

Analiza epidemiologiczna nowotworów u dzieci leczonych w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu w latach 2010-2019

STRESZCZENIE

Choroby nowotworowe w populacji pediatrycznej występują rzadko, stanowią poniżej 1% wszystkich zachorowań. Pomimo ogromnego postępu, który dokonał się w onkologii dziecięcej w ciągu ostatnich kilku dekad, nadal stanowią jedną z głównych przyczyn zgonów w tej grupie wiekowej.

Dane epidemiologiczne stanowią skuteczne narzędzie do precyzyjnego oszacowania zachorowalności na nowotwory u dzieci, monitorowania trendów oraz prognozowania zagrożenia nowotworami w badanej populacji w kolejnych latach. Epidemiologia nie pozostaje również bez wpływu na decyzje dotyczące opieki nad indywidualnym pacjentem, umożliwia dobrą praktykę kliniczną i pracę zgodną z medycyną opartą na dowodach.

Cel pracy:

Celem pracy była szczegółowa analiza rozpoznań nowotworów zgodnie z klasyfikacją ICCC-3, identyfikacja występujących trendów epidemiologicznych, ocena wyników leczenia oraz znaczenia klinicznego wybranych czynników ryzyka kancerogenezy w wieku dziecięcym.

Materiał i metody:

Analizą objęto pacjentów Kliniki Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu w wieku od 0 do ukończenia 18 roku życia z chorobą nowotworową rozpoznaną w latach 2010-2019. Dane do analiz uzyskano z dokumentacji medycznej chorych. Rozpoznania podzielono według klasyfikacji ICCC-3. Wyniki uzyskanych badań poddano opracowaniu statystycznemu w oparciu o program Statistica 13.3. Krzywe przeżycia wykreślano stosując metodę Kaplana-Meiera i porównywano je używając testu log-rank. Dla parametrów dyskretnych częstość występowania cechy w grupach analizowano testem χ^2_{df} z odpowiednią liczbą stopni swobody df.

Wyniki:

W grupie badanej stwierdzono 903 nowe zachorowania na nowotwory. Mediana wieku w chwili rozpoznania wyniosła 6,7 lat. Najczęściej diagnozowanymi grupami nowotworów były białaczki (34,88%), chłoniaki (20,38%) i nerwiak zarodkowy (8,97%). Stwierdzono większą częstość występowania nowotworów ogółem u chłopców w porównaniu do dziewcząt, w stosunku 1,36. Przewagę płci męskiej odnotowano we wszystkich grupach nowotworów z wyjątkiem guzów nerek.

Analizując zachorowania w określonych przedziałach wieku wykazano istotne zróżnicowanie rozkładu rozpoznań między wyszczególnionymi grupami. U pacjentów młodszych (<15 lat) najczęściej diagnozowano białaczki (37,3%), natomiast u pacjentów starszych (≥15 lat) chłoniaki (36,9%). U dzieci <15 lat istotnie częściej stwierdzano nerwiaka, nerczaka i wątrobiaka zarodkowego. W przedziale wieku ≥15 lat odnotowano więcej zachorowań na nowotwory germinalne, nabłonkowe, kości i czerniaka. Odsetek zachorowań w przedziałach wieku ≤4, 5-9, 10-14 i >14 lat wyniósł odpowiednio 35,12%; 23,36%; 19,60%; 21,81%. W grupie wiekowej ≤4 lat występował szczyt zachorowań dla białaczek, mięsaków prążkowanokomórkowych, nerwiaka, nerczaka i wątrobiaka zarodkowego. Wraz z wiekiem pacjentów zwiększała się częstość występowania chłoniaka Hodgkina, kostniakomięsaka i mięsaka Ewinga. Analiza zachorowań u pacjentów <1 roku życia wykazała, że 81,25% rozpoznań stanowiły guzy łite, z czego najczęściej diagnozowano nerwiaka zarodkowego (41%).

W latach 2010-2019 nie stwierdzono istotnego trendu wzrostowego zachorowań ogółem. W badanym okresie zaobserwowano trend wzrostowy guzów OUN oraz nowotworów bardzo rzadko występujących u dzieci.

Analiza stadium klinicznego zaawansowania mięsaka prążkowanokomórkowego, nerczaka i nerwiaka zarodkowego wykazała, że odsetek nowotworów w IV stadium wyniósł odpowiednio 39,5%, 18,4% i 43,7% (łącznie stadium 4 i 4s).

Dla większości chorych (66,4%, n=600) miejscem zamieszkania było województwo dolnośląskie, następnie opolskie (14,9%) oraz lubuskie (10,6%). W grupie pacjentów z województwa dolnośląskiego najwięcej zachorowań odnotowano wśród dzieci zamieszkujących gminę miejską Wrocław (21,8%), obszar gminy Lubin (4,2%) oraz Głogów (3,7%).

Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego w badanej grupie wyniosło $84,8 \pm 1,3\%$. Stwierdzono istotne statystycznie różnice wartości 5Y-OS w przedziałach wieku 0-14 i >14 lat ($86,6 \pm 1,3\%$ vs $71,9 \pm 4,8\%$, test log-rank $p=0,00404$). Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń oszacowane dla wszystkich pacjentów wyniosło $76,0 \pm 1,5\%$. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic 5-letniego EFS między przedziałami wieku 0-14 i >14 lat ($77,06 \pm 16,3\%$ vs $69,4 \pm 4,4\%$, test log-rank $p=0,0965$). W badanej grupie stwierdzono 132 zgony pacjentów ($14,6\%$ ogółu chorych). Nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie w dystrybucji zgonów w latach ($\chi^2_9=7,70$, $p=0,565$). Przyczyną $24,24\%$ zgonów były białaczki, $21,96\%$ guzy OUN i $15,91\%$ mięsaki tkanek miękkich. Analizując odsetek zgonów względem rozpoznania niepowodzenie leczenia stwierdzono u $39,73\%$ pacjentów z nowotworami OUN, $33,33\%$ z guzami złośliwymi kości oraz $33,33\%$ z nowotworami nabłonkowymi i czerniakiem. Wykazano tendencję spadkową zgonów z powodu powikłań leczenia przy równoczesnej tendencji wzrostowej zgonów z powodu progresji choroby w kolejnych latach. Miejscem zgonu 42% pacjentów był dom, 30% OIT i 21% klinika onkologii. Najczęstszą przyczyną zgonu w domu i w klinice onkologii była progresja choroby nowotworowej (odpowiednio $91,7\%$ i 75%), natomiast w OIT powikłania leczenia ($48,71\%$).

U 36 pacjentów grupy badanej ($3,98\%$) stwierdzono choroby o podłożu genetycznym predysponujące do kancerogenezy, z czego chorzy z trisomią 21 chromosomu stanowili $36,11\%$, z NF1 $27,78\%$ i z zespołem Nijmegen $8,33\%$. Wśród dzieci z zespołem Downa dominowały białaczki ($92,3\%$), stosunek ALL do AML wyniósł 1,4. W analizowanej grupie $4,09\%$ pacjentów zostało urodzonych przedwcześnie, w tym $64,86\%$ z nich między 34. a 36. tygodniem ciąży. Stwierdzono, że wywiad osobniczy 30% chorych z rozpoznaniem nowotworów wątroby był obciążony wcześniactwem.

Wnioski:

- I W analizowanej grupie stwierdzono odmienny do przedstawianego w literaturze rozkład rozpoznań nowotworów, zwłaszcza w odniesieniu do guzów OUN.

- II** Zidentyfikowanie obszarów województwa dolnośląskiego ze zwiększoną liczbą zachorowań sugeruje potrzebę dalszych analiz z uwzględnieniem struktury ludności i ekspozycji środowiskowej.
- III** Wysoki odsetek RMS w IV stadium klinicznego zaawansowania może wskazywać na opóźnienie w rozpoznaniu nowotworów spowodowane niedostateczną czujnością onkologiczną lekarzy pierwszego kontaktu.
- IV** W okresie 2010-2019 nie wykazano istotnego trendu wzrostowego zachorowań na nowotwory ogółem. Stwierdzono trend wzrostowy nowotworów OUN, który był spowodowany zmniejszającą się w kolejnych latach liczbą pacjentów kierowanych do ośrodka referencyjnego i stopniowym obejmowaniem ich opieką przez ośrodek dolnośląski. Podobnie jak w doniesieniach z piśmiennictwa zaobserwowano trend wzrostowy zachorowań na guzy bardzo rzadko występujące u dzieci, co potwierdza, że VRT powinny być przedmiotem dalszych szczegółowych analiz epidemiologicznych.
- V** Wyniki leczenia w analizowanej grupie wyrażone wskaźnikiem 5-letniego przeżycia całkowitego są porównywalne z danymi literaturowymi pochodzącymi z krajów wysoko rozwiniętych. Spadek liczby zgonów z powodu powikłań leczenia świadczy o zoptymalizowanych protokołach terapeutycznych oraz skutecznym leczeniu wspomagającym.
- VI** Potwierdzone znaczenie predyspozycji genetycznych oraz wcześniactwa w kancerogenezie wskazuje na konieczność prowadzenia profilaktyki obserwacyjnej w tych grupach pacjentów.

ABSTRACT

Childhood cancers are rare – they account for less than 1% of all cases. Despite tremendous progress that has been made in the field of pediatric oncology in the past few decades, they are still one of the leading causes of mortality in this age group.

Epidemiological data is an effective tool for the precise estimation of the incidence of cancer in children, monitoring of trends and forecasting the risk in the studied population in the coming years. Epidemiology also influences decisions regarding the care of an individual patient, it enables good clinical practice and work in accordance with evidence-based medicine.

The aim of the study:

The aim of the study was to establish a detailed analysis of oncological diagnoses in accordance with the ICCC-3 classification, the identification of epidemiological trends, evaluation of treatment results and clinical significance of selected risk factors for childhood carcinogenesis.

Material and Methods:

The study included patients treated in the Clinical Department of Pediatric Bone Marrow Transplantation, Oncology and Hematology in Wrocław, aged 0-18 and diagnosed between the years 2010-2019. Data was acquired from individual patient medical records. Diagnoses were classified in accordance with the Third Edition of the International Classification of Childhood Cancer (ICCC-3). The results of the study were subjected to statistical analysis using the program Statistica 13.3. The Kaplan-Meier method was used to estimate survival curves and log-rank test was used to compare survival distributions of individual groups. For discrete parameters, the frequency of feature occurrence in corresponding groups was analyzed using the χ^2_{df} test with the appropriate degrees of freedom.

Results:

There were 903 new cases of cancer within the study group. The median age at diagnosis was 6,7 years old. The most frequently diagnosed oncological diseases were leukemias, lymphomas and neuroblastoma with a rate of incidence of 34,88%, 20,38% and 8,97% respectively. The overall rate of incidence was higher in boys than

in girls, with a ratio of 1,36. Male predominance was noted in all groups studied, with the exception of kidney tumors.

Upon analysis of the incidence of cancer pertaining to specific age groups, a significant differentiation in distribution of diagnoses between the groups was noted. In younger patients (<15 years of age) leukemia was most commonly diagnosed (37,3%), however in older patients (>15 years of age) lymphoma was the most common diagnosis (36,9%). In children within the age group <15 years of age, neuroblastoma, nephroblastoma and hepatoblastoma were significantly more often diagnosed. In children within the age group of >15 years of age there were more reported cases of germinal cell tumors, epithelial cell tumors, bone tumors, and melanoma. The incidence rate within age groups ≤ 4 , 5-9, 10-14 and >14 years of age were respectively 35,12%; 23,36%; 19,60%; and 21,81%. From the collected data it was shown that within the age group ≤ 4 years of age there was a peak incidence for leukemia, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, nephroblastoma, and hepatoblastoma. The incidence of Hodgkin lymphoma, osteosarcoma and Ewing sarcoma increased with the patient's age. The analysis of the incidence of cancer in patients <1 years of age showed that 81,25% of the diagnoses were due to solid tumors, of which neuroblastoma was the most common (41%).

In the years 2010-2019 no significant upward trend in overall morbidity was observed, however collected data displayed an upward trend in the incidence of brain tumors and very rare tumors.

Analysis of the clinical stage of rhabdomyosarcoma, nephroblastoma and neuroblastoma demonstrated that the percentage of stage IV neoplasms was correspondingly 39,5%; 18,4%; and 43,7% (specifically stages 4 and 4s).

The place of residence for the majority of patients (66,4%, n=600) was located within the Lower Silesian, Opole (14,9%), and Lubusz (10,6%) voivodeships. In the group of patients originating from the Lower Silesian voivodeship the highest number of cases recorded was among children living within the municipality of Wrocław (21,8%), followed by Lubin (4,2%) and Głogów (3,7%).

The 5-year overall survival rate in the studied group was $84,8 \pm 1,3\%$. There were statistically significant differences in 5Y-OS rates between the age groups 0-14 and >14 years of age ($86,6 \pm 1,3\%$ vs. $71,9 \pm 4,8\%$, log-rank $p=0,00404$). The 5-year

event-free survival rate in all studied patients demonstrated to be $76,0 \pm 1,5\%$. There were no statistically significant differences observed within the 5-year EFS rates between the age groups 0-14 and >14 years of age ($77,06 \pm 16,3\%$ vs. $69,4 \pm 4,4\%$, log-rank $p=0,965$). In the studied group there were 132 cases of patient deaths reported (14,6% of all patients studied). There were no statistically significant differences in the distribution of patient deaths each year throughout the duration of the study ($\chi^2_9=7,70$, $p=0,565$). The most frequent cause of patient death was leukemia (24,24%), followed by brain tumors (21,96%), and soft tissue sarcomas (15,91%). When analyzing the percentage of deaths compared with the established diagnosis, treatment failure was found in 39,73% of patients diagnosed with brain tumors, 33,33% of patients diagnosed with malignant bone tumors, and 33,33% of patients diagnosed with epithelial cell tumors and melanoma. A downward trend in mortality due to treatment complications was observed, with a simultaneous upward trend in deaths caused by disease progression in subsequent years. The reported place of death of 42% patients was at home, 30% within the Intensive Care Unit, and 21% within the Oncological Clinic. The most common cause of death reported at home and within the Oncological Clinic were due to disease progression (91,7% and 75% respectively), however within the Intensive Care Unit they were due to treatment complications (48,71%).

Genetic diseases predisposing to carcinogenesis were noted in 36 patients within the study group (3,98% of total patients), of which patients with trisomy 21 constituted 36,11%, Neurofibromatosis type 1 27,78% and Nijmegen syndrome 8,33% respectively. The incidence of leukemia dominated among children with Down Syndrome (92,3%), the ratio of ALL to AML was 1,4. Within the study group 4,09% of patients were born prematurely, 64,86% of them being born within the 34th and 36th week of pregnancy. It was observed that 30% of patients diagnosed with liver cancer were born prematurely.

Conclusions:

- I The distribution of cancer diagnosis in the analyzed group differed from that presented in published medical literature, especially with relation to brain tumors.
- II Identification of areas of the Lower Silesia voivodeship with an increased incidence of cancer presenting in children suggests the need for further

analysis, specifically considering the population structure and environmental exposure.

- III** A high incidence of stage IV rhabdomyosarcoma may indicate a significant delay in its diagnosis caused by insufficient oncological vigilance in primary health care.
- IV** In the period between the years 2010-2019 no significant upward trend in total cancer incidence was indicated. An upward trend in brain tumors was observed, which was caused by a decreasing number of patients being referred to corresponding reference center in the following years, and their integration for further treatment within the Clinical Department of Pediatric Bone Marrow Transplantation, Oncology and Hematology in Wrocław. As it is stated in published medical literature, upward trend in the incidence of very rare tumors in children was observed which confirms that very rare tumors should be a subject for further detailed epidemiological analysis.
- V** Treatment results in the analyzed group, expressed by the 5-year overall survival rate were comparable to that of developed countries, as described by published medical literature. The decrease in patient mortality due to treatment complications demonstrates the appropriate use of adequately optimized therapeutic protocols and effective supportive treatment.
- VI** The clinical relevance of determining genetic predisposition and the presence of prematurity in carcinogenesis indicates the continuous need for observational prophylaxis in these groups of patients.