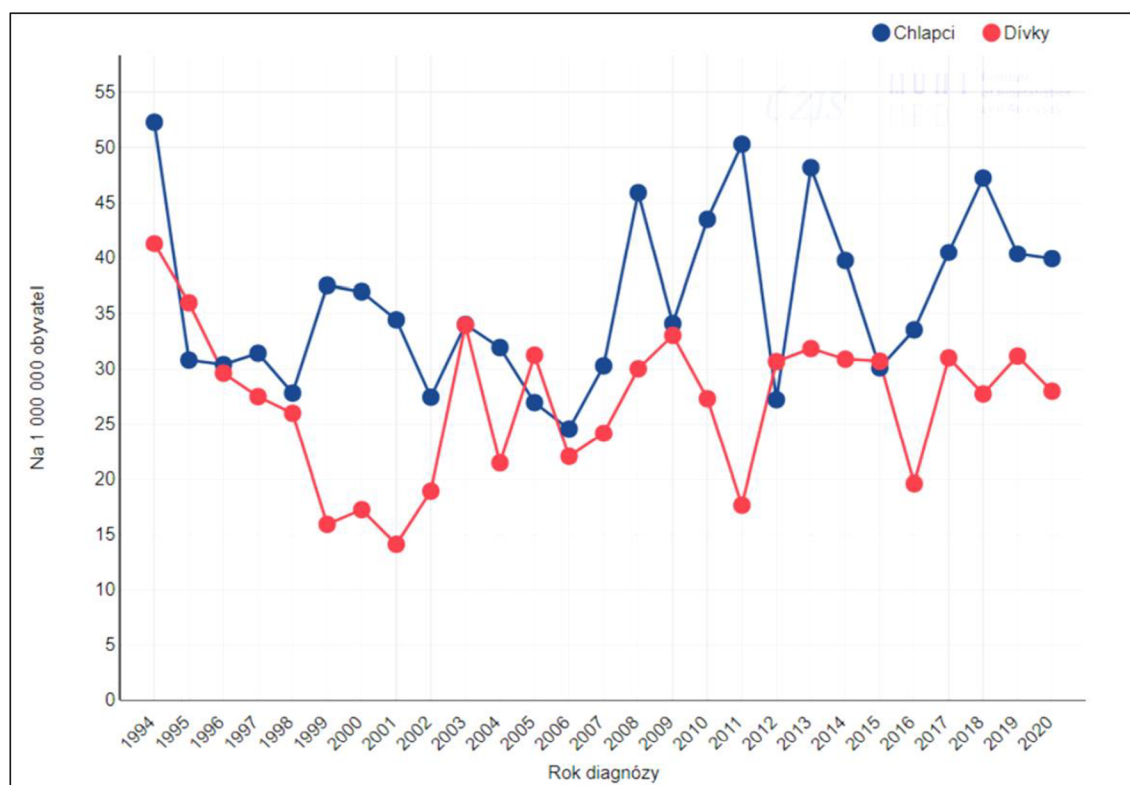


**Obrázek 15** Průměrná incidence leukémií u dětí (0–19 let) v regionech ČR v letech 1994–2016 (CCCIS 2023)

Průměrná regionální incidence zobrazuje leukémie všech typů. Nicméně v jednotlivých letech sledovaného období je dlouhodobá stabilní převaha lymfoidní leukémie. Lymfoidní leukémie tvoří téměř tři čtvrtiny všech onemocnění této diagnostické skupiny. Trend incidence za sledované období vykazuje v průměru statisticky nevýznamný mírný pokles o 1,8 % ročně. Druhý nejvyšší podíl na incidenci diagnostické skupiny má podskupina AML (15 %). Trend incidence AML za sledované období vykazuje statisticky nevýznamný mírný pokles průměrně o 1,5 % ročně. Obecně se výskyt výrazně nemění, mírný nárůst na podílu incidence jsou u MDS a jiných MPD (CCCIS 2023).

Podle dat CCCIS od roku 1994 aktuálně až do roku 2020 je z pohledu incidence lymfoidní leukémie v ČR u dětí ve věku 0–19 let téměř vždy vyšší u chlapců než u dívek. V roce 2020 byla incidence lymfoidní leukémie u chlapců ve věku 0–19 let 39,9/1 mil. obyvatel.

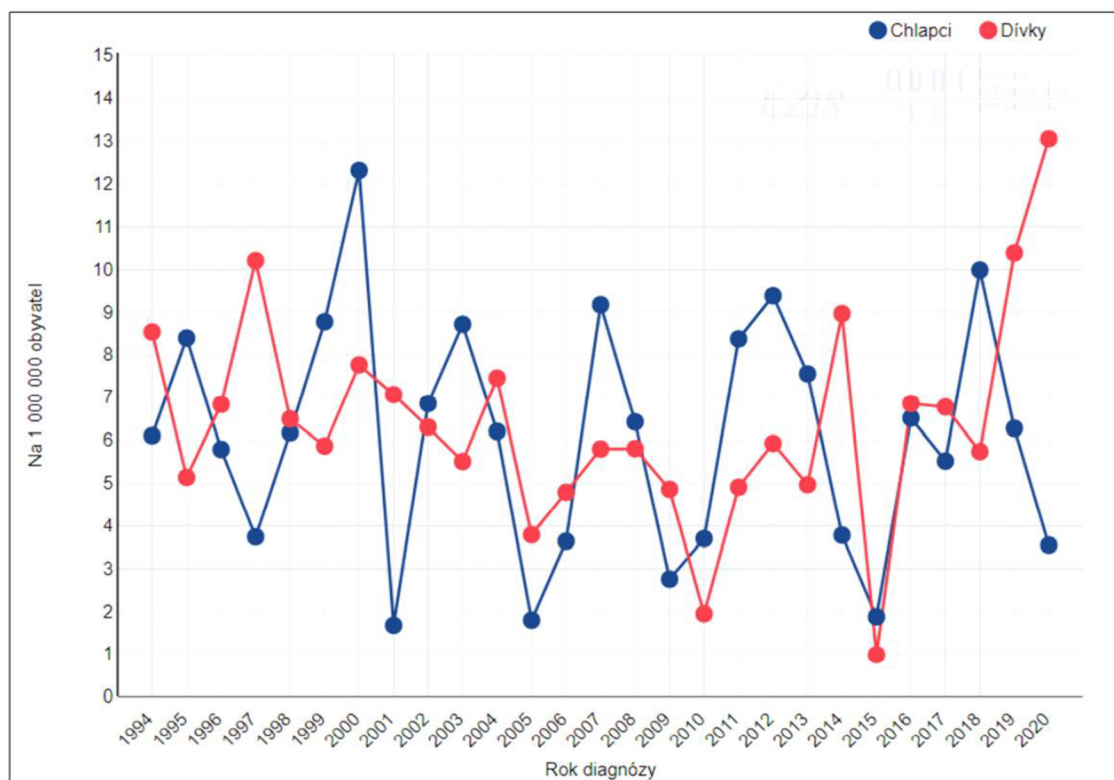
Incidence lymfoidní leukémie u dívek stejného věku ve stejné roce byla 28,0/1 mil. obyvatel. Incidenci lymfoidní leukémie u dětí ve věku 0–19 let u obou pohlaví za období 1994–2020 znázorňuje graf 5.



**Graf 5** Incidence lymfoidní leukémie v ČR u dětí ve věku 0–19 let v letech 1994–2020 (CCCIS 2023)

Oproti tomu incidence AML u chlapců 0–19 let v letech 1994–2020 je v mnohých případech i několikanásobně nižší, než incidence u dívek. Nejvyšší míra incidence u chlapců byla zaznamenána v roce 2000. Na základě dat byl v roce 2020 u chlapců zaznamenán prudký pokles a incidence byla 3,6/1 mil. obyvatel. Oproti tomu byl v roce 2020 zaznamenán velmi prudký nárůst incidence u dívek, a s hodnotou 13,1/1 mil. obyvatel se jedná o nejvyšší incidenci vůbec u obou pohlaví v letech 1994–2020.

Incidenci dětské AML u dětí ve věku 0–19 let u obou pohlaví za celé období znázorňuje graf 6.



**Graf 6** Incidence AML v ČR u dětí ve věku 0–19 let v letech 1994–2020 (CCCIS 2023)

Z pohledu věkově specifické incidence je u dětských pacientů s lymfoidní leukémií v ČR nejvyšší ve věku kolem 3 let. Oproti tomu AML postihuje děti všech věkových kategorií přibližně stejně, přesto lze mírný vrchol pozorovat u dětí ve věku okolo 1 roku a mladších. Mortalita na leukémii a příbuzné onemocnění u dětí obecně má i přes drobné výkyvy klesá. Trend mortality leukémií vykazuje statisticky významný dlouhodobý pokles průměrně o 5,7 % ročně. Narozdíl od mortality má 5leté přežití na onemocnění diagnostické skupiny ICCC I zvyšující se trend. Nejvyšší 5leté přežití v období 2011–2016 bylo pozorováno u chronických MPD (100 %), nejnižší je naopak u AML (82,1 %) (CCCIS 2023).

## 4 RIZIKOVÉ FAKTORY

Rakovina je druhou nejčastější příčinou úmrtí ve světě a v biologii a zátěži mnoha typů rakoviny hraje důležitou roli vystavení rizikovým faktorům. Globální studie zátěže nemocí, zranění a rizikových faktorů (*Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study*) je dosud jedinou studií, která kvantifikuje zátěž rakovinou a poskytuje příležitost zhodnotit globální zátěž rakovinou. Zátěž rakovinou lze přičíst ovlivnitelným faktorům pro všechny země ve světě, všem věkovým kategoriím pro obě pohlaví. Potencionálně ovlivnitelné rizikové faktory jsou klíčové pro vývoj účinných strategií prevence a zmírnění nádorové zátěže. Přesto, že některým případům rakoviny není možné předejít, vlády mohou pracovat na úrovni populace a podpořit prostředí, které minimalizuje vystavení známým rizikovým faktorům rakoviny. V roce 2015 vydala OSN Cíle udržitelného rozvoje (*Sustainable Development Goals*) s cílem 3.4 se zaměřením o snížení celosvětové předčasné úmrtnosti na nepřenosné nemoci, včetně rakoviny, o třetinu do roku 2030 (Tran et al. 2022).

**Leukémie** a jejich výskyt má tendenci být vyšší zejména ve vysoce rozvinutých oblastech světa, ale většina leukémií je sporadická a etiologie zůstává nejasná. I přes to výzkumy ukazují, že tyto malignity se často vyvíjejí v souvislosti s genetickými abnormalitami, imunosupresí a vystavení se rizikovým faktorům. Prokazatelnými rizikovými faktory leukemických onemocnění jsou věk, ionizující záření nebo DS. Kromě nich byla také popsána celá řada dalších vlivů a expozičních faktorů, které jsou uplatňovány při rozvoji akutní leukémie a riziko vzniku těchto hematologických malignit několikanásobně zvyšují. Mohou to být fyzikální nebo chemické faktory, genetické a familiární predispozice, faktory životního stylu nebo další onemocnění (Baeker Bispo et al. 2020; Zatloukalová et al. 2021).

**Příčiny dětských leukémií** zůstávají víceméně nejasné. Výzkum environmentálních, infekčních a dietetických příčin dětské leukémie byl omezený. Finanční prostředky výzkumu činili pouze malý zlomek, protože mnohem vyšší bylo financování studií souvisejících s léčbou, než financování studií zkoumajících etiologii. I přes omezené financování se hromadí důkazy, které prokazují spojitost mezi environmentální, infekční a dietní expozicí a rizikem rozvoje dětské leukémie. V epidemiologických studiích

z celého světa byly identifikovány rizikové faktory dětské leukémie. Přesto, že dětská leukémie je nejčastější formou dětské rakoviny, pro účely epidemiologických studií jde o vzácné onemocnění. Proto je většina epidemiologických vyšetřování příčin dětské leukémie nucena používat případové kontrolní studie. Studie případů a kontrol dětské leukémie jsou v mnohých případech navrženy tak, aby retrospektivně vyhodnotily vystavení dětí rizikovým faktorům. Dítěti je tedy nejprve diagnostikována leukémie, a následně je zařazeno do studie případové kontroly a teprve poté mohou začít výzkumníci hodnotit látky, kterým dítě bylo vystaveno. Design tohoto výzkumu ukládá epidemiologovi omezení, protože etiologicky relevantní biologické a enviromentální vzorky nemusí být nutně k dispozici pro odběr v době, kdy je dítě studováno. Jedním z nejčastěji zkoumaných chemických rizikových faktorů dětské leukémie je expozice pesticidům. S rizikem ALL i AML je spojeno i několik genetických syndromů a imunitních poruch. Dětská leukémie může být spojena s určitými terapeutickými expozicemi, jako je chemoterapie s alkylačními činidly, či diagnostické expozice, jako je ionizující záření z vyšetření pomocí počítačové tomografie (CT – *computer tomography*). Několik nedávných studií naznačují zvýšení rizika AML u dětí při expozici benzenu v životním prostředí, např. v blízkosti automobilové dopravy a továren (Baeker Bispo et al. 2020; Whitehead et al. 2016).

Úroveň důkazů o souvislosti mezi různými známými nebo možnými rizikovými faktory a rizikem dětské leukémie zobrazuje tabulka v příloze 3. Podrobněji budou významné rizikové faktory popsány v dalších podkapitolách.

#### **4.1 Rizikové faktory akutní myeloidní leukémie**

Výskyt AML je celosvětově nejčastější ve vysoce rozvinutých zemích. Nejčastěji je diagnostikována u starších pacientů, ale míra výskytu u mladých lidí se každoročně zvyšuje. Významnými rizikovými faktory hodnocenými v literatuře jsou radiační terapie, chemoterapie, kouření a další enviromentální expozice. Počet diagnóz AML u pacientů, kteří podstoupili chemoterapii pro první primární rakovinu, je až 4,7krát vyšší, než se v běžné populaci očekává. V dospělosti je dalším důležitým rizikovým faktorem kouření, což ukazují i vícenásobné metaanalýzy. Rizikový faktor benzen

byl IARC uznán jako příčina AML. S rizikem vzniku AML je spojeno i několik genetických abnormalit (Baeker Bispo et al. 2020; Shi et al. 2022).

#### 4.1.1 Fyzikální faktory

Mezi nejčastější expozice identifikované jako rizikové faktory leukémie patří záření. Expozici středním nebo vysokým dávkám ionizujícího záření zejména v dětství spojují podstatné důkazy s rizikem vzniku AML. Účinek záření byl popsán již v 90. letech minulého století. Má akutní i dlouhodobé účinky na hematopoézu, a obecně se po ozáření leukémie objevují dříve než jiné malignity. V roce 2018 byla publikována studie, která zkoumala leukémie a myeloidní malignity mezi prospektivně analyzovanými kohortami osob ve věku do 21 let vystavených nízkým dávkám (<100 mSv – *miliSievert*) ionizujícího záření. Ukázalo se, že vystavení záření v dětství přináší nejvyšší úměrné zvýšené riziko následné leukémie, a proto nejlepší příležitost ke studiu rizik rakoviny v nízkých dávkách poskytují jedinci s expozicí v dětství. Riziko vzniku AML 2,5násobně u dětí a dospívajících zvyšuje kumulativní dávka ionizujícího záření nižší než <100 mSv (relativní riziko = RR 2,56; 95 % interval spolehlivosti IS 1,09–5,06). V souhrnné analýze této studie byly uvedeny rizika významně zvýšená již při průměrné kumulativní dávce ionizujícího záření <50 mSV (u AML = RR 3,41; 95 % IS 0,81–7,95; u ALL = RR 11,52; 95 % IS 1,99–45,45) (Little et al. 2018; Baeker Bispo et al. 2020; Zatloukalová et al. 2021).

Celotělové ozáření v rámci přípravy na transplantaci nebo radioterapii rakoviny prsu, non-Hodgkinova lymfomu, rakoviny varlat, děložního čípku aj. mohou být rizikovými faktory vzniku postterapeutická nebo také sekundární AML (t-AML). Vznik t-AML je pozorován u pacientů, kteří celotělové ozáření postupují. Nejčastěji se vyskytují u pacientů ve věku 61 let, nicméně postihnout mohou nemocné v jakémkoliv věku, včetně dětí. Riziko vzniku t-AML převažuje u žen, protože nejčastější primární malignitou je karcinom prsu, následovaný non-Hodgkinovým lymfomem. Vznik AML po předchozí protinádorové léčbě patří mezi nejzávažnější nežádoucí účinky dané léčby (Szotkowski et al. 2017; Heuser 2016).



#### 4.1.2 Chemické faktory

Již několik desetiletí jsou rozsáhle zkoumány pesticidy s ohledem na jejich potencionální souvislost s dětskou leukémií. Zkoumány jsou jak postnatální expozice dítěte, tak i pracovní nebo domácí expozice rodičů před narozením dítěte. Pesticidy zahrnují velkou heterogenní skupinu chemikálií, jejichž aktivní složky mohou mít různé mutagenní, karcinogenní nebo imunotoxické vlastnosti. Jako pravděpodobné nebo možné lidské karcinogeny bylo klasifikováno více než 20 pesticidů programem Monografie Mezinárodní agentury pro výzkum rakoviny o hodnocení karcinogenních rizik pro člověka. Je biologicky pravděpodobné, že expozice pesticidům by mohla být spojena s rizikem dětské leukémie. Expozice otce před početím může vést k poškození zárodečných buněk, a byla prokázána expozice matky během těhotenství, což může vést k expozici plodu. Při expozici matky během těhotenství se zvyšuje riziko dětské AML (odds ratio OR 1,55; 95 % IS 1,21–1,99). Pro jakoukoliv domácí expozici pesticidům po narození je riziko dětské AML 1krát vyšší (OR 1,08; 95 % IS 0,76–1,53). Nedávnou metaanalýzou bylo zjištěno, že použití insekticidů ve vnitřních prostorách souvisí s 50 % nárustem dětské leukémie. Ačkoliv metaanalýzy poukazují na souvislost mezi pesticidy a rizikem dětské leukémie, studie jsou různorodé a konkrétní složky, které způsobují leukémii, nebyly dosud identifikovány (Schüz a Erdmann 2016; Bailey et al. 2015).

Podle IARC je znečištění okolního ovzduší klasifikováno jako karcinogenní pro člověka. Kromě toho byly výfukové plyny dieselových motorů klasifikovány jako karcinogenní a výfukové plyny motorových vozidel klasifikovány jako potencionálně karcinogenní. Primární znečišťující látkou ve výfukových plynech motorů byl jako známý karcinogen u dospělých s AML klasifikován benzen. Agentura pro ochranu životního prostředí (*Environmental Protection Agency*) stanovila minimální úroveň rizika pro benzen 0,009 ppm (*parts per milion*) ( $28,71 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) pro akutní expozici trvající méně než 15 dnů, a 0,003 ppm ( $9,57 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) pro chronickou expozici trvající déle než 365 dnů. Mezi důležité zdroje expozice benzenu patří pracovní expozice, benzinové pumpy, autoopravny, doprava či kouření cigaret. Expozice benzenu v pracovním prostředí byla vyšší než u běžné populace, přičemž účinky na zdraví byly pozorovány nad  $79,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Přesvědčivé důkazy, že benzen způsobuje AML u dospělých vystavených relativně vysokým koncentracím při práci, vedou k hypotéze, že benzen je také příčinou dětské leukémie. Přesto není biologický mechanismus

benzenu jako příčiny leukémie, nejběžnějšího dětského onkologického onemocnění, dobře znám. Primárně je benzen metabolizován plicemi a játry, ale sekundární metabolismus probíhá v kostní dřeni, kde jsou tvořeny krvinky. Mimo to jsou chromozomální změny vyvolané benzenem podobné změnám, které byly pozorovány u buněk AML (Janitz et al. 2017; Raaschou-Nielsen et al. 2018).

V italské populaci byla provedena studie pro zjištění rizika leukémie u dětí vystavených benzenu a částic PM10 z automobilové dopravy. Populační studie případů a kontrol byla provedena v komunitě severní Itálie zahrnující 83 dětí s akutní leukémií, která byla pacientům diagnostikována v letech 1998–2009, a 332 odpovídajících kontrol. Výsledky studie naznačily, že expozice benzenu z automobilové dopravy na nižších úrovních, než je současný limit Evropské unie  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  mohla být spojena se zvýšeným rizikem dětské AML u dětí mladších 5 let (RR 2,72; 95 % IS 1,23–6,01) (Vinceti et al. 2012).

Na základě dostatečných epidemiologických důkazů, že formaldehyd způsobuje u lidí rakovinu nosohltanu, klasifikovala IARC formaldehyd jako známý lidský karcinogen. IARC také dospěla k závěru, že existují silné, ale nedostatečné důkazy pro příčinnou souvislost mezi leukémií a pracovní expozicí formaldehydu. Několik studií pozorovalo zvýšené riziko leukémie u pracovníků vystavených formaldehydu, přičemž zvýšené riziko bylo ukázáno zejména u AML (Zhang et al. 2010).

#### **4.1.3 Genetické a familiární predispozice**

Zvýšenému riziku leukémie, zejména myeloidní, jsou vystaveny děti s Downovým syndromem (ML-DS). Této malignitě často předchází přechodná abnormální myelopoéza (*transient abnormal myelopoiesis*), dříve označována jako přechodná leukémie. Přechodná klonální proliferace myeloidních blastů je spojená s mutací genu *GATA1*, základním regulátorem řady hematopoetických linií včetně červených krvinek a megakaryocytů. Vyskytuje se přibližně u 10 % kojenců s DS a ve většině případů odezní (Boucher et al. 2021). DS je nejčastějším genetickým onemocněním, které se vyskytuje u 1,4/1 tis. živě narozených dětí. Nejčastější příčinou je přítomnost extra kopie chromozomu 21, která vede k trizomii. (Asim et al. 2015). Posouzení rizika leukémie u dětí s DS a bez něj bylo předmětem retrospektivní kohortové studie, která zahrnovala

3,9 milionů dětí narozených v letech 1996–2016 v sedmi amerických zdravotnických zařízeních nebo v kanadském Ontariu. Děti s DS mají podstatně zvýšené riziko vzniku četných zdravotních stavů, včetně vyššího rizika leukémie, které je až 20krát vyšší než u dětí běžné populace. U dětí s DS bylo riziko výskytu AML vyšší u dětí mladších 5 let (hazard ratio HR 399; 95 % IS 281–566). Oproti tomu riziko ALL bylo vyšší u všech dětí s DS bez ohledu na věk, než u ostatních dětí (<5 let: HR 28; 95 % IS 20–40; ≥5 let: HR 21; 95 % IS 12–38). Incidence leukémie podle podtypu a věku u dětí s DS a bez něj z retrospektivní kohortové studie je graficky znázorněna v příloze 2. Pro dětskou leukémii zůstává DS silným rizikovým faktorem (Marlow et al. 2021).

#### 4.1.4 Faktory životního stylu

##### Stravování

**Stravování matky** před těhotenstvím nebo během těhotenství může mít souvislost s rizikem vzniku dětské leukémie. Příjem alkoholu před nebo během těhotenství u matky ovlivňuje riziko leukémie z důvodu změny imunitních funkcí nebo teratogenními účinky na buněčnou diferenciaci. Systematickým přehledem a metaanalýzou 21 studií případů–kontrol bylo zjištěno, že příjem alkoholu během těhotenství souvisel s AML (OR 1,56; 95 % IS 1,13–2,15 z 9 studií zahrnujících 731 případů), ale ne s ALL. Oproti stravy matky jen velmi málo studií zkoumalo vztah mezi **stravou otce** před početím a dětskou leukémií. Z pohledu stravy dítěte je kromě kojení málo známo o vlivu rané stravy dítěte. O úloze stravy v dětské leukemogenezi neexistuje dostatek poznatků (Whitehead et al. 2016; Diamantaras et al. 2013).

#### 4.1.5 Ostatní faktory

##### Věk rodičů

Souvislost mezi věkem rodičů a zvýšeným rizikem různých typů dětských nádorových onemocnění, AL a dětské AML zkoumalo několik studií. V roce 2019 byly publikované výsledky kombinované analýzy dat ze 17 studií – 7 studií případů a kontrol založených na registru (RCC = *registry-based case-control*) a 10 studií případů a kontrol založených na dotazníku (QCC = *questionnaire-based case-control*). Do analýzy bylo zahrnuto

celkem 3128 incidentních případů dětské AML a 8377 kontrol. Studie ukázaly vyšší riziko AML u kojenců v souvislosti věku vyššího 40 let u matek (OR 6,87; 95 % IS 2,12–22,25). Zvýšené riziko AML u kojenců s pokročilým věkem matky bylo zjištěno pouze pomocí údajů získaných z RCC. U starších dětí nebyly pozorovány žádné asociace mezi věkem rodičů a AML. Zároveň nebyly ani pozorovány souvislosti mezi jinou věkovou skupinou matky či otce a rizikem AML u dětí starších 1 roku (Panagopoulou et al. 2019).

## **4.2 Rizikové faktory akutní lymfoblastické leukémie**

Globální vzorce výskytu ALL jsou jedinečné a jsou nejvyšší v zemích Jižní a Střední Ameriky, konkrétně v Ekvádoru, v Kostarice a v Kolumbii. V USA je ALL jedinou leukémií, která je jak u dětských, tak u dospělých případů vyšší u Hispánců než u jakékoliv jiné rasové či etnické skupiny. Typicky vzniká z nedědičných genetických abnormalit. U dospělých ALL je Filadelfský chromozom nejčastější chromozomální translokací a na rozdíl od dětí se vyznačuje vysoce agresivním klinickým průběhem. Mnoho rizikových faktorů dětské a dospělé ALL je podobných, včetně chemoterapie u primárních rakovin, ionizujícího záření (např. expozice související s terapií nebo atomové bomby) a chemických látek, jako je benzen. Pro tyto expozice však konkrétní mechanismy rizika zůstávají nejasné (Baeker Bispo et al. 2020).

Na širokou škálu potencionálních rizikových faktorů dětské ALL se zaměřuje rostoucí množství výzkumů, včetně genetických a enviromentálních. Enviromentální rizikové faktory zahrnují expozici enviromentálním znečišťujícím látkám (např. znečištění ovzduší), faktory životního stylu (např. kouření tabáku nebo konzumace alkoholu rodiči), mikroorganismy a viry a přírodní i člověkem způsobené expozice (např. radiace). Mezi zeměmi s nízkými, středními a vysokými příjmy se expozice enviromentálním faktorům může lišit, a k vyřešení těchto problému se zásadní globální výzkumné úsilí (Schmidt et al. 2021). Jednotlivé skupiny rizikových faktorů budou podrobněji popsány v dalších oddílech. Potencionální i prokázané rizikové faktory pro dětskou ALL graficky znázorňuje příloha 4.

#### 4.2.1 Fyzikální faktory

Vysoké dávky ionizujícího záření zvyšují riziko dětské leukémie, avšak velikost jakéhokoliv účinku nízkých dávek zůstává nejistá. Zvýšená rizika spojená s ozářením na pozadí a po rentgenových vyšetřeních *in utero* a postnatálně naznačují některé studie. Zobrazování CT se používá téměř čtyři desetiletí a výrazně vzrůstá jeho frekvence. V roce 2018 byla zveřejněna Finská případová kontrolní studie, která zkoumala velikost rizika dětské leukémie po pediatrických CT vyšetření pomocí celostátního uspořádání studie případů a kontrol. Studie uvádí téměř 3násobně vyšší riziko vzniku ALL po 1 a více CT vyšetření v dětství (OR 2,82; 95 % IS 1,05–7,56) a s každým navýšením dávky o 1 mGy bylo navýšení OR o 0,13 (95 % IS 0,02–0,26) (Nikkilä et al. 2018; Zatloukalová et al. 2021).

Existuje více než 40 epidemiologických studií, které zkoumalo vztah mezi extrémně nízkofrekvenčním magnetickým polem (dále jen ELF-MF – *extremely low frequency magnetic fields*) a rizikem dětské leukémie. Výsledky studie ukazují možné vyšší riziko rozvoje dětské leukémie, konkrétně ALL s expozicemi MF nad 0,3 nebo 0,4  $\mu\text{T}$  (*mikrotesla*). Na základě těchto zjištění klasifikovala IARC v roce 2020 ELF-MF jako potenciálně karcinogenní pro člověka (skupina 2B). I přesto není známo, jak může ELF-MF způsobit leukémii, protože dodnes nebyl nalezen žádný věrohodný biologický mechanismus a experimentální *in vitro* a *in vivo* studie výsledky epidemiologických studií nepotvrzují (Schmidt et al. 2021).

#### 4.2.2 Chemické faktory

Epidemiologické studie dětské leukémie využívající enviromentální nebo biologické vzorky jsou relativně vzácné. Výzkumníci z California Childhood Leukemia Study v jedné takové studii hodnotili vztah mezi dětskou ALL a koncentracemi herbicidů v usazeném prachu. Analýza herbicidů zahrnovala 269 všech případů ve věku 0–7 let a 333 zdravých kontrol, které odpovídali datu narození, pohlaví a rase nebo etnické příslušnosti. Ve studii se dále uvádí: „*Koncentrace zemědělských nebo profesionálních herbicidů (alachlor, metolachlor, bromoxynil, bromoxynil oktanoát, pebulát, butylát, prometryn, simazin, ethalfluralin a pendimethalin) a domácích herbicidů (cyanazin,*

*trifluralin, 2-methyl-4-chlorkopropoxyoctová kyselina 2, mex. Kyselina 4-dichlorfenoxyoctová, chlorthal a dicamba*) byly použity v logistické regresi upravující věk, pohlaví, rasu/etnicitu, příjem domácnosti, rok a sezónu odběru vzorků prachu, typ sousedství a typ bydliště“. S hladinami prachu chorthalu je spojeno riziko dětské ALL. Žádné jiné herbicidy nebyly jako rizikové faktory dětské ALL identifikovány (Whitehead et al. 2016).

Vzhledem k tomu, že ALL i AML se vyskytují nejčastěji u dětí mladších pěti let a patří mezi nejběžnější dětské malignity, jejich etiologii naznačuje role pro rodičovskou expozici před narozením nebo po expozici dítěte v raném dětství. Četné studie případů a kontrol se zaměřují na pesticidy, protože zprávy o pesticidech jako možných rizikových faktorech se poprvé objevily před více než 30 lety. Z původních studií, které se účastnili Mezinárodního konsorcia dětské leukémie (CLIC – *Children's Leukemia International Consortium*), mezinárodní spolupráce studií případů a kontrol dětské leukémie, o shromážděna data, aby byla prozkoumána domácí expozice pesticidům ve vztahu k ALL i AML. Cílem analýz bylo zjistit, zda domácí expozice pesticidům v době před početím, během těhotenství nebo po narození dítěte zvyšuje riziko vzniku dětské ALL nebo AML. Do analýzy bylo zahrnuto 12 studií CLIC, z nichž 6 již dříve publikovalo zjištěné týkající se domácí expozice pesticidům. Většina studií zahrnovala děti do 14 let, pouze jedna studie v Itálii zahrnovala pouze děti do 10 let. Určitá míra expozice pesticidům byla k dispozici pro 12 studií se 7 956 případy ALL a 14 494 kontrolami ALL. Souhrnné analýzy zjistily soulad existujících důkazů v literatuře. Bylo potvrzeno, že se zvýšeným rizikem vzniku dětský ALL byla spojena jakákoliv expozice pesticidům během několika měsíců před početím (OR 1,39; 95 % IS 1,25–1,55; 2 785 případů a 3 635 kontrol), během těhotenství (OR 1,43; 95 % IS 1,32–1,54; 5 055 případů a 7 370 kontrol), a po porodu (OR 1,36; 95 % IS 1,23–1,51; 4 152 případů a 5 179 kontrol) (Bailey et al. 2015).

California Childhood Leukemia Study hodnotila vztah mezi dětskými ALL a perzistentními organickými polutanty. Série analýz provedených jako součást kalifornské studie dětské leukémie vyhodnotila vztah mezi dětskými ALL a chemickými koncentracemi, které byly usazené v prachu zúčastněných domácností. Byly hodnoceny polycyklické aromatické uhlovodíky (PAH) v usazené prachu ve vztahu k dětským ALL. PAH jsou vedlejšími produkty nedokonalého spalování, jsou obsaženy ve vysokých koncentracích v cigaretovém kouři a výfukových plynech a mohou být

kauzálním činitelem odpovědným za souvislost kouřením rodičů a dětské ALL nebo za souvislost mezi hustotou dopravy a dětskou ALL. Pro tuto populační případovou kontrolní studii byly odebrány vzorky prachu. Výsledkem studie bylo konstatování možné ho zvýšení rizika ALL při expozici PAH, pochopení důvodů však vyžaduje další zkoumání. Dále byl vyhodnocen vztah mezi dětskou ALL a hladinami šesti polychlorovanými bifenyly (PCB), průmyslovými chemikáliemi, které jsou pravděpodobnými lidskými karcinogeny a narušiteli imunitního systému, v usazeném prachu. V domácnostech s detekovanými PCB v prachu bylo riziko ALL 2x zvýšené (OR 1,97; 95 % IS 1,22–3,17) (Whitehead et al. 2016).

### 4.2.3 Faktory životního stylu

#### Stravování

Faktor stravování je spojováno s několika druhy rakoviny u dospělých a dětí. S výskytem primárních i sekundárních onkogenních příhod, které vedou k leukémií potomků, souvisí výživa matky během těhotenství. Vliv stravy matky na dětskou leukémii byl méně prozkoumán, oproti tomu bylo zjištěno, že riziko leukémie u dětí snižuje kojení, protože prostřednictvím něj dochází k příjmu základních živin, které nejsou pro novorozence snadno dostupné, a zároveň primární aktivace imunitního systému má výsledné příznivé účinky. Konzumace kávy matkami během těhotenství je spojena se zvýšeným rizikem ALL, ale také i AML. Studie časné kontroly mezi 280 případy a 288 hospitalizovanými kontrolami zjistili u dětí matek, které pily více než 4 šálky kávy denně, zvýšené riziko ALL (OR 2,4; 95 % IS 1,3–4,7 pro 4–8 skleniček a OR 3,1; 95 % IS 1,0–9,5 pro >8 skleniček). Stejně tak nápoje na bázi coly byly spojeny se zvýšeným rizikem ALL u dětí, oproti tomu snížené riziko bylo zjištěno u konzumace čaje u matky během těhotenství (Whitehead et al. 2016).

Souvislost mezi **dětskou leukémií a výživou** v raném věku zkoumala studie případů – kontrol u dětí ve věku 5-14 let v Řecku. Přestože s mnoha typy rakoviny je spojována i strava, souvislost mezi skupinami potravin, makroživinami a dětskou leukémií je zatím nejednoznačná. V posledních letech byly nutriční epidemiologií studovány stravovací vzorce. Jedním z nejvíce prozkoumaných dietních vzorců je středomořská strava, u které byla prokázána konzistentní ochranná asociace proti ischemické chorobě srdeční,

duševním poruchám a některým typům rakoviny, a to díky svým protizánětlivým a antioxidačním účinkům. Středomořská strava zahrnuje vysoký příjem zeleniny, ovoce, zeleniny, luštěnin a ořechů, ryb a mononenasycených tuků, relativně nízký příjem masa a mléčných výrobků a mírnou konzumaci alkoholu. Případová studie odhalila nepřímou souvislost mezi konzumací mléka a mléčných výrobků s pravděpodobností výskytu dětské leukémie. Souvislost mezi spotřebou mléčných výrobků a rizikem ALL však mlže být základem hraničního trendu poukazujícího na sníženou pravděpodobnost dětské leukémie spolu se zvyšujícím se příjmem bílkovin (Diamantaras et al. 2013).

Epidemiologické studie, které hodnotily vztah mezi rizikem dětské ALL a příjmem folátu matkou prostřednictvím doplňků stravy přinesly smíšené výsledky. Organizace CLIC prováděla dosud největší analýzu a shromáždila původní data z rozhovorů z 12 studií (představujících 6 963 ALL, 585 AML a 11 635 zdravých kontrol), aby zjistila, zda suplementace kyselinou listovou chrání před vznikem dětské leukémie. Kyselina listová užívána před početím nebo během těhotenství byla spojena se sníženým rizikem dětské ALL (OR 0,80; 95 % IS 0,71–0,89) a AML (OR 0,68; 95 % IS: 0,48–0,96). Snížené riziko bylo však pozorováno pouze u žen s nízkou a střední úrovní vzdělání (Whitehead et al. 2016).

## **Kouření**

Během posledních dvou desetiletí bylo provedeno mnoho studií zaměřujících se na souvislost mezi kouřením rodičů a dětskou leukémií. Tabákový kouře je prokázaným karcinogenem, je v něm obsaženo nejméně 250 toxických nebo karcinogenních chemikálií, včetně organických chemikálií jako je benzen, formaldehyd, PAH a radioaktivní sloučeniny. V roce 2011 byla zveřejněna metaanalýza a systematický přehled zkoumající souvislost mezi kořením otce a dětskou ALL. Bylo identifikováno 18 publikovaných epidemiologických studií, které uváděly údaje o kouření z otcovy strany a riziku dětské ALL. Na základě získaných dat byla provedena metaanalýza a analyzoval se vztah mezi dávkou a odezvou na riziko ALL pro kouření během prekoncepčního období, během těhotenství, a po porodu. Důkazy potvrzují pozitivní souvislost mezi ALL v dětství a kouřením ze strany otce (OR 1,25; 95 % IS 1,08–1,46) během prekoncepce, (OR 1,24; 95 % IS 1,07–1,43) během těhotenství, a (OR 1,24; 95 % IS 0,96–1,60) po narození. Vzhledem k vysoké prevalenci kouření u mužů má spojení s ALL velký význam pro veřejné zdraví (Liu et al. 2011). Souvislost mezi kouřením



rodičů a rizikem vzniku dětské ALL byla také zkoumána v australské populační studii případů a kontrol. Tato studie v souladu s většinou předchozích studií neuvodla souvislost mezi kouřením matek před nebo během těhotenství a rizikem dětské ALL, oproti tomu riziko vzniku dětské ALL mělo souvislost s kouřením otce a výsledky studie naznačují, že silnější kouření otce v době početí ( $\geq 20$  cigaret denně) je rizikovým faktorem dětské ALL (Milne et al. 2012).

#### **4.2.4 Ostatní faktory**

##### **Stimulace imunitního systému**

Přímou příčinou rakovin vyvolaných virem je infekce. V tomto případě hovoříme o rakovině děložního čípku vyvolané lidským papilomavirem nebo rakovina kůže vyvolaná virem Mekrelových buněk. Vzhledem k tomu, že dětská ALL je také onemocnění imunitního systému, některé studie zkoumaly, zda může infekce přímo stimulovat leukémii. Viry integrující se přímo do genomu nebyly u dětské ALL hlášeny. Jasně účinky imunitních faktorů na leukemogenezi prokázaly epidemiologické studie Trvale pozorované snížené riziko dětské ALL bylo spojeno s větším počtem kontaktů v dětství v jeslích (OR 0,77; 95 % IS 0,71–0,84; N=7399 případů), či další markery imunitního stimulu ve formě kojení alespoň 6 měsíců (OR 0,94; 95 % IS 0,88–1,00), starší sourozenec nebo anamnéza čtyř nebo více běžných infekcí v průběhu prvního roku života. Souvislost mezi dětskou ALL a několika způsoby včasné stimulace imunitního systému byly zkoumány pomocí údajů z 11. studie případů a kontrol účastníci se Mezinárodního konsorcia dětské leukémie (období zápisu: 1980–2010). Včasnou stimulací imunitního systému je návštěva centra denní péče, pořadí narození, běžné infekce v kojeneckém věku hlášené matkami a kojení. Vzorek zahrnoval 7 399 všech případů a 11 181 kontrol ve věku 2–14 let, a pomocí dotazníků zadaných rodičům byla data sbírána. Zjištění rozsáhlé analýzy potvrdilo hypotézu, že návštěva denních stacionářů v kojeneckém věku a dlouhodobé kojení jsou spojeny se sníženým rizikem vzniku dětské ALL. Oproti tomu neexistovala jasná souvislost mezi dětskou ALL a běžnými infekcemi v kojeneckém věku a mezi dětskou ALL a pořadím narození (Rudant et al. 2015; Whitehead et al. 2016).

## **Infekce**

Jako potenciální rizikové faktory dětské leukémie byly dlouho studovány infekce matek během těhotenství. Nejčastěji studovanými infekčními proměnnými pro ALL byly virové infekce (např. infekce močových cest), bakteriální či plísňové infekce. Pozitivní asociaci ALL s infekcí uváděla většina studií. Při hledání specifických typů infekce bylo vyšší riziko vzniku ALL spojeno s chřipkovými infekcemi, přesto napříč studiemi je vysoká heterogenita a pro relevantnost výsledků je nedostatečný počet studií (Schmidt et al. 2021).

## **Věk rodičů**

Vzhledem k tomu, že pokročilý věk rodičů je spojován s nepříznivými zdravotními účinky u potomků, včetně ALL, metaanalýza publikovaná v roce 2018 se zaměřila na věk rodičů jako rizikový faktor dětské ALL. K datům přispělo 11 publikovaných studií případů a kontrol (7 919 případů a 12 942 kontrol získaných prostřednictvím rozhovorů) a 5 vnořených studií případů a kontrol (8 801 případů a 29 690 kontrol identifikovaných prostřednictvím propojení záznamů populačních zdravotních registrů). Pozitivní souvislost s pokročilým věkem matky byla pozorována pouze ve výsledcích vnořených studií případů a kontrol (OR 1,05; 95 % IS 1,01–1,08). Největší pozitivní souvislost mezi věkem rodičů a rizikem ALL byla u dětí ve věku 1–5 let (Petridou et al. 2018).

## **4.3 Možnosti prevence**

Existuje rostoucí množství literatury na národní i mezinárodní úrovni, která uvádí roli několika enviromentálních rizik v etiologii dětské leukémie. Nárůst incidence je silným indikátorem toho, že původ leukemických onemocnění u dětí je ovlivněn nejen genetikou. Zároveň expozice rozpouštědlům, pesticidům, dopravě či tabákovému kouři prokázaly pozitivní souvislost s rizikem rozvoje leukémií u dětí. I přesto, že léčba dětské leukémie prošla za posledních 50 let dramatickými změnami, existují důvody, proč bychom se neměli se zlepšením lékařské péče spokojit. Vedlejší účinky léčby, sekundární rakoviny, emocionální a finanční náklady pro děti a rodiny jsou důvody, proč se kromě léčby zaměřit také na primární prevenci tohoto onemocnění. Neexistují žádné

preventivní programy pro dětskou leukémií, zaměřené na primární prevenci rakoviny u dětí, které bychom dokázali identifikovat. Avšak mnoho rizikových faktorů vyplývá z rozsáhlé expozice rodičů před těhotenstvím, během těhotenství nebo také po narození dětí, a společné úsilí veřejného zdraví o snížení expozic má tedy potenciál celkovou míru významně snížit (Metayer et al. 2016).

Odhaduje se, že vědomosti o rizikových faktorech zvyšujících riziko vzniku AL objasňují pouze 15–20 % případů onemocnění a lze tedy předpokládat, že budou prováděny další výzkumy. Je nezbytné provádět výzkumy a studie, jejichž cílem bude identifikovat nové potenciaální rizikové faktory a vysvětlit biologickou plauzibilitu mezi rizikovými faktory a vzniklými onemocněními. Na základě objasnění etiologie a patogeneze leukemických onemocnění je nezbytné přinášet další potenciaální možnosti prevence jejich rozvoje.

Aktuálně může být výhodné působit alespoň na ty faktory, které lze ovlivnit a které jsou na základě získaných dat a studií vyhodnoceny jako prokazatelné či potenciaální rizikové faktory zvyšující riziko vzniku AL. Ke snížení rizika vzniku AL u dětí mohou přispět sami rodiče např. neoddalování těhotenství do vyššího věku či správným životním stylem se správnými stravovacími návyky. Právě faktory životního stylu mají největší možnosti ovlivnění. Pro prevenci je důležitý zdravý životní styl. Kromě eliminace užívání návykových látek (kouření, alkohol) lze preventivně ovlivnit riziko vzniku AL i stravovacími návyky. V době těhotenství by výživa žen měla být bohatá na proteiny, vlákninu, ovoce a zeleninu, s dostatečným příjmem vitamínu A, kyseliny listové či vitamínu B12. Dalším doporučením je vyhýbat se škodlivým fyzikálním nebo chemickým expozicím. V případě pracovních expozic, kdy není zcela možné se těmito expozicím vyhýbat, je důležité využívat ochranné pracovní pomůcky a opatření ke snížení vlivu těchto expozic (Zatloukalová et al. 2021).

## DISKUZE

Leukémie jsou heterogenní skupina maligních onemocnění krvinek, která celosvětově představují 15. nejčastěji diagnostikované hematologické onemocnění a z pohledu mortality jsou 11. nejčastější příčinou úmrtí (Baeker Bispo et al. 2020). Cílem předložené diplomové práce bylo poskytnout ucelený přehled o epidemiologii akutních (myeloidní a lymfoblastických) leukémií u dětí, a na základě review epidemiologických dat získaných s odborných publikací, databází a studií uvést rizikové faktory a možnosti prevence těchto onemocnění.

**Z pohledu incidence** se jedná o onemocnění vzácná a etiologie jejich vzniku je málo známa. I přesto jsou prokázány rizikové faktory, které zvyšují riziko vzniku těchto onemocnění. Jejich výskyt má celosvětově rozdílný trend (Zatloukalová et al. 2021). U dětí jsou leukémie celosvětově nejčastějším nádorovým onemocněním a zároveň nejčastější onkologickou příčinou úmrtí. Téměř všechny typy leukémií u dětí jsou akutní typy.

**Celosvětově nejčastěji diagnostikována je ALL**, která tvoří až 75 % všech případů dětských onkologických onemocnění u dětí do 15 let věku. Jejich výskyt má tendenci být vyšší zejména ve vysoce rozvinutých oblastech. V roce 2018 byla maximální míra incidence (7,8/100 tis.) zaznamenána u dětí ve věku 2–4 let v USA. Zároveň je ALL oproti jiným typům leukemických onemocnění vyšší u Hispánců, než u jiných rasových a etnických skupin. Podle dostupných dat z epidemiologických studií patří výskyt ALL v Mexiko City k nejvyšším na světě (Baeker Bispo et al. 2020; Flores-Lujano et al. 2022). V ČR je výskyt ALL u dětí shodný s celosvětovým výskytem a tvoří až 75 % všech případů dětských onkologických onemocnění. Trend incidence za sledované období 1994–2020 vykazuje v průměru statisticky nevýznamný mírný pokles o 1,8 % ročně. ALL je podle dat CCCIS za celé sledované období téměř vždy vyšší u chlapců než u dívek (CCCIS 2023).

**Druhou nejčastější onkologickou malignitou u dětí je AML**. Oproti dospělým tvoří AML u dětských akutní leukemií pouze 20 %. U dospělých patří mezi nejčastěji diagnostikovaný typ a tvoří až 80 %. Celosvětově je výskyt vyšší ve vysoce rozvinutých zemích. Průměrně je incidence dětské AML 7 případů na 1 mil. obyvatel. Z pohledu

incidence AML u dětí ve věku 0–19 let za období 1994–2020 je v ČR v mnohých případech zaznamenán i několikanásobně nižší výskyt u chlapců než u dívek, což je oproti výskytu ALL opačný trend (Baeker Bispo et al. 2020; CCCIS 2023).

**Z pohledu mortality** je AML hlavní příčinou dětské leukemické úmrtnosti. V celosvětovém měřítku byla u všech dětských leukemických onemocnění podle dostupných dat z roku 2020 zaznamenána vyšší mortalita ve státech střední a jižní Ameriky (Honduras 3,6/100 tis., Ekvádor 3,1/100 tis., Peru 3,0/100 tis.). Z pohledu mortality v Evropě jsou to státy střední a východní Evropy (Ukrajina, Slovensko a Albánie 1,2/100 tis., Severní Makedonie a Rumunsko 1,1/100 tis., Maďarsko 1,0/100 tis.) (Globocan 2020). Míra přežití dětí s leukémií, zejména ALL, se díky klasifikace rizik a lékařského pokroku v léčbě dramaticky zlepšila a v rozvinutých zemích dosahuje až 90 %. Oproti tomu v rozvojových zemích je mortalita dětí na leukemická onemocnění stále vysoká. Významným problémem jsou nadále časná úmrtí dětí a dospívajících s AML. V ČR vykazuje trend mortality leukémií u dětí a mladistvých ve věku 0–19 let statisticky významný dlouhodobý pokles průměrně o 5,7 % ročně (CCCIS 2023; Baeker Bispo et al. 2020).

V biologii a zátěži nádorových onemocnění hraje důležitou roli **vystavení rizikových faktorů**. Příčiny AL u dětí jsou nejasné, i přesto s rizikem ALL i AML je spojeno několik genetických syndromů a imunitních poruch (např. DS, Li-Fraumeniho syndrom, Fanconiho anémie aj.). Některé expozice jsou spojeny se specifickými leukemiemi, avšak nejvýznamnější rizikové faktory mají dopad na několik podtypů. Jsou známy prokazatelné rizikové faktory (DS, ionizující záření, či expozice benzenu). Jako příčina AML byla rizikový faktor benzen IARC uznán. Rostoucí množství výzkumů (genetických i enviromentálních) se zaměřuje na širokou škálu potencionálních rizikových faktorů dětské ALL. Byla popsána celá řada vlivů a expozic, které mohou zvyšovat riziko vzniku. Potencionálně ovlivnitelné rizikové faktory jsou klíčové pro vývoj účinných strategií prevence a zmírnění nádorové zátěže. Z tohoto důvodu lze očekávat další zkoumání a provádění studií zabývajících se rizikovými faktory, které potencionálně zvyšují riziko vzniku leukemických onemocnění. (Zatloukalová et al. 2021; Baeker Bispo et al. 2020).

## ZÁVĚR

Diplomová práce se zabývá epidemiologií akutních leukémií u dětí. V teoretické části se práce soustředí na fyziologickou krvinevstavbu a její patologii. Důsledkem maligní transformace pluripotentních hematopoetických kmenových buněk během složitého procesu krvinevstavby je akutní leukémie. Akutní leukémie jsou maligní hematologická onemocnění, která jsou z pohledu incidence vzácná, mohou být však vysoce agresivní. Z hlediska histogeneze je diplomová práce zaměřená na akutní myeloidní a lymfoblastickou leukémii. Teoretická část práce poskytuje obecnou charakteristiku těchto podtypů s následným zaměřením na dětskou populaci., neboť téměř všechny leukémie u dětí jsou akutní typy a patří mezi nejčastější malignity dětského věku. Nejčastějším hematologickým onemocněním u dětí je ALL, která celosvětově tvoří až 75 % případů.

Praktická část diplomové práce se soustředí na epidemiologii a etiologii akutních leukémií a poskytuje ucelený přehled o celosvětovém výskytu těchto onemocnění s cílem přiblížit výskyt u dětí, doplněný o retrospekci přibližně 10 let. Třetí kapitola poskytuje zejména přehled výskytu v Evropě a v ČR ve srovnání s ostatními kontinenty světa. Na základě dostupných dat z databází, odborných publikací a studií jsou uvedeny trendy výskytu i úmrtnosti AL u dětí. Etiologie AL není v mnoha případech známá, existuje však mnoho studií o rizikových faktorech, které mají se vznikem a výskytem těchto onemocnění příčinou souvislost. Na základě review epidemiologických dat a rizikových faktorů jsou závěrem praktické části diplomové práce navrženy oblasti pro prevenci. Cíl vytyčený na začátku diplomové práce byl naplněn.

I přesto, že je značný pokrok v diagnostice a léčbě AL, je důležité věnovat pozornost potenciálním rizikovým faktorům. Vzhledem k tomu, že studie popisující rizikové faktory jsou velmi často retrospektivní studie případů a kontrol, jsou tyto studie zatíženy chybami, sledují malý počet osob, a u mnoha faktorů jsou důkazy nedostatečné. Z toho důvodů je nezbytné provádět další výzkumy, na základě kterých bude možné lépe cílit preventivní oblasti a zajistit tak klesající trend výskytu těchto onemocnění.

## ANOTACE

<b>Jméno a přímení:</b>	Bc. David Vrba
<b>Pracoviště:</b>	Univerzita Palackého v Olomouci Lékařská fakulta Ústav veřejného zdravotnictví
<b>Vedoucí práce:</b>	Mgr. Simona Zatloukalová, Ph.D.
<b>Rok obhajoby:</b>	2023

<b>Název diplomové práce:</b>	<b>Epidemiologie akutních leukémií u dětí</b>
<b>Název diplomové práce v anglickém jazyce:</b>	Epidemiology of acute leukemias in children
<b>Anotace diplomové práce:</b>	Diplomová práce se zabývá epidemiologií akutních leukémií u dětí. Leukémie jsou zhoubná nádorová onemocnění postihující krvetvorný systém. U dětí jsou téměř všechny typy leukémií akutní a patří mezi nejčastější malignity. V teoretické části práce je popsána fyziologická krvetvorba, patologie krvetvorby a charakteristika akutních leukémií. Praktická část práce zabývá epidemiologií a etiologií akutních leukémií a poskytuje ucelený přehled o celosvětovém výskytu těchto onemocnění s cílem přiblížit výskyt u dětí. Na základě review epidemiologických dat a rizikových faktorů jsou navrženy oblasti pro prevenci.
<b>Annotation of diploma thesis:</b>	This diploma thesis deals with the epidemiology of acute leukemias in children. Leukemias are malignant tumor diseases affecting the hematopoietic system. In children, almost all types of leukemias are acute and are among the most common malignancies. In the theoretical part of the work are described physiological hematopoiesis, pathology of hematopoiesis and characteristic of acute leukemias. The practical part of the thesis deals with the epidemiology and etiology of acute leukemias and provides a comprehensive overview of the worldwide incidence of diseases with the aim of bringing the incidence in children. Based on a review of epidemiological data and risk factor are proposed areas for prevention.
<b>Klíčová slova:</b>	epidemiologie akutních leukémií, děti, rizikové faktory, prevence
<b>Přílohy vázané v práci:</b>	4
<b>Rozsah práce:</b>	85 stran
<b>Jazyk práce:</b>	český

## POUŽITÉ ZDROJE A LITERATURA

ADAM, Zdeněk, Marta Krejčí a Jiří Vorlíček, 2011. *Obecná onkologie*. *Obecná onkologie* [online] [vid. 2022-12-19]. Dostupné z: <https://www.bookport.cz/e-kniha/obecna-onkologie-788682/#>

AIHW, 2020. Leukaemia in Australia statistics | Cancer Australia. *Australian Institute of Health and Welfare (AIHW)* [online] [vid. 2023-03-04]. Dostupné z: <https://www.canceraustralia.gov.au/cancer-types/leukaemia/statistics>

AKHTAR, Saeed, Jarrah AL-ABKAL a Ahmad AL-SHAMMARI, 2020. Childhood leukaemia incidence and trends in a Middle Eastern country during 1980–2014: a population-based study. *Cancer Causes and Control* [online]. **31**(3), 231–240 [vid. 2023-02-19]. ISSN 15737225. Dostupné z: [doi:10.1007/S10552-020-01267-3/FIGURES/3](https://doi.org/10.1007/S10552-020-01267-3/FIGURES/3)

AL-HASHIMI, Muzahem M.Y., 2021. Incidence of Childhood Leukemia in Iraq, 2000-2019. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention : APJCP* [online]. **22**(11), 3663 [vid. 2023-02-19]. ISSN 2476762X. Dostupné z: [doi:10.31557/APJCP.2021.22.11.3663](https://doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.11.3663)

AMERICAN CANCER SOCIETY, 2022. *Acute Myeloid Leukemia (AML) Subtypes and Prognostic Factors* [online] [vid. 2023-01-06]. Dostupné z: <https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/detection-diagnosis-staging/how-classified.html>

ASIM, Ambreen, Ashok KUMAR, Srinivasan MUTHUSWAMY, Shalu JAIN a Sarita AGARWAL, 2015. “Down syndrome: an insight of the disease”. *Journal of Biomedical Science* [online]. **22**(1) [vid. 2023-03-27]. ISSN 14230127. Dostupné z: [doi:10.1186/S12929-015-0138-Y](https://doi.org/10.1186/S12929-015-0138-Y)

BAEKER BISPO, Jordan A., Paulo S. PINHEIRO a Erin K. KOBETZ, 2020. Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* [online]. **10**(6) [vid. 2022-10-11]. ISSN 21571422. Dostupné z: [doi:10.1101/CSHPERSPECT.A034819](https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A034819)



BAILEY, Helen D., Claire INFANTE-RIVARD a ET AL., 2015. Home pesticide exposures and risk of childhood leukemia: Findings from the Childhood Leukemia International Consortium. *International journal of cancer. Journal internationale du cancer* [online]. **137**(11), 2644 [vid. 2023-03-10]. ISSN 10970215. Dostupné z: doi:10.1002/IJC.29631

BÁRTOVÁ, Jarmila, 2022. Přehled patologie. *Praha:Nakladatelství Karolinum*. [online] [vid. 2023-03-24]. Dostupné z: <https://www.bookport.cz/e-kniha/prehled-patologie-1242357/>

BECKMANN, Kerri, Brendon J. KEARNEY, David YEUNG, Devendra HIWASE, Ming LI a David M. RODER, 2022. Changes in five-year survival for people with acute leukaemia in South Australia, 1980–2016. *Medical Journal of Australia* [online]. **216**(6), 296–302 [vid. 2023-02-28]. ISSN 1326-5377. Dostupné z: doi:10.5694/MJA2.51423

BOLOURI, Hamid, Jason E. FARRAR, Timothy TRICHE a ET AL., 2017. The molecular landscape of pediatric acute myeloid leukemia reveals recurrent structural alterations and age-specific mutational interactions. *Nature Medicine* 2017 **24**:1 [online]. **24**(1), 103–112 [vid. 2023-01-23]. ISSN 1546-170X. Dostupné z: doi:10.1038/nm.4439

BOUCHER, Austin C., Kenneth J. CALDWELL, John D. CRISPINO a Jamie E. FLERLAGE, 2021. Clinical and Biological Aspects of Myeloid Leukemia in Down Syndrome. *Leukemia* [online]. **35**(12), 3352 [vid. 2023-02-26]. ISSN 14765551. Dostupné z: doi:10.1038/S41375-021-01414-Y

BRETHON, Benoît, Hélène CAVÉ, Mony FAHD a André BARUCHEL, 2016. [Infant acute leukemia]. *Bulletin du cancer* [online]. **103**(3), 299–311 [vid. 2023-02-17]. ISSN 1769-6917. Dostupné z: doi:10.1016/J.BULCAN.2015.11.009

CCCIS, 2023. Czech Childhood Cancer Information System. *Zdroj dat: Národní onkologický registr* [online] [vid. 2023-03-16]. Dostupné z: <https://ccc-is.uzis.cz/>

DAVOREN, J. Ben, Sunny Wang, 2013. *Blood Disorders | Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine, 7e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical* [online] [vid. 2022-12-20]. Dostupné

z: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=961&sectionid=53555>  
687

DE KOUCHKOVSKY, I. a M. ABDUL-HAY, 2016. 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update'. *Blood Cancer Journal* 2016 6:7 [online]. **6(7)**, e441–e441 [vid. 2023-01-06]. ISSN 2044-5385. Dostupné z: doi:10.1038/bcj.2016.50

DIAMANTARAS, Andreas Antonios, Nick DESSYPRIS, Theodoros N. SERGENTANIS a ET AL., 2013. Nutrition in early life and risk of childhood leukemia: a case-control study in Greece. *Cancer causes & control: CCC* [online]. **24(1)**, 117–124 [vid. 2022-10-29]. ISSN 1573-7225. Dostupné z: doi:10.1007/S10552-012-0097-5

DORIN, Ryan P. a Chester J. KOH, 2011. Fetal Tissues. *Principles of Regenerative Medicine* [online]. 819–832 [vid. 2023-01-06]. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-381422-7.10045-8

DOUBEK, Michael, a Jiří. MAYER, 2013. Postupy diagnostiky a léčby leukemií a jejich infekčních komplikací u dospělých pacientů : doporučení České leukemické skupiny - pro život (CELL). B.m.: Česká leukemická skupina - pro život. ISBN 9788026047445.

DYLEVSKÝ, Ivan, 2009. Funkční anatomie. *Funkční anatomie, 1.vydání* [online] [vid. 2023-01-02]. Dostupné z: <https://www.bookport.cz/e-kniha/funkcni-anatomie-1098925/>

ELGARTEN, Caitlin W. a Richard APLENC, 2020. Pediatric acute myeloid leukemia: Updates on biology, risk stratification, and therapy. *Current Opinion in Pediatrics* [online]. **32(1)**, 57–66 [vid. 2023-01-23]. ISSN 1531698X. Dostupné z: doi:10.1097/MOP.0000000000000855

FLORES-LUJANO, Janet, David Aldebarán DUARTE-RODRÍGUEZ, Elva JIMÉNEZ-HERNÁNDEZ a ET AL., 2022. Persistently high incidence rates of childhood acute leukemias from 2010 to 2017 in Mexico City: A population study from the MIGICCL. *Frontiers in Public Health* [online]. **10** [vid. 2023-02-18]. ISSN 22962565. Dostupné z: doi:10.3389/FPUBH.2022.918921/FULL

GLOBOCAN, 2020. *Cancer Today* [online] [vid. 2023-02-19]. Dostupné z: <https://gco.iarc.fr/today/home>

HADLEY, Larry G.P., Bankole S. ROUMA a Yasser SAAD-ELDIN, 2012. Challenge of pediatric oncology in Africa. *Seminars in Pediatric Surgery* [online]. **21(2)**, 136–141

- [vid. 2023-02-20]. ISSN 1055-8586. Dostupné z: doi:10.1053/J.SEMPEDSURG.2012.01.006
- HEUSER, Michael, 2016. Therapy-related myeloid neoplasms: does knowing the origin help to guide treatment? *Hematology: the American Society of Hematology Education Program* [online]. **2016**(1), 24 [vid. 2023-02-26]. ISSN 15204383. Dostupné z: doi:10.1182/ASHEDUCATION-2016.1.24
- CHAPMAN, Joseph a Yaoping ZHANG, 2022. Histology, Hematopoiesis. *StatPearls* [online]. [vid. 2023-01-06]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534246/>
- CHEN, Si-Liang, Hui ZHANG, Robert Peter GALE, Jing-Yan TANG, Ching-Hon PUI, Sai-Juan CHEN a Yang LIANG, 2021. Toward the Cure of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children in China. *JCO Global Oncology* [online]. **7**(7), 1176–1186 [vid. 2023-02-20]. ISSN 26878941. Dostupné z: doi:10.1200/GO.21.00049
- INABA, Hiroto, Mel GREAVES a Charles G. MULLIGHAN, 2013. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* [online]. **381**(9881), 1943–1955 [vid. 2023-01-18]. ISSN 1474547X. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(12)62187-4
- JANITZ, Amanda E., Janis E. CAMPBELL, Sheryl MAGZAMEN, Anne PATE, Julie A. STONER a Jennifer D. PECK, 2017. Benzene and Childhood Acute Leukemia in Oklahoma. *Environmental research* [online]. **158**, 167 [vid. 2022-10-18]. ISSN 10960953. Dostupné z: doi:10.1016/J.ENVRES.2017.06.015
- JESSOP, Sophie, Sandra RUHAYEL, Rosemary SUTTON a ET AL., 2021. Are outcomes for childhood leukaemia in Australia influenced by geographical remoteness and Indigenous race? *Pediatric Blood & Cancer* [online]. **68**(4), e28945 [vid. 2023-02-28]. ISSN 1545-5017. Dostupné z: doi:10.1002/PBC.28945
- KHOURY, Joseph D., Eric SOLARY, Oussama ABLA, Yasmine AKKARI a ET AL., 2022. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022 36:7 [online]. **36**(7), 1703–1719 [vid. 2022-12-14]. ISSN 1476-5551. Dostupné z: doi:10.1038/s41375-022-01613-1
- KHWAJA, Asim, Magnus BJORKHOLM, Rosemary E. GALE, Ross L. LEVINE, Craig T. JORDAN, Gerhard EHNINGER, Clara D. BLOOMFIELD, Eli ESTEY, Alan

BURNETT, Jan J. CORNELISSEN, David A. SCHEINBERG, Didier BOUSCARY a David C. LINCH, 2016. Acute myeloid leukaemia. *Nature reviews. Disease primers* [online]. **2** [vid. 2023-01-06]. ISSN 2056-676X. Dostupné z: doi:10.1038/NRDP.2016.10

KLENER, Pavel et. al., 2011. *Vnitřní lékařství* [online]. Praha: Galén [vid. 2022-10-10]. ISBN 978-80-7262-857-5. Dostupné z: <https://www.bookport.cz/e-kniha/vnitri-lekarstvi-983608/#>

KREJČÍ, Denisa, Matej KAROLYI, Lucie PEHALOVÁ, Jakub ŠCAVNICKÝ a ET AL., 2021. Development of the Czech Childhood Cancer Information System: Data Analysis and Interactive Visualization. *JMIR Public Health and Surveillance* [online]. **7**(6) [vid. 2023-03-16]. ISSN 23692960. Dostupné z: doi:10.2196/23990

KREJCI, Denisa, Michaela ZAPLETALOVA, Ivana SVOBODOVA a ET AL., 2020. Childhood cancer epidemiology in the Czech Republic (1994–2016). *Cancer Epidemiology* [online]. **69**, 101848 [vid. 2023-03-14]. ISSN 18777821. Dostupné z: doi:10.1016/j.canep.2020.101848

KREJČÍ, D., L. PEHALOVÁ a J. et al. MUŽÍK, 2021. Novotvary 2018 – Současné epidemiologické trendy novotvarů v České republice. *ÚZIS - Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky* [online]. (339) [vid. 2023-03-05]. ISSN 1210-857X. Dostupné z: [www.uzis.cz](http://www.uzis.cz)

KREJČÍ, Denisa, Michaela ZAPLETALOVÁ a ET AL., 2019. Epidemiological Trends for Childhood and Adolescent Cancers in the Period 1994–2016 in the Czech Republic. *Klinická Onkologie* [online]. **32**(6), 426–435 [vid. 2023-03-14]. ISSN 0862495X. Dostupné z: doi:10.14735/amko2019426

KRSTIC, Miodrag N., Dragana D. MIJAC, Dusan D. POPOVIC, Aleksandra Pavlovic MARKOVIC a Tomica MILOSAVLJEVIĆ, 2019. General Aspects of Primary Cancer Prevention. *Digestive Diseases* [online]. **37**(5), 406–415 [vid. 2022-12-19]. ISSN 0257-2753. Dostupné z: doi:10.1159/000497191

LIGHTFOOT, Tracy, Alexandra SMITH a Eve ROMAN, 2022. Leukemia. *International Encyclopedia of Public Health* [online]. 410–418 [vid. 2023-01-06]. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-803678-5.00253-8

- LITTLE, Mark P., Richard WAKEFORD, David BORREGO a ET AL., 2018. Leukaemia and myeloid malignancy among prospectively analysed cohorts of persons exposed to low doses (<100 mSv) of ionising radiation at ages under 21 years. *The Lancet. Haematology* [online]. **5**(8), e346 [vid. 2023-02-22]. ISSN 23523026. Dostupné z: doi:10.1016/S2352-3026(18)30092-9
- LIU, Ruiling, Luoping ZHANG, Cliona M. MCHALE a S. Katharine HAMMOND, 2011. Paternal smoking and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Oncology* [online]. [vid. 2023-03-11]. ISSN 16878450. Dostupné z: doi:10.1155/2011/854584
- MAČÁK, Jirka, Jana Mačáková a Jana Dvořáčková, 2012. Patologie. *Patologie, 2. doplněné vydání* [online] [vid. 2022-10-11]. Dostupné z: <https://www.bookport.cz/e-kniha/patologie-857101/#>
- MARLOW, Emily C., Jonathan DUCORE, Marilyn L. KWAN a ET AL., 2021. Leukemia Risk in a Cohort of 3.9 Million Children With and Without Down Syndrome. *The Journal of pediatrics* [online]. **234**, 172 [vid. 2023-02-26]. ISSN 10976833. Dostupné z: doi:10.1016/J.JPEDS.2021.03.001
- METAYER, Catherine, Gary DAHL, Joe WIEMELS a Mark MILLER, 2016. Childhood Leukemia: A Preventable Disease. *Pediatrics* [online]. **138**(Suppl 1), S45 [vid. 2023-03-14]. ISSN 10984275. Dostupné z: doi:10.1542/PEDS.2015-4268H
- MILNE, Elizabeth, Kathryn R. GREENOP, Rodney J. SCOTT a ET AL., 2012. Parental Prenatal Smoking and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *American Journal of Epidemiology* [online]. **175**(1), 43–53 [vid. 2023-03-11]. ISSN 0002-9262. Dostupné z: doi:10.1093/AJE/KWR275
- NIKKILÄ, Atte, Jani RAITANEN, Olli LOHI a Anssi AUVINEN, 2018. Radiation exposure from computerized tomography and risk of childhood leukemia: Finnish register-based case-control study of childhood leukemia (FRECCLE). *Haematologica* [online]. **103**(11), 1873 [vid. 2023-03-08]. ISSN 15928721. Dostupné z: doi:10.3324/HAEMATOL.2018.187716
- PANAGOPOULOU, Paraskevi, Alkistis SKALKIDOU, Erin MARCOTTE a ET AL., 2019. Parental age and the risk of childhood acute myeloid leukemia: results from the

- Childhood Leukemia International Consortium. *Cancer epidemiology* [online]. **59**, 158 [vid. 2023-03-27]. ISSN 1877783X. Dostupné z: doi:10.1016/J.CANEP.2019.01.022
- PENKA, Miroslav, Alena, Buliková a kolektiv, 2009. *Neonkologická hematologie, 2. doplněné a zcela přepracované vydání* [online] [vid. 2022-12-20]. Dostupné z: <https://www.bookport.cz/e-kniha/neonkologicka-hematologie-1085553/>
- PÉREZ-SALDIVAR, María Luisa, Arturo FAJARDO-GUTIÉRREZ, Roberto BERNÁLDEZ-RÍOS a ET AL., 2011. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer* [online]. **11**(1), 355 [vid. 2023-02-18]. Dostupné z: doi:10.1186/1471-2407-11-355
- PETRIDOU, Eleni Th, Marios K. GEORGAKIS, Friederike ERDMANN a ET AL., 2018. Advanced parental age as risk factor for childhood acute lymphoblastic leukemia: Results from studies of the Childhood Leukemia International Consortium. *European journal of epidemiology* [online]. **33**(10), 965 [vid. 2023-03-27]. ISSN 15737284. Dostupné z: doi:10.1007/S10654-018-0402-Z
- RAASCHOU-NIELSEN, Ole, Ulla A. HVIDTFELDT, Nina ROSWALL, Ole HERTEL, Aslak H. POULSEN a Mette SØRENSEN, 2018. Ambient benzene at the residence and risk for subtypes of childhood leukemia, lymphoma and CNS tumor. *International Journal of Cancer* [online]. **143**(6), 1367–1373 [vid. 2023-02-26]. ISSN 1097-0215. Dostupné z: doi:10.1002/IJC.31421
- REDAELLI, A., B. L. LASKIN, J. M. STEPHENS, M. F. BOTTEMAN a C. L. PASHOS, 2005. A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *European Journal of Cancer Care* [online]. **14**(1), 53–62 [vid. 2023-01-18]. ISSN 1365-2354. Dostupné z: doi:10.1111/J.1365-2354.2005.00513.X
- REINHARDT, Dirk, Evangelia ANTONIOU a Katharina WAACK, 2022. Pediatric Acute Myeloid Leukemia—Past, Present, and Future. *Journal of Clinical Medicine* [online]. **11**(3), 504 [vid. 2023-01-23]. ISSN 20770383. Dostupné z: doi:10.3390/JCM11030504
- RIFAT, Rakibul Hasan, Md. Shah PORAN, Saiful ISLAM a ET AL., 2022. Incidence, Mortality, and Epidemiology of Leukemia in South Asia: An Ecological Study. *Open*

- Journal of Epidemiology* [online]. **13**(1), 73–82 [vid. 2023-02-17]. ISSN 2165-7459. Dostupné z: doi:10.4236/OJEPI.2023.131006
- ROGANOVIC, Jelena, 2013. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children [online]. [vid. 2023-01-19]. Dostupné z: doi:10.5772/55655
- ROKYTA, Richard a kolektiv, 2015. *Fyziologie a patologická fyziologie* [online] [vid. 2023-01-06]. Dostupné z: <https://www.bookport.cz/e-kniha/fyziologie-a-patologicka-fyziologie-1106757/#>
- ROSE-INMAN, Hayley a Damon KUEHL, 2017. Acute Leukemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America* [online]. **31**(6), 1011–1028 [vid. 2022-04-11]. ISSN 08898588. Dostupné z: doi:10.1016/j.hoc.2017.08.006
- RUDANT, Jérémie, Tracy LIGHTFOOT a ET AL., 2015. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia and Indicators of Early Immune Stimulation: A Childhood Leukemia International Consortium Study. *American Journal of Epidemiology* [online]. **181**(8), 549 [vid. 2023-03-14]. ISSN 14766256. Dostupné z: doi:10.1093/AJE/KWU298
- SHALLIS, Rory M., Rong WANG, Amy DAVIDOFF, Xiaomei MA a Amer M. ZEIDAN, 2019. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Reviews* [online]. **36**, 70–87 [vid. 2022-06-06]. ISSN 0268960X. Dostupné z: doi:10.1016/j.blre.2019.04.005
- SHARMA, Rajesh a Chinmay JANI, 2022. Mapping incidence and mortality of leukemia and its subtypes in 21 world regions in last three decades and projections to 2030. *Annals of Hematology* [online]. **101**(7), 1523–1534 [vid. 2023-02-20]. ISSN 14320584. Dostupné z: doi:10.1007/S00277-022-04843-6/FIGURES/5
- SHARPE, M., G. LEONI a J. HYLLNER, 2018. Stem Cells. In: *Comprehensive Toxicology* [online]. B.m.: Elsevier, s. 23–59 [vid. 2023-01-06]. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-801238-3.64245-9
- SHI, Yuanfei, Can CHEN, Yamei HUANG a ET AL., 2022. Global disease burden and trends of leukemia attributable to occupational risk from 1990 to 2019: An observational trend study. *Frontiers in Public Health* [online]. **10** [vid. 2023-02-20]. ISSN 22962565. Dostupné z: doi:10.3389/FPUBH.2022.1015861/FULL

SCHMIDT, Janine Alison, Sabine HORNHARDT, Friederike ERDMANN, Isidro SÁNCHEZ-GARCÍA, Ute FISCHER, Joachim SCHÜZ a Gunde ZIEGELBERGER, 2021. Risk Factors for Childhood Leukemia: Radiation and Beyond. *Frontiers in Public Health* [online]. **9**, 805757 [vid. 2023-02-22]. ISSN 22962565. Dostupné z: doi:10.3389/FPUBH.2021.805757

SCHÜZ, Joachim a Friederike ERDMANN, 2016. Environmental Exposure and Risk of Childhood Leukemia: An Overview. *Archives of Medical Research* [online]. **47**(8), 607–614 [vid. 2023-02-20]. ISSN 01884409. Dostupné z: doi:10.1016/j.arcmed.2016.11.017

SIEGEL, David A., S. Jane HENLEY, Jun LI, Lori A. POLLACK, Elizabeth A. VAN DYNE a Arica WHITE, 2017. Rates and Trends of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia - United States, 2001-2014. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* [online]. **66**(36), 950–954 [vid. 2023-02-18]. ISSN 1545-861X. Dostupné z: doi:10.15585/MMWR.MM6636A3

STEFAN, Cristina, Freddie BRAY, Jacques FERLAY, Biying LIU a D. Maxwell PARKIN, 2017. Cancer of childhood in sub-Saharan Africa. *ecancermedicalscience* [online]. **11** [vid. 2023-02-20]. ISSN 17546605. Dostupné z: doi:10.3332/ECANCER.2017.755

STELIAROVA-FOUCHER, Eva, M. COLOMBET, Lynn A.G. RIES a ET AL., 2017. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *The Lancet. Oncology* [online]. **18**(6), 719 [vid. 2023-02-20]. ISSN 14745488. Dostupné z: doi:10.1016/S1470-2045(17)30186-9

STROM, Sara S., Vivianne VÉLEZ-BRAVO a Elihu H. ESTEY, 2008. Epidemiology of Myelodysplastic Syndromes. *Seminars in Hematology* [online]. **45**(1), 8–13 [vid. 2023-02-13]. ISSN 0037-1963. Dostupné z: doi:10.1053/J.SEMINHEMATOL.2007.10.003

SZOTKOWSKI, Tomáš, Martin ČERŇAN, Jaromír HUBÁČEK, Milena HOLZEROVÁ a Tomáš PAPAJÍK, 2017. Akutní myeloidní leukemie po předchozí protinádorové léčbě. *Onkologie* [online]. **11**(3), 115–120 [vid. 2023-02-22]. Dostupné z: www.onkologiecs.cz/Onkologie2017;11

TAGA, Takashi, Daisuke TOMIZAWA, Hiroyuki TAKAHASHI a Souichi ADACHI, 2016. Acute myeloid leukemia in children: Current status and future directions.



*Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society* [online]. **58**(2), 71–80 [vid. 2023-01-23]. ISSN 1442-200X. Dostupné z: doi:10.1111/PED.12865

TRAN, Khanh Bao, Justin J. LANG a Rixing et al. XU, 2022. The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010–19: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet (London, England)* [online]. **400**(10352), 563 [vid. 2023-02-22]. ISSN 1474547X. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(22)01438-6

ÚZIS ČR, 2022. Národní onkologický registr. *Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR* [online] [vid. 2023-03-06]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat--narodni-zdravotni-registry--narodni-onkologicky-registr>

VINCETI, Marco, Kenneth J. ROTHMAN, Catherine M. CRESPI a ET AL., 2012. Leukemia risk in children exposed to benzene and PM10 from vehicular traffic: a case–control study in an Italian population. *European Journal of Epidemiology* [online]. **27**(10), 781 [vid. 2023-02-26]. ISSN 03932990. Dostupné z: doi:10.1007/S10654-012-9727-1

VISSER, O., A. TRAMA, M. MAYNADIÉ a ET AL., 2012. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. *European Journal of Cancer* [online]. **48**(17), 3257–3266 [vid. 2023-01-17]. ISSN 18790852. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejca.2012.05.024

WHITEHEAD, Todd P., Catherine METAYER, Joseph L. WIEMELS, Amanda W. SINGER a Mark D. MILLER, 2016. Childhood Leukemia and Primary Prevention. *Current problems in pediatric and adolescent health care* [online]. **46**(10), 317 [vid. 2023-03-05]. ISSN 15383199. Dostupné z: doi:10.1016/J.CPPEDS.2016.08.004

WHO, 2022. *Cancer* [online] [vid. 2022-12-19]. Dostupné z: [https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1)

WU, Ying, Yujiao DENG, Bajin WEI a ET AL., 2022. Global, regional, and national childhood cancer burden, 1990–2019: An analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019. *Journal of Advanced Research* [online]. **40**, 233 [vid. 2023-02-20]. ISSN 20901232. Dostupné z: doi:10.1016/J.JARE.2022.06.001

ZATLOUKALOVÁ, Simona, AZEEM KATEŘINA, ČERŇAN MICHAL a HOLÝ ONDŘEJ, 2021a. Epidemiologie, rizikové faktory a možnosti prevence akutních leukemií. Souhrnné sdělení. *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie*. **3**(70).

ZHANG, Luoping, Xiaojiang TANG, Nathaniel ROTHMAN a ET AL., 2010. Occupational exposure to formaldehyde, hematotoxicity and leukemia-specific chromosome changes in cultured myeloid progenitor cells. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* [online]. **19**(1), 80 [vid. 2023-02-26]. ISSN 10559965. Dostupné z: doi:10.1158/1055-9965.EPI-09-0762

## SEZNAM ZRATEK

$\mu\text{g}/\text{m}^3$	mikrogram na metr krychlový (jednotka)
$\mu\text{T}$	mikrotesla (jednotka)
AIAN	domorodí obyvatelé Ameriky a Aljašky
AIDS	syndrom získaného selhání imunity
AIHW	Australský institut zdraví a sociální péče
AL	akutní leukémie
ALL	akutní lymfoblastická leukémie
AML	akutní myeloidní leukémie
APL	akutní promyelocytární leukémie
AS	věkově standardizovaná míra
ASIR	věkově standardizovaná míra incidence
CCCIS	Český dětský onkologický informační systém
CL	chronická leukémie
CLIC	Mezinárodní konsorcium dětské leukémie
CML	chronická myeloidní leukémie
CNS	centrální nervový systém
CT	počítačová tomografie
ČR	Česká republika
DS	Downův syndrom
EGIL	Evropské skupiny pro imunologickou charakterizaci leukemií
ELF-MF	extrémně nízkofrekvenční magnetické pole
MF	magnetické pole
FAB	francouzsko-americko-britský klasifikační systém

<i>GATA1</i>	gen
HIV	virus lidské imunitní nedostatečnosti
HR	hazard ratio, poměr rizik
HSC	pluripotentní kmenová buňka
ICCC	mezinárodní klasifikace dětské rakoviny
IS	interval spolehlivosti
KCCC	Kuwait Cancer Control Center
IARC	Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny
MDS	myelodysplastický syndrom
ML-DS	myeloidní leukémie s Downovým syndromem
MPD	myeloproliferativní onemocnění
MPN	myeloproliferativní novotvary
<i>mSv</i>	miliSievert (jednotka)
<i>mGy</i>	miliGray (jednotka)
N	počet případů
NOR	národní onkologický registr
OR	odds ratio, poměr šancí
OSN	organizace spojených národů
PAH	polycyklické aromatické uhlovodíky
PCB	polychlorovanými bifenyly
PM10	prachové částice o velikosti 10 mikrometrů
<i>ppm</i>	parts per milion – částí na milion
QCC	studie případů a kontrol založená na dotazníku
RCC	studie případů a kontrol založená na registru
RR	relativní riziko
SEER	program Surveillance, Epidemiology, and End Result

SVOD	webový portál epidemiologie zhoubných nádorů v ČR
tis.	tisíc
t-AML	postterapeutická (sekundární) akutní myeloidní leukémie
USA	Spojené státy americké
ÚZIS	Ústav zdravotnických informací a statistiky
WHO	Světová zdravotnická organizace

## SEZNAM OBRÁZKŮ

<b>Obrázek 1</b> Schéma rešeršní strategie (vlastní tvorba) .....	9
<b>Obrázek 2</b> Schéma hematopoézy ( <i>převzato od Rokyta 2015</i> ).....	12
<b>Obrázek 3</b> Morfologická klasifikace lymfoblastů podle FAB: (A) L1 lymfoblasty, (B) L2 lymfoblasty a (C) L3 lymfoblasty ( <i>převzato a upraveno podle Roganovic 2013</i> ), s. 43.....	19
<b>Obrázek 4</b> Celosvětová zátěž všemi leukemickými onemocněními za 5 let, u obou pohlaví, ve všech věkových kategoriích (Globocan 2020).....	26
<b>Obrázek 5</b> Odhadovaná míra AS incidence leukémií v roce 2020 ve světě, obě pohlaví, všechny věkové kategorie (Globocan 2020).....	27
<b>Obrázek 6</b> Odhadovaná míra AS mortality leukémií v roce 2020 ve světě, obě pohlaví, všechny věkové kategorie (Globocan 2020).....	28
<b>Obrázek 7</b> Odhadovaná míra AS incidence leukémií v roce 2020 ve světě u dětí, věk 0-19 let, obě pohlaví (Globocan 2020) .....	29
<b>Obrázek 8</b> Odhadovaná míra AS mortality leukémií v roce 2020 ve světě u dětí, věk 0-19 let, obě pohlaví (Globocan 2020) .....	30
<b>Obrázek 9</b> Odhadovaná míra AS incidence leukémií v roce 2020 v Americe, obě pohlaví, věk 0-19 let (Globocan 2020) .....	32
<b>Obrázek 10</b> Odhadovaná míra AS incidence leukémií v roce 2020 v Asii, obě pohlaví, věk 0-19 let (Globocan 2020) .....	33
<b>Obrázek 11</b> Odhadovaná míra AS incidence leukémií v roce 2020 v Asii, obě pohlaví, věk 0-19 let (Globocan 2020) .....	36
<b>Obrázek 12</b> Odhadovaná míra AS incidence leukémií v roce 2020 v Austrálii a Oceánii, obě pohlaví, věk 0-19 let (Globocan 2020) .....	37
<b>Obrázek 13</b> Odhadovaná míra AS incidence leukémií v roce 2020 v Evropě, obě pohlaví, věk 0-19 let (Globocan 2020) .....	39

**Obrázek 14** Odhadovaná míra AS mortality leukémií v roce 2020 v Evropě, obě pohlaví, věk 0-19 let (Globocan 2020) ..... 40

**Obrázek 15** Průměrná incidence leukémií u dětí (0–19 let) v regionech ČR v letech 1994–2016 (CCCIS 2023) ..... 43

# SEZNAM GRAFŮ A TABULEK

## GRAFY

<b>Graf 1</b> Odhadovaná incidence a mortalita leukémií ve světě v roce 2020, věk 0-14 let, obě pohlaví (Globocan 2020) .....	21
<b>Graf 2</b> Odhadovaná incidence leukémií ve světě v roce 2020, obě pohlaví (Globocan 2020) .....	25
<b>Graf 3</b> Odhadovaná mortalita leukémií ve světě v roce 2020, obě pohlaví (Globocan 2020) .....	25
<b>Graf 4</b> Odhadovaný počet případů a úmrtí na leukémie, obě pohlaví, všechny věkové kategorie (Globocan 2020) .....	39
<b>Graf 5</b> Incidence lymfoidní leukémie v ČR u dětí ve věku 0–19 let v letech 1994–2020 (CCCIS 2023) .....	44
<b>Graf 6</b> Incidence AML v ČR u dětí ve věku 0–19 let v letech 1994–2020 (CCCIS 2023) .....	45

## TABULKY

<b>Tabulka 1</b> Selhání kostní dřeně .....	14
<b>Tabulka 2</b> Francouzsko-americko-britská klasifikace ALL .....	19
<b>Tabulka 3</b> Frekvence běžných klinických projevů ALL .....	20
<b>Tabulka 4</b> Počet případů ročně a hrubá míra incidence podle ICCC v období 1994–2016 .....	42



# SEZNAM PŘÍLOH

## **Příloha 1**

Zátěž leukémií ve 21 světových regionech v roce 2019

## **Příloha 2**

Incidence leukémie podle podtypu a věku u dětí s DS a bez něj z retrospektivní kohortové studie

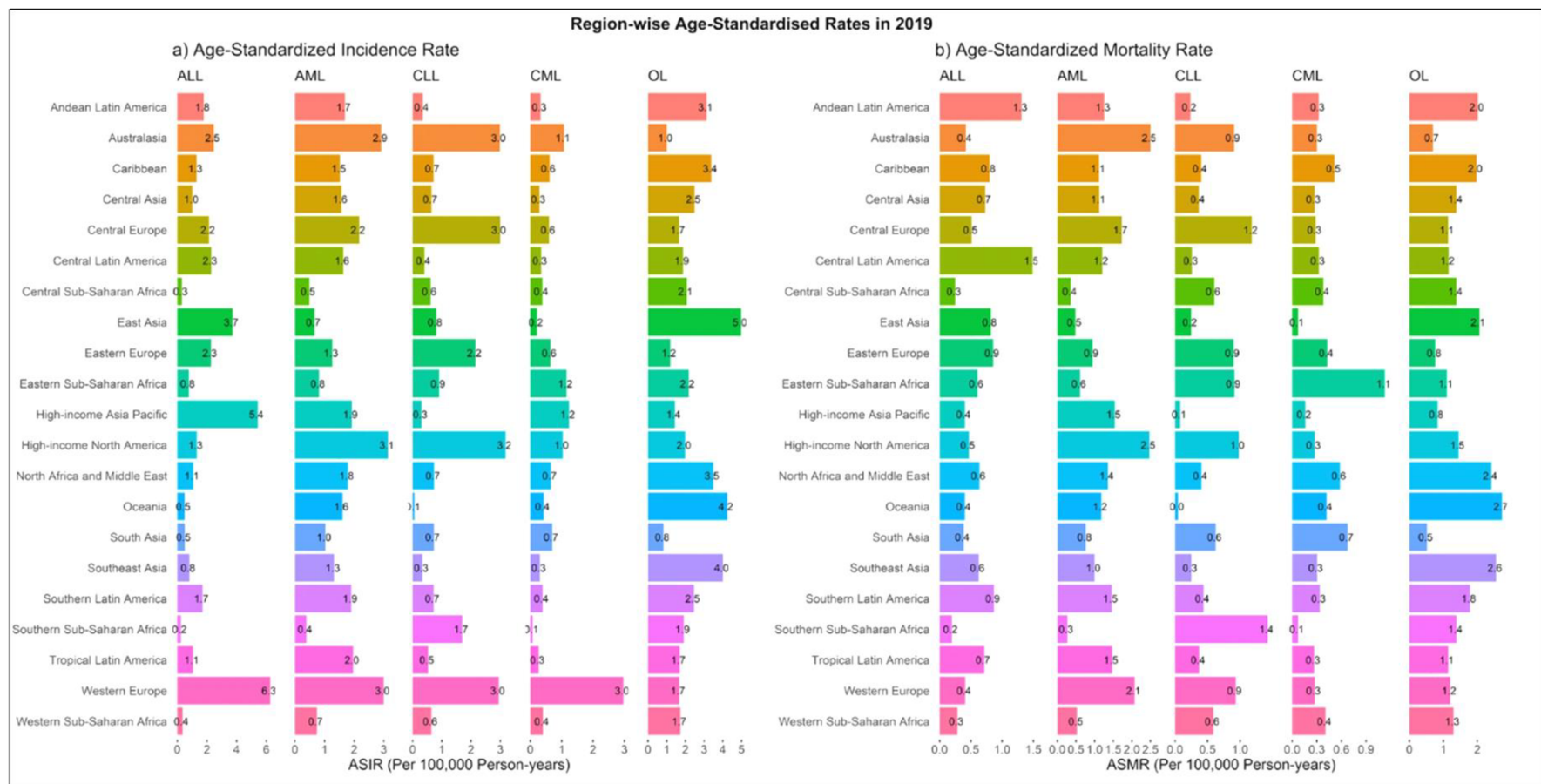
## **Příloha 3**

Úroveň důkazů o souvislosti mezi různými faktory a rizikem dětské leukémie

## **Příloha 4**

Rizikové faktory (potencionální i prokázané) pro dětskou akutní lymfoblastickou leukémii

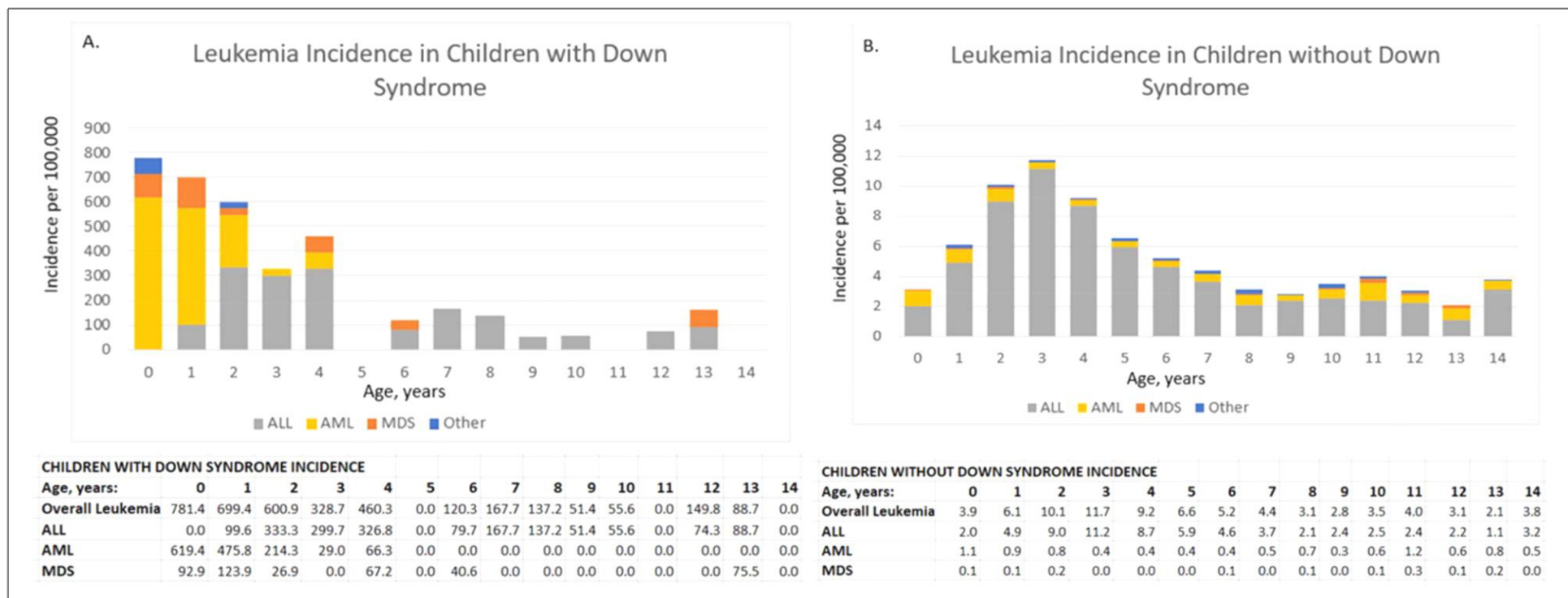
**Příloha 1 Zátěž leukémií ve 21 světových regionech v roce 2019 (Sharma a Jani 2022)**



**Legenda:**

Věkově standardizované míry 4 hlavních typů leukémie ve 21 regionech v roce 2019, a) věkově standardizovaná míra incidence, b) věkově standardizovaná míra úmrtnosti. Věkově standardizované sazby jsou vyjádřeny v počtu na 100 tis. obyvatel ročně. ALL: Akutní lymfoblastická leukémie, AML: Akutní myeloidní leukémie, CLL: Chronická lymfoidní leukémie, CML: Chronická myeloidní leukémie, OL: Jiná leukémie. Zdroj dat: studie Global Burden of Disease 2019.

**Příloha 2** Incidence leukémie podle podtypu a věku u dětí s DS a bez něj z retrospektivní kohortové studie (Marlow et al. 2021)



**Legenda:**

Incidence leukémie na 100 tisíc dětí podle podtypu a věku, u dětí s Downovým syndromem (A) a bez něj (B).

Overall Leukemia: Celková leukémie, ALL: Akutní lymfoblastická leukémie, AML: Akutní myeloidní leukémie, MDS: Myelodyplastický syndrom

**Příloha 3** Úroveň důkazů o souvislosti mezi různými faktory a rizikem dětské leukémie (Schüz a Erdmann 2016)

	<b>Rizikový faktor</b>	<b>Přesvědčivý důkaz</b>	<b>Některý důkaz</b>	<b>Malý důkaz</b>
<b>Faktory prostředí</b>	Postnatální pesticidy			X
	Rodičovské pesticidy			Malý
	Ostatní rodičovské chemikálie			X
	Znečištění ovzduší			X
<b>Záření a EMF</b>	Terapeutické záření (vysoká dávka)	X		
	Diagnostické záření		X	
	Radon		X	
	Normální provoz jaderné energetiky			X
	Rodičovská profesní ionizace			X
	Radiofrekvenční elektromagnetické pole			X
	Extrémně nízkofrekvenční elektromagnetické pole		X	
<b>Životní styl, chování, infekce</b>	Kouření matek			X
	Otcovské kouření		X	
	Konzumace alkoholu matky			X
	Mateřská strava			X
	Mateřská příjem folátu (inverzní)		X	
	Nedostatek imunitní stimulace		X	
	Vzorce/časování infekcí	X		
	Specifické infekce			X
<b>Vnitřní faktory</b>	Kojení (inverzní)		X	
	Genetické syndromy (např. Downův syndrom)	X		
	Váha při narození	X		
	Pohlaví a věk	X		
	Rodičovský věk			X
	Pořadí narození/počet sourozenců			X
	Alergie (atopické onemocnění; inverzní)		X	
Zeměpis	X			

**Legenda:** Pro kategorizaci důkazu byla použita tato škála: A) Přesvědčivé důkazy – potvrzené v několika nezávisle provedených epidemiologických studiích s mechanismem buď zjištěným, nebo alespoň věrohodným náznakem potencionální cesty; B) Některé důkazy – z většiny epidemiologických studií ukazující stejným směrem, existuje nejistota ohledně možných cest; C) Malé nebo žádné důkazy – nedostatek vysoce kvalitních studií.

**Příloha 4** Rizikové faktory (potencionální i prokázané) pro dětskou akutní lymfoblastickou leukémií (Schmidt et al. 2021)



**Legenda:**

Škála možných rizikových faktorů dětské ALL, která byla předmětem velkého množství výzkumu. Genetické rizikové faktory jsou označeny modře, rizikové faktory životního prostředí jsou označeny zeleně. Interakce genetických a enviromentálních rizikových faktorů (gen-environment-interaction) může mít dopad na vývoj dětské ALL.