

EPIDEMIOLOGIJA MALIGNIH BOLESTI U DJECE

Jelena ROGANOVIĆ

Klinika za dječje bolesti,
Klinički bolnički centar Rijeka
i Katedra za pedijatriju,
Medicinski fakultet Sveučilišta
u Rijeci, Republika Hrvatska

Adresa za dopisivanje:
Jelena Roganović
Klinika za dječje bolesti
Istarska 43
HR - 51000 Rijeka
Republika Hrvatska
e-mail: jelena.roganovic1@ri.t-com.hr

Primljeno: 5. 1. 2009.
Prihvaćeno: 15. 1. 2009.

Pedijatrija danas 2009;5(1):1-12

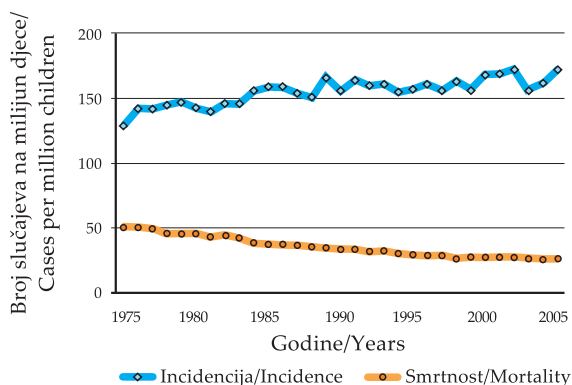
Maligne bolesti u djece su rijetke, s udjelom od 1% svih neoplazmi u općoj populaciji. Pedijatrijske neoplazme bitno se razlikuju od neoplazmi u odraslih po prognozi, histološkom tipu i lokalizaciji. Postoje varijacije u incidenciji za pojedine vrste tumora u različitim populacijama i regijama svijeta, koje mogu upućivati na etiologiju bolesti. Iako su poznati brojni familijarni i genetski sindromi udruženi s povećanim rizikom za razvoj pedijatrijske neoplazme, oni čine samo mali dio ovih tumora. Također je vrlo malo okolnih ili vanjskih faktora za koje je dokazana jasna uloga u etiopatogenezi. Unatoč vrlo impresivnim rezultatima petogodišnjeg preživljenja koje dostiže 80%, maligne bolesti su u razvijenim zemljama drugi po učestalosti uzrok smrtnosti u djece. Pedijatri imaju jedinstvenu mogućnost edukacije djece i adolescenata u pogledu prevencije neoplazmi.

Ključne riječi: Maligne bolesti ▪ Djeca ▪ Epidemiologija

Maligne bolesti u djece i adolescenata su rijetke. U razvijenim zemljama svijeta godišnja incidencija pedijatrijskih neoplazmi je 165 na 1.000.000 osoba mlađih od 19 godina, što čini svega 1% neoplazmi u općoj populaciji. Drugim riječima, jedno do dvoje djece na 10.000 oboli svake godine od maligne bolesti (1, 2).

Posljednjih trideset godina primijećen je porast incidencije pedijatrijskih neoplazmi, od 129 slučajeva na milijun u 1975. godini, do 172 na milijun osoba mlađih od 20 godina u 2005. godini. Istovremeno je u razdoblju od 1975. do 2005. godine zabilježeno dramatično smanjenje smrtnosti, od 51 na 27 slučajeva na milijun mladih osoba (3) (Slika 1).

Petogodišnje preživljenje djece oboljele od neoplazme u dobnoj grupi od 1 do 14 godina značajno je poboljšano, s manje od 50% sedamdesetih godina do 80% danas. Najveći broj ove djece bit će izliječen (2).



Slika 1 Incidencija i smrtnost malignih bolesti u osoba do 20 godina*

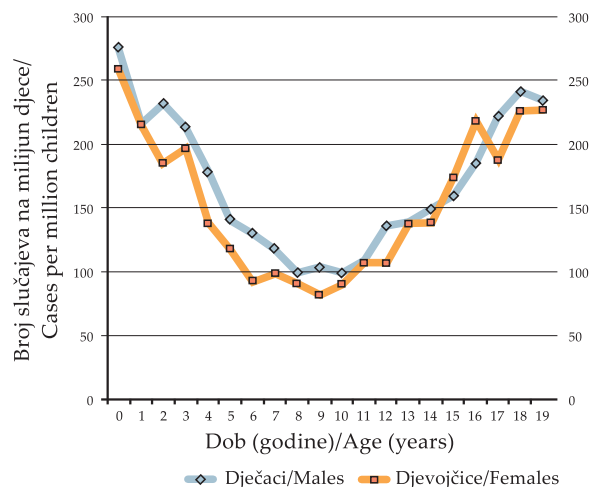
Figure 1 Cancer incidence and mortality for individuals under 20 years*

*Iz/From: http://www.epa.gov/envirohealth/children/child_illness/d5-graph.htm

Unatoč impresivnim rezultatima liječenja, maligne bolesti su u razvijenim zemljama drugi po učestalosti uzrok smrtnosti u djece od 1 do 14 godina, odmah iza nesreća. Prema podacima Američkog instituta za rak (National Cancer Institute), danas je u američkoj populaciji 1 od 810 osoba mlađih od 20 godina i 1 od 1000 osoba između 20 i 39 godina liječeno od pedijatrijske neoplazme. Kurativna terapija citostaticima, zračenjem i/ili kirurškim zahvatima može imati neželjene učinke na djetetov razvoj i rezultirati ozbiljnim medicinskim i psihosocijalnim posljedicama. Stoga se velika važnost pridaje kvaliteti života preživjelih i praćenju kasnih nuspojava liječenja (2).

Prema općeprihvaćenoj Internacionalnoj klasifikaciji pedijatrijskih neoplazmi (ICCC= International Classification of Childhood Cancer) maligne bolesti u djece dijele se u 12 kategorija (4) (Tablica 1).

Pedijatrijske neoplazme bitno se razlikuju od neoplazmi u odraslih po histološkom tipu, lokalizaciji i prognozi. Iako ima izuzetaka, neoplazme u djece općenito pokazuju bolji odgovor na kemoterapiju. Djeca također bolje podnose kemoterapiju od odraslih. U odraslih se incidencija malignih bolesti značajno povećava sa starenjem. Neoplazme u djece imaju dva tipična vrška javljanja, u ranom djetinjstvu i adolescenciji (5). Tako je prema sveukupnoj godišnjoj incidenciji od 165 slučajeva na milijun, incidencija najviša u djece mlađe od 5 godina te u adolescenata između 15 i 19 godina, 200 slučajeva na milijun. U djece dobi 5 do 9 godina te 10 do 14 godina godišnja incidencija je 110 odnosno 117 slučajeva na milijun (6) (Slika 2). Maligni epitelni tumori (karcinomi), koji čine 90% neoplazmi u odraslih, u djece su rijetkost. Nasuprot tome, embrionalni tumori javljaju se gotovo isključivo u dječjoj dobi.



Slika 2 Specifična dobna i spolna distribucija pedijatrijskih neoplazmi u Sjedinjenim Američkim Državama*

Figure 2 Age- and sex-specific cancer incidence per million children in the USA*

*Iz/From: Kadan-Lottick NS. Epidemiology of childhood and adolescent cancer. In: Kliegman BM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.

Tablica 1 Internacionalna klasifikacija pedijatrijskih neoplazmi, Treće izdanje (ICCC-3)*

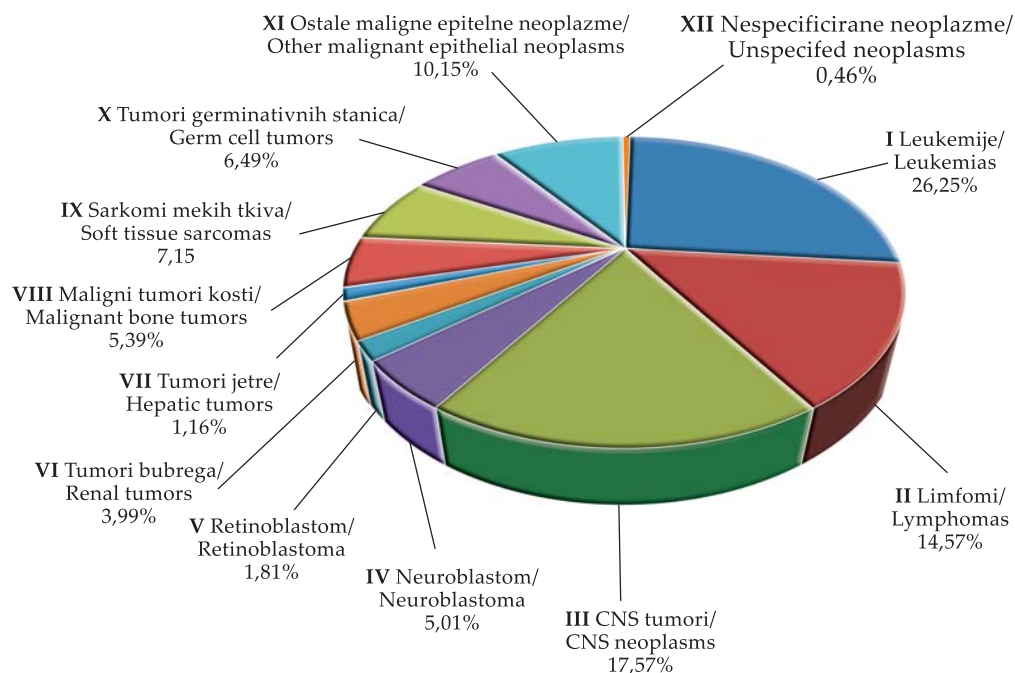
Table 1 International Classification of Childhood Cancer, Third edition (ICCC-3)*

I	<i>Leukemije, mijeloproliferativne bolesti i mijelodisplastične bolesti/Leukemias, myeloproliferative diseases and myelodysplastic diseases</i>
	<ul style="list-style-type: none"> a. Limfatične leukemije/Lymphoid leukemias b. Akutne mijeloične leukemije/Acute myeloid leukemias c. Kronične mijeloproliferativne bolesti/Chronic myeloproliferative diseases d. Mijelodisplastični sindrom i druge mijeloproliferativne bolesti/Myelodysplastic syndrome and other myeloproliferative diseases
II	<i>Limfomi i retikuloendotelne neoplazme/Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms</i>
	<ul style="list-style-type: none"> a. Hodgkinovi limfomi/Hodgkin lymphomas b. Non-Hodgkinovi limfomi (osim Burkittovog limfoma)/Non-Hodgkin lymphomas (except Burkitt lymphoma) c. Burkittov limfom/Burkitt lymphoma d. Miješane limforetikularne neoplazme/Miscellaneous lymphoreticular neoplasms e. Nespecificirani limfomi/Unspecified lymphomas
III	<i>Neoplazme centralnog nervnog sistema i miješane intrakranijalne i intraspinalne neoplazme/CNS and miscellaneous intracranial and intraspinal neoplasms</i>
	<ul style="list-style-type: none"> a. Ependimomi i tumori koroidnog pleksusa/Ependymomas and choroid plexus tumors b. Astrocitomi/Astrocytomas c. Intrakranijalni i intraspinalni embrionalni tumori/Intracranial and intraspinal embryonal tumors d. Ostali gliomi/Other gliomas e. Ostale specificirane intrakranijalne i intraspinalne neoplazme/Other specified intracranial and intraspinal neoplasms f. Nespecificirane intrakranijalne i intraspinalne neoplazme/Unspecified intracranial and intraspinal neoplasms
IV	<i>Neuroblastom i drugi tumori perifernih nervnih stanica/Neuroblastoma and other peripheral nervous cell tumors</i>
	<ul style="list-style-type: none"> a. Neuroblastom i ganglioneuroblastom/Neuroblastoma and ganglioneuroblastoma b. Ostali tumori perifernih nervnih stanica/Other peripheral nervous cell tumors
V	<i>Retinoblast/Retinoblastoma</i>
VI	<i>Tumori bubrega/Renal tumors</i>
	<ul style="list-style-type: none"> a. Nefroblastom i drugi neepitelni tumori bubrega/Nephroblastoma and other nonepithelial renal tumors b. Karcinomi bubrega/Renal carcinomas c. Nespecificirani maligni tumori bubrega/Unspecified malignant renal tumors
VII	<i>Tumori jetre/Hepatic tumors</i>
	<ul style="list-style-type: none"> a. Hepatoblastom/Hepatoblastoma b. Karcinomi jetre/Hepatic carcinomas c. Nespecificirani maligni tumori jetre/Unspecified malignant hepatic tumors

Nastavak Tabele 1/Continued of Table 1

VIII	<i>Maligni tumori kosti/Malignant bone tumors</i>
	a. Osteosarkomi/Osteosarcomas
	b. Hondrosarkomi/Chondrosarcomas
	c. Ewingov tumor i srodni sarkomi kosti/Ewing tumor and related sarcomas of bone
	d. Ostali specificirani maligni tumori kosti/Other specified malignant bone tumors
	e. Nespecificirani maligni tumori kosti/Unspecified malignant bone tumors
IX	<i>Sarkomi mekih tkiva i drugi ekstraosalni sarkomi/Soft tissue and other extraosseous sarcomas</i>
	a. Rabdomiosarkomi/Rhabdomyosarcomas
	b. Fibrosarkomi, tumori perifernih nervnih ovojnica i druge fibrozne neoplazme/ Fibrosarcomas, peripheral nerve sheath tumors, and other fibrous neoplasms
	c. Kaposijev sarkom/Kaposi sarcoma
	d. Ostali specificirani sarkomi mekih tkiva/Other specified soft tissue sarcomas
	e. Nespecificirani sarkomi mekih tkiva/Unspecified soft tissue sarcomas
X	<i>Tumori germinativnih stanica, trofoblastični tumori i gonadalne neoplazme/Germ cell tumors, trophoblastic tumors, and neoplasms of gonads</i>
	a. Intrakranijalni i intraspinalni tumori germinativnih stanica/Intracranial and intraspinal germ cell tumors
	b. Maligni ekstrakranijalni i ekstragonadalni tumori germinativnih stanica/Malignant extracranial and extragonadal germ cell tumors
	c. Maligni gonadalni tumori germinativnih stanica/Malignant gonadal germ cell tumors
	d. Karcinomi gonada/Gonadal carcinomas
	e. Ostali i nespecificirani maligni gonadalni tumori/Other and unspecified malignant gonadal tumors
XI	<i>Ostale maligne epitelne neoplazme i maligni melanomi/Other malignant epithelial neoplasms and malignant melanomas</i>
	a. Adrenokortikalni karcinomi/Adrenocortical carcinomas
	b. Tiroidni karcinomi/Thyroid carcinomas
	c. Nazofaringealni karcinomi/Nasopharyngeal carcinomas
	d. Maligni melanomi/Malignant melanomas
	e. Karcinomi kože/Skin carcinomas
	f. Ostali i nespecificirani karcinomi/Other and unspecified carcinomas
XII	<i>Ostale i nespecificirane maligne neoplazme/Other and unspecified malignant neoplasms</i>
	a. Ostali specificirani maligni tumori/Other specified malignant tumors
	b. Ostali nespecificirani maligni tumori/Other unspecified malignant tumors

*Iz/From: Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. Cancer. 2005; 103(7):1457-67.



Slika 3 Distribucija pedijatrijskih neoplazmi
Figure 3 Distribution of childhood cancer

Distribucija pedijatrijskih neoplazmi prikazana je na Slici 3. Leukemije su najčešće maligne bolesti u djece (26.25%), slijede tumori mozga (17.57%) i limfomi (14.57%). Ove tri neoplazme čine gotovo 60% pedijatrijskih malignih bolesti (3, 6).

Distribucija neoplazmi se bitno razlikuje prema dobi. U prvoj godini života najčešći su embrionalni tumori, kao neuroblastom, nefroblastom, retinoblastom, hepatoblastom i meduloblastom. Embrionalni tumori su puno rjeđi u starije djece i odraslih, nakon što se znatno usporavaju procesi stanične diferencijacije. U dobi od 2 do 5 godina, osim embrionalnih tumora, najčešći su akutne leukemije, ne-Hodgkinovi limfomi i moždani gliomi. Usporedo s dobi djeteta povećava se incidencija

koštanih tumora, Hodgkinovog limfoma, gonadalnih germinativnih tumora i karcinoma. Adolescencija je prijelazno razdoblje između čestih neoplazmi dječje dobi i karcinoma karakterističnih za odraslu dob (1, 2, 6) (Tablica 2).

Poznate su velike varijacije u incidenciji i vrsti pedijatrijskih neoplazmi u različitim populacijama, koje mogu upućivati na etiologiju. Pritom su najveće geografske varijacije, koje se pripisuju različitim okolnim faktorima u različitim regijama svijeta, dok su etničke varijacije vjerojatnije biljezi genetske predispozicije. Akutne leukemije čine trećinu svih neoplazmi u bijele europske i američke djece, s incidencijom 35 do 50 na milijun. U većini populacija 80% svih leukemija

Tablica 2 Dobno specifična distribucija pedijatrijskih neoplazmi. Godišnja incidencija na 1.000.000. SEER, 2001-2005***Table 2** Age-specific incidence of childhood cancer. Annual incidence per million. SEER, 2001-2005*

Vrsta neoplazme (kategorija prema ICCC)/ Type of cancer (ICCC category)	Dob (godine)/Age (years)					
	0-19	<1	1-4	5-9	10-14	15-19
Ukupno/Total	168,0	241,1	210,3	112,8	131,5	213,9
Limfatične leukemije (Ia)/Lymphoid leukemias (Ia)	33,8	19,5	76,7	33,1	21,1	17,0
Akutne mijeloične leukemije (Ib)/Acute myeloid leukemias (Ib)	8,4	19,9	10,2	4,7	7,4	9,7
Hodgkinov limfom (IIa)/Hodgkin lymphoma (IIa)	11,5	-	0,9	4,1	11,3	29,3
Non-Hodgkinov limfom (IIb)/Non-Hodgkinov limfom (IIb)	8,6	-	3,9	5,9	9,8	15,1
Burkittov limfom (IIc)/Burkitt lymphoma (IIc)	2,4	-	1,7	3,1	2,5	2,4
Tumori mozga (III)/CNS neoplasms (III)	40,3	42,4	44,9	38,6	37,2	41,2
Neuroblastom (IVa)/Neuroblastoma (IVa)	7,7	53,0	20,2	3,0	1,6	-
Retinoblastom (V)/Retinoblastoma (V)	3,0	23,5	9,1	-	-	-
Wilmsov tumor (VIa)/Wilms' tumor (VIa)	5,5	16,4	17,9	4,1	0,6	-
Tumori jetre (VII)/Hepatic tumors (VII)	2,1	12,2	4,5	0,8	0,6	1,1
Osteosarkom (VIIIa)/Osteosarcoma (VIIIa)	5,3	-	-	3,0	8,8	8,8
Ewingov tumor (VIIIc)/Ewing tumor (VIIIc)	2,6	-	1,1	1,6	3,6	4,2
Sarkomi mekih tkiva (IX)/Soft tissue sarcomas (IX)	12,2	17,9	10,7	7,5	12,9	16,5
Tumori germinativnih stanica (X)/Germ cell tumors (X)	12,0	21,7	3,8	2,3	8,2	30,0
Tiroidni karcinomi (XIb)/Thyroid carcinomas (XIb)	5,9	-	-	1,0	4,8	17,4
Maligni melanomi (XIId)/Malignant melanomas (XIId)	6,2	-	1,0	1,8	4,0	18,2
Ostali i nespecificirani karcinomi (XIIf)/Other and unspecified carcinomas (XIIf)	3,5	-	-	0,6	3,2	9,9

*Iz/From: <http://www.epa.gov/opeedweb/children/index.htm>

otpada na akutnu limfatičnu leukemiju (ALL). Visoku incidenciju ALL, do 40 slučajeva na milijun, ima bijela populacija Sjeverne Amerike, Zapadne Europe i Oceanije te Kinezi u Hong Kongu i Singapuru. Nasuprot tome, među američkim Crncima i u Indiji incidencija ALL je 15 do 20 na milijun. Incidencija ALL korelira sa stupnjem socioekonomskog razvoja.

Akutna mijeloična leukemija (AML) ima incidenciju 4 do 10 na milijun djece, s vrlo malim varijacijama među različitim populacijama. Veća relativna učestalost AML općenito je posljedica niže incidencije ALL (1, 7).

U razvijenim zemljama tumori mozga i leđne moždine su druge po učestalosti pedijatrijske neoplazme, s incidencijom 25 do 40 na milijun. U zemljama u razvoju inciden-

cija je znatno niža, ispod 15 na milijun, ali je vjerojatnije da odražava lošiju zdravstvenu skrb i lošije izvještavanje. Najčešći tumori mozga u djece su astrocitomi, iza kojih slijede primitivni neuroektodermalni tumori. U nekim zemljama zabilježen je porast incidencije tumora mozga od 1% godišnje. Nagli porast incidencije u Sjedinjenim Američkim Državama osamdesetih godina, osobito za astrocitome niskog stupnja malignosti, tumači se širokim uvođenjem magnetske rezonance u dijagnostičke svrhe. Nasuprot tome, porast incidencije pilocitičnog astrocitoma i primitivnih neuroektodermalnih tumora u sjeverozapadnoj Engleskoj korelira s povećanim izlaganjem okolnim faktorima rizika.

Najviša incidencija pedijatrijskog Hodgkinovog limfoma, iznad 7 na milijun, nađena je u zapadnoj Aziji i sjevernoj Africi. Incidencija raste polagano s dobi, s vrškom javljanja u djece starosti 5 do 9 godina, a predominantni podtip je miješana celularnost. U bijeloj zapadnoj populaciji incidencija je ispod 7 na milijun, s naglim porastom tijekom djetinjstva, a većina slučajeva otpada na nodularnu sklerozu. Epstein-Barr virus (EBV) ima značajnu ulogu u etiopatogenezi više od polovice slučajeva Hodgkinovog limfoma, uz još neidentificirane kofaktore vezane za socioekonomski stupanj zajednice. EBV pozitivitet u malignim stanicama najčešći je u podtipu miješana celularnost i u zemljama u razvoju.

Burkittov limfom (BL) ima vrlo visoku incidenciju u dijelovima tropske Afrike i u Papua Novoj Gvineji, gdje je najčešća pedijatrijska neoplazma. U ovim područjima gotovo svi slučajevi povezani su s EBV i malaričnom infekcijom kao kofaktorom. Drugdje u svijetu nema razlike u incidenciji BL od ostalih non-Hodgkinovih limfoma. EBV je udružen s 50 do 70% BL u Sjevernoj Africi i Južnoj Americi, te 20% u Europi i Sjevernoj Americi. Izvan endemskih BL područja, najveća incidencija non-Hodgkinovih limfoma je u

zemljama Mediterana i Srednjeg istoka te u nekim dijelovima Južne Amerike (7).

Neuroblastom je jedina pedijatrijska neoplazma za koju postoji masovni probir (»screening«). U zemljama u kojima se probir provodio zabilježena je znatno viša incidencija u prvoj godini života, ali bez smanjene incidencije u starije djece i bez učinka na rezultate liječenja. Naime neuroblastomi, osobito u vrlo male djece, spontano regresiraju te je povećana incidencija u dojenčadi bila posljedica masovnog probira a ne stvarnog porasta (8). Neuroblastom ima najnižu incidenciju u zemljama u razvoju, po svoj prilici zbog lošijeg izvještavanja i zdravstvene skrbi.

Retinoblastom se javlja u dvije forme, hereditarnoj i nehereditarnoj. Ukupna incidencija je općenito viša u zemljama u razvoju, osobito u subsaharskoj Africi i odnosi se na nehereditarnu formu. Crna američka djeca imaju veću incidenciju od bijelaca, prvenstveno na račun bilateralnog hereditarnog retinoblastoma.

Wilsov tumor (nefroblastom) je najčešći tumor bubrega u djece, s najvećom incidencijom u crnačke djece u Africi i Sjedinjenim Američkim Državama, 9 do 12 slučajeva na milijun. Incidencija u bijele djece je niža, 6 do 10 na milijun. Konzistentno niska incidencija, ispod 5 slučajeva na milijun, bilježi se u Istočnoj Aziji i u istočnoazijske djece u Kaliforniji i na Havajima. Ove etničke varijacije upućuju na značajnu ulogu genetske predispozicije u etiologiji (7).

Najčešći maligni tumori jetre su hepatoblastom i hepatocelularni karcinom (HCC). Incidencija hepatoblastoma ne pokazuje geografske varijacije. HCC je vrlo rijetka pedijatrijska neoplazma u Europi i Sjevernoj Americi. Najčešći je u područjima s visokom incidencijom i u odraslih, i to subsaharskoj Africi, istočnoj i jugoistočnoj Aziji te Melaneziji. Gotovo svi slučajevi u ovim regijama javljaju se u djece koja su kronični nosioci hepatitisa B. Nacionalni program vakcinacije protiv hepa-

titisa B u Taiwanu, s posljedičnim 75 postotnim smanjenjem incidencije HCC u djece između 6 i 9 godina, jedan je od najuspješnijih svjetskih javnozdravstvenih programa (9).

Maligni tumori kosti u djece su osteosarkom i Ewingov sarkom, izuzetno rijetko drugi. Incidencija osteosarkoma ne pokazuje geografske ili etničke varijacije. Ewingov sarkom je vrlo rijedak među crnačkom i istočnoazijskom populacijom, što ukazuje na postojanje predisponirajućih ili protektivnih genetskih faktora.

Rabdomiosarkom je najčešći sarkom mekih tkiva u djece, s incidencijom 4 do 6 na milijun u Europi, Americi i Oceaniji; u većem dijelu Azije incidencija je nešto niža. Izuzetak je subsaharska Afrika, u kojoj je najčešći Kaposi sarkom zbog velikog broja HIV-pozitivne djece.

Tumori germinativnih stanica čine manje od 5% pedijatrijskih neoplazmi. Najveća incidencija zabilježena je u zemljama istočne Azije. U Japanu je znatno viša incidencija intrakranijalnih tumora germinativnih stanica.

Karcinomi u djece su vrlo rijetki. Najčešći je tiroidni, koji se javlja u 1,5 slučajeva na milijun. Silan porast incidencije karcinoma štitnjače zabilježen je u Rusiji, Bjelorusiji i Ukrajini nakon eksplozije nuklearnog reaktora u Černobilu. Incidencija pedijatrijskog nazofaringealnog karcinoma u razvijenim zemljama je 0,4 na milijun. Za razliku od odraslih, gdje je najčešći u Istočnoj Aziji, najviša incidencija nazofaringealnog karcinoma u djece je u Sjevernoj Africi, do 3 na milijun, i udružena je s infekcijom Epstein-Barrovim virusom. Karcinomi kože u djece daleko su najčešći u Tunisu, gdje su i bazocelularni i planocelularni karcinom udruženi s xeroderma pigmentosum. Maligni melanom ima incidenciju od 1 na milijun dječje populacije. Najviša stopa, kao i u odraslih, je u Oceaniji i vezuje se uz prekomjerno izlaganje sunčevom svjetlu (7).

Točno je da je neoplazma rezultat genetske alteracije. Dobno-specifična distribuci-

ja i stanično porijeklo nekih pedijatrijskih neoplazmi upućuju na ishodište in utero. Istraživanja na jednojajčanim blizancima oboljelim od leukemije i analize »suhe« kapi krvi novorođenčeta na filter-papiru dokazale su da mnoge kromosomske translokacije u pedijatrijskim leukemijama imaju podrijetlo u vrijeme fetalne hematopoeze (10).

Familijarna agregacija dokazana je za mali dio malignih bolesti. Glavni familijarni neoplastični sindromi udruženi s pedijatrijskim neoplazmama i geni uključeni u tumorigenezi navedeni su u Tablici 3 (5, 7).

Miješane ne-neoplastičke genetske sindrome s povećanim rizikom za nastanak pedijatrijske neoplazme prikazuje Tablica 4 (7).

Uz izuzetan doprinos razumijevanju karcinogeneze, istraživanja genetskih sindroma udruženih s pedijatrijskim neoplazmama važna su i za skrb o preživjelim pacijentima. Tako povećan rizik za karcinom pluća u preživjelih od hereditarnog retinoblastoma ukazuje na važnost izbjegavanja pušenja. Sekundarne neoplazme mogu biti posljedica izlaganja terapiji zračenjem ili citostaticima, ali mogu odražavati i genetske faktore odgovorne za nastanak prvobitne maligne bolesti. Rizik za sekundarni tumor 20 godina nakon pedijatrijske neoplazme je 8 do 9%.

Tablica 5 pokazuje numeričke abnormalnosti kromosoma udružene s pedijatrijskim neoplazmama. Daleko najveći broj malignih bolesti udružen je s Downovim sindromom. U djeteta s Downovim sindromom relativan rizik za nastanak leukemije je vrlo visok, 50x u prvih 5 godina života i 10x u slijedećih 10 godina. Također je veća incidencija tumora germinativnih stanica. Wilmsov tumor je češći u djece s trisomijom 18. U djevojčica s Turnerovim sindromom nađena je veća učestalost neuroblastoma i Wilmsovog tumora. Adolescenti i mladi odrasli s Klinefelterovim sindromom imaju 67x veći relativni rizik za nastanak medijastinalnih germinativnih tumora od opće populacije (5, 7).

Tablica 3 Familijarni neoplastični sindromi udruženi s pedijatrijskim neoplazmama***Table 3** Familial neoplastic syndromes associated with childhood cancer*

Sindrom/Syndrome	Nasljeđivanje/ Inheritance	Lokus/ Locus	Gen/ Gene	Neoplazma/Cancer
Familijarni retinoblastoma/ Familial retinoblastoma	AD/AD	13q14	RB1	Retinoblastom/Retinoblastoma Osteosarkom/Osteosarcoma
Familijarni Wilmsov tumor 1/ Familial Wilms' tumor 1	AD/AD	17q12-21	FWT1	Wilmsov tumor/Wilms' tumor
Familijarni Wilmsov tumor 2/ Familial Wilms' tumor 2	AD/AD	19q13	FWT2	Wilmsov tumor/Wilms' tumor
Li-Fraumeni sindrom/ Li-Fraumeni syndrome	AD/AD	17p13	TP53	Adrenokortikalni karcinom/ Adrenocortical carcinoma
	AD/AD	22q12	CHK2	Sarkom mekih tkiva/ Soft-tissue sarcoma
	AD/AD	22q11	SNF5	Osteosarkom/Osteosarcoma Tumori mozga/CNS tumors
Hereditarni nepolipozni karcinom kolona/Hereditary nonpolyposis colon cancer	AD/AD	2p22-21	MSH2	Gliom/Glioma
	AD/AD	3p21	MLH1	
	AD/AD	7p22	PMS2	
Familijarna adenomatozna polipoza/Familial adenomatous polyposis	AD/AD	5q21	APC	Meduloblastom/ Medulloblastoma Hepatoblastom/ Hepatoblastoma
Gorlinov sindrom/Gorlin syndrome	AD/AD	9q31	PTCH	Meduloblastom/ Medulloblastoma Bazocelularni karcinom/ Basal cell carcinoma
Neurofibromatoza tip 1/ Neurofibromatosis type 1	AD/AD	17q11	NF1	Astroцитom/Astrocytoma Juvenilna mijelomonocitna leukemija/JMML Akutna limfatična leukemija/ ALL Rabdomiosarkom/ Rhabdomyosarcoma Maligni tumori ovojnice peri- fernih živaca/MPNST
Neurofibromatoza tip 2/ Neurofibromatosis type 2	AD/AD	22q12	NF2	Meningeom/Meningioma
Multiple »mrlje bijele kafe«/ Multiple cafe au lait spots	AD/AD	2p22	MSH2	Akutna limfatična leukemija/ ALL Non-Hodgkin limfom/NHL Gliom/Glioma
Multipla endokrina neoplazija tip 2B/Multiple endocrine neoplasia type 2B	AD/AD	10q11	RET	Medularni karcinom štitnjače/ Medullary thyroid carcinoma

AD=autosomno dominantno/AD=autosomal dominant.

*Iz/From: Stiller CA. Epidemiology and genetics of childhood cancer. Oncogene. 2004;23(38):6429-44.

Tablica 4 Miješani genetski sindromi udruženi s pedijatrijskim neoplazmama***Table 4** Miscellaneous genetic syndromes associated with childhood cancer*

Sindrom/Syndrome	Nasljeđivanje/ Inheritance	Lokus/ Locus	Gen/ Gene	Neoplazma/Cancer
Xeroderma pigmentosum/ Xeroderma pigmentosum	AR/AR	19q13	ERCC2	Karcinom kože/ Skin carcinoma Melanom/Melanoma
Rothmund-Thomsonov sindrom/ Rothmund–Thomson syndrome	AR/AR	8q24	RECQL4	Osteosarkom/ Osteosarcoma
WAGR sindrom/WAGR syndrome	Sporadično/ Sporadic	11p13	WT1	Wilmsov tumor/ Wilms' tumor
Denys-Drash sindrom/ Denys–Drash syndrome	Sporadično/ Sporadic	11p13	WT1	Wilmsov tumor/ Wilms' tumor
Beckwith-Wiedemann sindrom/ Beckwith–Wiedemann syndrome	Sporadično/ Sporadic AD/AD	11p15	Kom- pleksan/ Complex	Wilmsov tumor/ Wilms' tumor Hepatoblastom/ Hepatoblastoma Neuroblastom/ Neuroblastoma
Costello sindrom/Costello syndrome	AD/AD	11p15	?	Rabdomiosarkom/ Rhabdomyosarcoma Karcinom mokraćnog mehura/Bladder carcinoma
Simpson-Golabi-Behmelov sindrom/ Simpson–Golabi–Behmel syndrome	X-vezano/ X-linked	Xq26	GPC3	Wilmsov tumor/Wilms' tumor
Perlmanov sindrom/ Perlman syndrome	?/?	11p	?	Wilmsov tumor/Wilms' tumor
Sotosov sindrom/Sotos syndrome	Sporadično/ Sporadic	5q35	NSD1	Razni/Variou
Tuberozna skleroza/Tuberous sclerosis	AD/AD	9q34, 16p13	TSC1,2	Subependimalni gigantocelularni astrocitom/ Subependymal giant cell astrocytoma
Tirozinemija/Tyrosinaemia	AR/AR	15q23-25	FAH	Hepatocelularni karcinom/ Hepatocellular carcinoma

AD=Autosomno dominantno/AD=Autosomal dominant; AR=Autosomno recesivno/AR=Autosomal recessive.

*Iz/From: Stiller CA. Epidemiology and genetics of childhood cancer. *Oncogene*. 2004;23(38):6429-44.

Tablica 5 Numeričke abnormalnosti kromosoma udružene s pedijatrijskim neoplazmama***Table 5** Numerical chromosome abnormalities associated with childhood cancer*

Sindrom/Syndrome	Neoplazma/Cancer
Downov sindrom (Trisomija 21)/Down syndrome (Trisomy 21)	Leukemija/Leukemia Tumori germinativnih stanica/Germ-cell tumors
Edwardsov sindrom (Trisomija 18)/Edwards syndrome (Trisomy 18)	Wilmsov tumor/Wilms' tumor
Turnerov sindrom (45,X)/Turner syndrome (45,X)	Neuroblastom/Neuroblastoma Wilmsov tumor/Wilms' tumor
Klinefelterov sindrom (47,XXY)/Klinefelter syndrome (47,XXY)	Tumori germinativnih stanica/Germ-cell tumors

*Iz/From: Stiller CA. Epidemiology and genetics of childhood cancer. *Oncogene*. 2004; 23(38): 6429-44.

U usporedbi s karcinomima u odraslih, ekstremno mali dio dječjih malignih bolesti može se objasniti izlaganjem poznatim kancerogenim faktorima. Ionizirajuće zračenje i kemoterapeutici imaju ulogu u nastanku malog broja pedijatrijskih neoplazmi. Nije jasno utemeljena ni udruženost fetalnog izlaganja karcinogenima i pedijatrijske neoplazme, osim prenatalnog izlaganja zračenju te majčinog uzimanja dietilstilbestrola u trudnoći i posljedičnog adenokarcinoma vagine u adolescentnih kćeri. Opsežna su ispitivanja uloge neionizirajućih elektromagnetskih polja, pesticida, roditeljskog izlaganja kemijskim karcinogenima i elektromagnetskim poljima, prehrane i pasivnog pušenja. Dokazana je uloga poliomavirusa u etiopatogenezi tumora mozga, Epstein-Barr virusa u non-Hodgkinovom limfomu i nazofaringealnom karcinomu, hepatitis B virusa u hepatocelularnom karcinomu i virusa humane imunodeficijencije u Kaposi sarkomu. U tijeku su istraživanja o polimorfizmu gena

koji kodiraju enzime odgovorne za aktivaciju ili metabolizam ksenobiotika**, kao i o zaštiti stanice od oksidativnih oštećenja, mehanizma popravka DNK i imunomodulaciji (2, 6, 7).

Zaključak

Etiologija pedijatrijske neoplazme najvjerojatnije je multifaktorijalna, kao rezultat kompleksne interakcije genetske podložnosti i okolnih faktora. Pedijatri imaju jedinstveni zadatak edukacije djece i adolescenata u pogledu prevencije neoplazme, prvenstveno stjecanja zdravih životnih navika koje direktno utječu na smanjeno poboljšanje u odrasloj dobi kao izbjegavanje pušenja, konzumiranja alkohola, prehrane bogate mastima i preuhranjenosti. Buduća istraživanja s jasno definiranim faktorima rizika za pedijatrijsku neoplazmu omogućit će efikasno provođenje preventivnih i intervencijskih mjera.

** Ksenobiotik je svaka tvar koju nalazimo unutar organizma, a da se obično ne proizvodi niti se očekuje da će unutar njega biti prisutna.

Literatura

1. Li J, Thompson TD, Miller JW, Pollack LA, Stewart SL. Cancer incidence among children and adolescents in the United States, 2001-2003. *Pediatrics*. 2008;121(6):1470-7.
2. Kadan-Lottick NS. Epidemiology of childhood and adolescent cancer. In: Kliegman BM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 2097-2100.
3. Cancer Incidence and Mortality [database on the Internet]. *America's Children and the Environment (ACE)*. c2005 - [cited 2008 May 28]. Available from: <http://www.epa.gov/opeedweb/children/index.htm>
4. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. *International Classification of Childhood Cancer*, third edition. *Cancer*. 2005;103(7):1457-67.
5. Pizzo A, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2005.
6. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, et al, editors. *Cancer Incidence and Survival Among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. Bethesda, Maryland (USA): National Cancer Institute, SEER Pediatric Monograph; 1999.
7. Stiller CA. Epidemiology and genetics of childhood cancer. *Oncogene*. 2004; 23(38):6429-44.
8. Schilling FH, Spix C, Berthold F, Erttmann R, Fehse N, Hero B, et al. Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med*. 2002; 346(14):1047-53.
9. Chien YC, Jan CF, Kuo HS, Chen CJ. Nationwide hepatitis B vaccination program in Taiwan: Effectiveness in the 20 years after it was launched. *Epidemiol Rev*. 2006;28(1):126-135.
10. Greaves M. In utero origins of childhood leukemia. *Early Hum Dev*. 2005;81(1):123-9.

Summary

EPIDEMIOLOGY OF CHILDHOOD CANCER

Jelena ROGANOVIĆ

Children's Hospital, Clinical Hospital Center and Medical School University of Rijeka, Croatia

Cancer in children and adolescents is rare, representing only about 1% of all cancers. Pediatric malignancies differ markedly from adult cancer both in prognosis and distribution by histology and tumor site. There are varying incidence patterns between populations around the world for some specific tumor types and these can provide valuable pointers to the etiology. Although a wide range of familial and genetic syndromes is associated with an increased risk of childhood cancer, such conditions represent a small proportion of all occurrences. There are very few firmly established environmental or exogenous risk factors. Despite very impressive 5-year survival rates reaching 80%, malignancies remain the second most common cause of all deaths in children in developed countries. Pediatricians have a unique opportunity to educate children and adolescents regarding means of preventing cancer.

Key words: Childhood cancer ■ Epidemiology

Received: January 5, 2009

Accepted: January 15, 2009