

# I Epidemiologia nowotworów

Bernarda Kazanowska, Elżbieta Latos-Grażyńska

## Częstość występowania nowotworów

Zachorowania na nowotwory diagnozowane *de novo* dotyczą głównie populacji dorosłej – w krajach rozwiniętych jedynie 0,5% tych zachorowań przypada na populację poniżej 15 roku życia. Częstość zachorowań na nowotwory wśród dzieci waha się od 110 do 150 dzieci na milion, co oznacza, że od 1/600 do 1/450 dzieci zachoruje na nowotwór podczas pierwszych 15 lat życia. Częstość zachorowań w Polsce przedstawiono w tabeli 1.1.

Chociaż odsetek dzieci chorujących na nowotwory w porównaniu z populacją osób dorosłych jest niski, nowotwory stanowią u dzieci najczęstszą przyczynę zgonów po wypadkach, urazach i zatruciach. Oznacza to, że są one najczęstszą przyczyną śmierci spośród wszystkich chorób.

Oprócz istotnych różnic między populacjami dzieci i dorosłych w częstości występowania nowotworów, odnotowuje się także różnice w ich budowie histopatologicznej. U dorosłych 80–88% stanowią nowotwory nabłonkowe (dominują rak płuc, piersi, jelita grubego i żołądka), podczas gdy 92% nowotworów dziecięcych ma charakter nienabłonkowy. Proporcje te ulegają zmianie między 15 a 18 rokiem życia.

W ostatnich latach na świecie nie zaobserwowano zwiększenia zachorowalności wśród dzieci na poszczególne typy nowotworów. Obserwowany w USA wzrost zachorowalności na guzy ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wiązany jest z ich lepszą wykrywalnością. Podobnie w Japonii wzrost odsetka rozpoznań nerwiaka zarodkowego u dzieci < 1 roku

**Tabela 1.1 Częstość zachorowań na nowotwory w Polsce\***

Rok	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Liczba zachorowań	1028	1036	1036	1007	1158	1019	1085	1096	1124	1040
ASR	102,4	109,5	111,9	111,6	118,3	109,3	120,9	125,9	131,5	134,1

ASR (Age Standardized Rate) – standaryzowany względem wieku współczynnik zachorowalności.

**Tabela 1.2 Współczynniki zachorowalności dzieci na nowotwory w Polsce\***

Typ nowotworu	Standaryzowany współczynnik zachorowalności
Białaczki	35,4
Guzy centralnego układu nerwowego	29,8
Chłoniaki	21,2
Mięsaki tkanek miękkich	10,6
Nerwiak zarodkowy	9,3
Nerczak zarodkowy	7,4
Nowotwory zarodkowe	6,3
Nowotwory kości	6,0
Siatkówczak zarodkowy	3,7
Nowotwory nabłonkowe	2,7
Wątrobiak zarodkowy	1,3
Inne nowotwory	0,4
<b>Ogółem</b>	<b>134,1</b>

\*[Autorem tabel 1.1 i 1.2 jest J.R. Kowalczyk]

życia wiązany jest nie tyle ze zwiększoną zachorowalnością, ile z wprowadzeniem obrazowych przesiewowych badań u małych dzieci.

W tabeli 1.2 przedstawiono standaryzowane współczynniki zachorowalności na milion dzieci w Polsce w 2004 r. W tabeli 1.3 przedstawiono częstość występowania poszczególnych nowotworów na świecie.

### Rasa

U przedstawicieli rasy czarnej zdecydowanie częściej odnotowuje się występowanie chłoniaków (w tym endemicznego dla Afryki równikowej chłoniaka Burkitta), mięsaka Ewinga oraz raka tarczycy. Z kolei ostrą białaczkę mielomonoblastyczną (AML M4), stanowiącą 4% wszystkich białaczek u dzieci, w badaniach epidemiologicznych w Turcji stwierdzono u 34% dzieci. W Japonii występuje znacząco mniej chłoniaków typu B oraz nerczaków zarodkowych, obserwuje się za to dwunastokrotnie wyższą zachorowalność na guzy szyszynki. Natomiast w Tunezji raki skóry stanowią aż 14% wszystkich nowotworów u dzieci. W tym rejonie stwierdza się także znacznie częstsze występowanie skóry pergaminowatej barwnikowej (*xeroderma pigmentosum*).

### Wiek

W pierwszym roku życia u dzieci występują najczęściej guzy embrionalne: *neuroblastoma*, *nephroblastoma* oraz *retinoblastoma*. W ostrej białaczce limfoblastycznej szczyt zachorowań przypada między 2 a 4 rokiem życia. U młodzieży występują przede wszystkim chłoniaki ziarnicze, guzy kości, nowotwory tkanek miękkich o gorszym rokowaniu oraz czerniak. Szczyt

**Tabela 1.3 Częstość występowania poszczególnych nowotworów na świecie**

Rodzaj nowotworu	% występowania	Charakterystyka
Białaczki	25	Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) 80% Ostra białaczka szpikowa (AML) 18% (w okresie noworodkowym odwrotna proporcja) Białaczki przewlekłe < 5%: przewlekła białaczka szpikowa (CML) (> 4 roku życia), młodzieńcza białaczka wielomonocytna (JMML) (przeważnie < 2 roku życia)
Guzy centralnego układu nerwowego	17	Najczęstszy typ guzów litych
<i>Neuroblastoma</i> (nerwiak zarodkowy współczulny)	7	Wiek pacjenta istotny prognostycznie: < 1 roku życia rokowanie zazwyczaj korzystne
Chłoniaki nieziarnicze (NHL)	6	Korelacja z infekcją wirusem Epsteina-Barr (EBV), genetycznymi zaburzeniami odporności
<i>Nephroblastoma</i> (nerczak zarodkowy)	6	Korelacja z zaburzeniami genetycznymi (geny WT1 i WT2 na chromosomie 11)
Ziarnica złośliwa (HD)	5	Korelacja z niedoborami odporności i infekcją EBV. U ozdrowieńców wysokie ryzyko nowotworów wtórnych
Mięsak prążkowano-komórkowy (RMS)	3	Rokowanie zależne od wieku (dobre u dzieci małych). Korelacja z zaburzeniami genetycznymi (pax3 i pax7) oraz zespołem Li-Fraumeni
<i>Retinoblastoma</i> (siatkówczak)	3	60% postać jednostronna, sporadyczna 15% postać jednostronna, dziedziczna 25% postać dwustronna, dziedziczna
<i>Osteosarcoma</i>	3	Korelacja ze skokiem pokwitaniowym i nagłym wzrostem kości, napromienianiem, lekami alkilującymi, <i>retinoblastoma</i> i zespołem Li-Fraumeni
Mięsak Ewinga	2	Korelacja z zaburzeniami genetycznymi Fli na chromosomie 11 i 22. Wspólne podłoże genetyczne dla całej rodziny Ewinga (PNET, postać kostna i pozakostna mięsaka Ewinga)
Inne nowotwory	26	

zachorowań na gonadalne guzy zarodkowe u chłopców pojawia się we wczesnym dzieciństwie, a następnie po 15 roku życia, natomiast u dziewczynek w okresie dojrzewania.

## Płeć

Częstość występowania nowotworów u chłopców jest wyższa niż u dziewczynek (4:3). Przewaga ta zaznaczona jest szczególnie wyraźnie w chło-

niakach oraz – w nieco mniejszym stopniu – w białaczkach, guzach mózgu, *neuroblastoma* i mięsakiach tkanek miękkich. Jednakową częstość obserwuje się w przypadku guzów mózgu i *retinoblastoma*. U dziewczynek częściej spotyka się zarodkowe guzy gonadalne, raki kory nadnerczy oraz raki tarczycy.

## Czynniki predysponujące do rozwoju nowotworu

### Czynniki genetyczne

Głównym zjawiskiem charakteryzującym dziedziczne predyspozycje do wystąpienia nowotworu jest, w dużym uproszczeniu, niestabilność genetyczna, która może przybierać różne formy:

- 1) mutacje genów bezpośrednio zaangażowanych w rozwój nowotworu (np. WT1, WT2),
- 2) mutacje genów, w wyniku których dochodzi do kolejnych mutacji i znacznych delecji chromosomalnych w kluczowych *loci* (anemia Fanconiego),
- 3) mutacje genów bezpośrednio zaangażowanych w naprawę DNA (*xeroderma pigmentosum*),
- 4) złożone zespoły chromosomalne zwiększające osobniczą podatność na rozwój nowotworu.

### Zespół Downa

U dzieci z trisomią chromosomu 21 występuje 1% ryzyko zachorowania na białaczkę przed ukończeniem 10 roku życia (ALL – 60%, AML – 40%). Charakterystyczne jest lepsze rokowanie w przypadku AML i gorsze w przypadku ALL w porównaniu z populacją dzieci zdrowych.

Przejściowy zespół mieloproliferacyjny (TMP – *Transient Myeloproliferative Disease*) może występować w okresie niemowlęcym i jest związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia AML.

### Zespół Turnera i zespół niewrażliwości na androgeny

W przypadku tych chorób występuje 25% ryzyko wystąpienia *gonadoblastoma* do 18 roku życia.

### Guz Wilmsa

Duże delecje w chromosomie 11 (*locus* 13 i *locus* 15) wywołane mutacjami w genie WT1 i WT2 powodują zespół WAGR (guz Wilmsa, brak tęczówki – *aniridia*, nieprawidłowości układu moczowo-płciowego – *genitourinary anomalies*, niedorozwój umysłowy – *mental retardation*) lub występowanie pojedynczych jego składowych oraz zespoły związane z nadmiernym wzrastaniem (hemihypertrofia, zespół Beckwitha-Wiedemanna).

## Dziedziczenie mendlowskie

### Zaburzenia związane z dziedziczeniem autosomalnie dominującym

*Retinoblastoma* – mutacja genu Rb zgodna z teorią podwójnego uderzenia. U jej nosicieli przez całe życie utrzymuje się zwiększone ryzyko zachorowania na czerniaka i *osteosarcoma*.

Zespół Li-Fraumeni – mutacja genu p53. U jej nosicieli obserwuje się wzrost ryzyka występowania nowotworów, najczęściej takich jak: mięsaki, białaczki, guzy mózgu, guzy kości oraz rak piersi.

Zespół gruczolakowatej polipowatości rodzinnej (FAP – *Familial Adenomatous Polyposis*) – mutacja w genie APC powoduje zwiększone ryzyko wczesnego zachorowania na raka jelita grubego i *hepatoblastoma*.

Dziedziczny rak jelita grubego bez polipowatości – zespół Lyncha (HNPCC – *Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer*) – do jego powstania przyczyniają się mutacje w obrębie genów naprawy.

Nerwiakowłókniakowatości typu 1 w około 50% sprzyjają sporadyczne mutacje GTP-azy. U nosicieli wzrasta ryzyko wystąpienia glejaków nerwu wzrokowego, a także glejaków o różnym stopniu zaawansowania w innej lokalizacji.

### Zaburzenia związane z dziedziczeniem autosomalnie recesywnym

Ataksja-teleangiektazja – zespół nadwrażliwości na promieniowanie jonizujące, charakteryzujący się ataksją, teleangiektazjami skóry i gałek ocznych oraz zwiększonym ryzykiem zachorowania na nowotwory pochodzenia limfoidalnego.

Anemia Fanconiego – nadwrażliwość na związki alkilujące, charakteryzująca się występowaniem wrodzonych zaburzeń, upośledzeniem funkcji szpiku oraz zwiększoną podatnością na nowotwory, w szczególności AML.

## Zaburzenia odporności

Ciężkie złożone zaburzenia odporności (SCID – *Severe Combined Immunodeficiency*) – wrodzona predyspozycja do zachorowania na nowotwory pochodzenia limfoidalnego.

**Tabela 1.4** Narażenie rodziców na działanie szkodliwych związków a powstawanie nowotworów u potomstwa

Substancja chemiczna	Nowotwory u potomstwa
Pestycydy	Guzy CNS, NHL, HD, białaczki
Rozpuszczalniki	Guzy CNS, <i>nephroblastoma</i> , <i>hepatoblastoma</i> , białaczki
Metale ciężkie	<i>Hepatoblastoma</i> , <i>nephroblastoma</i>
Produkty rafinacji ropy naftowej	<i>Nephroblastoma</i> , <i>hepatoblastoma</i> , białaczki