

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej

Katarzyna Sierżęga-Staykov

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

ROZPRAWA DOKTORSKA

Promotor:

Prof. dr hab. Bernarda Kazanowska

Wrocław 2022

Podziękowania

*Serdecznie dziękuję mojemu Promotorowi,
Pani Profesor dr hab. n. med. Bernardzie Kazanowskiej
za opiekę naukową, cenne wskazówki merytoryczne oraz okazaną mi życzliwość.*

*Dziękuję dr n. med. Dominice Kulej-Klimczak za motywację i wsparcie
na każdym etapie pracy.*

Dziękuję Małgorzacie Rąpale za nieocenione rady i przyjazną atmosferę współpracy.

*Dziękuję Koleżankom i Kolegom z Kliniki Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii
Dziecięcej we Wrocławiu, w szczególności dr n. med. Wojciechowi Pietrasowi,
Annie Rodziewicz-Konarskiej, Elżbiecie Wawrzyniak-Dzierżek, Agnieszce Sokół,
Marii Kuneckiej, Olivii Wajsen oraz Tomaszowi Brutkowskiemu
za przyjacielską pomoc przy powstawaniu niniejszej pracy.*

*Dziękuję Koleżankom z Oddziału Pediatrycznego w Jaworze
za życzliwą atmosferę oraz wsparcie.*

*Dziękuję mojej Rodzinie, w szczególności Mężowi i Synowi oraz Mamie,
za wiarę we mnie, bezgraniczne wsparcie, cierpliwość i wyrozumiałość.*

SPIS TREŚCI

1. WSTĘP	3
1.1 Specyfika choroby nowotworowej wieku dziecięcego	3
1.2 Częstość występowania nowotworów u dzieci.....	4
1.2.1 Nowotwory rzadko występujące u dzieci	7
1.3 Wyniki leczenia w onkologii dziecięcej.....	8
1.4 Czynniki ryzyka kancerogenezy w wieku dziecięcym	13
1.5 Klasyfikacje nowotworów dziecięcych.....	16
1.6 Źródła danych epidemiologicznych w onkologii dziecięcej.....	19
1.6.1 Rejestry nowotworów dziecięcych.....	19
2. CEL PRACY	21
3. MATERIAŁ I METODY	22
3.1 Materiał badawczy	22
3.2 Metody badawcze	24
4. WYNIKI	25
4.1 Rozkład rozpoznań nowotworów według grup i podgrup ICCC-3	25
4.2 Zróżnicowanie częstości występowania nowotworów ze względu na płeć oraz wiek	28
4.3 Rozkład rozpoznań nowotworów według lat objętych analizą.....	43
4.4 Analiza rozpoznań nowotworów rzadko występujących u dzieci	48
4.5 Analiza rozpoznań kolejnych nowotworów.....	50
4.6 Analiza stadium klinicznego zaawansowania wybranych guzów litych.....	51
4.6.1 Mięsak prążkowanokomórkowy (podgrupa IXa ICCC-3).....	51
4.6.2 Nerczak zarodkowy (podgrupa VIa ICCC-3)	52
4.6.3 Nerwiak zarodkowy (podgrupa IVa ICCC-3)	52

4.7 Analiza rozkładu rozpoznań nowotworów ze względu na miejsce zamieszkania pacjentów.....	54
4.8 Analiza statystyczna wyników leczenia.....	60
4.8.1 Przeżycie całkowite.....	60
4.8.2 Przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń.....	62
4.8.3 Zgony.....	64
4.9 Analiza wybranych czynników ryzyka kancerogenezy.....	74
4.9.1 Czynniki genetyczne.....	74
4.9.2 Wcześnieictwo.....	76
5. DYSKUSJA.....	79
6. WNIOSKI.....	94
7. STRESZCZENIE.....	95
8. ABSTRACT.....	99
9. WYKAZ SKRÓTÓW.....	103
10. SPIS RYCIN.....	106
11. SPIS TABEL.....	108
12. BIBLIOGRAFIA.....	111

1. WSTĘP

1.1 Specyfika choroby nowotworowej wieku dziecięcego

W odróżnieniu od populacji dorosłych choroby nowotworowe u dzieci występują rzadko, stanowią poniżej 1% wszystkich zachorowań (1). Niemniej jednak nadal pozostają drugą co do częstości przyczyną zgonów w tej grupie wiekowej po przyczynach zewnętrznych (wypadki, urazy i zatrucia) (2). Poza częstością występowania istnieje również szereg innych różnic między nowotworami w populacji dzieci i dorosłych. Kluczową odrębność stanowi ich biologia, w szczególności specyficzna dla tego wieku budowa histopatologiczna. U dzieci dominują nowotwory nienabłonkowe o niskim stopniu zróżnicowania, odpowiadające za ponad 90% przypadków (3). Natomiast u dorosłych przeważają nowotwory nabłonkowe – około 85% wszystkich rozpoznań, z czego większość stanowią: rak płuc, piersi, jelita grubego (3). Proporcje te zmieniają się w grupie wiekowej 15-19 lat, kiedy to rośnie liczba zachorowań na raki i inne nowotwory pochodzenia nabłonkowego (2). Kolejnymi istotnymi różnicami między chorobą nowotworową u dzieci i dorosłych są: odmienna symptomatologia i przebieg kliniczny, strategia leczenia i rokowanie. Dzięki wprowadzeniu kompleksowej terapii schorzeń onkologicznych u dzieci, z zastosowaniem interdyscyplinarnych programów leczniczych, wyniki terapeutyczne w ostatnich kilku dekadach uległy zdecydowanej poprawie (2). Średnie 5-letnie przeżycie dla dzieci i młodzieży z rozpoznanym nowotworem złośliwym na początku XXI wieku przekroczyło 80% (4). Pomimo że wskaźniki 5-letnich przeżyć dla populacji dorosłych na całym świecie również stale rosną, nadal są zdecydowanie niższe niż w populacji dzieci. Dla porównania – w Polsce u mężczyzn dla nowotworów ogółem wynoszą niewiele ponad 40%, natomiast dla kobiet około 56% (5).

Proces kancerogenezy w dzieciństwie różni się od tego zachodzącego w wieku dorosłym. Czynniki środowiskowe, których związek z powstawaniem nowotworów u dorosłych jest dobrze poznany i udowodniony, u dzieci odgrywają minimalną rolę (4). Obecnie dostępne dane naukowe pozwalają na wyjaśnienie etiologii tylko niewielkiej części chorób onkologicznych u dzieci.

1.2 Częstość występowania nowotworów u dzieci

Na całym świecie stwierdza się rocznie około 400 000 nowych przypadków nowotworów u dzieci i młodzieży (6). W Europie liczba nowych zachorowań u dzieci poniżej 15 lat wynosi około 15 000 rocznie, natomiast u młodzieży i młodych dorosłych w wieku 15-24 lata około 20 000 nowych zachorowań na rok (7). Współczynnik zapadalności dla Europy wynosi około 140 nowych zachorowań rocznie na 1 milion dzieci (8).

W Polsce rozpoznaje się rocznie 1100-1200 nowych zachorowań na nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży (9). Współczynnik zachorowalności wynosi około 145 na 1 milion dzieci, natomiast ryzyko zachorowania w grupie wiekowej 0-15 lat to około 1 na 625 dzieci (9).

W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat na całym świecie notuje się stały, powolny wzrost zachorowań na nowotwory u dzieci (8,10). Był on najbardziej zaznaczony pod koniec XX wieku, wówczas liczba nowych zachorowań rosła o około 1% rocznie w grupie wiekowej 0-14 lat oraz 1,5% wśród młodzieży w wieku 15-19 lat (11). Badania ze Stanów Zjednoczonych z lat 70-tych i 80-tych ubiegłego wieku wskazywały na wyraźny wzrost wskaźników zachorowalności na nowotwory ośrodkowego układu nerwowego u dzieci (12). Wyniki te wiązano z rozpowszechnieniem tomografii komputerowej oraz rezonansu magnetycznego i lepszą wykrywalnością guzów OUN (13,14). W kolejnych latach wskaźniki zapadalności dla nowotworów złośliwych OUN u dzieci nie uległy dużym zmianom (15,16). Równocześnie w Japonii notowano wzrost odsetka zachorowań na nerwiaka współczulnego u niemowląt, co łączono z wprowadzeniem w latach 70-tych XX wieku pionierskich w skali całego świata masowych badań przesiewowych dzieci w 6. miesiącu życia (17). Podsumowując, stwierdzane okresowo skokowe wzrosty zachorowalności na poszczególne typy nowotworów należy wiązać w pierwszej kolejności z ich lepszą wykrywalnością.

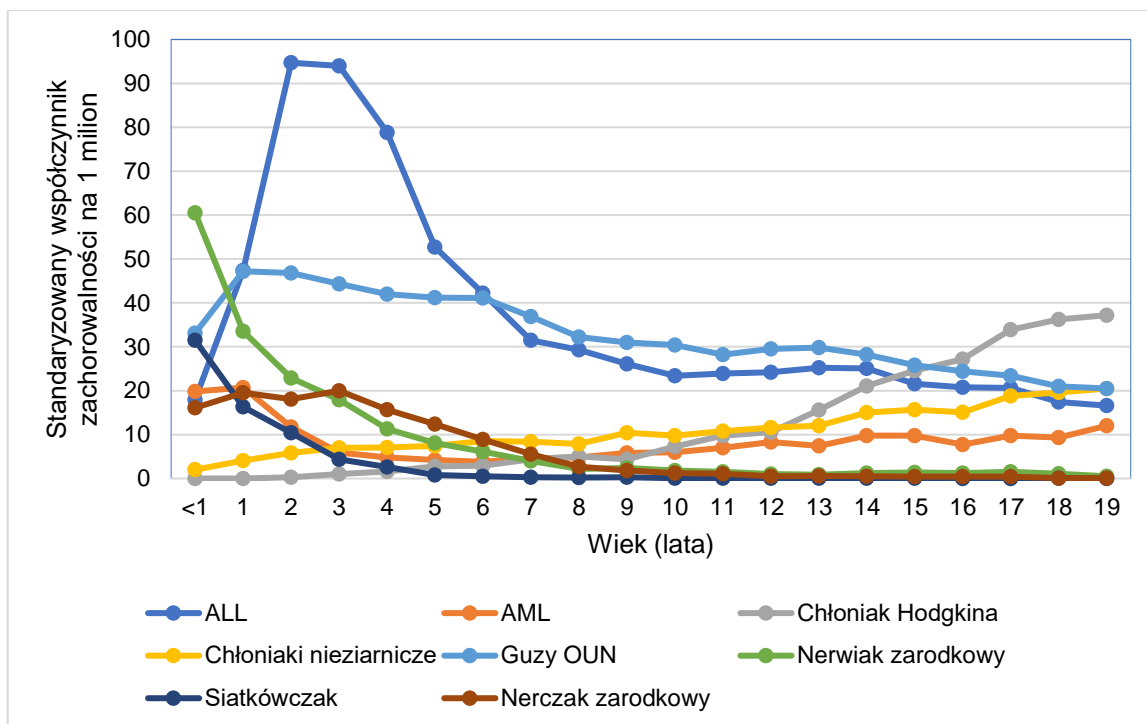
W ostatnich dekadach w Europie zaobserwowano spowolnienie trendu wzrostowego liczby zachorowań na nowotwory u dzieci (8). Aktualnie tempo wzrostu jest równe odpowiednio 0,5% rocznie w grupie wiekowej poniżej 15 lat i około 1% rocznie u nastolatków między 15-19 rokiem życia (8). Zwraca uwagę wzrost częstości występowania raków wśród młodzieży i młodych dorosłych (18,19).

U chłopców stwierdza się większą częstość występowania nowotworów niż u dziewczynek, w stosunku 4:3 (3,9), jednak podstawowe mechanizmy biologiczne odpowiadające za przewagę płci męskiej pozostają nieznane (20). Wyższe wskaźniki zachorowalności na większość nowotworów wśród chłopców obserwuje się zarówno w okresie dzieciństwa, jak i w wieku młodzieńczym (21). Różnice te są najbardziej zaznaczone w częstości występowania chłoniaków, szczególnie chłoniaka Burkitta, następnie ostrej białaczki limfoblastycznej, mięsaków tkanek miękkich, mięsaka Ewinga, wątrobiaka zarodkowego oraz raka nosogardła (4,21). Natomiast u dziewczynek częściej notuje się nerczaka zarodkowego, raka tarczycy, raka kory nadnerczy oraz pozaczaskowe i pozagonadalne guzy zarodkowe (4,20,21).

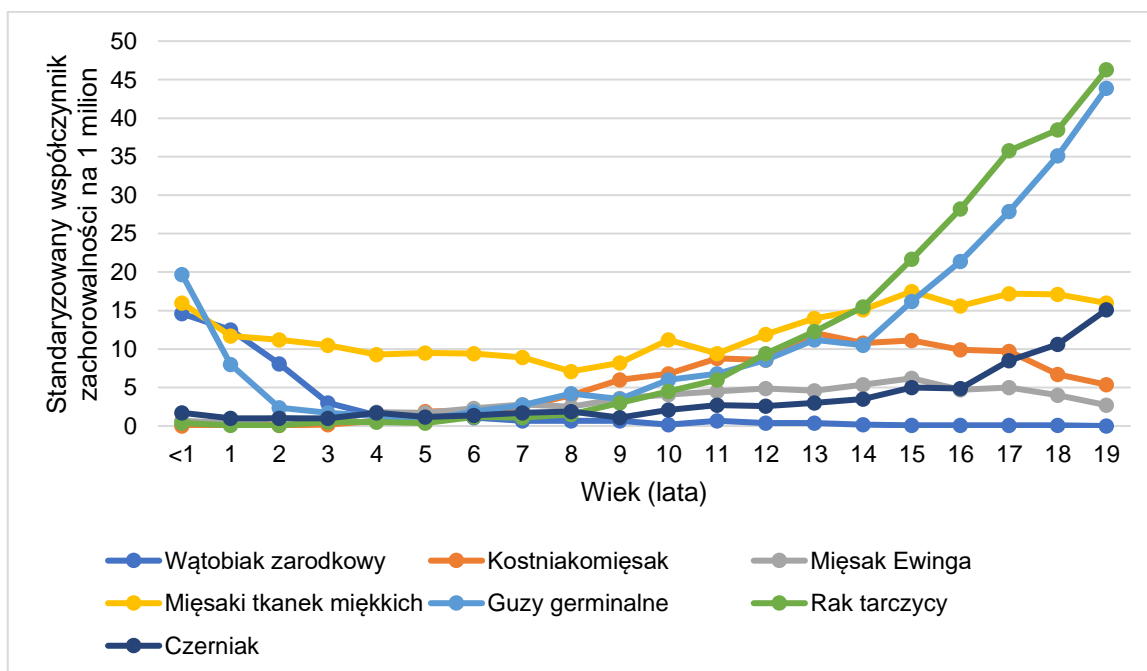
Najczęstszym nowotworem złośliwym wieku dziecięcego są białaczki, które stanowią ponad 1/4 wszystkich zachorowań (4). Drugimi co do częstości występowania są nowotwory ośrodkowego układu nerwowego stanowiące około 20%, a trzecimi chłoniaki – około 17% (w tym 10% chłoniak Hodgkina i 7% chłoniaki nieziarnicze) (9,22). Następnie występują mięsaki tkanek miękkich, nowotwory układu współczulnego, nerczak zarodkowy, nowotwory zarodkowe i guzy kości (3).

Odsetek zachorowań na poszczególne typy nowotworów zależy od wieku pacjenta w chwili rozpoznania i znacząco różni się w poszczególnych okresach życia dziecka (4). Na okres noworodkowy i niemowlęcy przypada szczyt występowania guzów embrionalnych – nerwiaka zarodkowego, wątrobiaka zarodkowego i siatkówczaka (3,9). Wczesne dzieciństwo oraz wiek przedszkolny to okresy najczęstszego występowania ostrej białaczki limfoblastycznej, guzów ośrodkowego układu nerwowego, nerczaka zarodkowego i mięsaków tkanek miękkich (4,9). Natomiast w wieku młodzieńczym najczęściej diagnozowane są: chłoniak Hodgkina, złośliwe guzy kości, gonadalne nowotwory zarodkowe i rak tarczycy (4,9).

Na rycinie 1. oraz 2. przedstawiono standaryzowane współczynniki zachorowalności na nowotwory według wieku.



Rycina 1. Standaryzowane współczynniki zachorowalności dzieci na wybrane nowotwory z grup I-VI Międzynarodowej Klasyfikacji Nowotworów Dziecięcych ICCC-3 względem wieku
 Źródło: opracowanie własne na podstawie Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER), National Cancer Institute, dane za lata 2014-2018 (<https://seer.cancer.gov/data>).



Rycina 2. Standaryzowane współczynniki zachorowalności dzieci na wybrane nowotwory z grup VII-XII Międzynarodowej Klasyfikacji Nowotworów Dziecięcych ICCC-3 względem wieku
 Źródło: opracowanie własne na podstawie Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER), National Cancer Institute, dane za lata 2014-2018 (<https://seer.cancer.gov/data>).

1.2.1 Nowotwory rzadko występujące u dzieci

Wśród schorzeń onkologicznych u dzieci została wyodrębniona grupa nowotworów bardzo rzadko występujących (ang. very rare tumors, VRT). Według definicji ustanowionej przez międzynarodową grupę EXPeRT (European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors) (23), której jednym z członków założycieli jest Polska, są to guzy, których częstość występowania nie przekracza 2 przypadków rocznie na milion dzieci (24). Niewielka liczebność i duże zróżnicowanie histopatologiczne VRT wiążą się z dostępnością ograniczonych danych dotyczących ich biologii i przebiegu klinicznego. Nowotwory z tej grupy niejednokrotnie nie są ujmowane w rejestrach i badaniach klinicznych (25). Skutkuje to brakiem jednoznacznych wytycznych postępowania diagnostycznego i leczniczego dla tej grupy schorzeń onkologicznych, co stanowi drugie kryterium definicji VRT przyjętej przez EXPeRT (24).

Współczynnik zapadalności na czerniaka, guzy jąder i raka tarczycy wśród młodzieży w wieku 15-19 lat jest wyższy od przyjętego w definicji VRT - 2 zachorowania rocznie na milion dzieci (25). Pomimo to guzy te są zaliczane do grupy nowotworów bardzo rzadko występujących, a wynika to z braku dostatecznej wiedzy w zakresie ich biologii, diagnostyki i leczenia, co łączy je z innymi VRT (25).

Nowotwory zaliczane do grupy VRT odpowiadają za ok. 11% wszystkich zachorowań u dzieci w wieku 0-14 lat (24), natomiast u nastolatków i młodych dorosłych stanowią najczęstszą grupę nowotworów złośliwych (25). Pod względem histopatologicznym są to głównie nowotwory nabłonkowe, neuroendokrynne oraz niegerminalne guzy gonad (26). Dodatkowo VRT można podzielić na typowe dla wieku dziecięcego oraz wieku dorosłego. Do pierwszej grupy należą: pancreatoblastoma, hepatoblastoma, pleuropulmonary blastoma. Natomiast druga grupa obejmuje głównie raki (między innymi nerki, jelita grubego, tarczycy i nosogardła) oraz czerniaka (25).

W Polsce w 2002 roku powstał Ogólnopolski Program Nowotworów Rzadko Występujących u Dzieci, który współdziała w ramach Polskiej Pediatrycznej Grupy Guzów Litych (PPGGL) i odpowiada za rejestrację oraz konsultowanie pacjentów z VRT (27).

1.3 Wyniki leczenia w onkologii dziecięcej

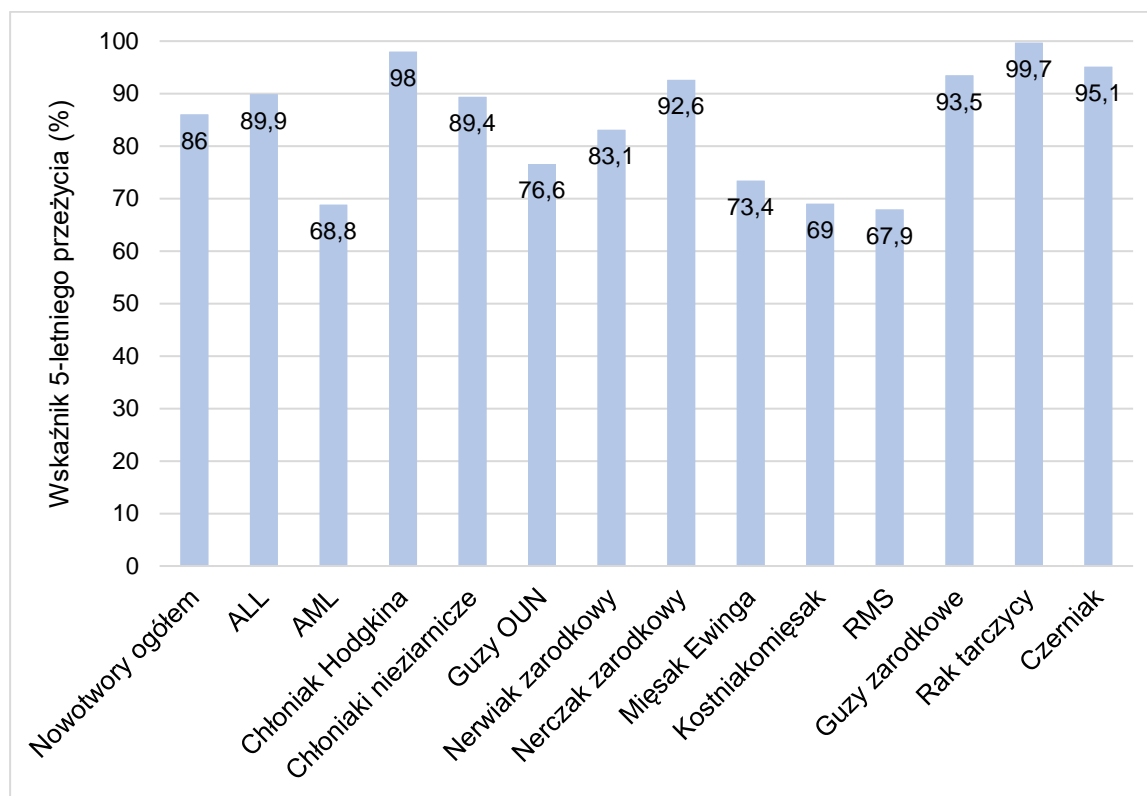
Głównym czynnikiem determinującym powodzenie leczenia onkologicznego jest wczesne rozpoznanie nowotworu (22,28). Jednak manifestacja kliniczna początkowego okresu choroby onkologicznej u dzieci jest niespecyficzna. Wstępne objawy jak: osłabienie, ból, gorączka, kaszel, wymioty czy powiększenie węzłów chłonnych są często spotykanymi w praktyce pediatrycznej i w pierwszej kolejności nasuwają podejrzenie infekcji lub innej pospolitej choroby wieku dziecięcego. Przyczynia się to do błędnej diagnozy w początkowej fazie choroby i w konsekwencji opóźnia właściwą diagnostykę onkologiczną. Aspekt późnego wykrywania nowotworów u dzieci pozostaje jednym z najważniejszych problemów współczesnej onkologii dziecięcej. Zatem istotne jest, aby przy niejasnej etiologii długo utrzymujących się niespecyficznych objawów oraz braku skuteczności prowadzonego leczenia, w diagnostyce różnicowej uwzględnić tło nowotworowe.

W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat na świecie dokonał się ogromny postęp w onkologii dziecięcej, który niepodważalnie jest jednym z największych osiągnięć współczesnej nauki i medycyny. Dzięki nowoczesnym metodom diagnostycznym i terapeutycznym możliwe jest postawienie precyzyjnego rozpoznania, dokładna ocena stopnia zaawansowania choroby, stratyfikacja i dostosowanie intensywności leczenia zgodnie z indywidualnymi czynnikami ryzyka. Wskaźniki wyleczenia uległy znaczącej poprawie, w latach 60-tych XX wieku wynosiły niewiele ponad 20%, obecnie przekraczają 80% w Europie, a nawet 85% w Stanach Zjednoczonych (29).

Nowotworami, w przypadku których stwierdza się najwyższe wskaźniki 5-letniego przeżycia całkowitego (ang. 5-year overall survival, 5Y-OS) są: chłoniak Hodgkina, ostra białaczka limfoblastyczna, nerczak zarodkowy, a także rak tarczycy i czerniak (4,29). W ALL wartość 5Y-OS znacząco różni się w zależności od wieku dziecka w chwili rozpoznania. Jest on najniższy w niemowlęctwie (około 60%) oraz w wieku młodzieńczym (około 75%), a najwyższy, jeśli białaczka została zdiagnozowana między 2. a 4. rokiem życia (około 95%) (30). Przeżywalność jest wciąż niezadowalająca w nowotworach ośrodkowego układu nerwowego, ostrej białaczce szpikowej, mięśniakach tkanek miękkich i guzach kości, zwłaszcza w rozsianej postaci (4,29).

Na rycinie 3. przedstawiono wskaźniki 5-letnich przeżyć dla nowotworów ogółem oraz wybranych rozpoznań chorób nowotworowych w przedziale wieku 0-19 lat

opracowane na podstawie danych Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) z lat 2011-2017 (31)



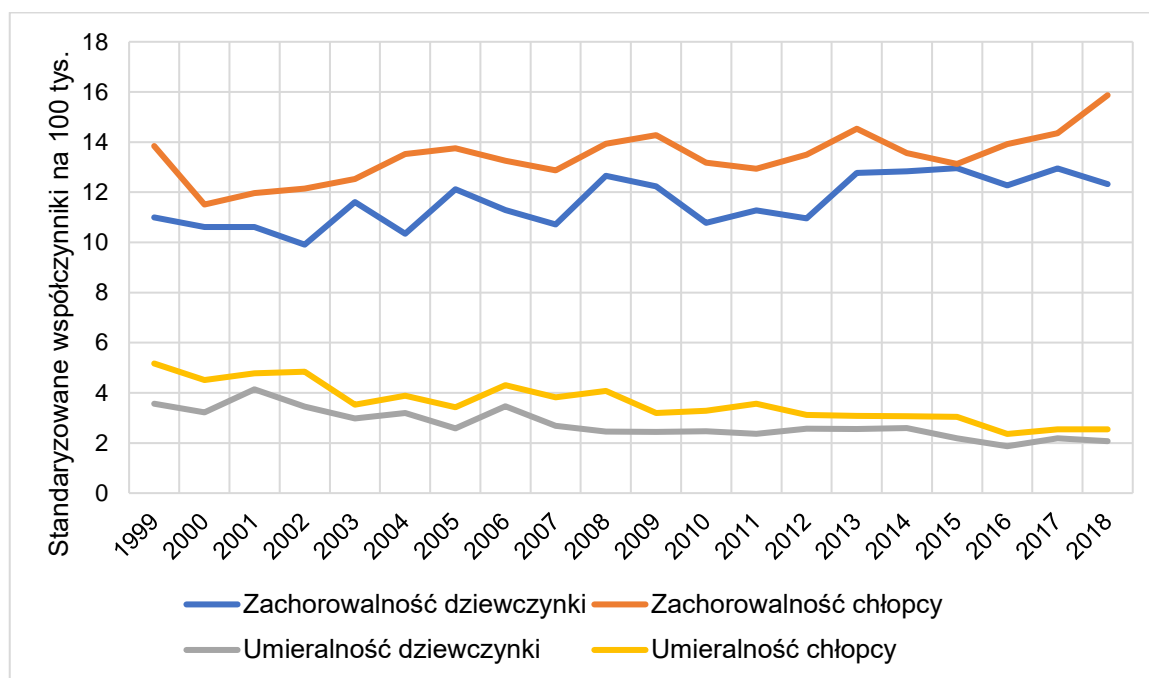
Rycina 3. Wskaźniki 5-letnich przeżyć całkowitych w przedziale wieku 0-19 lat

Źródło: opracowanie własne na podstawie Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER), National Cancer Institute, dane za lata 2011-2017 (<https://seer.cancer.gov/data>).

Pomimo notowanego w Europie stałego spadku śmiertelności z powodu nowotworów u dzieci, nadal występują istotne różnice w tym zakresie pomiędzy poszczególnymi państwami europejskimi (32). Wyniki leczenia nowotworów u dzieci i młodzieży uzyskiwane w krajach Europy Północnej i Zachodniej są około 20% wyższe w porównaniu z Europą Wschodnią (32). Wobec utrzymujących się różnic geograficznych w obrębie Europy i celem wypełnienia tej luki, ważne jest wdrażanie ogólnoeuropejskich wytycznych ze standardami opieki nad dziećmi chorymi na nowotwory. Zapewnią one poprawę organizacji i jakości opieki nad tą grupą pacjentów onkologicznych.

Wskaźniki wyleczeń nowotworów u dzieci w Polsce nie odbiegają znacząco od stwierdzanych w innych krajach rozwiniętych, zarówno w grupie dzieci młodszych 0-14

lat, jak i u młodzieży 15-19 lat obserwuje się trwałą tendencję malejącą umieralności (22). Na rycinie 4. przedstawiono zachorowalność i umieralność na nowotwory w Polsce u dziewcząt i chłopców w przedziale wieku 0-19 lat. Wykres opracowano na podstawie danych z KRN z lat 1999-2018 (33). W analizowanym okresie umieralność wykazywała tendencję spadkową zarówno u płci żeńskiej, jak i męskiej.



Rycina 4. Zachorowalność i umieralność na nowotwory w przedziale wieku 0-19 lat w Polsce w latach 1999-2018

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych KRN (<http://onkologia.org.pl/k/baza-on-line>).

Biorąc pod uwagę młody wiek w chwili rozpoznania, proporcja potencjalnie utraconych lat życia (ang. potential years of life lost, PYLL) na pacjenta z rozpoznaniem choroby nowotworowej jest większa w grupie dzieci i młodzieży niż u dorosłych (34). Do najczęstszych onkologicznych przyczyn zgonów wśród dzieci należą nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (ponad 1/3 liczby zgonów) i białaczki (około 30%) (4,22). Wysoką umieralność odnotowuje się także z powodu nowotworów tkanek miękkich (około 8%) i kości (około 8%) (22).

Wobec stale poprawiających się wyników terapii schorzeń onkologicznych u dzieci rośnie liczba osób, które w dzieciństwie były leczone z powodu nowotworu. Szacuje się, że aktualnie w Europie jest około pół miliona ozdowieńców (7). Prawie 2/3 tej grupy pacjentów doświadcza odległych następstw zarówno choroby

nowotworowej per se, jak i terapii onkologicznej, z czego u około 30% osób są to powikłania ciężkie, a nawet zagrażające życiu (35). Szczególnie wysokie ryzyko wystąpienia ciężkich późnych powikłań występuje u pacjentów po leczeniu guzów litych oraz po przeszczepie szpiku kostnego (35). Do najczęstszych odległych następstw należą choroby serca, płuc, nerek, zaburzenia neurologiczne i endokrynologiczne oraz uszkodzenie funkcji gonad (włącznie z trwałą bezpłodnością) (36). Leczenie onkologiczne prowadzone w dzieciństwie jest przyczyną zwiększonego ryzyka późnej śmiertelności (standaryzowany wskaźnik śmiertelności SMR 10,7) (37), a do najczęstszych przyczyn zgonu należą: nawrót choroby nowotworowej lub wtórny nowotwór, choroby serca i płuc (38). Nie mniej istotny pozostaje aspekt trudności psychologicznych, społecznych i neuropoznawczych u ozdowieńców (39,40). W związku z rosnącą skalą problemu potrzebne jest ściśle monitorowanie odległych następstw leczenia onkologicznego oraz poszerzanie wiedzy i doświadczenia w tym zakresie, celem zapewnienia tej grupie pacjentów optymalnej opieki. Z tego względu w Europie powstało kilka dużych badań kohortowych, zarówno krajowych, jak i o zasięgu międzynarodowym (41). Ponadto stowarzyszenia jak PanCare, skupiające ekspertów różnych dziedzin medycyny, a także pacjentów po leczeniu onkologicznym w dzieciństwie i ich rodziny, koordynują i wdrażają strategie, które mają na celu poprawę jakości życia ozdowieńców (42).

Należy zaznaczyć, że przedstawione powyżej dane epidemiologiczne odnoszą się wyłącznie do krajów rozwiniętych, a ponad 90% populacji dzieci na świecie zagrożonych rozwojem nowotworu żyje w krajach rozwijających się (43). Trendy w zakresie standaryzowanych względem wieku współczynników umieralności z powodu nowotworów u dzieci w krajach o niskich dochodach (ang. low income countries, LICs) i niższych średnich dochodach (ang. lower middle-income countries, LMICs) od kilku dekad pozostają niezmiennie lub nawet pogorszyły się (43,44). Wyleczalność schorzeń onkologicznych wieku dziecięcego w krajach rozwijających się wynosi 15-45% (6), co stanowi jedną z największych nierówności zdrowotnych na świecie (45). Brakuje również odpowiednich systemów rejestracji nowotworów i raportowania danych, co ogranicza dokładną ocenę zachorowalności w tych krajach. Jedną z najważniejszych przyczyn wysokiej umieralności jest brak lub ograniczony dostęp do opieki zdrowotnej, szczególnie diagnostyki onkologicznej. Na całym świecie prawie połowa dzieci umiera,

zanim zostanie u nich zdiagnozowana choroba nowotworowa (46). Kolejnymi przyczynami są: brak kompleksowych oraz spersonalizowanych programów terapeutycznych, często rezygnacja z leczenia z powodu zbyt wysokich kosztów (6). Dostęp do leczenia chemioterapeutycznego i chirurgicznego deklaruje niespełna 30% krajów o niskich i niższych średnich dochodach (LICs, LMICs), a do radioterapii poniżej 20% (6). Dla porównania, powyżej 90% krajów o wysokich dochodach (ang. high income countries, HICs) ma dostęp do powyższych metod leczenia onkologicznego (6).

1.4 Czynniki ryzyka kancerogenezy w wieku dziecięcym

Czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na nowotwory wieku dziecięcego są od kilku dekad szeroko badane na całym świecie. Szukanie przyczyn rozwoju schorzeń onkologicznych u dzieci utrudnia między innymi fakt, że występują rzadko i stanowią niejednorodną grupę, co decyduje o jakości i ilości dowodów naukowych (47).

Większość zmian genetycznych prowadzących do rozwoju nowotworów u dzieci ma charakter mutacji somatycznych i nie są dziedziczone (48). Ogromny postęp, jaki dokonał się w genetyce medycznej, w tym wdrożenie metod sekwencjonowania całego genomu (ang. whole-genome sequencing, WGS) i eksomu (ang. whole-exome sequencing, WES), pozwolił na zidentyfikowanie wielu mutacji predysponujących do kancerogenezy w wieku dziecięcym i młodzieńczym (49). Obecnie szacuje się, że około 10% pacjentów pediatrycznych rozwija nowotwór złośliwy z powodu leżących u jego podstaw predyspozycji genetycznych (49,50).

U dzieci z aberracjami chromosomowymi stwierdza się zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych (49). Rozpoznanie w tej grupie pacjentów stanowią około 1% wszystkich nowotworów wieku dziecięcego, a ponad połowę z nich białaczki w zespole Downa (51). W zespole Turnera (45,X), poza zwiększonym ryzykiem wystąpienia gonadoblastoma, notuje się także częstsze występowanie czerniaka i guzów ośrodkowego układu nerwowego (52–54). Natomiast w zespole Klinefeltera (47,XXY) stwierdza się wyraźnie wyższy odsetek zachorowań na pozagonadalne nowotwory zarodkowe, chłoniaki nieziarnicze, raka płuc i raka piersi w populacji ogólnej (49,52,53).

Istnieje szereg chorób dziedziczonych w sposób autosomalny dominujący, w których stwierdza się zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwory zarówno w dzieciństwie, jak i w wieku dorosłym (49). Zaliczają się do nich między innymi: zespół Li Fraumeni (mutacja w genie TP53) z wrodzoną predyspozycją do występowania głównie mięsaków, białaczek, guzów mózgu, raka kory nadnerczy, guzów kości i raka piersi (55), nerwiakowłókniakowość typu 1 (ang. neurofibromatosis type I, NF1), w której wyraźnie częściej notuje się glejaki nerwów wzrokowych i inne guzy ośrodkowego układu nerwowego (56) oraz mutacja genu RB1 odpowiadająca za wrodzoną postać siatkówczaka i charakteryzująca się zwiększonym ryzykiem zachorowania na czerniaka i osteosarcoma (49). Zespół DICER1 (lub rodzinny zespół

podatności na pleuropulmonary blastoma), poza predyspozycją do rozwoju PPB, jest powiązany z występowaniem wielu innych nowotworów złośliwych, z których najczęstsze to: guz jajnika z komórek Sertolego-Leydiga, nowotwór zarodkowy przysadki, szyszyniak zarodkowy, rak tarczycy, mięsak prążkowanokomórkowy oraz nerczak i nerwiak zarodkowy (57,58). U pacjentów z mutacją genu DICER1 większość zachorowań na nowotwory stwierdza się w wieku dziecięcym (49).

Zaburzenia dziedziczone w sposób autosomalny recesywny, które predysponują do rozwoju nowotworów to między innymi: ataksja teleangiektazja ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na chłoniaki i białaczki oraz anemia Fanconiego, w której przebiegu najczęściej stwierdza się ostrą białaczkę szpikową (59). W zespole Nijmegen z wrodzoną niestabilnością chromosomową, u około 40% pacjentów przed ukończeniem 20. roku życia rozpoznaje się nowotwór złośliwy, głównie pochodzenia limfoidalnego (60).

Delecja w chromosomie 11 w regionie 11p13 odpowiada za występowanie zespołu guza Wilmsa, aniridii, wad moczowo-płciowych i niepełnosprawności intelektualnej (ang. Wilms tumor, aniridia, genitourinary anomalies, and mental retardation, WAGR), w przebiegu którego 45-60% pacjentów rozwija nerczaka zarodkowego (61). Kolejnym zespołem wad wrodzonych, w którym stwierdza się wzrost występowania nowotworów złośliwych w wieku dziecięcym jest zespół Beckwitha-Wiedemanna (ang. Beckwith-Wiedemann syndrome, BWS). Ryzyko rozwoju nowotworu u dziecka z BWS wynosi 4-21% (62), a do najczęściej rozpoznawanych guzów należą nerczak i wątrobiak zarodkowy (49).

Zwiększoną skłonność do nowotworów złośliwych, szczególnie chłoniaków nieziarnicznych i białaczek, stwierdza się także w pierwotnych niedoborach odporności, z ryzykiem szacowanym między 4,7-5,7% (63). Po zakażeniach, nowotwory złośliwe są najczęstszą przyczyną zgonów w tej grupie pacjentów (63).

W licznych badaniach wykazano związek między urodzeniową masą ciała a ryzykiem zachorowania na nowotwory wieku dziecięcego (64–70). W przypadku wątrobiaka zarodkowego ryzyko jest odwrotnie proporcjonalne do urodzeniowej masy ciała i wyraźnie podwyższone w grupie dzieci ze skrajnie małą urodzeniową masą ciała (ang. extremely low birth weight, ELBW) wynoszącą poniżej 1000 g (64–66). Natomiast duża urodzeniowa masa ciała (ang. high birth weight, HBW) >4000g stanowi czynnik

ryzyka występowania nerczaka zarodkowego, ostrej białaczki limfoblastycznej, nerwiaka zarodkowego i niektórych guzów ośrodkowego układu nerwowego (67–70). Opisano także związek między przedwczesnym porodem (przed 37. tygodniem ciąży) a występowaniem wątrobiaka zarodkowego (71), ostrej białaczki szpikowej (72,73), nowotworów zarodkowych (72), mięsaka prążkowanokomórkowego (74) i siatkówczaka (72). Udowodniono również, że w grupie dzieci urodzonych z wadami wrodzonymi występuje wyraźnie większa zachorowalność na nowotwory (4,47). Istnieje także zależność między zaawansowanym wiekiem rodziców a większością nowotworów wieku dziecięcego (47).

Wiele ekspozycji środowiskowych zostało zbadanych jako potencjalne czynniki ryzyka występowania nowotworów u dzieci, niemniej dla większości z nich nadal brakuje dowodów naukowych. Do czynników środowiskowych o udowodnionym związku kancerogennym należą przede wszystkim wysokie dawki promieniowania jonizującego oraz stosowane wcześniej cytostatyki (47). Narażenie na każde z tych czynników, zarówno w okresie prenatalnym, jak i w dzieciństwie, zwiększa ryzyko zachorowania na nowotwory kilkakrotnie (47).

Istnieje także szereg czynników zakaźnych charakteryzujących się właściwościami onkogennymi. Należą do nich: wirus Epsteina-Barr (ang. Epstein-Barr virus, EBV) mogący sprzyjać powstawaniu endemicznego chłoniaka Burkitta, chłoniaka Hodgkina i raka nosogardła (75), wirusy zapalenia wątroby typu B i C (ang. hepatitis B virus, HBV; hepatitis C virus, HCV) predysponujące do raka wątroby (76) oraz ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus, HIV) zwiększający ryzyko głównie mięsaka Kaposiego i chłoniaków nieziarniczych (77).

1.5 Klasyfikacje nowotworów dziecięcych

Powszechnie używanym na całym świecie narzędziem do kwalifikowania chorób i procedur medycznych jest Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems). Najczęściej używaną nazwą skróconą jest Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (ang. International Classification of Diseases, ICD). Została stworzona przez Światową Organizację Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO) celem usystematyzowania jednostek chorobowych za pomocą kodów oraz prowadzenia badań statystycznych dotyczących chorobowości i umieralności (78). Obecnie wdrażaną na całym świecie jest wersja jedenasta Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ICD-11), która zawiera 55 000 kodów dla różnych chorób, urazów i innych przyczyn zgonów (79).

Rozszerzeniem standardu kodowania ICD dla chorób nowotworowych jest Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób dla Onkologii (ang. International Classification of Diseases for Oncology, ICD-O). Aktualnie obowiązująca jest Trzecia Rewizja Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób dla Onkologii (ICD-O-3) (80). Stanowi ona podwójny system klasyfikacji zarówno pod względem topografii, jak i morfologii nowotworu.

W związku z odrębnościami chorób nowotworowych wieku dziecięcego, powinny być one klasyfikowane na podstawie morfologii nowotworu, a nie jak u dorosłych ze względu na pierwotną lokalizację (81). W tym celu powstała, w całości oparta na systemie kodowania ICD-O, Międzynarodowa Klasyfikacja Nowotworów Dziecięcych (ang. International Classification of Childhood Cancer, ICCC) (81). Obecnie używana jest jej trzecia wersja (ICCC-3), opublikowana w 2005 roku, w której nowotwory sklasyfikowane są według ICD-O-3 (82). Klasyfikacja składa się z 3 poziomów - poziom 1 obejmuje 12 głównych grup diagnostycznych, poziom 2 to 47 podgrup diagnostycznych, a poziom 3 składa się z 2-11 działów wybranych podgrup diagnostycznych. Poziomy 1 i 2 stanowią główną tabelę klasyfikacji, natomiast poziom 3 pozostaje opcjonalną rozszerzoną wersją klasyfikacji, której użycie jest zależne od dostępności szczegółowych informacji dotyczących danego nowotworu. Prezentacja danych zgodnie z ICCC-3 w dziedzinie onkologii dziecięcej stała się standardem na całym świecie. W tabeli 1. i 2. przedstawiono klasyfikację główną ICCC-3.

Tabela 1. Międzynarodowa klasyfikacja nowotworów dziecięcych, trzecia edycja (ICCC-3), 2005
Klasyfikacja główna

I. Białaczki, choroby mieloproliferacyjne i zespoły mielodysplastyczne
a. Białaczki limfoblastyczne
b. Ostre białaczki szpikowe
c. Przewlekłe choroby mieloproliferacyjne
d. Zespół mielodysplastyczny i inne choroby mieloproliferacyjne
e. Nieokreślone i inne określone białaczki
II. Chłoniaki i nowotwory układu siateczkowo-śródbłonkowego
a. Chłoniak Hodgkina
b. Chłoniaki nieziarnicze (z wyjątkiem chłoniaka Burkitta)
c. Chłoniak Burkitta
d. Inne nowotwory układu siateczkowo-śródbłonkowego
e. Nieokreślone chłoniaki
III. Nowotwory OUN i inne nowotwory wewnątrzczaszkowe i wewnątrzrdzeniowe
a. Wyściółczaki i nowotwory spłotu naczyńiówkowego
b. Gwiaździaki
c. Wewnątrzczaszkowe i wewnątrzrdzeniowe nowotwory zarodkowe
d. Inne glejaki
e. Inne określone nowotwory wewnątrzczaszkowe i wewnątrzrdzeniowe
f. Nieokreślone nowotwory wewnątrzczaszkowe i wewnątrzrdzeniowe
IV. Nerwiak zarodkowy i inne nowotwory obwodowych komórek nerwowych
a. Nerwiak zarodkowy i nerwiak zarodkowy zwojowy
b. Inne nowotwory obwodowych komórek nerwowych
V. Siatkówczak
VI. Nowotwory nerek
a. Nerczak zarodkowy i inne nienabłonkowe nowotwory nerek
b. Rak nerki
c. Nieokreślone złośliwe nowotwory nerek
VII. Nowotwory wątroby
a. Wątrobiak zarodkowy
b. Rak wątroby
c. Nieokreślone złośliwe nowotwory wątroby

**Tabela 2. Międzynarodowa klasyfikacja nowotworów dziecięcych, trzecia edycja (ICCC-3), 2005
Klasyfikacja główna (ciąg dalszy)**

VIII. Nowotwory złośliwe kości

- a. Kostniakomięsak
- b. Chrzęstniakomięsak
- c. Mięsak Ewinga i inne mięsaki kości
- d. Inne określone nowotwory złośliwe kości
- e. Nieokreślone nowotwory złośliwe kości

IX. Mięsaki tkanek miękkich i inne mięsaki pozakostne

- a. Mięsak prążkowanokomórkowy
- b. Włókniakomięsak, złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych i inne nowotwory tkanki łącznej włóknistej
- c. Mięsak Kaposiego
- d. Inne określone mięsaki tkanek miękkich
- e. Nieokreślone mięsaki tkanek miękkich

X. Nowotwory z pierwotnych komórek rozrodczych, guzy trofoblastu i nowotwory gonad

- a. Wewnątrzczaszkowe i wewnątrzrdzeniowe nowotwory z pierwotnych komórek rozrodczych
- b. Pozaczaszkowe i pozagonadalne nowotwory złośliwe z pierwotnych komórek rozrodczych
- c. Nowotwory złośliwe gonad z pierwotnych komórek rozrodczych
- d. Raki jajnika i jądra
- e. Inne i nieokreślone nowotwory złośliwe gonad

XI. Inne nabłonkowe nowotwory złośliwe i czerniak

- a. Rak kory nadnerczy
- b. Rak tarczycy
- c. Rak nosogardła
- d. Czerniak
- e. Raki skóry
- f. Inne i nieokreślone raki

XII. Inne i nieokreślone nowotwory złośliwe

- a. Inne określone nowotwory złośliwe
- b. Inne nieokreślone nowotwory złośliwe

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B i wsp. International Classification of Childhood Cancer, Third Edition. Cancer. 2005; 103(7):1457-67.

1.6 Źródła danych epidemiologicznych w onkologii dziecięcej

W dziedzinie onkologii dziecięcej źródłem danych epidemiologicznych stały się populacyjne rejestry nowotworów. Pierwsze powstawały w połowie XX wieku i od tamtej pory ich liczba stale rośnie (83). Dane gromadzone są zarówno w rejestrach krajowych, jak i w rejestrach regionalnych, których zasięg dotyczy populacji na ściśle określonych obszarach geograficznych. W związku z rzadkim występowaniem nowotworów u dzieci i młodzieży, populacja objęta zasięgiem rejestru musi być odpowiednio duża, aby zapewnić wartościowe dane do badań (34).

Dzięki rejestrom możliwe jest precyzyjne oszacowanie zachorowalności na nowotwory u dzieci, monitorowanie trendów oraz prognozowanie zagrożenia nowotworami w badanej populacji w kolejnych latach. Ponadto z rejestrów pozyskiwane są dane do wysokiej jakości badań naukowych, a ich wnioski dają podstawy do opracowywania strategii walki z nowotworami (84).

1.6.1 Rejestry nowotworów dziecięcych

Większość światowej populacji pediatrycznej nie podlega systemom nadzoru nad chorobami nowotworowymi (84). Wysokiej jakości rejestry nowotworów dziecięcych obejmują zaledwie niewielki odsetek populacji w krajach rozwijających się (85). W związku z tym globalna częstość występowania nowotworów u dzieci, a także regionalna dla obszarów pozostających poza zasięgiem rejestrów, jest szacowana przy użyciu różnych metod statystycznych (86).

Wiarygodnych statystyk dotyczących występowania nowotworów w Stanach Zjednoczonych, w tym wśród dzieci i młodzieży, dostarcza program Narodowego Instytutu Nowotworów (ang. National Cancer Institute, NCI) o nazwie Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) (87). Program gromadzi dane z rejestrów nowotworów, które swoim zasięgiem obejmują ponad połowę populacji Stanów Zjednoczonych (87). W ramach jego analiz corocznie publikowane są obszerne statystyki odnoszące się do zachorowalności i umieralności, danych demograficznych oraz cech klinicznych nowotworów. Są one cennym źródłem informacji zarówno dla

badaczy oraz klinicystów z całego świata, jak i dla decydentów w obszarze polityki zdrowotnej.

Jak podaje Steliarova-Foucher i wsp. (34) dane epidemiologiczne nowotworów wieku dziecięcego w Europie gromadzone są w ponad 200 rejestrach, które swoim zasięgiem obejmują około połowę populacji pediatrycznej w Europie, w tym około 83% w Unii Europejskiej. Ponad 80% pokrycia tego zasięgu stanowią informacje pochodzące z 29 ogólnokrajowych rejestrów. Istniejące obecnie rejestry europejskie mogłyby objąć zasięgiem niemal całą populację dzieci w Europie (około 98%), nie mniej wymagałoby to poprawy w aspekcie efektywności i jakości gromadzonych przez nie danych oraz standaryzacji analiz.

Jednym z europejskich odpowiedników programu SERR jest ACCIS (ang. Automated Childhood Cancer Information System, ACCIS) (88). Projekt jest koordynowany głównie przez Międzynarodową Agencję Badań nad Nowotworami (ang. International Agency for Research on Cancer), która jest agendą Światowej Organizacji Zdrowia. Jego priorytetowymi założeniami są: pozyskiwanie, analiza i rozpowszechnianie danych z zakresu epidemiologii nowotworów dziecięcych w populacji europejskiej (11). Dane do bazy ACCIS raportowane są z ponad 100 populacyjnych rejestrów nowotworów dziecięcych z 29 krajów europejskich, stąd stanowi ona unikalne źródło informacji w dziedzinie onkologii dziecięcej (88).

W Polsce funkcjonuje aktualnie 18 ośrodków onkologii i hematologii dziecięcej (89). Regionalne ośrodki gromadzą dane dotyczące zachorowań pacjentów pediatrycznych na nowotwory, a następnie raportują je do Krajowego Rejestru Nowotworów Dziecięcych (KRND), nad którym nadzór pełni Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej.

2. CEL PRACY

- I** Szczegółowa analiza rozpoznań nowotworów zgodnie z klasyfikacją ICC-3 u pacjentów Kliniki Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu w latach 2010-2019.
- II** Ocena występowania trendów epidemiologicznych oraz porównanie ich z danymi z literatury.
- III** Analiza wyników leczenia z uwzględnieniem wskaźników 5-letniego przeżycia oraz przyczyn zgonów.
- IV** Ocena znaczenia klinicznego wybranych czynników ryzyka kancerogenezy w wieku dziecięcym.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1 Materiał badawczy

Badaniem objęto 903 pacjentów Kliniki Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu z chorobą nowotworową rozpoznaną w latach 2010-2019. Grupę badaną stanowiły dzieci i młodzież w wieku od 0 do ukończenia 18 roku życia.

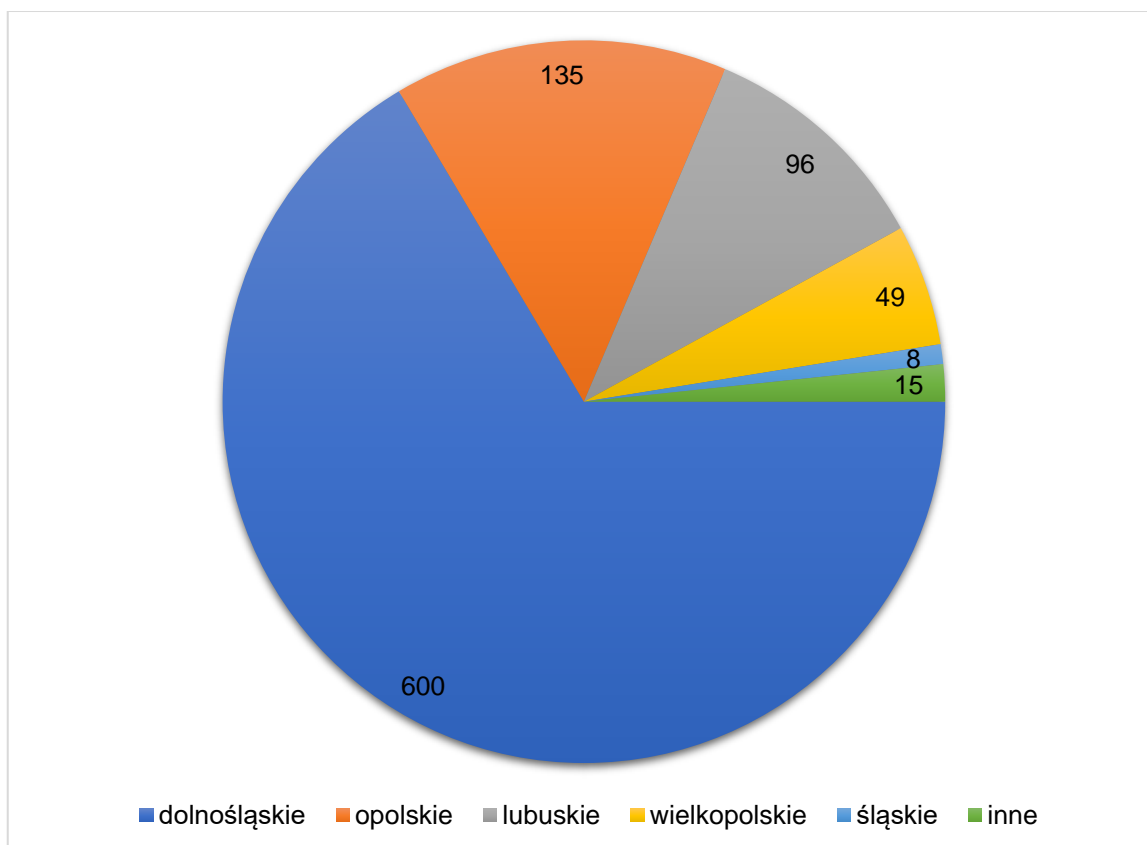
Na realizację badania otrzymano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu o numerze 167/2019 z dnia 5 marca 2019 roku. Badanie przeprowadzono z zachowaniem anonimowości uzyskanych danych.

Dane do analiz uzyskano z dokumentacji medycznej pacjentów zgromadzonej i archiwizowanej w formie elektronicznej (w szpitalnych systemach komputerowych) oraz w formie papierowej.

Pacjenci z badanej grupy byli objęci procesem diagnostyczno-terapeutycznym zgodnym z aktualnymi standardami obowiązującymi dla danego schorzenia onkologicznego (90–93). Rozpoznanie chorób nowotworowych podzielono według Trzeciej Edycji Międzynarodowej Klasyfikacji Nowotworów Dziecięcych (ICCC-3) (81), w podziale uwzględniono klasyfikację główną (grupy I-XII i podgrupy Ia–XIb). Z badanej grupy wyodrębniono pacjentów z nowotworami zaliczanymi do bardzo rzadko występujących u dzieci (VRT) oraz z rozpoznaniem kolejnego nowotworu (ang. subsequent malignant neoplasms, SMN). Dla wybranych guzów litych wyszczególniono stadium zaawansowania klinicznego nowotworu. Dokonano analizy statystycznej zgonów pacjentów, określono przyczynę oraz miejsce zgonu.

W grupie pacjentów objętych badaniem analizowano współwystępowanie z nowotworem wybranych czynników ryzyka rozwoju schorzeń onkologicznych wieku dziecięcego i młodzieńczego. Wyselekcjonowano chorych, których wywiad osobniczy obciążony był wcześniactwem oraz podzielono ich ze względu na jego stopień zgodnie z definicją WHO (94). Na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej przeanalizowano także wywiad w aspekcie występowania chorób o podłożu genetycznym predysponujących do kancerogenezy.

Do celów statystycznych sprecyzowano miejsce zamieszkania chorych pod względem województwa i gminy. Na rycinie 5. przedstawiono podział grupy badanej ze względu na miejsce zamieszkania według województw.



Rycina 5. Podział grupy badanej ze względu na miejsce zamieszkania według województw
Inne: województwo łódzkie (n=7), województwo mazowieckie (n=2), województwo lubelskie (n=2), województwo świętokrzyskie (n=2), województwo małopolskie (n=1), stałe miejsce zamieszkania poza granicami Polski (n=1).

3.2 Metody badawcze

Wyniki uzyskanych badań poddano opracowaniu statystycznemu. Dla badanych parametrów ciągłych zostały wyliczone: liczba przypadków (N), średnia, odchylenie standardowe (SD), mediana, zakres (min-max) oraz dolny i górny kwartył (25Q-75Q). Natomiast parametry kategoryzowane przedstawiono jako wartości bezwzględne i względne.

Dla parametrów dyskretnych częstość występowania cechy w grupach analizowano testem χ^2_{df} z odpowiednią liczbą stopni swobody df ($df=(m-1)*(n-1)$), gdzie m – liczba wierszy, n – liczba kolumn).

Krzywe przeżycia wykreślano stosując metodę Kaplana-Meiera i porównywano je używając testu log-rank. Za istotne statystycznie uznawano $P \leq 0.05$.

Dane opracowano wykorzystując komputerowe pakiety programów Microsoft Office 2007 i Statistica 13.3.

4. WYNIKI

W Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu w latach 2010-2019 stwierdzono 903 nowe zachorowania na nowotwory w populacji pediatrycznej w wieku od 0 do ukończenia 18 roku życia. Mediana wieku w chwili rozpoznania wyniosła 6,7 lat (tabela 3.).

Tabela 3. Wiek pacjentów grupy badanej w chwili rozpoznania choroby nowotworowej

	Średnia	SD	Mediana	Minimum	Maksimum	25Q	75Q
Wiek [lata]	7,8	5,7	6,7	0,0	17,9	2,5	13,2

4.1 Rozkład rozpoznań nowotworów według grup i podgrup ICCC-3

Rozkład rozpoznań nowotworów według grup klasyfikacji ICCC-3 przedstawiono w tabeli 4. Jak wynika z danych najczęstszą grupą nowotworów były białaczki, choroby mieloproliferacyjne i zespoły mielodysplastyczne (grupa I ICCC-3). Drugie co do częstości były chłoniaki i nowotwory układu siateczkowo-śródbłonkowego (grupa II ICCC-3). Łącznie nowotwory z grup I oraz II ICCC-3 stanowiły ponad połowę ogółu zachorowań (55,26%).

Rozpoznania chorób nowotworowych, dla których było to możliwe, sklasyfikowano dodatkowo według podgrup ICCC-3. Opierając się na podziale stosowanym w literaturze przedmiotu (4) wyszczególniono wybrane grupy i podgrupy oraz określono dla nich liczbę zachorowań (tabela 5.). Stwierdzono, że najczęstszymi rozpoznaniem wśród pacjentów objętych analizą były białaczki limfoblastyczne (podgrupa Ia ICCC-3), które stanowiły ponad 1/4 (26,36%) ogółu zachorowań. Kolejnym rozpoznaniem był chłoniak Hodgkina (podgrupa IIa ICCC-3), a następnie chłoniaki nieziarnicze (łącznie podgrupy IIb+c+e ICCC-3).

Tabela 4. Rozkład rozpoznań nowotworów według grup ICCC-3

Grupa ICCC-3		Liczba	%
I	Białaczki, choroby mieloproliferacyjne i zespoły mielodysplastyczne	315	34,88%
II	Chłoniaki i nowotwory układu siateczkowo-śródbłonkowego	184	20,38%
III	Nowotwory OUN i inne nowotwory wewnątrzczaszkowe i wewnątrzrdzeniowe	73	8,08%
IV	Nerwiak zarodkowy i inne nowotwory obwodowych komórek nerwowych	81	8,97%
V	Siatkówczak	3	0,33%
VI	Nowotwory nerek	62	6,87%
VII	Nowotwory wątroby	20	2,21%
VIII	Nowotwory złośliwe kości	39	4,32%
IX	Mięsaki tkanek miękkich i inne mięsaki pozakostne	70	7,75%
X	Nowotwory z pierwotnych komórek rozrodczych, guzy trofoblastu i nowotwory gonad	45	4,98%
XI	Inne nabłonkowe nowotwory złośliwe i czerniak	6	0,66%
XII	Inne i nieokreślone nowotwory złośliwe	5	0,55%
Razem		903	100%

Tabela 5. Rozkład poszczególnych rozpoznań nowotworów według grup i podgrup ICCC-3

Grupa/Podgrupa ICCC-3		Liczba	%
Ia	Białaczki limfoblastyczne	238	26,35%
Ib	Ostre białaczki szpikowe	68	7,53%
Ila	Chłoniak Hodgkina	91	10,07%
Ilb+c+e	Chłoniaki nieziarnicze	84	9,30%
III	Nowotwory OUN i inne nowotwory wewnątrzczaszkowe i wewnątrzrdzeniowe	71	7,86%
IVa	Nerwiak zarodkowy i nerwiak zarodkowy zwojowy	80	8,86%
V	Siatkówczak	3	0,33%
Vla	Nerczak płodowy i inne nienabłonkowe nowotwory nerek	60	6,64%
VIIa	Wątrobiak zarodkowy	18	2,00%
VIIIa	Kostniakomięsak	19	2,10%
VIIIc	Mięsak Ewinga i inne mięsaki kości	17	1,90%
IXa	Mięsak prążkowanokomórkowy	38	4,20%
IXb+c+d+e	Mięsaki tkanek miękkich i inne mięsaki pozakostne poza mięsakiem prążkowanokomórkowym (non-RMS)	32	3,54%
Xa+b+c	Nowotwory z pierwotnych komórek rozrodczych, guzy trofoblastu i nowotwory gonad poza rakiem jajnika i jąder oraz nieokreślonymi nowotworami złośliwymi gonad	44	4,90%
Pozostałe		40	4,42%
Razem		903	100%

4.2 Zróźnicowanie częstości występowania nowotworów ze względu na płeć oraz wiek

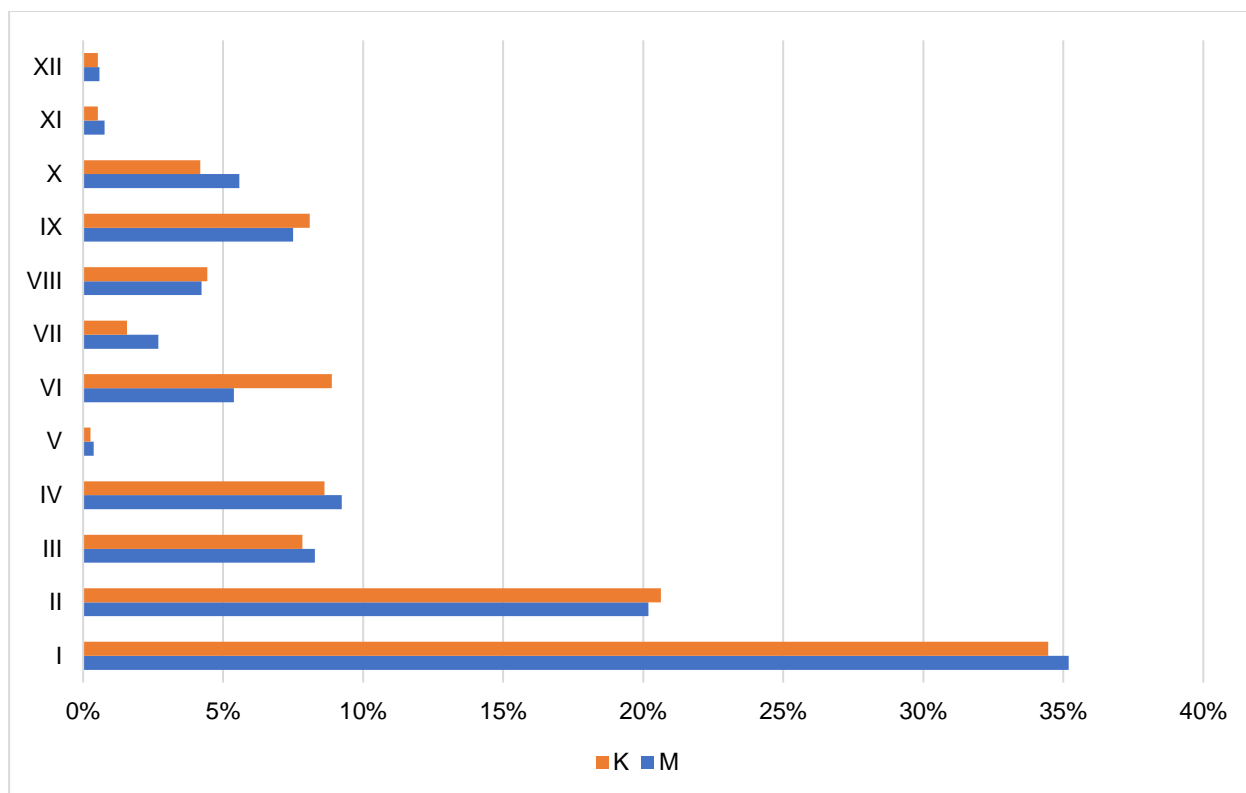
Analizowano rozkład rozpoznań nowotworów w grupie badanej ze względu na płeć pacjentów. Na podstawie danych przedstawionych w tabeli 6. stwierdzono, że większość zachorowań dotyczyła chłopców (n=520, 57,58% ogółu przypadków). Przewagę płci męskiej odnotowano we wszystkich grupach nowotworów z wyjątkiem guzów nerek (grupa VI ICCC-3).

Tabela 6. Rozkład rozpoznań nowotworów według grup ICCC-3 z podziałem na płeć

Grupa ICCC-3	M		K		M:K
	Liczba	%	Liczba	%	
I	183	58,10%	132	41,90%	1,39
II	105	57,07%	79	42,93%	1,33
III	43	58,90%	30	41,10%	1,43
IV	48	59,26%	33	40,74%	1,45
V	2	66,67%	1	33,33%	2,00
VI	28	45,16%	34	54,84%	0,82
VII	14	70,00%	6	30,00%	2,33
VIII	22	56,41%	17	43,59%	1,29
IX	39	55,71%	31	44,29%	1,26
X	29	64,44%	16	35,56%	1,81
XI	4	66,67%	2	33,33%	2,00
XII	3	60,00%	2	40,00%	1,50
Razem	520		383		1,36

Zróźnicowanie częstości występowania grup nowotworów ze względu na płeć przedstawiono na rycinie 6. Zarówno w grupie chłopców, jak i dziewcząt najczęściej występowały kolejno białaczki, choroby mieloproliferacyjne i zespoły mielodysplastyczne (grupa I ICCC-3) oraz chłoniaki i nowotwory układu siateczkowo-śródbłonkowego (grupa II ICCC-3). Trzecia co do częstości występowania grupa

nowotworów różniła się w zależności od płci – u chłopców był to nerwiak zarodkowy i inne nowotwory obwodowych komórek nerwowych (grupa IV ICCC-3), natomiast u dziewcząt nowotwory nerek (grupa VI ICCC-3).



Rycina 6. Zróżnicowanie częstości występowania nowotworów ze względu na płeć według grup ICCC-3

Rozkład poszczególnych rozpoznań według grup i podgrup klasyfikacji ICCC-3 z podziałem na płeć przedstawiono w tabeli 7. Najbardziej istotna przewaga płci męskiej w odniesieniu do częstości występowania nowotworów dotyczyła wątrobiaka zarodkowego (podgrupa VIIa) oraz kostniakomięsaka (podgrupa VIIIa). Natomiast wśród dziewcząt częściej diagnozowano mięsaki tkanek miękkich i inne mięsaki pozakostne (poza mięsakiem prążkowanokomórkowym, łącznie podgrupy IXb+c+d+e), ale różnice te nie były tak wyraźne jak w przypadku płci męskiej.

Tabela 7. Rozkład poszczególnych rozpoznań nowotworów według grup i podgrup ICCC-3 z podziałem na płeć

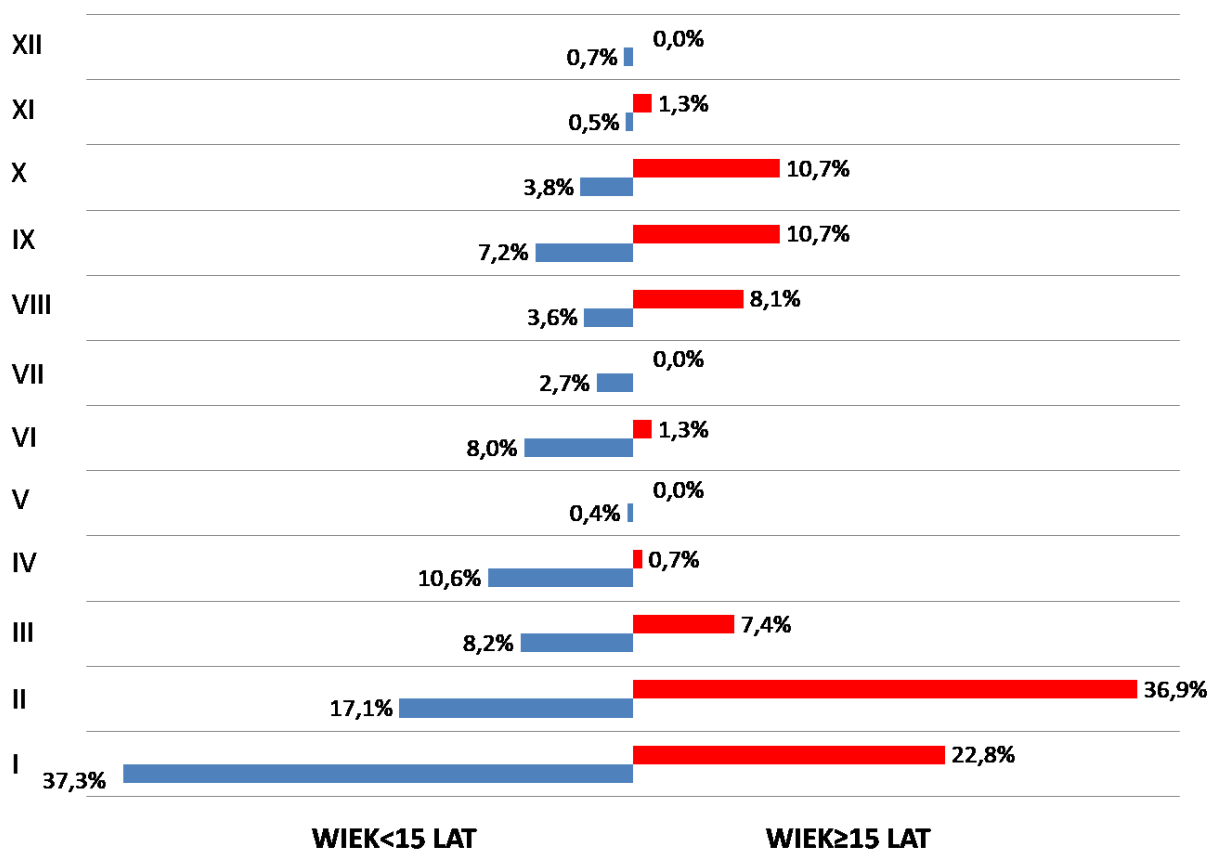
Grupa/Podgrupa ICCC-3	M		K		M:K
	Liczba	%	Liczba	%	
Ia	142	59,66%	96	40,34%	1,48
Ib	35	51,47%	33	48,53%	1,06
IIa	45	49,45%	46	50,55%	0,98
IIb+c+e	55	65,48%	29	34,52%	1,90
III	43	60,56%	28	39,44%	1,54
IVa	47	58,75%	33	41,25%	1,42
V	2	66,67%	1	33,33%	2,00
VIa	28	46,67%	32	53,33%	0,88
VIIa	13	72,22%	5	27,78%	2,60
VIIIa	13	68,42%	6	31,58%	2,17
VIIIc	9	52,94%	8	47,06%	1,13
IXa	25	65,79%	13	34,21%	1,92
IXb+c+d+e	14	43,75%	18	56,25%	0,78
Xa+b+c	29	65,91%	15	34,09%	1,93
Razem	500		363		1,38

Zgodnie z podziałem stosowanym w literaturze przedmiotu (4) oraz w analizach danych pochodzących z populacyjnych rejestrów nowotworów dziecięcych (87,88) u pacjentów wyróżniono określone przedziały wieku. Rozkład zachorowań według grup ICCC-3 u pacjentów <15 i ≥15 lat przedstawiono w tabeli 8. Analiza danych wykazała, że najczęstszą grupą nowotworów u dzieci młodszych (<15 lat) były białaczki, choroby mieloproliferacyjne i zespoły mielodysplastyczne (grupa I ICCC-3), które stanowiły ponad 1/3 (37,3%) ogółu rozpoznań w tym przedziale wieku. Natomiast u pacjentów starszych (≥15 lat) dominowały chłoniaki i nowotwory układu siateczkowo-śródbłonkowego (grupa II ICCC-3).

Tabela 8. Rozkład rozpoznań nowotworów według grup ICCC-3 w przedziałach wieku <15 i ≥15 lat

Grupa ICCC-3	Wiek <15 lat		Wiek ≥15 lat	
	Liczba	%	Liczba	%
I	281	37,3%	34	22,8%
II	129	17,1%	55	36,9%
III	62	8,2%	11	7,4%
IV	80	10,6%	1	0,7%
V	3	0,4%	0	0,0%
VI	60	8,0%	2	1,3%
VII	20	2,7%	0	0,0%
VIII	27	3,6%	12	8,1%
IX	54	7,2%	16	10,7%
X	29	3,8%	16	10,7%
XI	4	0,5%	2	1,3%
XII	5	0,7%	0	0,0%
Razem	754	100%	149	100%

Na rycinie 7. przedstawiono zróżnicowanie częstości występowania nowotworów według grup ICCC-3 w przedziałach wieku <15 i ≥15 lat. Jak wynika z danych odsetek rozpoznań nerwiaka zarodkowego i innych nowotworów obwodowych komórek nerwowych (grupa IV ICCC-3), nowotworów nerek (grupa VI ICCC-3) oraz białaczek, chorób mieloproliferacyjnych i zespołów mielodysplastycznych (grupa I ICCC-3) był wyraźnie wyższy u dzieci w wieku <15 lat. Nowotworów wątroby (grupa VII ICCC-3), które stanowiły 2,7% ogółu rozpoznań dla wieku <15 lat, nie stwierdzono u pacjentów ≥15 lat. Natomiast nowotwory z pierwotnych komórek rozrodczych, guzy trofoblastu i nowotwory gonad (grupa X ICC-3), nabłonkowe nowotwory złośliwe i czerniak (grupa XI ICC-3), nowotwory złośliwe kości (grupa VIII ICC-3) oraz chłoniaki i nowotwory układu siateczkowo-śródbłonkowego (grupa II ICC-3) zdecydowanie częściej były rozpoznawane wśród młodzieży ≥15 lat.



Rycina 7. Zróżnicowanie częstości występowania nowotworów według grup ICCC-3 w przedziałach wieku <15 i ≥15 lat

Rozkład poszczególnych rozpoznań nowotworów według grup i podgrup ICCC-3 w przedziałach wieku <15 i ≥15 lat przedstawiono w tabeli 9. Wykazano, że wśród pacjentów <15 lat najczęściej diagnozowano białaczki limfoblastyczne (podgrupa Ia ICCC-3), które odpowiadały za 29,2% ogółu zachorowań. Drugim co do częstości rozpoznaniem u dzieci <15 lat, a jednocześnie najczęstszym guzem litym w tym przedziale wieku, był nerwiak zarodkowy (podgrupa IVa). Natomiast u pacjentów starszych ≥15 lat dominował chłoniak Hodgkina (podgrupa IIa ICCC-3) z częstością występowania 26,8%.

Tabela 9. Rozkład poszczególnych rozpoznań nowotworów według grup i podgrup ICCC-3 w przedziałach wieku <15 i ≥15 lat

Grupa/Podgrupa ICCC-3	Wiek <15 lat		Wiek ≥15 lat	
	Liczba	%	Liczba	%
Ia	220	29,2%	18	12,1%
Ib	53	7,0%	15	10,1%
IIa	51	6,8%	40	26,8%
IIb+c+e	68	9,0%	16	10,7%
III	62	8,2%	9	6,0%
IVa	80	10,6%	0	0,0%
V	3	0,4%	0	0,0%
VIa	59	7,8%	1	0,7%
VIIa	18	2,4%	0	0,0%
VIIIa	12	1,6%	7	4,7%
VIIIc	13	1,7%	4	2,7%
IXa	32	4,2%	6	4,0%
IXb+c+d+e	22	2,9%	10	6,7%
Xa+b+c	28	3,7%	16	10,7%
Pozostałe	33	4,4%	7	4,7%
Razem	754	100%	149	100%

Dodatkowo analizie poddano częstość występowania nowotworów według grup ICCC-3 w przedziałach wieku <15 i ≥15 lat z podziałem na płeć (tabela 10. oraz 11.). Zgodnie z danymi przedstawionymi w tabeli 10. w grupie pacjentów <15 lat stwierdzono większą częstość występowania nowotworów ogółem u chłopców w porównaniu z dziewczętami. Szczególną uwagę zwracał prawie 2-krotnie wyższy odsetek zachorowań na nowotwory wątroby (grupa VII ICCC-3) u chłopców, w porównaniu z dziewczętami (odpowiednio 3,24% i 1,86%). Niewielka przewaga płci żeńskiej dotyczyła wyłącznie nowotworów nerek (grupa VI ICCC-3) oraz nowotworów złośliwych kości (grupa VIII ICCC-3).

Tabela 10. Rozkład rozpoznań nowotworów według grup ICCC-3 w przedziale wieku <15 lat z podziałem na płeć

Grupa ICCC-3	Wiek <15 lat				
	M		K		M:K
	Liczba	%	Liczba	%	
I	163	37,73%	118	36,65%	1,38
II	79	18,29%	50	15,53%	1,58
III	37	8,56%	25	7,76%	1,48
IV	47	10,88%	33	10,25%	1,42
V	2	0,46%	1	0,31%	2,00
VI	28	6,48%	32	9,94%	0,88
VII	14	3,24%	6	1,86%	2,33
VIII	13	3,01%	14	4,35%	0,93
IX	29	6,71%	25	7,76%	1,16
X	15	3,47%	14	4,35%	1,07
XI	2	0,46%	2	0,62%	1,00
XII	3	0,69%	2	0,62%	1,50
Razem	432	100%	322	100%	1,34

Na podstawie danych zawartych w tabeli 11. stwierdzono istotne różnice w częstości występowania poszczególnych grup nowotworów wśród młodzieży ≥ 15 lat w zależności od płci. Wśród dziewcząt ≥ 15 lat chłoniaki i nowotwory układu siateczkowo-śródbłonkowego (grupa II ICCC-3) stanowiły prawie połowę (47,54%) rozpoznań, podczas gdy u chłopców ≥ 15 lat odpowiadały za niespełną 1/3 (29,55%) zachorowań. Natomiast istotnie częściej rozpoznawano u chłopców nowotwory z pierwotnych komórek rozrodczych, guzy trofoblastu i nowotwory gonad (grupa X ICCC-3) oraz nowotwory złośliwe kości (grupa VIII ICCC-3).

Tabela 11. Rozkład rozpoznań nowotworów według grup ICCC-3 w przedziale wieku ≥ 15 lat z podziałem na płeć

Grupa ICCC-3	Wiek ≥ 15 lat				
	M		K		M:K
	Liczba	%	Liczba	%	
I	20	22,73%	14	22,95%	1,43
II	26	29,55%	29	47,54%	0,90
III	6	6,82%	5	8,20%	1,20
IV	1	1,14%	0	0,00%	
V	0	0,00%	0	0,00%	
VI	0	0,00%	2	3,28%	
VII	0	0,00%	0	0,00%	
VIII	9	10,23%	3	4,92%	3,00
IX	10	11,36%	6	9,84%	1,67
X	14	15,91%	2	3,28%	7,00
XI	2	2,27%	0	0,00%	
XII	0	0,00%	0	0,00%	
Razem	88	100%	61	100%	1,44

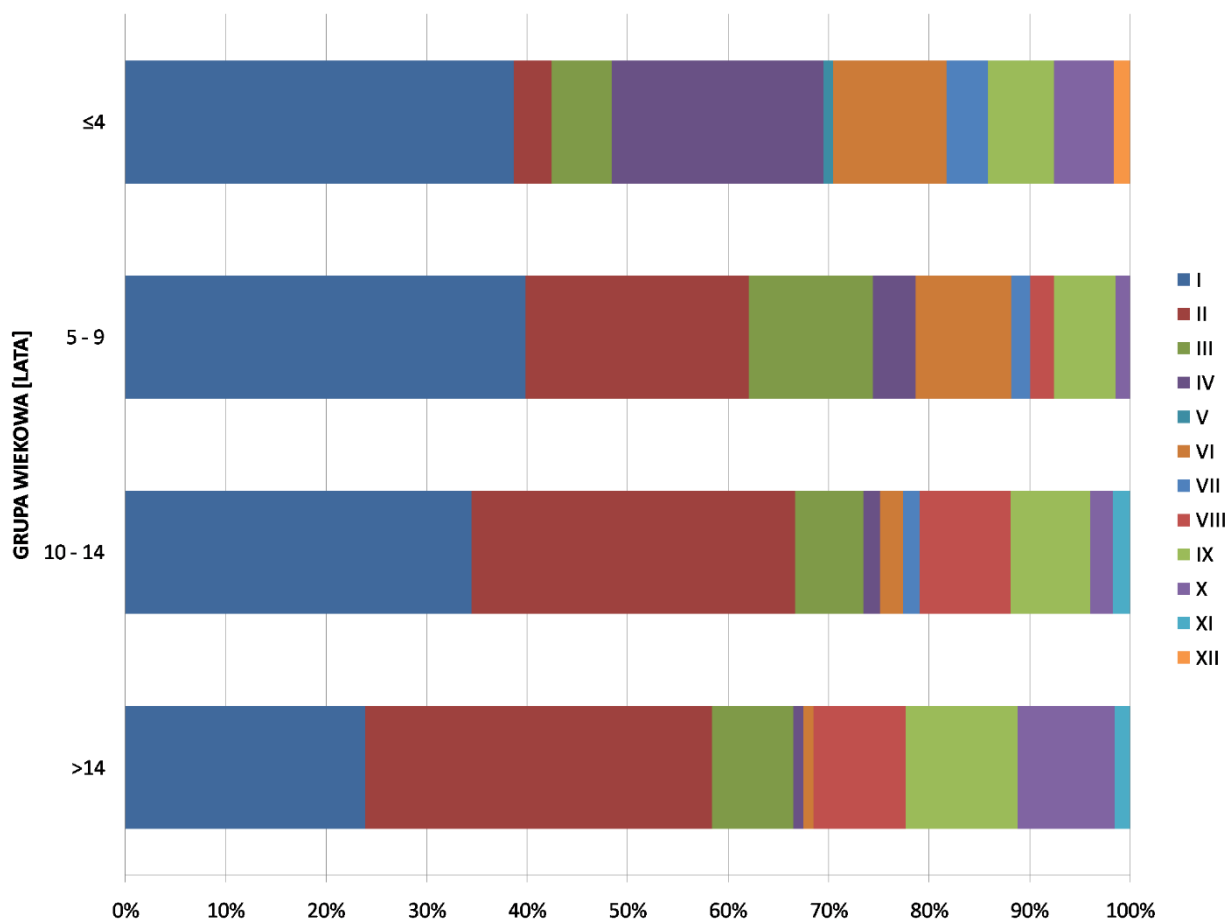
Przeanalizowano liczbę zachorowań ze względu na wiek pacjenta w chwili rozpoznania choroby w określonych przedziałach wieku (≤ 4 , 5-9, 10-14 i > 14 lat). Najwięcej rozpoznań odnotowano wśród dzieci najmłodszych ≤ 4 lat - ponad 1/3 wszystkich przypadków ($n=318$, 35,21%). Natomiast najmniej, niespełna 1/5 ogółu ($n=177$, 19,60%), w przedziale wieku 10-14 lat.

W tabeli 12. przedstawiono rozkład rozpoznań nowotworów według grup ICCC-3 w przedziałach wieku ≤ 4 , 5-9, 10-14 i > 14 lat.

Tabela 12. Rozkład rozpoznań nowotworów według grup ICCC-3 w przedziałach wieku ≤4, 5-9, 10-14 i >14 lat

Grupa ICCC-3		Wiek ≤4 lat	Wiek 5-9 lat	Wiek 10-14 lat	Wiek >14 lat
I	Liczba	123	84	61	47
	%	39,05%	26,67%	19,37%	14,92%
II	Liczba	12	47	57	68
	%	6,52%	25,54%	30,98%	39,96%
III	Liczba	19	26	12	16
	%	26,03%	35,62%	16,44%	21,92%
IV	Liczba	67	9	3	2
	%	82,72%	11,11%	3,70%	2,47%
V	Liczba	3	0	0	0
	%	100%	0,00%	0,00%	0,00%
VI	Liczba	36	20	4	2
	%	58,06%	32,36%	6,45%	3,23%
VII	Liczba	13	4	3	0
	%	65,00%	20,00%	15,00%	0,00%
VIII	Liczba	0	5	16	18
	%	0,00%	12,82%	41,03%	46,15%
IX	Liczba	21	13	14	22
	%	30,00%	18,57%	20,00%	31,43%
X	Liczba	19	3	4	19
	%	42,22%	6,67%	8,89%	42,22%
XI	Liczba	0	0	3	3
	%	0,00%	0,00%	50,00%	50,00%
XII	Liczba	5	0	0	0
	%	100%	0,00%	0,00%	0,00%
Ogół		318	211	177	197

Na rycinie 8. przedstawiono strukturę zachorowań ze względu na wiek dziecka w chwili rozpoznania w wyszczególnionych przedziałach wieku ≤ 4 , 5-9, 10-14 i >14 lat zgodnie z grupami ICCC-3. We wszystkich przedziałach wieku, poza pacjentami najstarszymi (>14 lat), najczęściej diagnozowano białaczki (grupa I ICCC-3). Natomiast wśród młodzieży >14 lat przeważały chłoniaki (grupa II ICCC-3).



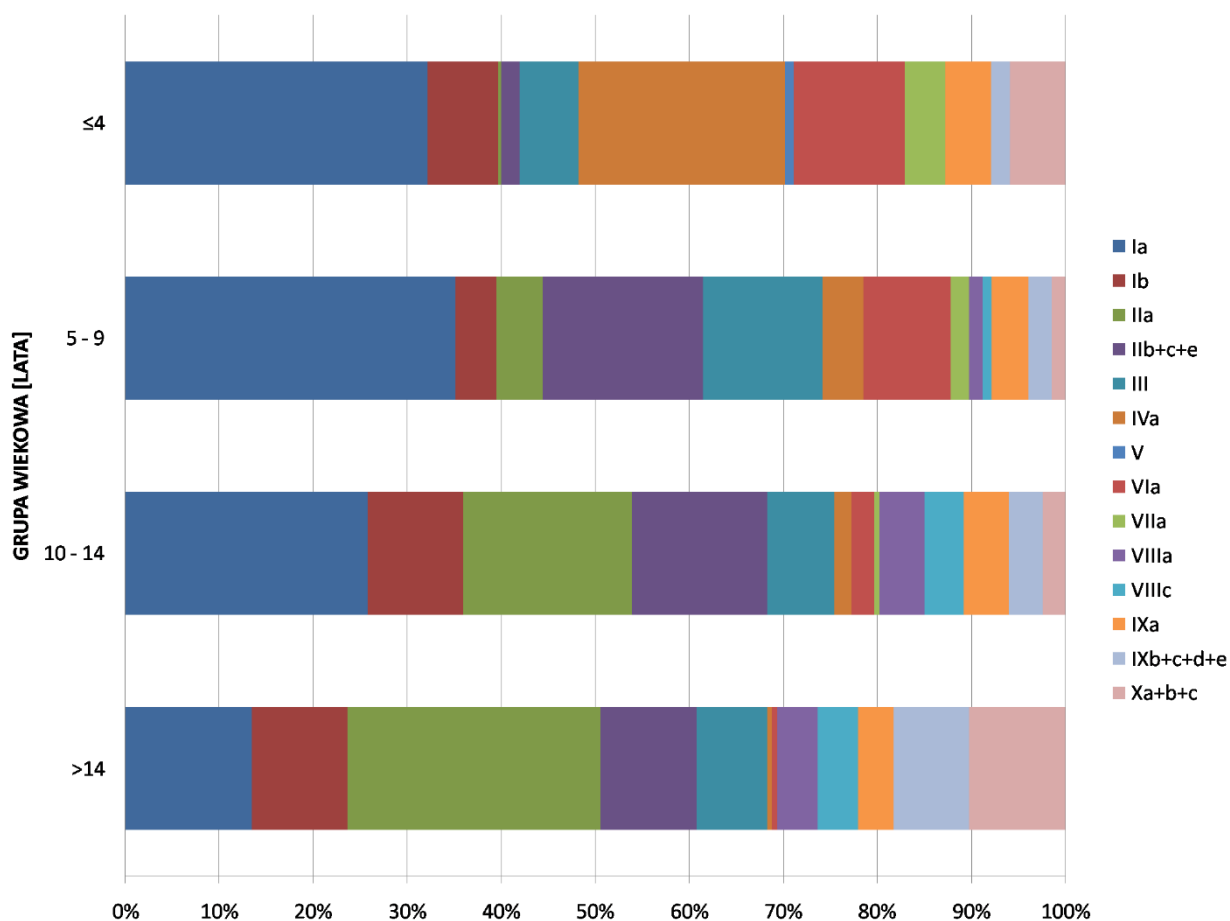
Rycina 8. Struktura zachorowań w przedziałach wieku ≤ 4 , 5-9, 10-14 i >14 lat zgodnie z grupami ICCC-3

Dodatkowo analizowano rozkład poszczególnych rozpoznań w przedziałach wieku ≤ 4 , 5-9, 10-14 i >14 lat (tabela 13.). W przedziale wieku ≤ 4 lat występował szczyt zachorowań dla większości nowotworów, w tym dla białaczki limfoblastycznej (podgrupa Ia ICCC-3), ostrej białaczki szpikowej (podgrupa Ib ICCC-3), mięsaków prążkowanokomórkowych (IXa ICCC-3), jak i dla guzów embrionalnych.

Tabela 13. Rozkład poszczególnych rozpoznań nowotworów według grup i podgrup ICCC-3 w przedziałach wieku ≤4, 5-9, 10-14 i >14 lat

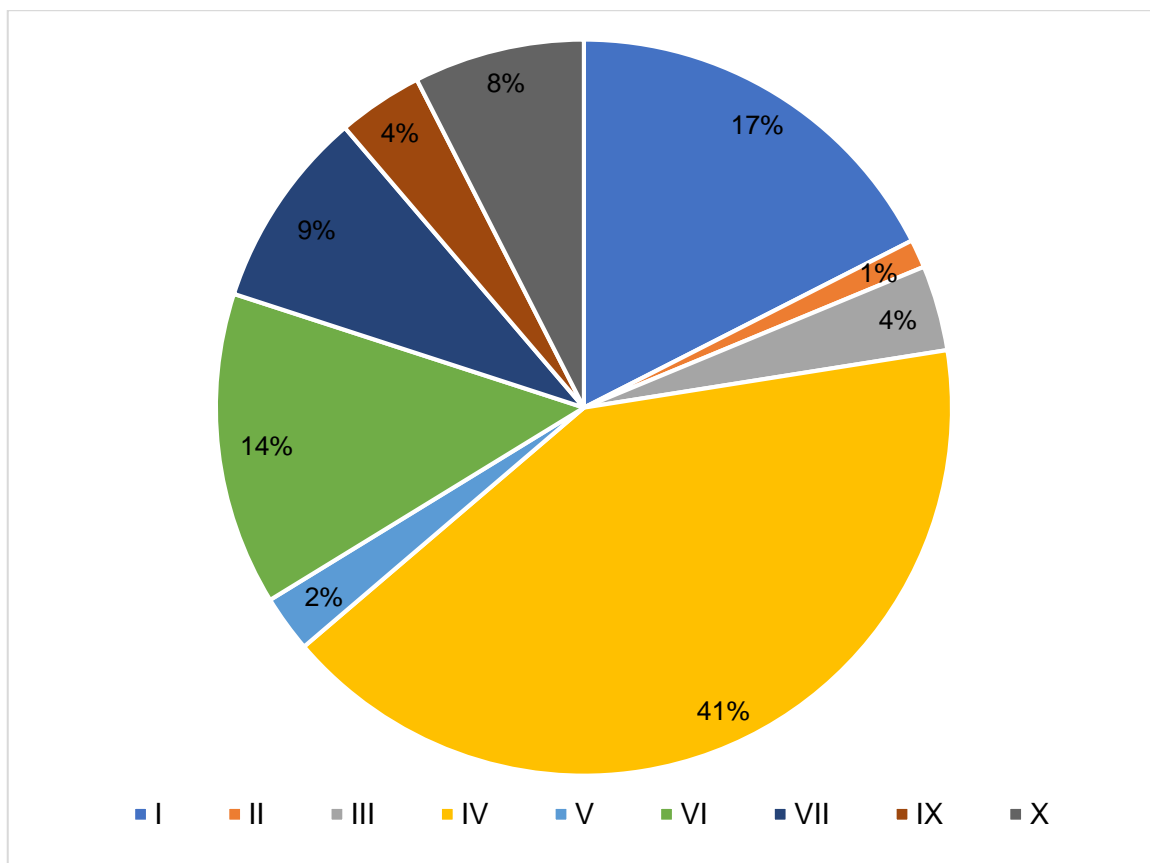
Grupa ICCC-3		Wiek ≤4 lat	Wiek 5-9 lat	Wiek 10-14 lat	Wiek >14 lat
Ia	Liczba	98	72	43	25
	%	41,18%	30,25%	18,07%	10,50%
Ib	Liczba	23	9	17	19
	%	33,82%	13,24%	25,00%	27,94%
IIa	Liczba	1	10	30	50
	%	1,10%	10,99%	32,97%	54,95%
IIb+c+e	Liczba	6	35	24	19
	%	7,14%	41,67%	28,57%	22,62%
III	Liczba	19	26	12	16
	%	26,03%	35,62%	16,44%	21,92%
IVa	Liczba	67	9	3	1
	%	83,75%	11,25%	3,75%	1,25%
V	Liczba	3	0	0	0
	%	100%	0,00%	0,00%	0,00%
VIa	Liczba	36	19	4	1
	%	60,00%	31,67%	6,67%	1,67%
VIIa	Liczba	13	4	1	0
	%	72,22%	22,22%	5,56%	0,00%
VIIIa	Liczba	0	3	8	8
	%	0,00%	15,79%	42,11%	42,11%
VIIIc	Liczba	0	2	7	8
	%	0,00%	11,76%	41,18%	47,06%
IXa	Liczba	15	8	8	7
	%	39,47%	21,05%	21,05%	18,42%
IXb+c+d+e	Liczba	6	5	6	15
	%	18,75%	15,63%	18,75%	46,88%
Xa+b+c	Liczba	18	3	4	19
	%	40,91%	6,82%	9,09%	43,18%

Na rycinie 9. przedstawiono strukturę zachorowań w przedziałach wieku ≤ 4 , 5-9, 10-14 i >14 lat zgodnie z grupami i podgrupami ICCC-3. Szczególną uwagę zwraca zwiększająca się wraz z wiekiem pacjentów częstość występowania chłoniaka Hodgkina (podgrupa IIa ICCC-3) i nowotworów złośliwych kości: kostniakomięsaka (podgrupa VIIIa) oraz mięsaka Ewinga (podgrupa VIIIc ICCC-3). Odwrotną tendencję zaobserwowano w guzach embrionalnych. Po szczycie zachorowań notowanym w przedziale wieku ≤ 4 lat, liczba rozpoznaniń nerwiaka zarodkowego (podgrupa IVa ICCC-3), nerczaka płodowego (podgrupa VIa ICCC-3) oraz wątrobiaka zarodkowego (podgrupa VIIa ICCC-3) zmniejszała się w kolejnych przedziałach wieku. W przypadku siatkówczaka (grupa V ICCC-3) zachorowania stwierdzono wyłącznie w grupie dzieci najmłodszych ≤ 4 lat.



Rycina 9. Struktura zachorowań w przedziałach wieku ≤ 4 , 5-9, 10-14 i >14 lat zgodnie z grupami i podgrupami ICCC-3

Przeanalizowano częstość występowania określonych grup nowotworów u pacjentów <1 roku życia (rycina 10.). Stwierdzono, że w tej grupie wiekowej dominowały guzy łagodne, które łącznie stanowiły 81,25% ogółu rozpoznań, a najczęściej diagnozowany był nerwiak zarodkowy (grupa IV ICCC-3).



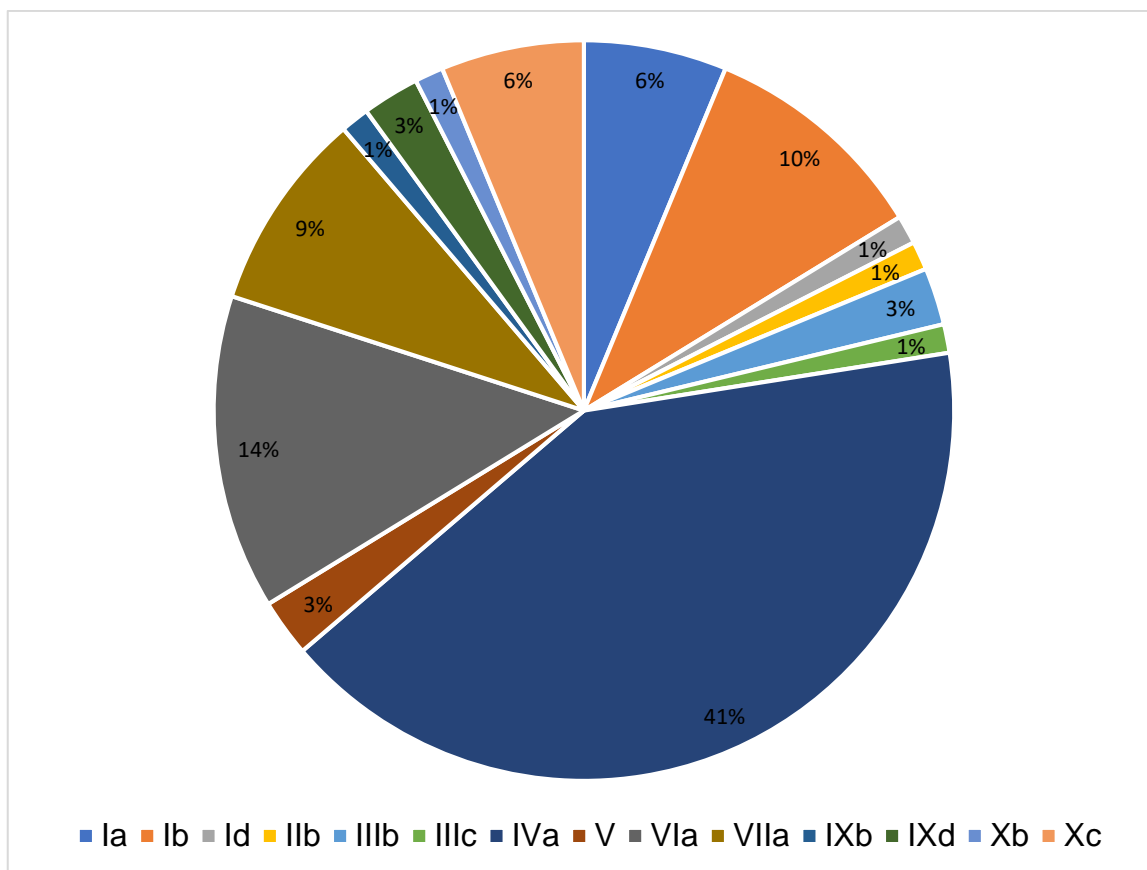
Rycina 10. Rozkład rozpoznań nowotworów według grup ICCC-3 u pacjentów <1 roku życia

Zróznicowanie liczby rozpoznań nowotworów u pacjentów <1 roku życia ze względu na płeć według grup ICCC-3 przedstawiono w tabeli 14. Nowotwory ogółem występowały ze zbliżoną częstością u obu płci (stosunek M:K 1,05).

Tabela 14. Zróżnicowanie liczby rozpoznań nowotworów u pacjentów <1 roku życia ze względu na płeć według grup ICCC-3

Grupa ICCC-3	M	K	Razem
I	9	5	14
II	1	0	1
III	2	1	3
IV	15	18	33
V	1	1	2
VI	5	6	11
VII	4	3	7
IX	0	3	3
X	4	2	6
Razem	41	39	80

Rozkład poszczególnych rozpoznań nowotworów według grup i podgrup ICCC-3 u pacjentów <1 roku życia przedstawiono na rycinie 11.



Rycina 11. Rozkład rozpoznań nowotworów u pacjentów <1 roku życia według grup i podgrup ICCC-3

U noworodków i niemowląt dominowały guzy embrionalne, a najczęstszymi z nich były kolejno nerwiak zarodkowy (podgrupa IVa ICCC-3), nerczak zarodkowy (podgrupa VIa ICCC-3) oraz wątrobiak zarodkowy (podgrupa VIIa ICCC-3).

Przeanalizowano zróżnicowanie liczby poszczególnych rozpoznań u pacjentów <1 roku życia ze względu na płeć według grup i podgrup ICCC-3 (tabela 15.).

Tabela 15. Zróżnicowanie liczby poszczególnych rozpoznań nowotworów u pacjentów <1 roku życia ze względu na płeć według grup i podgrup ICCC-3

Podgrupa ICCC-3	M	K	Razem
Ia	2	3	5
Ib	6	2	8
Id	1	0	1
IIb	1	0	1
IIIb	2	0	2
IIIc	0	1	1
IVa	15	18	33
V	1	1	2
VIa	5	6	11
VIIa	4	3	7
IXb	0	1	1
IXd	0	2	2
Xb	1	0	1
Xc	3	2	5
Razem	41	39	80

Na podstawie danych przedstawionych w tabeli 15. stwierdzono większą częstość występowania nerwiaka zarodkowego (podgrupa IVa ICCC-3) u płci żeńskiej w porównaniu z płcią męską, w stosunku 1,2. W przypadku tego rozpoznania przewagi płci żeńskiej nie obserwowano w innych przedziałach wieku.

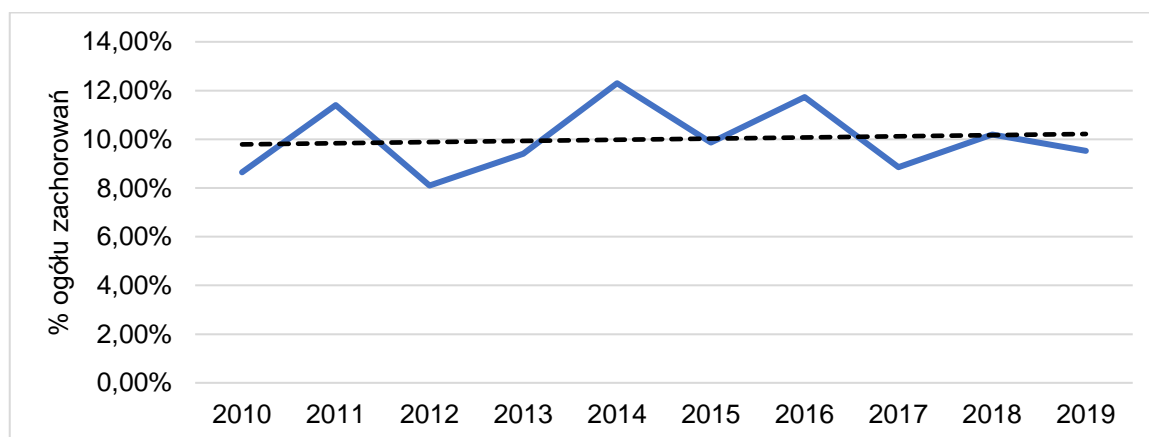
4.3 Rozkład rozpoznań nowotworów według lat objętych analizą

Przeanalizowano liczbę nowych rozpoznań nowotworów u pacjentów Kliniki Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii we Wrocławiu w poszczególnych latach objętych badaniem. Zgodnie z danymi przedstawionymi w tabeli 16. rocznie rozpoznawano od 73 (2012 rok) do 111 (2014 rok) nowotworów złośliwych w populacji pediatrycznej pozostającej pod opieką ośrodka dolnośląskiego.

Tabela 16. Liczba nowych rozpoznań nowotworów u pacjentów Kliniki Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu w latach 2010-2019

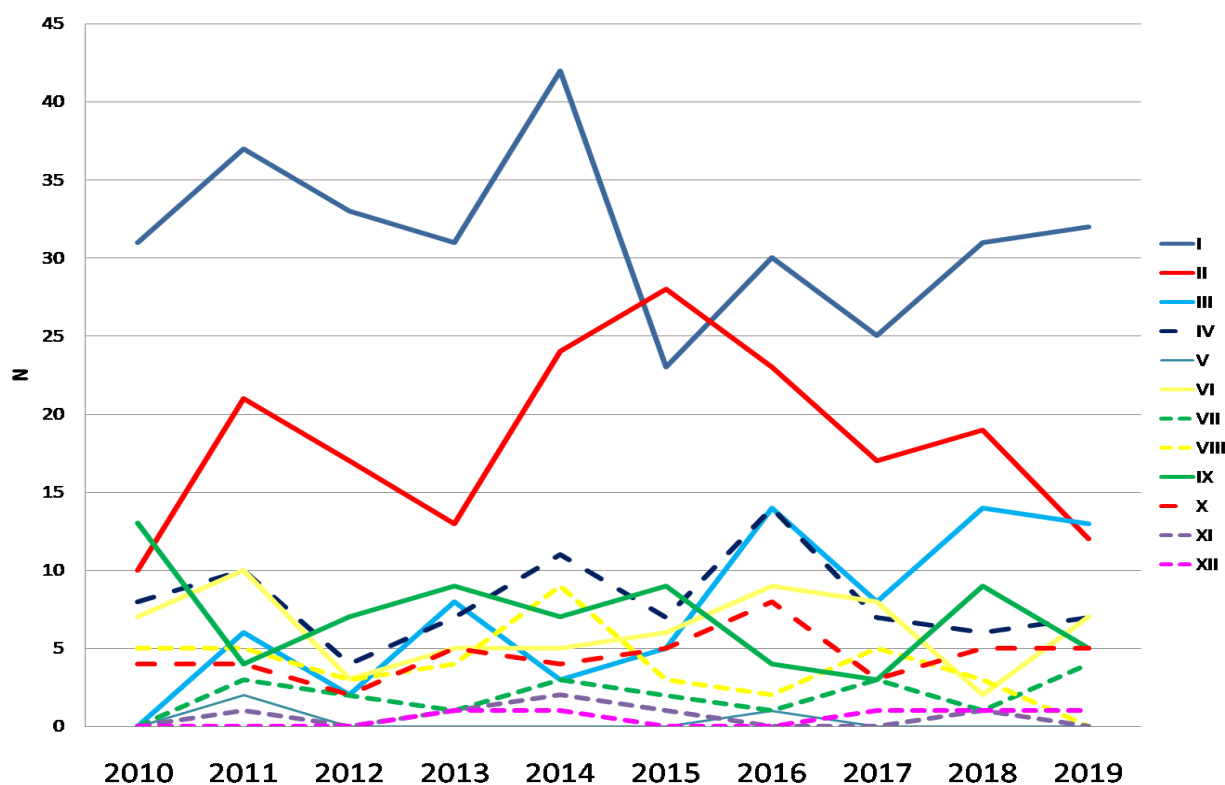
Rok	Liczba nowych rozpoznań nowotworów
2010	78
2011	103
2012	73
2013	85
2014	111
2015	89
2016	106
2017	80
2018	92
2019	86

Rozkład procentowy zachorowań w grupie badanej według lat objętych analizą przedstawiono na rycinie 12. Linia trendu nie wskazuje istotnej tendencji wzrostowej zachorowań w kolejnych latach.



Rycina 12. Rozkład procentowy zachorowań w grupie badanej według lat objętych analizą

Zróźnicowanie liczby nowych rozpoznań w poszczególnych latach objętych analizą zgodnie z grupami ICCC-3 przedstawiono na rycinie 13. Zwraca uwagę istotnie różniąca się w kolejnych latach liczba nowych rozpoznań nowotworów OUN (grupa III ICCC-3), z zauważalnym trendem wzrostowym. Liczba zachorowań w grupie białaczek, chorób mieloproliferacyjnych i zespołów mielodysplastycznych wzrosła w 2014 roku do 42 przypadków, co stanowiło najwyższy wynik zanotowany w latach 2010-2019. W kolejnym roku nastąpił zdecydowany spadek rozpoznań z tej grupy do najniższej stwierdzanej w całym badanym okresie liczby wynoszącej 23 przypadki. Podobne wahania liczby nowych zachorowań stwierdzono w grupie chłoniaków i nowotworów układu siateczkowo-śródbłonkowego (grupa II ICCC-3). Po przejściowym wzroście liczby rozpoznań w latach 2014-2015, w kolejnych latach nastąpił ich wyraźny spadek.



Rycina 13. Zróźnicowanie liczby nowych rozpoznań nowotworów w latach 2010-2019 zgodnie z grupami ICCC-3

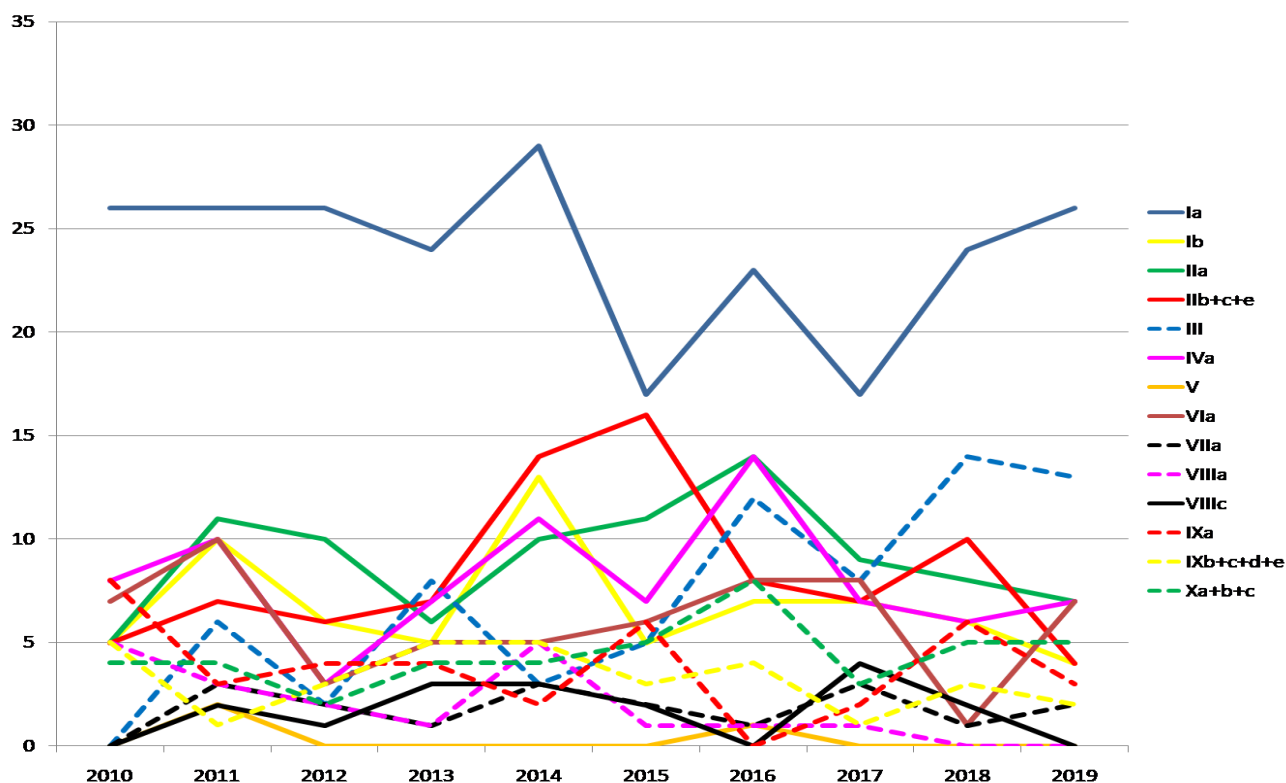
W tabeli 17. przedstawiono liczbę nowych rozpoznań nowotworów w latach 2010-2019 według grup ICCC-3.

Tabela 17. Liczba nowych rozpoznań nowotworów w latach 2010-2019 według grup ICCC-3

Grupa ICCC-3	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
I	31 39,74%	37 35,92%	33 45,21%	31 36,47%	42 37,84%	23 25,84%	30 28,30%	25 31,25%	31 33,70%	32 37,21%
II	10 12,82%	21 20,39%	17 23,29%	13 15,29%	24 21,62%	28 31,46%	23 21,70%	17 21,25%	19 20,65%	12 13,95%
III	0 0,00%	6 5,83%	2 2,74%	8 9,41%	3 2,70%	5 5,62%	14 13,21%	8 10,00%	14 15,22%	13 15,12%
IV	8 10,26%	10 9,71%	4 5,48%	7 8,24%	11 9,91%	7 7,87%	14 13,21%	7 8,75%	6 6,52%	7 8,14%
V	0 0,00%	2 1,94%	0 0,00%	0 0,00%	0 0,00%	0 0,00%	1 0,94%	0 0,00%	0 0,00%	0 0,00%
VI	7 8,97%	10 9,71%	3 4,11%	5 5,88%	5 4,50%	6 6,74%	9 8,49%	8 10,00%	2 2,17%	7 8,14%
VII	0 0,00%	3 2,91%	2 2,74%	1 1,18%	3 2,70%	2 2,25%	1 0,94%	3 3,75%	1 1,09%	4 4,65%
VIII	5 6,41%	5 4,85%	3 4,11%	4 4,71%	9 8,11%	3 3,37%	2 1,89%	5 6,25%	3 3,26%	0 0,00%
IX	13 16,67%	4 3,88%	7 9,59%	9 10,59%	7 6,31%	9 10,11%	4 3,77%	3 3,75%	9 9,78%	5 5,81%
X	4 5,13%	4 3,88%	2 2,74%	5 5,88%	4 3,60%	5 5,62%	8 7,55%	3 3,75%	5 5,43%	5 5,81%
XI	0 0,00%	1 0,97%	0 0,00%	1 1,18%	2 1,80%	1 1,12%	0 0,00%	0 0,00%	1 1,09%	0 0,00%
XII	0 0,00%	0 0,00%	0 0,00%	1 1,18%	1 0,90%	0 0,00%	0 0,00%	1 1,25%	1 1,09%	1 1,16%
Razem	78 100%	103 100%	73 100%	85 100%	111 100%	89 100%	106 100%	80 100%	92 100%	86 100%

Najczęściej występującą grupą nowotworów we wszystkich latach objętych analizą, poza rokiem 2015, były białaczki, choroby mieloproliferacyjne i zespoły mielodysplastyczne (grupa I ICCC-3). Natomiast w 2015 roku stanowiły one drugą co do częstości grupę rozpoznań po chłoniakach i nowotworach układu siateczkowo-śródbłonkowego (grupa II ICCC-3). Do nowotworów rozpoznawanych z najmniejszą częstością we wszystkich latach należały: retinoblastoma (grupa V ICCC-3), nowotwory nabłonkowe i czerniak (grupa XI ICCC-3) oraz inne i nieokreślone nowotwory złośliwe (grupa XII ICCC-3).

Dodatkowo przeanalizowano zróżnicowanie liczby nowych rozpoznań poszczególnych nowotworów w latach 2010-2019. Dane przedstawiono na rycinie 14.



Rycina 14. Zróżnicowanie liczby nowych rozpoznań nowotworów w latach 2010-2019 zgodnie z grupami i podgrupami ICCC-3

Liczbę nowych rozpoznań poszczególnych nowotworów w latach 2010-2019 przedstawiono w tabeli 18. Stwierdzono, że we wszystkich latach objętych analizą najczęstszym rozpoznaniem były białaczki limfoblastyczne (podgrupa Ia ICCC-3).

Tabela 18. Liczba nowych rozpoznai poszczególnych nowotworów w latach 2010-2019 według grup i podgrup ICCC-3

Grupa/ /Podgrupa ICCC-3	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Ogół
Ia	26 10,9%	26 10,9%	26 10,9%	24 10,1%	29 12,2%	17 7,1%	23 9,7%	17 7,1%	24 10,1%	26 10,9%	238
Ib	5 7,3%	10 14,7%	6 8,8%	5 7,3%	13 19,1%	5 7,3%	7 10,3%	7 10,3%	6 8,8%	4 5,9%	68
Ila	5 5,5%	11 12,1%	10 11,0%	6 6,6%	10 11,0%	11 12,1%	14 15,3%	9 9,9%	8 8,8%	7 7,7%	91
Ilb+c+e	5 5,9%	7 8,3%	6 7,1%	7 8,3%	14 16,7%	16 19,0%	8 9,5%	7 8,3%	10 11,9%	4 4,8%	84
III	0 0,0%	6 8,4%	2 2,9%	8 11,3%	3 4,2%	5 7,0%	12 16,9%	8 11,3%	14 19,7%	13 18,3%	71
IVa	8 10,0%	10 12,5%	3 3,7%	7 8,7%	11 13,7%	7 8,7%	14 17,5%	7 8,7%	6 7,5%	7 8,7%	80
V	0 0,0%	2 66,7%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 33,3%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	3
Vla	7 11,7%	10 16,7%	3 5,0%	5 8,3%	5 8,3%	6 10,0%	8 13,3%	8 13,3%	1 1,7%	7 11,7%	60
VIIa	0 0,0%	3 16,6%	2 11,1%	1 5,6%	3 16,6%	2 11,1%	1 5,6%	3 16,6%	1 5,6%	2 11,1%	18
VIIIa	5 26,3%	3 15,7%	2 10,5%	1 5,3%	5 26,3%	1 5,3%	1 5,3%	1 5,3%	0 0,0%	0 0,0%	19
VIIIc	0 0,0%	2 11,8%	1 5,9%	3 17,6%	3 17,6%	2 11,7%	0 0,0%	4 23,5%	2 11,7%	0 0,0%	17
IXa	8 21,0%	3 7,9%	4 10,5%	4 10,5%	2 5,3%	6 15,8%	0 0,0%	2 5,3%	6 15,8%	3 7,9%	38
IXb+c+d+e	5 15,6%	1 3,1%	3 9,4%	5 15,6%	5 15,6%	3 9,4%	4 12,5%	1 3,1%	3 9,4%	2 6,2%	32
Xa+b+c	4 9,1%	4 9,1%	2 4,5%	4 9,1%	4 9,1%	5 11,4%	8 18,1%	3 6,8%	5 11,4%	5 11,4%	44

4.4 Analiza rozpoznań nowotworów rzadko występujących u dzieci

W latach 2010-2019 w grupie badanej stwierdzono 34 przypadki nowotworów, które zgodnie z przyjętą definicją (24) zaliczane są do guzów bardzo rzadko występujących u dzieci (ang. very rare tumor, VRT). Stanowiły one 3,76% ogółu zachorowań. Zdecydowaną większość (85,3%) odnotowano w przedziale wieku 0-14 lat, natomiast u młodzieży ≥ 15 lat 14,7%. Mediana wieku w chwili rozpoznania wyniosła 3,8 lat (tabela 19).

Tabela 19. Wiek w chwili rozpoznania w grupie pacjentów z nowotworami rzadko występującymi u dzieci

	Średnia	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
Wiek [lata]	6,1	5,9	3,8	0,3	17,3

Dane dotyczące liczby rozpoznań nowotworów rzadko występujących u dzieci w grupie badanej z podziałem na płeć przedstawiono w tabeli 20.

Tabela 20. Liczba rozpoznań VRT w grupie badanej z podziałem na płeć

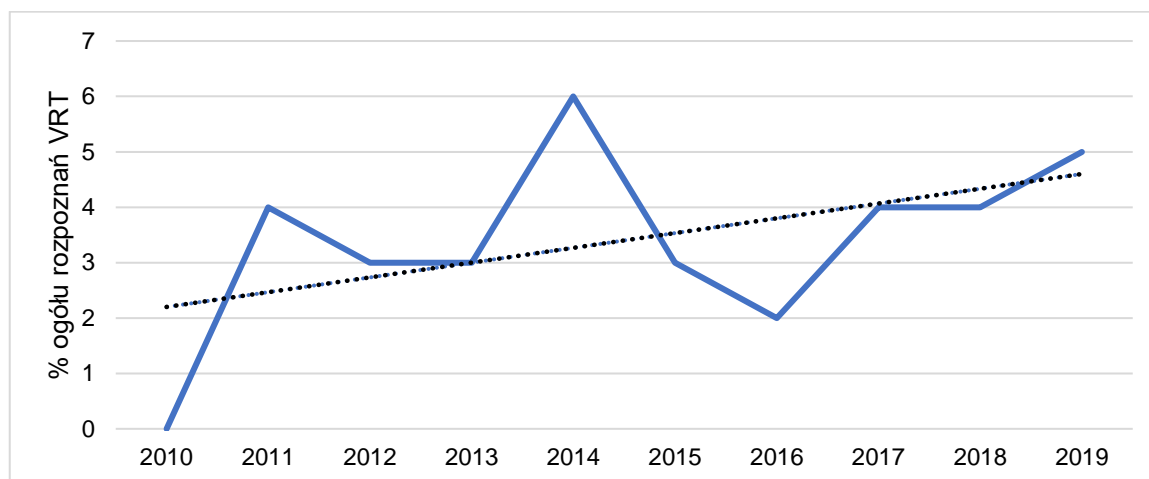
Rozpoznanie	Liczba	Płeć		% rozpoznań VRT	% ogółu rozpoznań
		M	K		
Wątrobiak zarodkowy	18	13	5	52,94%	1,99%
Pleuropulmonary blastoma	4	2	2	11,76%	0,44%
Rak nosogardła	3	2	1	8,82%	0,33%
Czerniak	2	2	0	5,88%	0,22%
Rak nerki	2	0	2	5,88%	0,22%
Rak wątroby	2	1	1	5,88%	0,22%
Pancreatoblastoma	1	1	0	2,94%	0,11%
Pheochromocytoma	1	1	0	2,94%	0,11%
Rak gruczołów ślinowych	1	0	1	2,94%	0,11%
Razem	34	22	12	100%	3,76%

Liczbę rozpoznań VRT w grupie badanej według lat objętych analizą przedstawiono w tabeli 21.

Tabela 21. Liczba rozpoznań VRT w grupie badanej według lat objętych analizą

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Razem
Liczba	0	4	3	3	6	3	2	4	4	5	34
%	0,0%	11,8%	8,8%	8,8%	17,6%	8,8%	5,9%	11,8%	11,8%	14,7%	100%

Na rycinie 15. przedstawiono rozkład procentowy rozpoznań VRT według lat objętych analizą. Zauważono, że linia trendu wskazuje tendencję wzrostową zachorowań w latach 2010-2019.



Rycina 15. Rozkład procentowy rozpoznań VRT według lat objętych analizą

4.5 Analiza rozpoznań kolejnych nowotworów

W okresie objętym analizą stwierdzono 9 przypadków kolejnych nowotworów (ang. subsequent malignant neoplasm, SMN), co stanowiło 0,99% ogółu rozpoznań. Zachorowania dotyczyły 6 dziewcząt oraz 3 chłopców. Mediana wieku w chwili rozpoznania wyniosła 10,91 lat (zakres: minimum 2,08 lat; maksimum 17,58 lat).

W tabeli 22. przedstawiono poszczególne rozpoznania kolejnych nowotworów wraz z określeniem pierwotnego schorzenia onkologicznego. Jak można zauważyć 1/3 (33,33%, n=3) rozpoznań SMN stanowiła ostra białaczka szpikowa.

Tabela 22. Rozpoznania kolejnych nowotworów w grupie badanej

Rozpoznanie – kolejny nowotwór	Rozpoznanie – pierwotny nowotwór
Kostniakomięsak	Siatkówczak
Ostra białaczka limfoblastyczna	Melanotyczny neuroektodermalny guz wieku niemowlęcego
Chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy	Chłoniak Burkitta
Guz miofibroblastyczny	Ostra białaczka limfoblastyczna
Ostra białaczka szpikowa	Prymitywny guz neuroektodermalny
Nowotwór OUN nieokreślony	Ostra białaczka limfoblastyczna
Ostra białaczka szpikowa	Mięsak prążkowanokomórkowy
Ostra białaczka szpikowa	Ostra białaczka limfoblastyczna
Glejak wielopostaciowy	Chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy

W tabeli 23. przedstawiono liczbę rozpoznań kolejnych nowotworów w latach 2010-2019.

Tabela 23. Liczba rozpoznań kolejnych nowotworów w grupie badanej według lat objętych analizą

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Razem
Liczba	1	0	0	0	2	1	3	1	0	1	9
%	11,1%	0,0%	0,0%	0,0%	22,2%	11,1%	33,3%	11,1%	0,0%	11,1%	100%

4.6 Analiza stadium klinicznego zaawansowania wybranych guzów litych

Przeanalizowano wybrane rozpoznania guzów litych pod względem stadium klinicznego zaawansowania nowotworu.

4.6.1 Mięsak prążkowanokomórkowy (podgrupa IXa ICCC-3)

W tabeli 24. przedstawiono rozkład rozpoznań mięsaka prążkowanokomórkowego według stadium klinicznego zaawansowania nowotworu zgodnie z klasyfikacją IRS (ang. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study) (95).

Tabela 24. Rozkład rozpoznań RMS według stadium klinicznego zaawansowania nowotworu zgodnie z klasyfikacją IRS

Stadium klinicznego zaawansowania	Liczba rozpoznań	% rozpoznań
I	3	7,9%
II	2	5,2%
III	18	47,4%
IV	15	39,5%
Razem	38	100%

Prawie połowa (47,4%) mięsaków prążkowanokomórkowych była sklasyfikowana w III stadium klinicznego zaawansowania choroby. Warto zwrócić uwagę, że łącznie rozpoznania w III i IV stadium stanowiły 86,8% rozpoznań RMS w grupie badanej (n=33).

4.6.2 Nerczak zarodkowy (podgrupa VIa ICCC-3)

Rozkład rozpoznań nerczaka zarodkowego według stadium klinicznego zaawansowania nowotworu zgodnie z SIOP 2001 (96) przedstawiono w tabeli 25. Stwierdzono, że ponad połowa (53,3%) pacjentów z nerczakiem zarodkowym została zdiagnozowana w I stadium klinicznego zaawansowania choroby.

Tabela 25. Rozkład rozpoznań nerczaka zarodkowego według stadium klinicznego zaawansowania nowotworu zgodnie z SIOP 2001

Stadium klinicznego zaawansowania	Liczba	%
I	32	53,3%
II	7	11,7%
III	10	16,7%
IV	11	18,4%
Razem	60	100%

4.6.3 Nerwiak zarodkowy (podgrupa IVa ICCC-3)

Rozkład rozpoznań nerwiaka zarodkowego według stadium zaawansowania nowotworu zgodnie z Międzynarodowym Systemem Klasyfikacji Neuroblastoma (ang. International Neuroblastoma Staging System, INSS) (97,98) przedstawiono w tabeli 26.

Tabela 26. Rozkład rozpoznań nerwiaka zarodkowego według stadium zaawansowania nowotworu zgodnie z INSS

Stadium zaawansowania	Liczba	%
1	19	23,7%
2A	2	2,5%
2B	1	1,25%
3	16	20,0%
4	28	35,0%
4s	7	8,7%
Brak danych	7	8,7%
Razem	80	100%

Największy odsetek stanowili pacjenci w 4 stadium zaawansowania choroby (35%), ponadto 7 rozpoznań dotyczyło pacjentów <1 roku życia w stadium 4s (8,7%). Należy wspomnieć, że w przypadku 7 pacjentów z nerwiakiem zarodkowym nie udało się ustalić stadium zaawansowania choroby według INSS z powodu braku dostępnych danych.

4.7 Analiza rozkładu rozpoznań nowotworów ze względu na miejsce zamieszkania pacjentów

Grupę badaną przeanalizowano pod względem miejsca zamieszkania pacjentów. Jak wynika z obliczeń (zob. rycina 5.) dla większości chorych (66,4%, n=600) miejscem zamieszkania było województwo dolnośląskie, następnie opolskie (14,9%) oraz lubuskie (10,6%). Łącznie chorzy zamieszkujący 3 wymienione województwa stanowili 92,0% ogółu pacjentów objętych analizą.

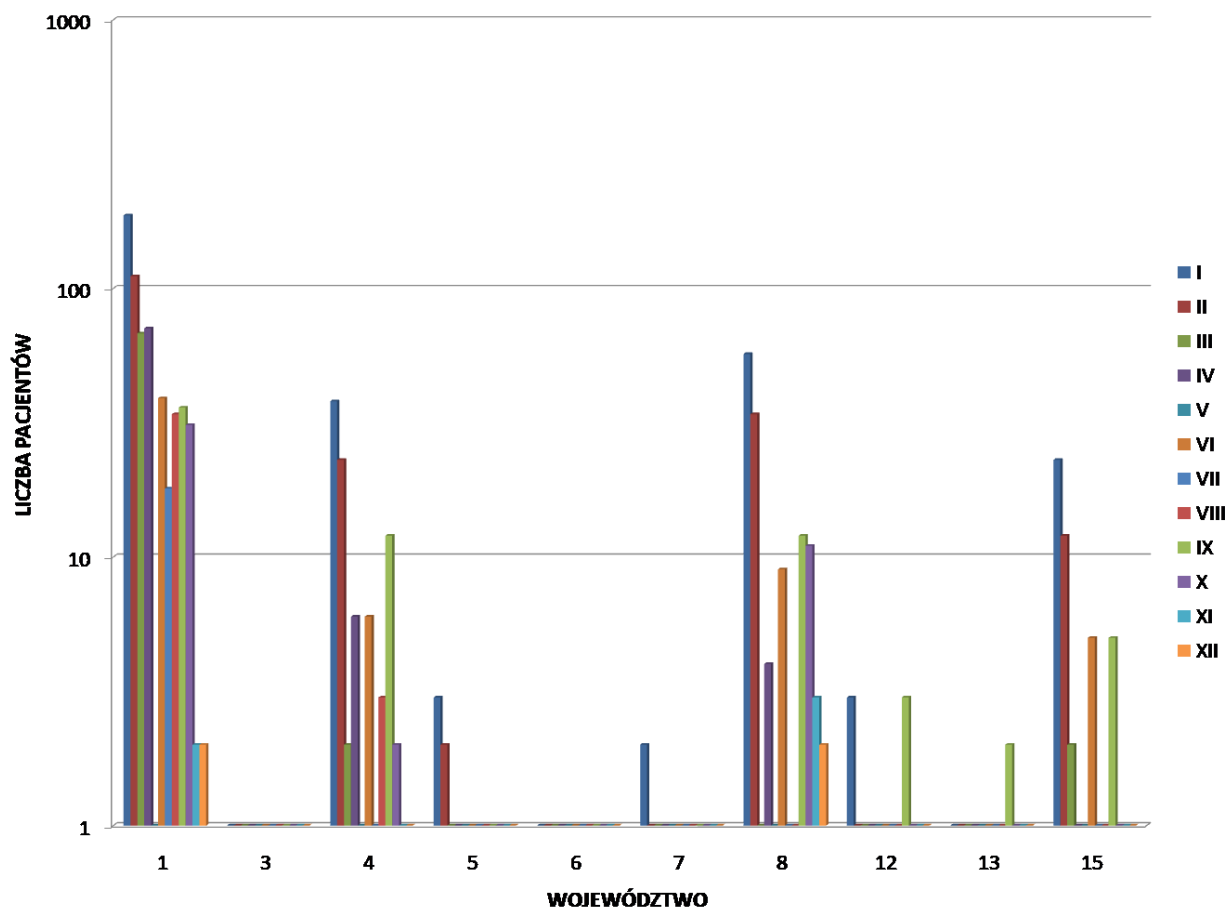
W tabeli 27. przedstawiono liczbę rozpoznań według grup ICCC-3 względem zamieszkiwanego przez pacjentów województwa. Zgodnie z danymi najwyższy odsetek chorych w każdej z grup nowotworów stanowili pacjenci z województwa dolnośląskiego, z wyjątkiem grupy XI ICCC-3. W przypadku nabłonkowych nowotworów złośliwych i czerniaka przeważali pacjenci z województwa opolskiego (n=3).

Tabela 27. Liczba rozpoznań nowotworów według grup ICCC-3 względem miejsca zamieszkania pacjentów (województwo)

	Grupa ICCC-3	Województwo										Razem
		1	3	4	5	6	7	8	12	13	15	
Liczba	I	187	0	38	3	1	2	57	3	0	23	314
%		59,5%	0,0%	12,1%	1,0%	0,3%	0,6%	18,1%	1,0%	0,0%	7,3%	100%
Liczba	II	111	1	23	2	0	0	34	1	0	12	184
%		60,3%	0,5%	12,5%	1,1%	0,0%	0,0%	18,5%	0,5%	0,0%	6,5%	100%
Liczba	III	68	0	2	0	0	0	1	0	0	2	73
%		93,1%	0,0%	2,7%	0,0%	0,0%	0,0%	1,4%	0,0%	0,0%	2,7%	100%
Liczba	IV	71	0	6	0	0	0	4	0	0	0	81
%		87,6%	0,0%	7,4%	0,0%	0,0%	0,0%	4,9%	0,0%	0,0%	0,0%	100%
Liczba	V	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	3
%		33,3%	0,0%	33,3%	0,0%	0,0%	0,0%	33,3%	0,0%	0,0%	0,0%	100%
Liczba	VI	39	1	6	1	0	0	9	1	0	5	62
%		62,9%	1,6%	9,7%	1,6%	0,0%	0,0%	14,5%	1,6%	0,0%	8,1%	100%
Liczba	VII	18	0	1	1	0	0	0	0	0	0	20
%		90,0%	0,0%	5,0%	5,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100%
Liczba	VIII	34	0	3	0	0	0	1	0	0	1	39
%		87,2%	0,0%	7,7%	0,0%	0,0%	0,0%	2,5%	0,0%	0,0%	2,5%	100%
Liczba	IX	36	0	12	0	0	0	12	3	2	5	70
%		51,4%	0,0%	17,1%	0,0%	0,0%	0,0%	17,1%	4,3%	2,8%	7,1%	100%
Liczba	X	31	0	2	0	0	0	11	0	0	1	45
%		68,9%	0,0%	4,4%	0,0%	0,0%	0,0%	24,4%	0,0%	0,0%	2,2%	100%
Liczba	XI	2	0	1	0	0	0	3	0	0	0	6
%		33,3%	0,0%	16,7%	0,0%	0,0%	0,0%	50,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100%
Liczba	XII	2	0	1	0	0	0	2	0	0	0	5
%		40,0%	0,0%	20,0%	0,0%	0,0%	0,0%	40,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100%
Liczba	Razem	600	2	96	7	1	2	135	8	2	49	902

Województwo: 1 – dolnośląskie, 3 - lubelskie, 4 - lubuskie, 5 – łódzkie, 6 – małopolskie, 7 – mazowieckie, 8 – opolskie, 12 – śląskie, 13 – świętokrzyskie, 15 – wielkopolskie.

Na rycinie 16. przedstawiono wykres logarytmiczny z rozkładem rozpoznań według grup ICCC-3 względem miejsca zamieszkania pacjentów (województwo).



Rycina 16. Rozkład rozpoznań nowotworów względem miejsca zamieszkania pacjentów (województwo) według grup ICCC-3 - wykres logarytmiczny

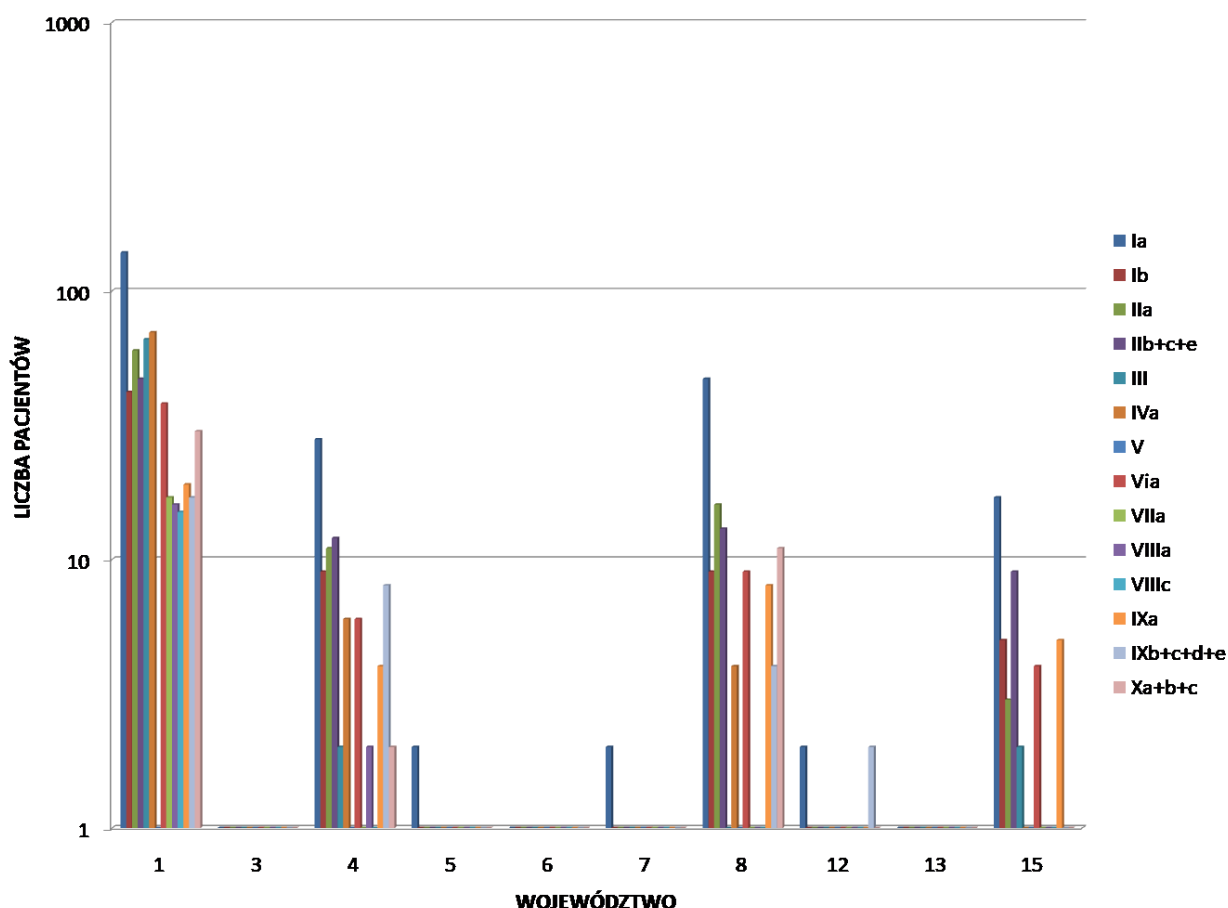
Dodatkowo analogiczne obliczenia przeprowadzono dla poszczególnych rozpoznań nowotworów (tabela 28.). W każdej z analizowanych podgrup ICCC-3 dominowali pacjenci z województwa dolnośląskiego, a ich najwyższy odsetek stwierdzono w przypadku wątrobiaka zarodkowego (podgrupa VIIa ICCC-3) – 94,4%, następnie mięsaka Ewinga (podgrupa VIIIc ICCC-3) – 88,2%, kostniakomięsaka (podgrupa VIIIa ICCC-3) – 88,2% oraz nerwiaka zarodkowego (podgrupa IVa ICCC-3) – 87,5%.

Tabela 28. Liczba poszczególnych rozpoznań nowotworów według grup i podgrup ICCC-3 względem miejsca zamieszkania pacjentów (województwo)

	Grupa/ /Podgrupa ICCC-3	Województwo										Razem
		1	3	4	5	6	7	8	12	13	15	
Liczba	Ia	139	0	28	2	0	2	47	2	0	17	237
%		58,6%	0,0%	11,8%	0,8%	0,0%	0,8%	19,8%	0,8%	0,0%	7,2%	100%
Liczba	Ib	42	0	9	1	1	0	9	1	0	5	68
%		61,8%	0,0%	13,2%	1,5%	1,5%	0,0%	13,2%	1,5%	0,0%	7,3%	100%
Liczba	Ila	60	0	11	1	0	0	16	0	0	3	91
%		65,9%	0,0%	12,1%	1,1%	0,0%	0,0%	17,6%	0,0%	0,0%	3,3%	100%
Liczba	Ilb+c+e	47	1	12	1	0	0	13	1	0	9	84
%		55,9%	1,2%	14,3%	1,2%	0,0%	0,0%	15,5%	1,2%	0,0%	10,7%	100%
Liczba	III	66	0	2	0	0	0	1	0	0	2	71
%		93%	0,0%	2,8%	0,0%	0,0%	0,0%	1,4%	0,0%	0,0%	2,8%	100%
Liczba	IVa	70	0	6	0	0	0	4	0	0	0	80
%		87,5%	0,0%	7,5%	0,0%	0,0%	0,0%	5,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100%
Liczba	V	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	3
%		33,3%	00%	33,3%	0,0%	0,0%	0,0%	33,3%	0,0%	0,0%	0,0%	100%
Liczba	Vla	38	1	6	1	0	0	9	1	0	4	60
%		63,3%	1,7%	10,0%	1,7%	0,0%	0,0%	15,0%	1,7%	0,0%	6,6%	100%
Liczba	VIIa	17	0	1	0	0	0	0	0	0	0	18
%		94,4%	0,0%	5,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100%
Liczba	VIIla	16	0	2	0	0	0	1	0	0	0	19
%		84,2%	0,0%	10,5%	0,0%	0,0%	0,0%	5,3%	0,0%	0,0%	0,0%	100%
Liczba	VIIIc	15	0	1	0	0	0	0	0	0	1	17
%		88,2%	0,0%	5,9%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	5,9%	100%
Liczba	IXa	19	0	4	0	0	0	8	1	1	5	38
%		50,0%	0,0%	10,5%	0,0%	0,0%	0,0%	21,0%	2,6%	2,6%	13,2%	100%
Liczba	IXb+c+d+e	17	0	8	0	0	0	4	2	1	0	32
%		53,1%	0,0%	25,0%	0,0%	0,0%	0,0%	12,5%	6,2%	3,1%	0,0%	100%
Liczba	Xa+b+c	30	0	2	0	0	0	11	0	0	1	44
%		68,2%	0,0%	4,5%	0,0%	0,0%	0,0%	25,0%	0,0%	0,0%	2,3%	100%
Liczba	Razem	600	2	96	7	1	2	135	8	2	49	902

Województwo: 1 – dolnośląskie, 3 - lubelskie, 4 - lubuskie, 5 – łódzkie, 6 – małopolskie, 7 – mazowieckie, 8 – opolskie, 12 – śląskie, 13 – świętokrzyskie, 15 – wielkopolskie.

Rozkład rozpoznań według grup i podgrup ICCC-3 względem miejsca zamieszkania pacjentów przedstawia wykres logarytmiczny na rycinie 17.



Rycina 17. Rozkład rozpoznań choroby nowotworowej względem miejsca zamieszkania pacjentów (województwo) według grup i podgrup ICCC-3 – wykres logarytmiczny

Dla pacjentów z województwa dolnośląskiego sprecyzowano miejsce zamieszkania pod względem gminy. Najwięcej zachorowań ($n=131$) odnotowano wśród dzieci zamieszkujących gminę miejską Wrocław, stanowiły one ponad 1/5 (21,8%) ogółu chorych z województwa dolnośląskiego i równocześnie 14,5% całej grupy badanej. Kolejnymi gminami z najwyższym odsetkiem chorych były Lubin i Głogów. Dane liczbowe przedstawiono w tabeli 29.

Tabela 29. Liczba rozpoznań nowotworów w grupie pacjentów z województwa dolnośląskiego względem zamieszkiwanej gminy

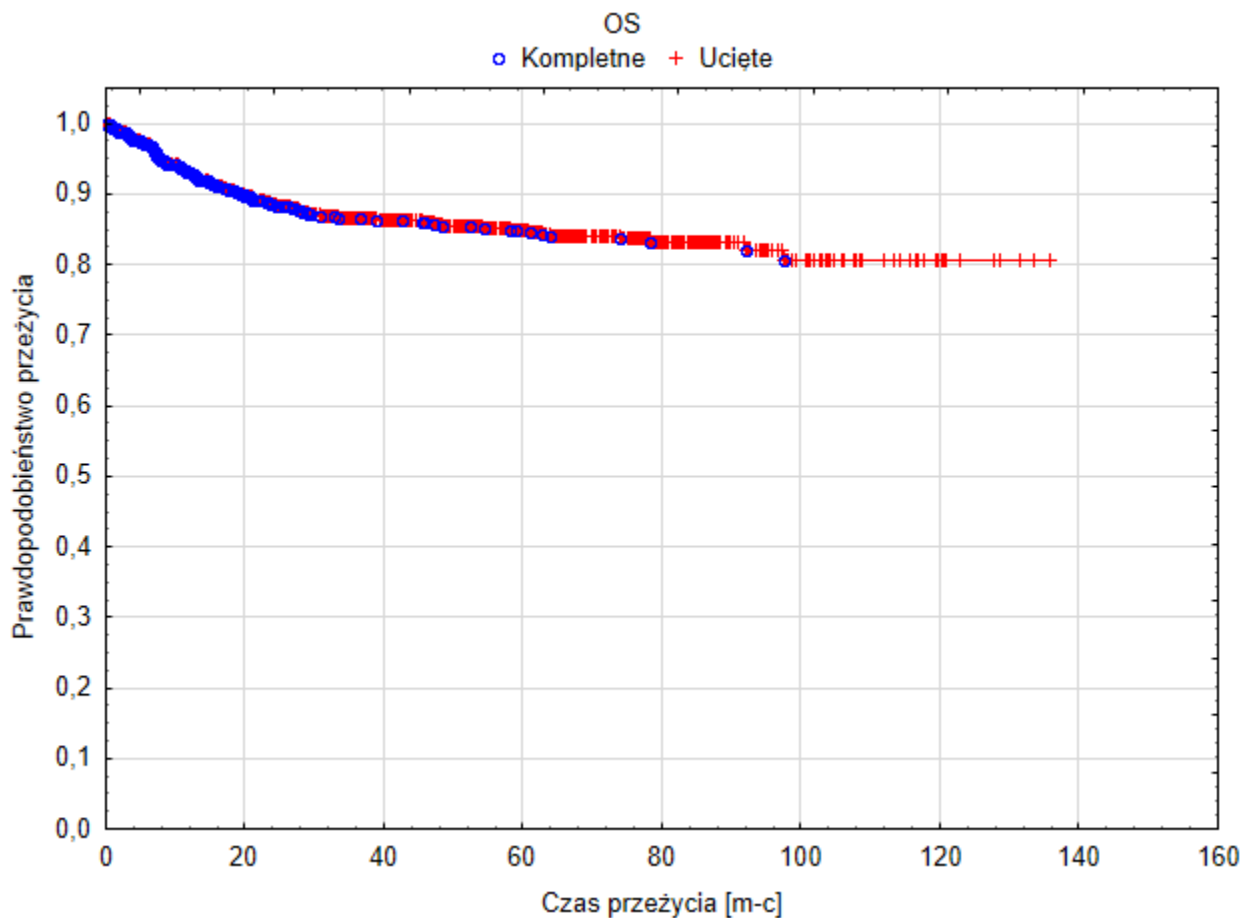
Gmina	Liczba	% ogółu pacjentów z województwa dolnośląskiego	% ogółu pacjentów grupy badanej
Wrocław	131	21,8%	14,5%
Lubin	25	4,2%	2,8%
Głogów	22	3,7%	2,4%
Wałbrzych	21	3,5%	2,3%
Legnica	17	2,8%	1,9%
Świdnica	12	2,0%	1,3%
Oleśnica	11	1,8%	1,2%
Bielawa	10	1,7%	1,1%
Kąty Wrocławskie	9	1,5%	1,0%
Nowa Ruda	9	1,5%	1,0%
Oława	9	1,5%	1,0%
Długołęka	8	1,3%	0,9%
Dzierżoniów	8	1,3%	0,9%
Jelenia Góra	8	1,3%	0,9%
Podgórzyn	8	1,3%	0,9%
Kamienna Góra	7	1,2%	0,8%
Kłodzko	7	1,2%	0,8%
Lubań	7	1,2%	0,8%
Lubawka	7	1,2%	0,8%
Strzelin	7	1,2%	0,8%
Syców	7	1,2%	0,8%
Zgorzelec	7	1,2%	0,8%
Bogatynia	6	1,0%	0,7%
Góra	6	1,0%	0,7%
Jawor	6	1,0%	0,7%
Kobierzyce	6	1,0%	0,7%
Polkowice	6	1,0%	0,7%
Trzebnica	6	1,0%	0,7%
Wołów	6	1,0%	0,7%
Bierutów	5	0,8%	0,5%
Bolesławiec	5	0,8%	0,5%
Chojnów	5	0,8%	0,5%
Jelcz-Laskowice	5	0,8%	0,5%
Miękinia	5	0,8%	0,5%
Świebodzice	5	0,8%	0,5%
Pozostałe	171	28,5%	19,0%
Razem	600	100%	66,4%

Pozostałe – łącznie 90 gmin województwa dolnośląskiego, dla których liczba zachorowań nie przekroczyła 5 przypadków w całym okresie objętym analizą.

4.8 Analiza statystyczna wyników leczenia

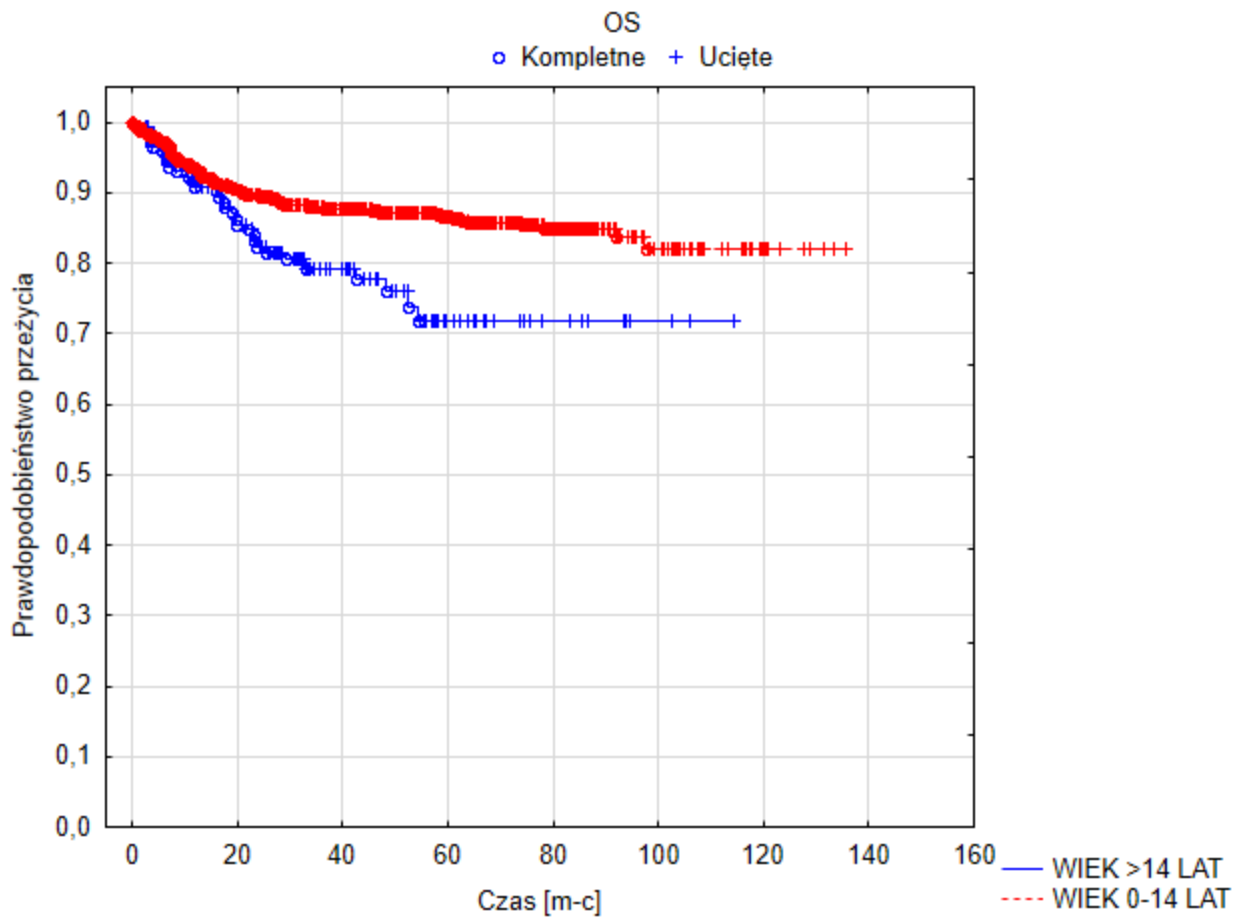
4.8.1 Przeżycie całkowite

W grupie badanej przeprowadzono analizę przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS). Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego (ang. 5-year overall survival, 5Y-OS) dla wszystkich pacjentów wyniosło $84,8 \pm 1,3\%$ (rycina 18.).



Rycina 18. Krzywa prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w grupie badanej

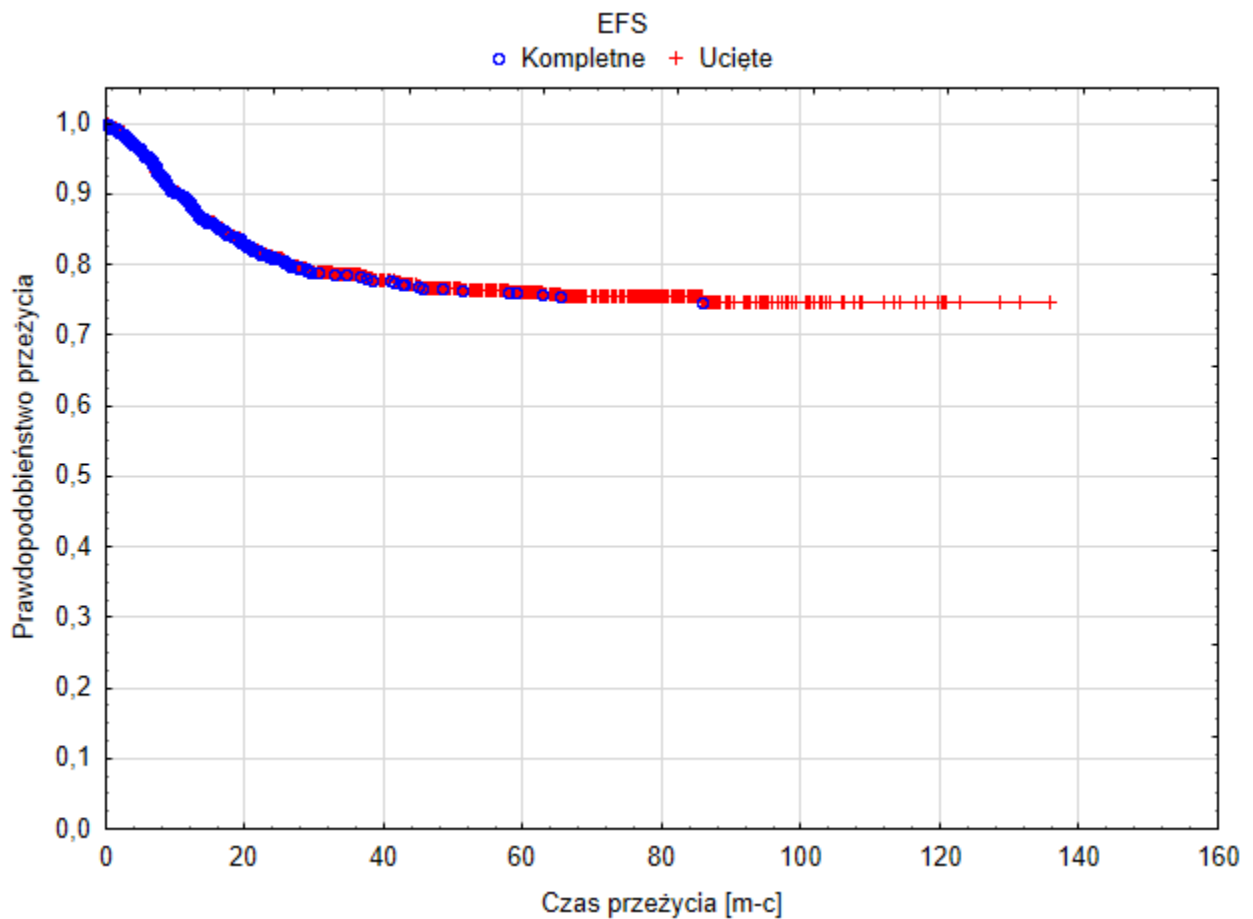
Dodatkowo oszacowano przeżycie całkowite w przedziałach wieku 0-14 i >14 lat (rycina 19.). Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego w grupie pacjentów młodszych 0-14 lat wyniosło $86,6 \pm 1,3\%$, natomiast dla pacjentów starszych >14 lat $71,9 \pm 4,8\%$. Uzyskane wyniki były istotne statystycznie (test log-rank $p=0,00404$).



Rycina 19. Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w przedziałach wieku 0-14 i >14 lat

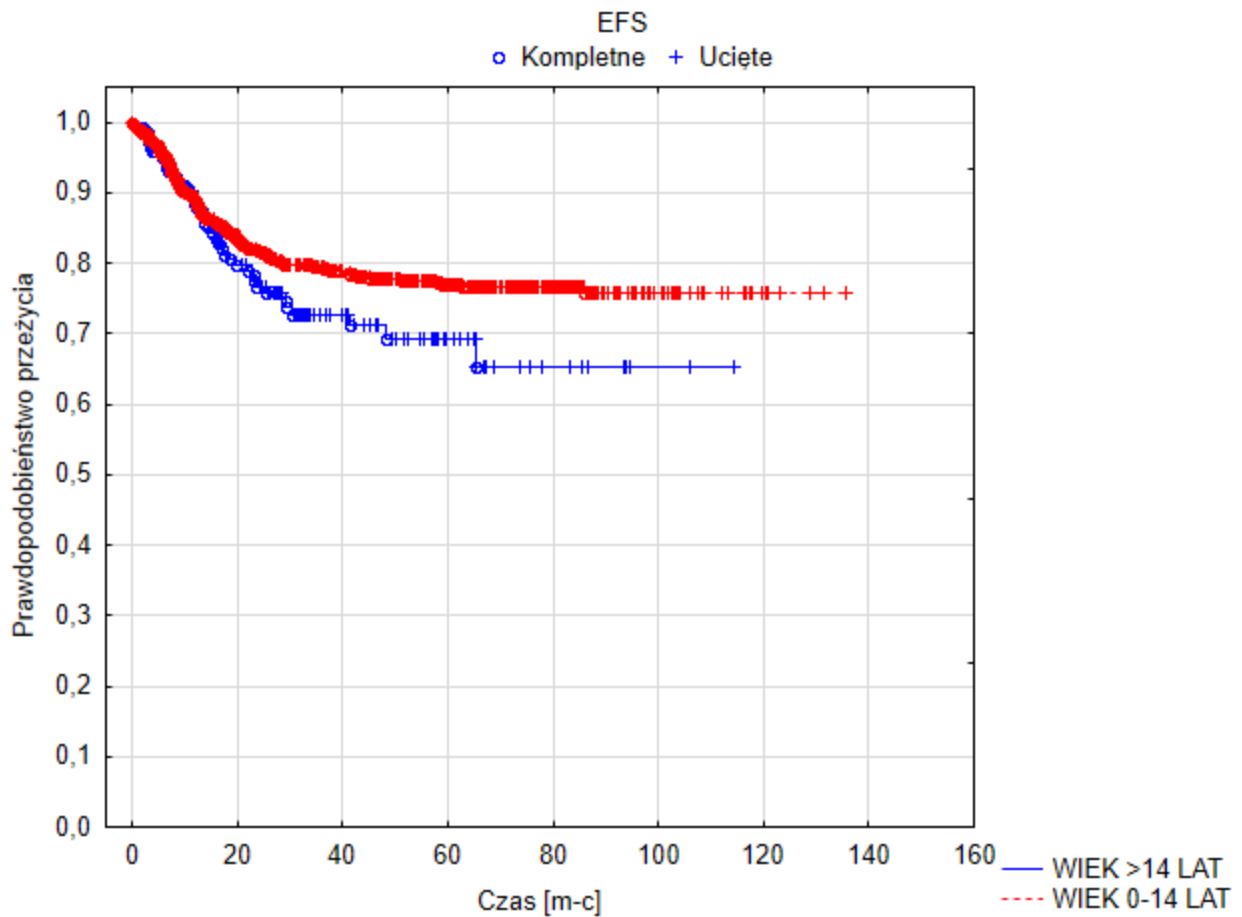
4.8.2 Przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń

W grupie badanej analizowano przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (ang. event-free survival, EFS). Prawdopodobieństwo 5-letniego EFS dla wszystkich pacjentów wyniosło $76,0 \pm 1,5\%$, krzywą przedstawiono na rycinie 20.



Rycina 20. Krzywa prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń w grupie badanej

Analizowano również przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń w przedziałach wieku 0-14 i >14 lat. Prawdopodobieństwo 5-letniego EFS w grupie pacjentów 0-14 lat wyniosło $77,06 \pm 16,3\%$, natomiast dla pacjentów >14 lat $69,4 \pm 4,4\%$. Wyniki nie były istotne statystycznie (test log-rank $p = 0,0965$). Krzywe przedstawiono na rycinie 21.



Rycina 21. Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń w przedziałach wieku 0-14 i >14 lat

4.8.3 Zgony

W analizowanej grupie stwierdzono 132 zgony pacjentów, co stanowiło 14,6% ogółu chorych. Liczbę zgonów według grup ICCC-3 przedstawiono w tabeli 30. Najwięcej zgonów, prawie 1/4 (24,24%) ogółu, odnotowano u pacjentów z rozpoznaniem z grupy białaczki, choroby mieloproliferacyjne i zespoły mielodysplastyczne (grupa I ICCC-3). Kolejnymi grupami z największą liczbą zgonów były nowotwory OUN i inne nowotwory wewnątrzczaszkowe i wewnątrzrdzeniowe (grupa III ICCC-3) oraz mięsaki tkanek miękkich i inne mięsaki pozakostne (grupa IX ICCC-3).

Tabela 30. Liczba zgonów pacjentów według grup ICCC-3

Grupa ICCC-3	Liczba zgonów	% ogółu zgonów
I	32	24,24%
II	9	6,82%
III	29	21,96%
IV	14	10,61%
V	0	0,00%
VI	4	3,03%
VII	5	3,79%
VIII	13	9,85%
IX	21	15,91%
X	3	2,27%
XI	2	1,52%
XII	0	0,00%
Razem	132	100%

Częstość zgonów względem rozpoznania według grup ICCC-3 przedstawiono w tabeli 31. Największy odsetek zgonów odnotowano w guzach litych. U prawie 2/5 (39,73%) pacjentów z nowotworem OUN stwierdzono niepowodzenie leczenia

zakończone zgonem, następnie u 1/3 (33,33%) chorych z nowotworami złośliwymi kości (grupa VIII ICCC-3) oraz z nabłonkowymi nowotworami złośliwymi i czerniakiem (grupa XI ICCC-3).

Tabela 31. Częstość zgonów względem rozpoznania według grup ICCC-3

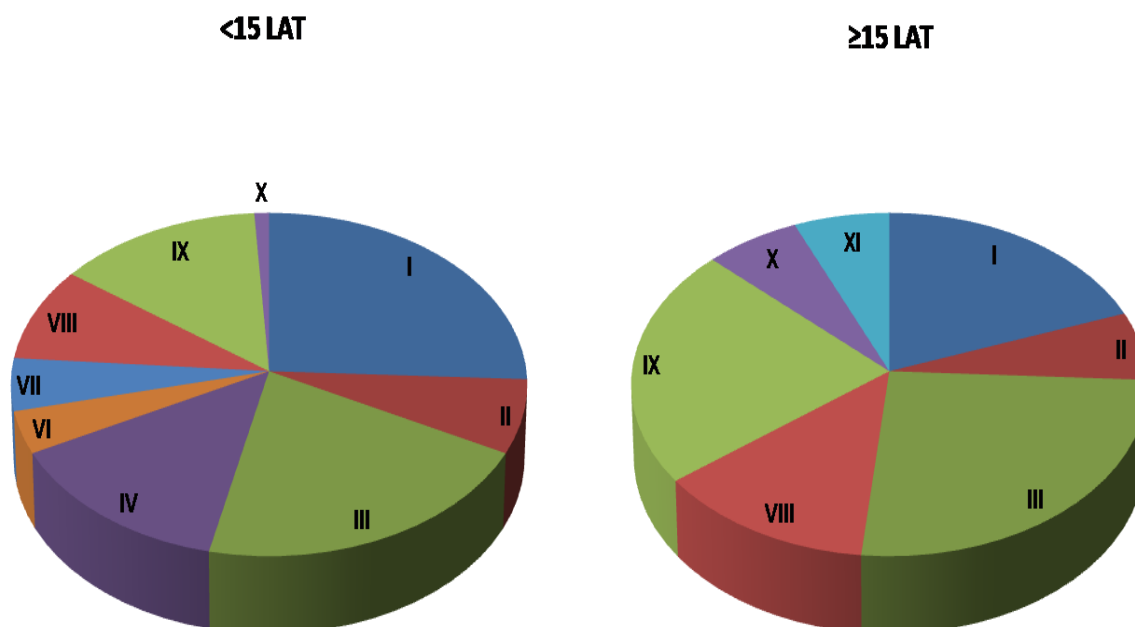
Grupa ICCC-3	Pacjenci, którzy przeżyli		Zgon	
	Liczba	%	Liczba	%
I	283	89,84%	32	10,16%
II	175	95,11%	9	4,89%
III	44	60,27%	29	39,73%
IV	67	82,72%	14	17,28%
V	3	100%	0	0,00%
VI	58	93,55%	4	6,45%
VII	15	75,00%	5	25,00%
VIII	26	66,67%	13	33,33%
IX	49	70,00%	21	30,00%
X	42	93,33%	3	6,67%
XI	4	66,67%	2	33,33%
XII	5	100%	0	0,00%
Razem	771		132	

Przeanalizowano częstość występowania zgonów w grupie badanej ze względu na wiek pacjentów (wyróżniono przedziały wieku <15 i ≥15 lat). Na podstawie danych przedstawionych w tabeli 32. stwierdzono, że odsetek zgonów wśród pacjentów starszych (≥15 lat) był wyższy w przypadku nowotworów nabłonkowych (grupa XI ICCC-3), zarodkowych (grupa X ICCC-3), guzów OUN (grupa III ICCC-3), mięsaków tkanek miękkich (grupa IX ICCC-3) oraz białaczek (grupa I ICCC-3).

Tabela 32. Zróżnicowanie częstości zgonów względem rozpoznania według grup ICCC-3 w przedziałach wieku <15 i ≥15 lat

Grupa ICCC-3	Wiek <15 lat		Wiek ≥15 lat	
	Pacjenci, którzy przeżyli	Zgon	Pacjenci, którzy przeżyli	Zgon
I	255 90,75%	26 9,25%	28 82,35%	6 17,65%
II	122 94,57%	7 5,43%	53 96,36%	2 3,64%
III	41 66,13%	21 33,87%	3 27,27%	8 72,73%
IV	66 82,50%	14 17,50%	1 100%	0 0,00%
V	3 100%	0 0,00%	0 0,00%	0 0,00%
VI	56 93,33%	4 6,67%	2 100%	0 0,00%
VII	15 75,00%	5 25,00%	0 0,00%	0 0,00%
VIII	18 66,67%	9 33,33%	8 66,67%	4 33,33%
IX	40 74,07%	14 25,93%	9 56,25%	7 43,75%
X	28 96,55%	1 3,45%	14 87,50%	2 12,50%
XI	4 100%	0 0,00%	0 0,00%	2 100%
XII	5 100%	0 0,00%	0 0,00%	0 0,00%
Razem	754	100%	149	100%

Na rycinie 22. zilustrowano strukturę zgonów według grup ICCC-3 w przedziałach wieku <15 i ≥15 lat.



Rycina 22. Struktura zgonów według grup ICCC-3 w przedziałach wieku <15 i ≥15 lat

Dodatkowo przeanalizowano czas od rozpoznania nowotworu do zgonu pacjentów (tabela 33.). Na tej podstawie stwierdzono, że mediana czasu między diagnozą a zgonem dla wszystkich grup nowotworów wyniosła 12,8 miesiąca. Wśród pacjentów objętych analizą najkrótszy czas od rozpoznania do zgonu wynosił 3 dni (0,1 miesiąca), natomiast najdłuższy ponad 8 lat (97,7 miesiąca). Oba przypadki dotyczyły dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną

Tabela 33. Czas od rozpoznania nowotworu do zgonu pacjentów według grup ICCC-3 (miesiące)

Grupa ICCC-3	Minimum	Maksimum	25Q	Mediana	75Q
I	0,1	97,7	3,4	8,0	15,4
II	1,9	33,4	3,7	7,3	19,8
III	1,4	61,0	6,6	10,6	18,1
IV	3,0	58,9	7,8	17,7	27,6
VI	11,6	16,2	12,3	13,9	15,5
VII	3,1	28,8	7,2	12,8	19,2
VIII	3,0	78,4	10,9	19,8	36,6
IX	0,7	92,0	11,6	21,6	30,9
X	15,9	74,1	15,9	17,5	74,1
XI	6,5	22,0	6,5	14,2	22,0
Razem	0,1	97,7	6,9	12,8	23,8

W tabeli 34. przedstawiono liczbę zgonów w grupie badanej według lat objętych analizą. Nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie w dystrybucji zgonów w latach ($\chi^2_9=7,70$, $p=0,565$).

Tabela 34. Liczba zgonów w grupie badanej według lat objętych analizą

	Zgon	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Razem
Liczba	0	66	83	57	72	97	78	92	68	81	77	771
% z kolumny		84,62 %	80,58 %	78,08 %	84,71 %	87,39 %	87,64 %	86,79 %	85,00 %	88,04 %	89,53 %	
% z wiersza		8,56 %	10,77 %	7,39 %	9,34 %	12,58 %	10,12 %	11,93 %	8,82 %	10,51 %	9,99 %	
Liczba	1	12	20	16	13	14	11	14	12	11	9	132
% z kolumny		15,38 %	19,42 %	21,92 %	15,29 %	12,61 %	12,36 %	13,21 %	15,00 %	11,96 %	10,47 %	
% z wiersza		9,09 %	15,15 %	12,12 %	9,85 %	10,61 %	8,33 %	10,61 %	9,09 %	8,33 %	6,82 %	
Liczba	Ogół	78	103	73	85	111	89	106	80	92	86	903

Przeanalizowano przyczyny zgonów pacjentów. Na podstawie danych przedstawionych w tabeli 35. wykazano, że za ponad 2/3 (67,42%) zgonów w grupie badanej odpowiadała progresja choroby nowotworowej, następnie za prawie 1/5 (19,69%) powikłania leczenia przeciwnowotworowego. W 7 przypadkach (5,30%) przyczynę zgonu określono jako powikłania leczenia onkologicznego u pacjentów z progresją choroby nowotworowej. U 10 pacjentów (7,57%) nie ustalono przyczyny niepowodzenia terapeutycznego z powodu braku dostępnych danych.

Tabela 35. Liczba zgonów w grupie badanej względem przyczyny według grup ICCC-3

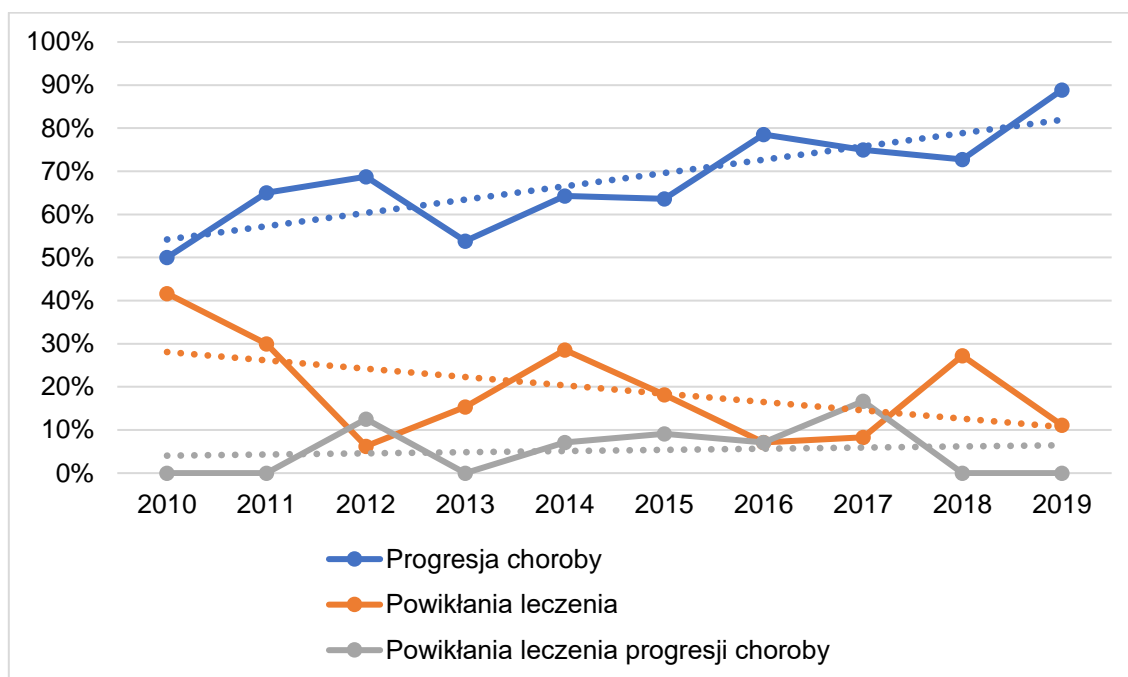
Grupa ICCC-3	Przyczyna zgonu								Razem
	Progresja choroby		Powikłania leczenia		Powikłania leczenia progresji choroby		Brak danych		
	Liczba	%	Liczba	%	Liczba	%	Liczba	%	
I	9	28,12%	19	59,37%	4	12,50%	0	0,00%	32
II	4	44,44%	2	22,22%	2	22,22%	1	11,11%	9
III	25	86,20%	2	6,89%	0	0,00%	2	6,89%	29
IV	11	78,57%	1	7,14%	0	0,00%	2	14,28%	14
VI	4	100%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	4
VII	4	80,00%	0	0,00%	0	0,00%	1	20,00%	5
VIII	10	76,92%	1	7,69%	1	7,69%	1	7,69%	13
IX	17	80,95%	1	4,76%	0	0,00%	3	14,28%	21
X	3	100%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	3
XI	2	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	2
Razem	89		26		7		10		132

W tabeli 36. przedstawiono liczbę zgonów pacjentów względem przyczyny w latach 2010-2019. W okresie objętym analizą najwyższy odsetek zgonów z powodu powikłań leczenia stwierdzono w 2010 roku (41,67%), natomiast z powodu progresji choroby w 2019 roku (88,89%).

Tabela 36. Liczba zgonów w grupie badanej względem przyczyny według lat objętych analizą

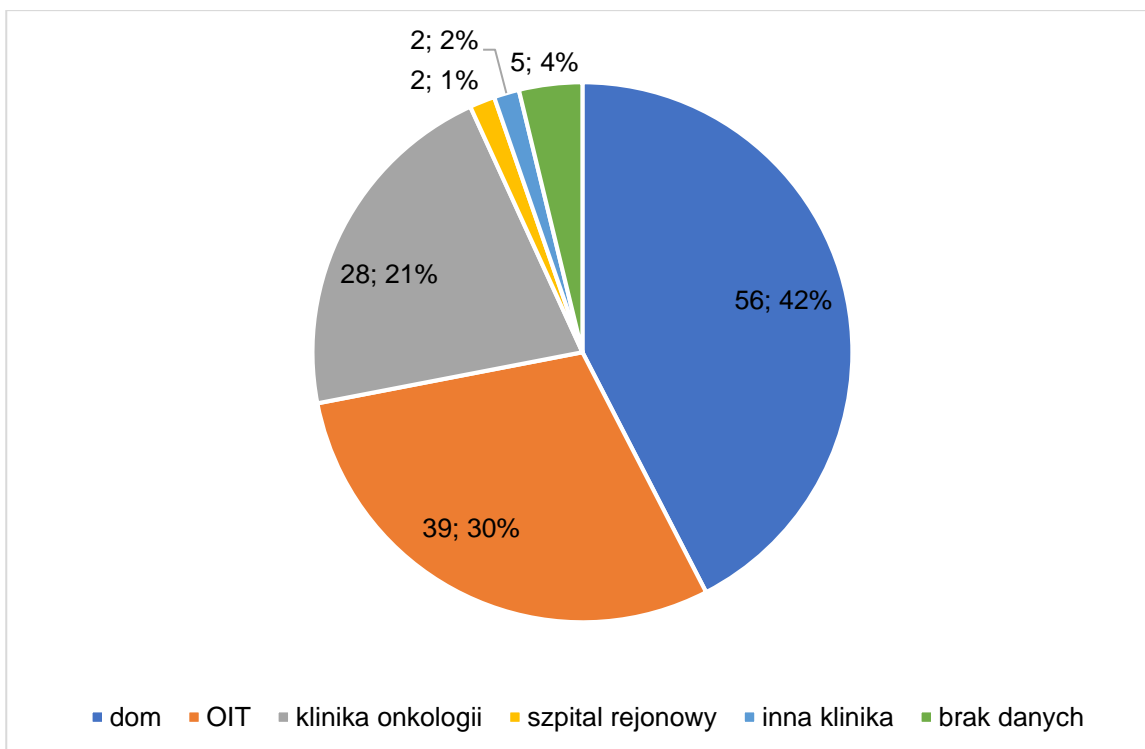
Rok	Przyczyna zgonu								Razem
	Progresja choroby		Powikłania leczenia		Powikłania leczenia progresji choroby		Brak danych		
	Liczba	%	Liczba	%	Liczba	%	Liczba	%	
2010	6	50,00%	5	41,67%	0	0,00%	1	8,33%	12
2011	13	65,00%	6	30,00%	0	0,00%	1	5,00%	20
2012	11	68,75%	1	6,25%	2	12,50%	2	12,50%	16
2013	7	53,84%	2	15,38%	0	0,00%	4	30,77%	13
2014	9	64,28%	4	28,57%	1	7,14%	0	0,00%	14
2015	7	63,64%	2	18,18%	1	9,09%	1	9,09%	11
2016	11	78,57%	1	7,14%	1	7,14%	1	7,14%	14
2017	9	75,00%	1	8,33%	2	16,67%	0	0,00%	12
2018	8	72,73%	3	27,27%	0	0,00%	0	0,00%	11
2019	8	88,89%	1	11,11%	0	0,00%	0	0,00%	9
Razem	89		26		7		10		132

Rozkład procentowy przyczyn zgonów według lat objętych analizą przedstawiono na rycinie 23. Wyznaczone linie trendu wskazują tendencję spadkową zgonów z powodu powikłań leczenia przy równoczesnej tendencji wzrostowej zgonów z powodu progresji choroby w kolejnych latach.



Rycina 23. Rozkład procentowy przyczyn zgonów według lat objętych analizą

Dodatkowej analizie poddano miejsce zgonu pacjentów. Zgodnie z danymi przedstawionymi na rycinie 24. stwierdzono, że miejscem zgonu ponad 2/5 (42%) chorych był dom, następnie prawie 1/3 (30%) oddział intensywnej terapii (OIT) i około 1/5 (21%) klinika onkologii dziecięcej.



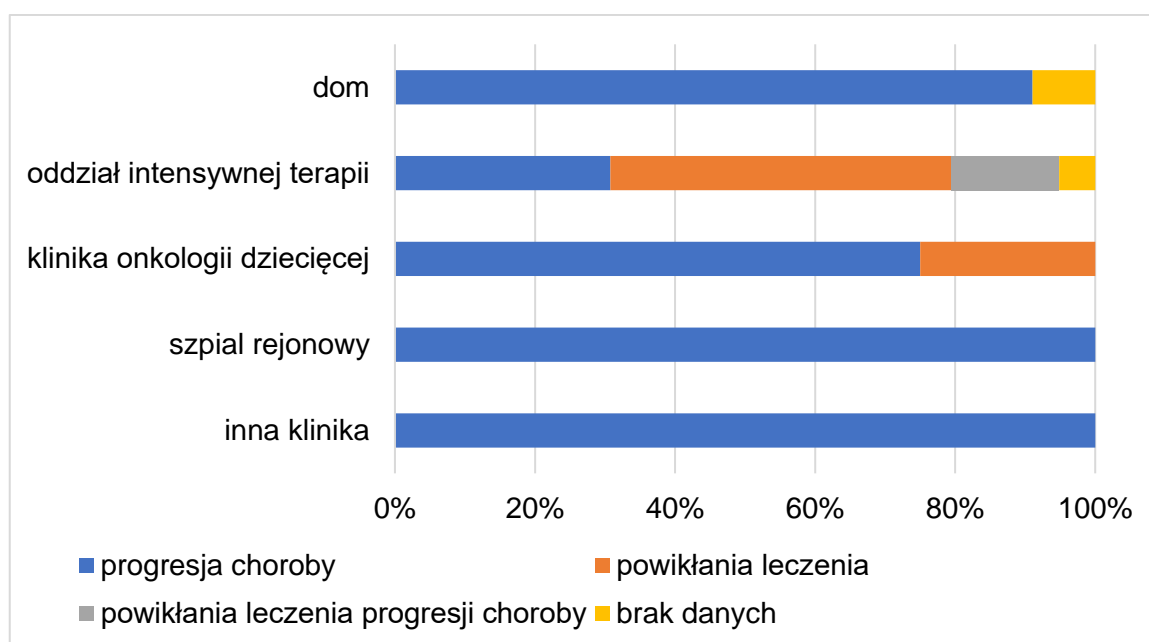
Rycina 24. Analiza miejsca zgonu pacjentów

Ponadto przeanalizowano miejsce zgonu pacjentów ze względu na przyczynę zgonu (tabela 37.). Wykazano, że zarówno wśród chorych, którzy zmarli w domu, jak i tych, którzy zmarli w klinice onkologii dziecięcej, najczęstszą przyczyną zgonu była progresja choroby nowotworowej (odpowiednio 91% i 75%).

Tabela 37. Liczba zgonów w grupie badanej według przyczyny oraz miejsca zgonu

Miejsce zgonu	Progresja choroby		Powikłania leczenia		Powikłania leczenia progresji choroby		Brak danych		Razem
	Lb	%	Lb	%	Lb	%	Lb	%	
dom	51	91,07%	0	0,00%	0	0,00%	5	8,92	56
OIT	12	30,76%	19	48,71%	6	15,38%	2	5,12%	39
klínika onkologii	21	75,00%	7	25,00%	0	0,00%	0	0,00%	28
szpital rejonowy	2	100%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	2
inna klinika	2	100%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	2
brak danych	0	0,00%	1	20,00%	1	20,00%	3	60,00%	5

Dane zawarte na rycinie 25. wskazują, że prawie połowa (48,71%) pacjentów, dla których miejscem zgonu był oddział intensywnej terapii, zmarła z powodu powikłań leczenia przeciwnowotworowego.



Rycina 25. Analiza miejsca zgonu pacjentów względem przyczyny zgonu

4.9 Analiza wybranych czynników ryzyka kancerogenezy

Na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej przeanalizowano występowanie u pacjentów z grupy badanej wybranych czynników ryzyka rozwoju nowotworów wieku dziecięcego.

4.9.1 Czynniki genetyczne

U 36 dzieci z grupy badanej stwierdzono choroby o podłożu genetycznym predysponujące do kancerogenezy, co stanowiło 3,98% ogółu pacjentów (tabela 38.).

Tabela 38. Liczba rozpoznań poszczególnych chorób genetycznych predysponujących do rozwoju nowotworów u pacjentów objętych analizą według grup ICC-3

Grupa ICC-3 Rozpoznanie	Grupa ICC-3												Razem	
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII		
Anemia Fanconiego	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Mutacja genu RB	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
NF1	1	0	6	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	10
NF2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Trisomia 21	12	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13
Zespół ataksja-teleangiektazja	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Zespół Beckwitha-Wiedemanna	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2
Zespół Li-Fraumeni	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Zespół niewrażliwości na androgeny	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
Zespół Nijmegen	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Zespół Sotosa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Ogół	15	4	8	0	0	1	1	1	3	3	0	0	0	36

Na podstawie danych zawartych w tabeli 38. wykazano, że największy odsetek pacjentów ze znanymi genetycznymi czynnikami ryzyka stanowiły dzieci z trisomią 21 chromosomu (36,11%). W grupie chorych z zespołem Downa dominowały białaczki (92,3%), z czego ALL diagnozowano częściej niż AML (odpowiednio n=7 i n=5), w stosunku 1,4. Drugim co do częstości zespołem genetycznym stwierdzanym u pacjentów z grupy badanej była neurofibromatoza typu I (NF1). Odnotowano ją u 10 dzieci, a wśród nich najczęstszymi rozpoznaniem były nowotwory OUN klasyfikowane w grupie III ICC-3 (60%), następnie mięsaki tkanek miękkich należące do grupy IX ICC-3 (30%).

W tabeli 39. przedstawiono częstość występowania chorób genetycznych predysponujących do rozwoju nowotworów u pacjentów objętych analizą według grup ICC-3.

Tabela 39. Częstość występowania chorób genetycznych predysponujących do rozwoju nowotworów u pacjentów objętych analizą według grup ICC-3

Grupa ICC-3	Pacjenci z chorobami genetycznymi predysponującymi do rozwoju nowotworów		Pacjenci bez chorób genetycznych predysponujących do rozwoju nowotworów		Razem	
	Liczba	%	Liczba	%	Liczba	%
I	15	4,76%	300	95,23%	315	100%
II	4	2,17%	180	97,83%	184	100%
III	8	10,95%	65	89,05%	73	100%
IV	0	0,00%	81	100%	81	100%
V	0	0,00%	3	100%	3	100%
VI	1	1,61%	61	98,39%	62	100%
VII	1	5,00%	19	95,00%	20	100%
VIII	1	2,56%	38	97,44%	39	100%
IX	3	4,29%	67	95,71%	70	100%
X	3	6,67%	42	93,33%	45	100%
XI	0	0,00%	6	100%	6	100%
XII	0	0,00%	5	100%	5	100%
Razem	36		864		903	

Zgodnie z danymi przedstawionymi w tabeli 39. najwyższy odsetek pacjentów z chorobą genetyczną stanowiącą czynnik zwiększonego ryzyka rozwoju nowotworów stwierdzono w guzach OUN (grupa III ICC-3) i wynosił on 10,95%.

4.9.2 Wcześniactwo

W grupie badanej wyróżniono pacjentów z wcześniactwem w wywiadzie osobniczym. Następnie podzielono ich zgodnie z klasyfikacją wcześniactwa według wieku ciążowego (99,100). Dane przedstawiono w tabeli 40.

Tabela 40. Liczba pacjentów grupy badanej urodzonych przedwcześnie wraz z określeniem stopnia wcześniactwa według wieku ciążowego

Stopień wcześniactwa według wieku ciążowego	Pacjenci urodzeni przedwcześnie	
	Liczba	%
EP <28. tygodnia ciąży	1	2,70%
VP 28. do <32. tygodnia ciąży	4	10,81%
MP 32. do <34. tygodnia ciąży	5	13,51%
LP 34. do <37. tygodnia ciąży	24	64,86%
Brak danych	3	8,10%
Razem	37	100%

EP – noworodek o skrajnej niedojrzałości (ang. extremely preterm), VP – noworodek bardzo niedojrzały (very preterm), MP – noworodek o umiarkowanej niedojrzałości (moderate preterm), LP – późny wcześniak (ang. late preterm).

Na podstawie danych zawartych w tabeli 40. stwierdzono, że w grupie badanej 37 pacjentów zostało urodzonych przedwcześnie, co stanowiło 4,09% ogółu chorych objętych analizą. W odniesieniu do stopnia wcześniactwa prawie 2/3 (64,86%) dzieci z wyróżnionej grupy była urodzona między 34. a 36. tygodniem ciąży jako późne wcześniaki (ang. late preterm, LP).

Rozkład procentowy pacjentów urodzonych przedwcześnie według grup ICC-3 przedstawiono w tabeli 41. Zwraca uwagę wysoki odsetek dzieci z rozpoznaniem nowotworu wątroby, u których stwierdzono w wywiadzie wcześniactwo - 30% ogółu przypadków w grupie VII ICC-3.

Tabela 41. Rozkład procentowy pacjentów urodzonych przedwcześnie według grup ICC-3

Grupa ICC-3	Liczba	% ogółu pacjentów urodzonych przedwcześnie	% ogółu pacjentów w grupie ICC-3
I	17	45,94%	5,39%
II	2	5,40%	1,08%
III	3	8,10%	4,10%
IV	4	10,81%	4,93%
VI	1	2,70%	1,61%
VII	6	16,21%	30,00%
IX	2	5,40%	2,85%
X	2	5,40%	4,44%
Razem	37	100%	

Dodatkowo przeanalizowano rozkład pacjentów urodzonych przedwcześnie względem stopnia wcześniactwa według grup ICCC-3. Dane liczbowe przedstawiono w tabeli 42. Zauważono, że dzieci z rozpoznaniem białaczki (grupa I ICCC-3) stanowiły największy odsetek pacjentów w każdym z wyszczególnionych stopni wcześniactwa.

Tabela 42. Rozkład pacjentów urodzonych przedwcześnie względem stopnia wcześniactwa według grup ICCC-3

Grupa ICCC-3	EP	VP	MP	LP	Brak danych
I	1	2	2	10	2
II	0	0	1	1	0
III	0	0	0	2	1
IV	0	1	0	3	0
VI	0	0	0	1	0
VII	0	1	1	4	0
IX	0	0	0	2	0
X	0	0	1	1	0
Razem	1	4	5	24	3

EP – noworodek o skrajnej niedojrzałości (ang. extremely preterm), VP – noworodek bardzo niedojrzały (very preterm), MP – noworodek o umiarkowanej niedojrzałości (moderate preterm), LP – późny wcześniak (ang. late preterm).

5. DYSKUSJA

Choroby nowotworowe u dzieci występują zdecydowanie rzadziej niż u dorosłych, stanowią jedynie około 1% wszystkich zachorowań (1). Pomimo ogromnego postępu, który dokonał się w onkologii dziecięcej w ciągu ostatnich kilku dekad, w tym wdrożenia nowoczesnych i zindywidualizowanych metod diagnostycznych oraz terapeutycznych, nowotwory u dzieci nadal stanowią jedną z głównych przyczyn zgonów w tej grupie wiekowej (2).

Dane epidemiologiczne stanowią skuteczne narzędzie do oceny sytuacji zdrowotnej społeczeństwa. Odgrywają kluczową rolę dla ustalania priorytetów i podejmowania decyzji w obszarze polityki zdrowotnej (101). Epidemiologia nie pozostaje również bez wpływu na decyzje dotyczące opieki nad indywidualnym pacjentem. Posiadanie przez lekarza aktualnej wiedzy, uwzględniającej dane epidemiologiczne dotyczące danego problemu zdrowotnego, umożliwia dobrą praktykę kliniczną i pracę zgodną z medycyną opartą na dowodach (ang. Evidence Based Medicine, EBM) (102).

Należy zaznaczyć, że analizy epidemiologiczne w onkologii dziecięcej są wyjątkowo trudne i wymagające biorąc pod uwagę rzadkość występowania nowotworów w tej grupie wiekowej oraz ich różnorodność. Dodatkowo w wielu krajach, w tym w Polsce, nie ma możliwości adekwatnej klasyfikacji rozpoznań według typów histopatologicznych przy zgłaszaniu do krajowych rejestrów nowotworów.

W niniejszej rozprawie dokonano analizy epidemiologicznej nowotworów u pacjentów pediatrycznych leczonych w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu w latach 2010-2019. Szczegółowej analizie poddano częstość występowania określonych schorzeń onkologicznych w zależności od wieku i płci pacjentów. Określono stadium klinicznego zaawansowania dla wybranych guzów litych. Przeprowadzono także analizę statystyczną wyników leczenia oraz oceniono występowanie w grupie badanej wybranych czynników ryzyka kancerogenezy. Dodatkowo przedstawiono dane statystyczne uwzględniające miejsce zamieszkania pacjentów.

Warto podkreślić, że jest to pierwsza praca, w której szczegółowo badano liczne zagadnienia epidemiologii u pacjentów ośrodka dolnośląskiego. Ponadto należy

zaznaczyć, że dostępna literatura dotycząca epidemiologii nowotworów u dzieci w Polsce jest skąpa.

Na podstawie piśmiennictwa można stwierdzić, że zachorowalność na nowotwory wśród dzieci i młodzieży w ostatnich kilkudziesięciu latach wykazuje stały, powolny wzrost (9). Steliarova i wsp. dokonali obszernej analizy danych zgromadzonych w ramach projektu ACCIS z 63 populacyjnych rejestrów nowotworów pochodzących z 19 europejskich krajów (rejestry polskie nie uczestniczyły w badaniu). Grupa badana wyniosła 131 243 pacjentów pediatrycznych z nowotworem złośliwym rozpoznany w latach 1970-1999. Badacze udowodnili, że zachorowalność w ciągu trzech dekad wzrastała o około 1% rocznie ($p < 0,0001$) w grupie dzieci 0-14 lat oraz o około 1,5% rocznie ($p < 0,0001$) wśród młodzieży w wieku 15-19 lat (11). Podobnej analizy Steliarova i wsp. dokonali dla okresu 1991-2010. Dane dotyczące 165 173 pacjentów onkologicznych uzyskano z 53 populacyjnych rejestrów nowotworów dziecięcych z 19 krajów Europy. Autorzy badania potwierdzili utrzymujący się trend wzrostowy – w grupie dzieci 0-14 lat stwierdzono istotny wzrost częstości występowania nowotworów o 0,54% rocznie, natomiast wśród młodzieży odnotowano wzrost o 0,96% rocznie. Niemniej badacze zauważyli spowolnienie trendu wzrostowego w grupie wiekowej 15-19 lat (8).

Zważywszy na złożoną grupę chorób jaką stanowią nowotwory u dzieci oraz różnorodność czynników etiologicznych, które biorą udział w ich patogenezie, nie ma możliwości jednoznacznego określenia przyczyn utrzymywania się trendu wzrostowego liczby zachorowań. Można go częściowo uzasadniać poprawą w odniesieniu do zgłaszalności nowotworów i kompletności danych w rejestrach populacyjnych (8). Niemniej istotna jest rosnąca świadomość lekarzy dotycząca chorób nowotworowych występujących w wieku dziecięcym oraz lepszy warsztat możliwości diagnostycznych. Nie można jednak wykluczyć wpływu innych czynników, w tym środowiskowych (8).

Analizując liczbę nowych rozpoznań nowotworów ogółem u pacjentów Kliniki Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu w 10-letnim okresie objętym badaniem nie wykazano istotnego trendu wzrostowego. W odniesieniu do poszczególnych grup nowotworów zwraca uwagę rosnąca w kolejnych latach liczba rozpoznań guzów ośrodkowego układu nerwowego. Wyniki te należy jednak uzasadniać faktem, że w latach odpowiadających początkowemu okresowi badania większość dzieci ze wstępnym rozpoznaniem nowotworów OUN była kierowana do

dalszej szczegółowej diagnostyki i leczenia w Ośrodku Referencyjnym (Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie). Natomiast w późniejszych latach objętych analizą coraz więcej pacjentów pediatrycznych z nowotworami OUN pozostawało pod opieką ośrodków regionalnych – w tym także Kliniki Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu. Niemniej trend ten wymaga dalszej obserwacji i wnikliwej analizy.

Zgodnie z danymi z literatury przyjęto, że najczęstszymi grupami nowotworów występującymi w populacji pediatrycznej są kolejno białaczki, nowotwory OUN i chłoniaki (2,4,9). Steliarová i wsp. przeanalizowali dane globalne z lat 2001-2010 zgromadzone w rejestrach nowotworów dziecięcych, które obejmowały około 11,4% światowej populacji w wieku 0–14 lat oraz 8,9% w wieku 15-19 lat. Na podstawie uzyskanych wyników badacze potwierdzili występowanie najwyższych współczynników zachorowalności kolejno dla białaczek, nowotworów OUN oraz chłoniaków (10). Szymborski i wsp. zbadali strukturę zachorowań na nowotwory złośliwe u dzieci w wieku 0-19 lat w Polsce w latach 2007-2011. Autorzy pracy wykazali, że dominującym rozpoznaniem w tej grupie wiekowej były białaczki stanowiące około 25% zachorowań, następnie nowotwory OUN odpowiadające za około 20% zachorowań oraz chłoniaki - 17% (z czego 10% chłoniak Hodgkina, a 7% chłoniaki nieziarnicze) (22). Należy jednak podkreślić, że najbardziej obiektywnych informacji dotyczących częstości występowania poszczególnych grup nowotworów dostarczają standaryzowane współczynniki zapadalności (9). Analizując współczynniki opracowane dla zachorowań w Polsce w latach 2001-2014 potwierdzono, że wśród schorzeń onkologicznych wieku dziecięcego przeważają białaczki (43,1/1 mln), nowotwory OUN (34,1/1 mln) i chłoniaki (18,6/1 mln) (9).

Struktura zachorowań na nowotwory w grupie pacjentów objętych niniejszą analizą istotnie różni się od danych z literatury. W badanym okresie dominowały białaczki, które stanowiły ponad 1/3 (34,88%) wszystkich rozpoznań, następnie chłoniaki (20,38%) oraz nerwiak zarodkowy (8,97%), który był najczęstszym guzem litym. Guzy ośrodkowego układu nerwowego stanowiły czwartą co do częstości grupę nowotworów wśród pacjentów ośrodka dolnośląskiego w latach 2010-2019, z odsetkiem zachorowań wynoszącym 8,08%. Jak już uprzednio argumentowano w dyskusji - w okresie objętym analizą opiekę nad większością pacjentów z nowotworami OUN pełnił Ośrodek Referencyjny w Warszawie. Interpretując uzyskane wyniki, należy sądzić, że

niższy od spodziewanego odsetek rozpoznań guzów OUN w grupie badanej istotnie wpłynął na rozkład procentowy pozostałych nowotworów.

Dane z piśmiennictwa wskazują, że częstość występowania nowotworów wieku dziecięcego istotnie różni ze względu na wiek pacjentów. Scheurer i wsp. porównali rozkład poszczególnych rozpoznań nowotworów w przedziałach wieku 0-14 i 15-19 lat. Dane dotyczące zachorowań pochodziły z bazy SEER za lata 1973-2010. Badacze stwierdzili, że w grupie pacjentów w wieku <15 lat dominuje ostra białaczka limfoblastyczna z odsetkiem rozpoznań wynoszącym 25,4%. Kolejne były nowotwory OUN (20,6%) oraz nerwiak zarodkowy (7,0%), który stanowił najczęstszy w tej grupie wiekowej guz lity umiejscowiony poza OUN. Natomiast wśród młodzieży w wieku 15-19 lat przeważał chłoniak Hodgkina (16,0%) oraz guzy zarodkowe (13,7%). Trzecimi co do częstości występowania były nowotwory OUN (9,7%) (4). W innej analizie opracowanej przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (ang. International Agency for Research on Cancer, IARC) we współpracy z Międzynarodowym Stowarzyszeniem Rejestrów Nowotworów (ang. International Association of Cancer Registries, IACR) dokonano oceny częstości występowania poszczególnych nowotworów w przedziałach wieku 0-4, 5-9, 10-14 i 15-19 lat. Dane do analizy pochodziły z 153 rejestrów nowotworów dziecięcych, a grupę badaną stanowiło 385 509 pacjentów pediatrycznych z 62 krajów z chorobą zdiagnozowaną w latach 2001-2010. Badacze stwierdzili, że w przedziałach wieku 0-4, 5-9 i 10-14 lat dominowały białaczki, ze szczytem zachorowań w wieku najmłodszym (0-4 lat), w którym stanowiły 36,1% ogółu rozpoznań. W wymienionych przedziałach wieku drugim co do częstości rozpoznaniem oraz równocześnie najczęstszymi guzami litymi były nowotwory OUN. Odpowiadały za 17,2% ogółu zachorowań u dzieci w wieku 0-4 lat, 26,3% w grupie wiekowej 5-9 lat oraz 20,0% u pacjentów w wieku 10-14 lat. Rozkład rozpoznań istotnie różnił się wśród młodzieży (15-19 lat). Najczęściej stwierdzanymi nowotworami były chłoniaki (22,5% ogółu rozpoznań) oraz nabłonkowe nowotwory złośliwe i czerniak (21,3%) (10).

W pracy przeanalizowano częstość występowania poszczególnych nowotworów ze względu na wiek pacjentów. Oceniono zachorowania w przedziałach wieku: <15 i ≥15 lat oraz ≤4, 5-9, 10-14 i >14 lat. W każdej z wyróżnionych grup dominowały białaczki, poza pacjentami starszymi 15-19 lat, w przypadku których przeważały chłoniaki. Uzyskane wyniki były zbliżone do danych z piśmiennictwa. Natomiast nowotwory ośrodkowego układu nerwowego stanowiły drugie co do częstości

rozpoznanie i równocześnie najczęstszy guz lity, wyłącznie w przedziale wieku 5-9 lat (12,3% ogółu przypadków). W pozostałych analizowanych grupach wiekowych odnotowano istotnie mniejszy, niż opisywany w literaturze odsetek zachorowań na guzy OUN i w konsekwencji odmienną strukturę rozpoznań.

Szczególną grupę w onkologii dziecięcej stanowią pacjenci poniżej 1 roku życia. Nowotwory złośliwe u noworodków i niemowląt występują wyjątkowo rzadko, nie przekraczają 0,05% wszystkich zachorowań. Stosunek guzów litych do białaczek w tej grupie wiekowej wynosi 5:1, podczas gdy u dzieci w wieku 1-14 lat około 2:1 (103). Schorzenia onkologiczne występujące u pacjentów najmłodszych charakteryzują się odmiennymi cechami histologicznymi, lokalizacją anatomiczną oraz przebiegiem klinicznym w porównaniu do nowotworów rozpoznawanych u dzieci starszych (104). Dodatkowo leczenie przeciwnowotworowe u noworodków i niemowląt wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia wczesnych i późnych powikłań niż w pozostałych grupach wiekowych (105). W związku z tym proces diagnostyczno-terapeutyczny w przypadku tych pacjentów stanowi szczególne wyzwanie i wymaga zaangażowania wielodyscyplinarnego zespołu.

W ramach projektu ACCIS dokonano analizy występowania nowotworów w populacji pediatrycznej w Europie w latach 1970-1999. Dane dotyczące 131 243 pacjentów uzyskano z 63 europejskich populacyjnych rejestrów nowotworów dziecięcych (Polska nie brała udziału w badaniu). W analizie wyróżniono pacjentów <1 roku życia i stwierdzono, że w tej grupie wiekowej najczęstszym nowotworem był nerwiak zarodkowy z odsetkiem zachorowań wynoszącym 28%. Kolejnymi co do częstości występowania były białaczki i nowotwory OUN (11).

W grupie badanej zdiagnozowano nowotwór złośliwy u 80 pacjentów w wieku <1 roku życia, co stanowiło 0,88% ogółu chorych. Zgodnie z danymi z literatury wykazano przewagę guzów embrionalnych, a najwyższy odsetek zachorowań dotyczył pacjentów z nerwiakiem zarodkowym (41,77%). Stosunek guzów litych do białaczek wynosił 4,64 i wartość ta jest zbliżona do danych przedstawianych w piśmiennictwie (103).

Zgodnie z powszechnie dostępną wiedzą nowotwory u dzieci występują z większą częstością u płci męskiej niż u żeńskiej. Dotychczas nie ustalono jednoznacznej przyczyny obserwowanych różnic, a podstawowe mechanizmy

biologiczne za nie odpowiadające pozostają nieznane. Pod uwagę brane są odmienności płci w aspekcie ekspozycji, genetyki i odpowiedzi immunologicznej (21). Liu i wsp. przeanalizowali dane globalne z lat 1990-2015 pochodzące z 272 rejestrów nowotworów dziecięcych z 76 krajów, które gromadzono w ramach projektu IICC (ang. International Incidence of Childhood Cancer). Badacze stwierdzili istotne różnice w występowaniu nowotworów wieku dziecięcego między płcią męską a żeńską. Większą podatność chłopców na schorzenia onkologiczne udowodniono w odniesieniu do wszystkich nowotworów ujętych w analizie (grupy I-VII klasyfikacji ICC-3), poza nowotworami nerek, w przypadku których wykazano niewielką przewagę płci żeńskiej (IRR 0,90; 95% CI: 0,88-0,92) (106). W obszernej analizie Williams i wsp. potwierdzili wyższy współczynnik zapadalności na nowotwory ogółem u płci męskiej niż u żeńskiej, w stosunku 1,19 (95% CI: 1,18-1,20). Dane do analizy pochodziły z amerykańskiej bazy SEER, a grupę badaną stanowiło 71 906 pacjentów pediatrycznych z nowotworem rozpoznany w latach 2000-2015. Autorzy pracy podkreślili, że najsilniejszy związek z płcią męską występował w przypadku chłoniaka Burkitta (IRR 4,62; 95% CI: 4,29–4,95). Natomiast płć żeńska była istotnie związana z występowaniem nerczaka zarodkowego (IRR 0,91; 95% CI: 0,86–0,97) (21). W odniesieniu do danych dotyczących poszczególnych przedziałów wieku, Hung i wsp. przeanalizowali grupę 900 pacjentów <1 roku życia z rozpoznaniem nowotworu złośliwego. Autorzy pracy stwierdzili częstsze występowanie nowotworów ogółem u niemowląt płci męskiej niż u żeńskiej, w stosunku 1,22 (107). Natomiast w publikacji Ward i wsp. opracowanej na podstawie danych SEER z lat 2006-2010 badacze odnotowali więcej zachorowań na nowotwory u chłopców niż u dziewczynek w grupie wiekowej 0-14 lat, w stosunku 1,11. Istotnej przewagi płci męskiej nie wykazano wśród młodzieży w wieku 15-19 lat (stosunek M:K wyniósł 1,01) (108).

W analizowanej grupie pacjentów stwierdzono większą częstość występowania chorób nowotworowych ogółem u płci męskiej niż u żeńskiej, w stosunku 1,36. Więcej zachorowań wśród chłopców odnotowano we wszystkich grupach nowotworów (zgodnie z klasyfikacją ICC-3), poza nowotworami nerek, w przypadku których stosunek M:K wynosił 0,82 (z czego dla nerczaka zarodkowego 0,88). Analizując poszczególne rozpoznania nowotworów zwracał uwagę chłoniak Burkitta - w okresie objętym badaniem rozpoznanie to postawiono u 30 pacjentów, z czego tylko 3 stanowiły dziewczęta (stosunek M:K wynosił 9,00). Co ciekawe, wyniki te różnią się istotnie od

danych dostępnych w literaturze (21,106), przez co mogą stanowić hipotezą badawczą do dalszych, pogłębionych analiz tego zagadnienia. W odniesieniu do poszczególnych grup wiekowych zachorowania wśród chłopców dominowały zarówno u dzieci w przedziale wieku 0-14 lat (stosunek M:K wynosił 1,34), jak i u młodzieży w wieku >15 lat (stosunek M:K wynosił 1,44). Warto podkreślić, że analizując grupę pacjentów <1 roku życia zauważono zbliżoną częstość występowania nowotworów u obu płci, stosunek M:K wyniósł 1,05.

Chociaż wszystkie schorzenia onkologiczne u dzieci stanowią tylko niewielki odsetek zachorowań w całej populacji, istnieją wśród nich pewne szczególnie rzadko występujące nowotwory. Guzy bardzo rzadko występujące u dzieci (ang. very rare tumors, VRT) są zaliczane do chorób sierocych (ang. orphan diseases) i w odróżnieniu od pozostałych nowotworów dziecięcych, nie skorzystały w równym stopniu z postępu dokonanego w ostatnich dekadach w diagnostyce i leczeniu (25,109). Z tego względu VRT stanowią jedno z największych wyzwań współczesnej onkologii dziecięcej (26,110). Odpowiedzią na nie jest międzynarodowa współpraca naukowców i klinicystów w badaniach mających na celu pogłębianie wiedzy w zakresie epidemiologii, biologii i przebiegu klinicznego poszczególnych nowotworów rzadko występujących u dzieci (111–118).

Rozpoznania VRT stanowią około 11% wszystkich nowotworów w populacji pediatrycznej (26). Należy jednak podkreślić, że nowe przypadki VRT nie zawsze są raportowane do rejestrów nowotworów dziecięcych (119). W publikacji Pappo i wsp. zauważyli, że rozpoznania zaliczanie do grupy VRT stanowiły tylko 5% wszystkich nowotworów zarejestrowanych w Childhood Cancer Research Network (CCRN) w latach 2008-2013. Ponadto badacze porównali liczbę zarejestrowanych w CCRN przypadków VRT z liczbą oczekiwaną dla tego samego okresu oszacowaną na podstawie SEER. Dane analizowano w 4 przedziałach wieku: 0-4, 5-9, 10-14 i 15-19 lat. Autorzy pracy wykazali duże rozbieżności między wartościami obserwowanymi a przewidywanymi, szczególnie w grupie pacjentów starszych 15-19 lat z VRT typowymi dla wieku dorosłego (26).

W grupie badanej przeprowadzono analizę nowotworów rzadko występujących u dzieci. W okresie objętym badaniem stwierdzono 34 nowe przypadki VRT, które spełniały kryteria definicji przyjętej przez EXPeRT (24). Wśród nich dominowały guzy typowe dla wieku dziecięcego – wątrobiak zarodkowy i pleuropulmonary blastoma.

Porównując wyniki uzyskane w pracy z danymi z piśmiennictwa zauważono niższy odsetek rozpoznań VRT w grupie badanej (3,76% vs 11%). Ponadto istotna różnica dotyczyła wieku pacjentów w chwili rozpoznania. Zgodnie z danymi z literatury ok. 75% rozpoznań VRT dotyczy młodzieży w wieku 15-19 lat (26), natomiast w grupie badanej przeważały zachorowania u dzieci młodszych w przedziale wieku 0-14 lat (85,3% ogółu przypadków VRT). Rozbieżności między wynikami można częściowo uzasadniać faktem, że pacjenci z niektórymi rozpoznaniem klasyfikowanymi jako VRT, zwłaszcza typowymi dla wieku dorosłego, podlegają szczegółowej diagnostyce i leczeniu w innych ośrodkach niż oddziały onkologii dziecięcej. Dotyczy to między innymi raka tarczycy, który pozostaje najczęstszym nowotworem nabłonkowym w populacji rozwojowej, z rosnącymi od kilku dekad wskaźnikami zapadalności wśród dzieci i młodzieży (120,121) (w analizowanym 10-letnim okresie nie odnotowano pacjentów z tym rozpoznaniem). W związku z głównymi etapami leczenia raka tarczycy (leczenie chirurgiczne, terapia jodem promieniotwórczym ^{131}I) (120), pacjenci pozostają pod opieką oddziałów chirurgicznych, medycyny nuklearnej i endokrynologii onkologicznej. Niemniej, w związku z brakiem dostatecznej ilości danych, nowotwory rzadko występujące u dzieci powinny być przedmiotem dalszych szczegółowych analiz.

Wczesna diagnoza nowotworu jest podstawowym celem onkologii, ponieważ daje możliwość leczenia, gdy choroba jest wciąż w początkowym stadium zaawansowania. W konsekwencji rokowanie ulega poprawie, a wyleczenie można osiągnąć przy minimalnych skutkach ubocznych terapii przeciwnowotworowej. Jednak szybki dostęp do wysokiej jakości opieki zdrowotnej nadal pozostaje istotnym problemem zdrowia publicznego (122).

Dane dotyczące stadium klinicznego zaawansowania nowotworów mają kluczowe znaczenie dla oceny skuteczności globalnych działań na rzecz zwiększania świadomości na temat schorzeń onkologicznych u dzieci i młodzieży (123). Ponadto są istotne dla zrozumienia różnic w przeżywalności oraz wdrażania strategii ukierunkowanych na zmniejszenie odsetka nowotworów diagnozowanych na etapie choroby przerzutowej (124). Niemniej jednak dane te nie są gromadzone przez większość populacyjnych rejestrów nowotworów dziecięcych. Istotną trudność w tym aspekcie stanowią zróżnicowane kryteria określania stopnia zaawansowania choroby w zależności od rozpoznania, przez co spójność w ich gromadzeniu stanowi wyzwanie (125).

Pierwszą publikacją dotyczącą stadium klinicznego zaawansowania guzów litych w populacji pediatrycznej, w której analizowano dane ogólnokrajowe, była praca Youlden i wsp. Na podstawie informacji uzyskanych z Australijskiego Rejestru Nowotworów Dziecięcych autorzy przeanalizowali 1760 przypadków pacjentów w wieku <15 lat z rozpoznaniem jednego z 12 wybranych guzów litych postawionym w latach 2006-2014. Stadium klinicznego zaawansowania nowotworów określono zgodnie z wytycznymi Toronto Pediatric Cancer Stage Guidelines (125,126). U prawie 3/4 (71%) pacjentów choroba w chwili rozpoznania była zlokalizowana, natomiast u pozostałych chorych (29%) stwierdzono obecność przerzutów odległych. Rozkład stadium zaawansowania choroby istotnie różnił się pomiędzy poszczególnymi nowotworami. W przypadku nerwiaka zarodkowego ponad połowa (57%) pacjentów była zdiagnozowana w IV stadium, natomiast w nerczaku zarodkowym i mięsaku prążkowanokomórkowym odsetek ten był istotnie niższy - wyniósł odpowiednio 17,4% i 22,6% rozpoznań. Badacze porównali także 5-letnie przeżycie według stadium stwierdzając największe różnice dla kostniakomięsaka (zlokalizowane 85% w porównaniu z przerzutowym 37%), następnie nerwiaka zarodkowego (98% vs 60%) oraz mięsaka prążkowanokomórkowego (85% vs 53%) (127).

W licznych badaniach szukano przyczyn opóźnienia diagnozy nowotworów u dzieci. Fajardo-Gutierrez i wsp. wykazali związek między wiekiem pacjentów, a ryzykiem opóźnienia rozpoznania. U dzieci w wieku 10-14 lat ryzyko to było prawie 2-krotnie większe niż u niemowląt (OR 1,8; 95% CI: 1,4-2,3) (128). Analizując rodzaj nowotworu, Saha i wsp. stwierdzili największe opóźnienie diagnozy w przypadku guzów OUN (129). Natomiast Haimi i wsp., poza guzami OUN, wskazywali na nowotwory nabłonkowe i mięsaki tkanek miękkich (130). Ponadto opisano związek między czynnikami społeczno-ekonomicznymi a opóźnieniem rozpoznania schorzeń onkologicznych u dzieci, szczególnie w aspekcie niskiego wykształcenia rodziców (128,131). Istotny wpływ na szybkie rozpoznanie ma również rodzaj specjalizacji wykonywanej przez lekarza, który jako pierwszy po wystąpieniu objawów konsultował dziecko (130,132).

W pracy dokonano analizy stadium zaawansowania nowotworu dla wybranych guzów litych (mięsaka prążkowanokomórkowego, nerczaka i nerwiaka zarodkowego). Zgodnie z danymi przedstawianymi w literaturze stwierdzono istotne różnice w rozkładzie stadium pomiędzy badanymi nowotworami. Najwyższy odsetek rozpoznań

w stadium choroby rozsianej stwierdzono w przypadku nerwiaka zarodkowego (43,75%), a najniższy nerczaka zarodkowego (16,7%). W analizowanym materiale zwraca uwagę prawie 2-krotnie wyższy odsetek rozpoznań RMS w IV stadium klinicznego zaawansowania choroby, niż przedstawiany w piśmiennictwie (39,5% vs 22,6%). Wyniki uzyskane w pracy, zwłaszcza dotyczące RMS, powinny stanowić punkt wyjścia do dalszej szczegółowej analizy tej grupy pacjentów w celu poszukiwania przyczyn istotnego opóźnienia diagnozy nowotworu.

Począwszy od lat 60-tych XX wieku obserwuje się dynamiczny rozwój onkologii dziecięcej (29). Wraz z wdrożeniem międzynarodowych badań klinicznych oraz nowoczesnej terapii wspomagającej nastąpił istotny wzrost przeżywalności pacjentów pediatrycznych (133). W pracy opartej na danych z ACCIS Magnani i wsp. analizowali przeżycie całkowite dla nowotworów wieku dziecięcego wśród pacjentów w wieku 0-14 lat zdiagnozowanych w latach 1978-1997. Autorzy publikacji wykazali istotny wzrost wskaźnika 5-letniego przeżycia całkowitego w badanym okresie - z 54% dla przypadków rozpoznanych w latach 1978-1982 do 75% w latach 1993-1997 (134). Gatta i wsp. analizowali wskaźniki przeżycia całkowitego w grupie 59 579 pacjentów w przedziale wieku 0-14 lat z nowotworem złośliwym rozpoznany w latach 2000-2007. Dane uzyskano z 74 populacyjnych rejestrów nowotworów dziecięcych z 29 krajów Europy. Udowodniono dalszą poprawę wyników leczenia, której wykładnikiem był wskaźnik 5-letniego przeżycia całkowitego dla nowotworów ogółem na poziomie 77,9% (95% CI: 77,4-78,3) (135).

W obszernej pracy Madanat-Harjuoja i wsp. podjęli próbę odpowiedzi na istotne pytanie - czy wskaźniki przeżycia w onkologii dziecięcej nadal ulegają istotnej poprawie? W tym celu badacze przeanalizowali dane z fińskiego rejestru nowotworów z lat 1953-2010 dotyczące zachorowań na nowotwory w populacji dzieci w wieku 0-14 lat. Największą poprawę przeżywalności zaobserwowano w latach 60-tych i następnie 80-tych XX wieku, jednak od 2000 roku odnotowany wzrost wskaźników przeżycia nie był istotny (136). Stwierdzone plateau wskaźników przeżycia sugeruje konieczność poszukiwania nowych strategii leczenia w onkologii dziecięcej, aby wpłynąć na dalszą poprawę wyników (136-138).

W analizowanej w niniejszej pracy grupie pacjentów wskaźnik 5-letniego przeżycia całkowitego dla nowotworów ogółem wyniósł $84,8 \pm 1,3\%$. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy wyróżnionymi przedziałami wieku, z wyższym

odsetkiem przeżyć 5-letnich w grupie dzieci młodszych 0-14 lat niż starszych >14 lat (odpowiednio 86,6±1,3% i 71,9±4,8%, test log-rank p=0,00404). Interpretując wyniki uzyskane w pracy należy wziąć pod uwagę odmienny rozkład rozpoznań poszczególnych nowotworów w grupie badanej od przedstawianego w literaturze, zwłaszcza odnotowany mniejszy odsetek guzów OUN. Nie można wykluczyć, że te różnice miały istotny wpływ na uzyskane w pracy wartości wskaźników przeżycia całkowitego. Odpowiedź na pytanie, czy taka zależność rzeczywiście istniała wymagałaby dalszych analiz, ze szczegółową oceną wyników leczenia dla każdej z grup rozpoznań i porównania ich z danymi prezentowanymi w piśmiennictwie.

Umieralność z powodu nowotworów wieku dziecięcego wykazuje od kilku dekad trwałą tendencję spadkową (4,22). Szymborski i wsp. dokonali analizy zgonów z powodu nowotworów złośliwych w populacji pediatrycznej w Polsce w latach 2002-2011. Dane uzyskano z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w którym zachorowania sklasyfikowane były według kodów ICD-10. Autorzy badania wykazali, że najczęstszą przyczyną zgonów były nowotwory OUN z odsetkiem wynoszącym 34,9%, następnie białaczki 27,6% oraz nowotwory tkanek miękkich 8,4% (22). W analizie Smith i wsp. przedstawiono rozkład nowotworowych przyczyn zgonów według przedziałów wieku <15 i 15-19 lat w latach 2007-2010 w Stanach Zjednoczonych. Badacze stwierdzili istotne różnice pomiędzy wyróżnionymi grupami pacjentów. Wśród młodszych dzieci dominującą przyczyną zgonów były nowotwory OUN (31%), następnie białaczki (29%) i nerwiak zarodkowy (11%). Łącznie rozpoznania te odpowiadały za prawie 3/4 (71%) zgonów w tej grupie wiekowej. Natomiast wśród pacjentów starszych w wieku 15-19 lat przeważały zgony z powodu białaczek (28%), nowotworów OUN i kości (po 16%) (139).

Wśród pacjentów grupy badanej przyczyną prawie 1/4 (24,24%) zgonów były białaczki, następnie nowotwory OUN (21,96%) i mięsaki tkanek miękkich (15,91%). Natomiast analizując odsetek zgonów w poszczególnych grupach rozpoznań, najwyższe wyniki stwierdzono w przypadku guzów litych – zgon odnotowano u prawie 2/5 (39,73%) pacjentów z guzami OUN (w tym w przedziale wieku >15 lat u 72,73%) i 1/3 (33,33%) chorych z nowotworami złośliwymi kości oraz nowotworami nabłonkowymi i czerniakiem. Zgodnie z danymi z literatury w grupie badanej stwierdzono istotne różnice w rozkładzie przyczyn zgonów według wieku pacjentów. Wśród dzieci młodszych <15 lat, po białaczkach i nowotworach OUN, kolejnymi co do

częstości przyczynami zgonów były mięsaki tkanek miękkich i nerwiak zarodkowy (po 13,86% ogółu zgonów). Natomiast w grupie dzieci starszych odnotowano najwięcej zgonów z powodu kolejno nowotworów OUN, mięsaków tkanek miękkich i białaczek.

Śmiertelność związana z leczeniem (ang. treatment-related mortality, TRM) staje się coraz ważniejszym obszarem badań w onkologii dziecięcej. Loeffen i wsp. analizowali to zagadnienie wśród 1764 pacjentów z nowotworem rozpoznanym w latach 2003-2013 w Danii. Spośród 378 zgonów odnotowanych w grupie badanej ponad 1/5 (21,4%) z nich była spowodowana powikłaniami leczenia. Autorzy pracy podkreślili, że u pacjentów z chorobami nowotworowymi układu krwiotwórczego TRM była główną przyczyną zgonów z odsetkiem wynoszącym 56,3% (140).

W pracy uzyskano wyniki zbliżone do przedstawianych w literaturze - powikłania leczenia odpowiadały za 59,37% zgonów pacjentów w grupie białaczek. Natomiast w przypadku guzów litych większość zgonów była następstwem progresji choroby nowotworowej - od 83,33% w przypadku nowotworów złośliwych kości do 100% w nerczaku zarodkowym i nowotworach wątroby.

Istnieje szereg czynników warunkujących miejsce zgonu chorych z rozpoznaniem nowotworu złośliwego (141,142). W przypadku pacjentów pediatrycznych z progresją nowotworu, u których wyczerpano możliwości leczenia przyczynowego, niezmiernie istotne jest zapewnienie wielodyscyplinarnej domowej opieki paliatywnej. Gao i wsp. przeanalizowali miejsce zgonu 12 774 pacjentów onkologicznych - dzieci i młodych dorosłych - w latach 1993-2014 w Anglii. Stwierdzono, że odsetek zgonów w szpitalu zmniejszył się w badanym okresie z ponad 50% do 45%, równocześnie wykazano 2-krotny wzrost odsetka zgonów w hospicjach - z 6% w latach 1993-2000 do 13% w latach 2005-2014. Dla około 40% chorych z grupy badanej miejscem zgonu był dom (143).

Na podstawie przeprowadzonej w pracy analizy wykazano, że miejscem zgonu 42% pacjentów był dom, a u prawie wszystkich (91%) chorych z tej grupy przyczyną zgonu była progresja choroby nowotworowej. W oddziale intensywnej terapii zmarła prawie 1/3 (30%) pacjentów, z czego prawie połowa (48,71%) z powodu powikłań leczenia.

Według dostępnego piśmiennictwa jednymi z najistotniejszych czynników predysponujących do rozwoju nowotworów wieku dziecięcego są czynniki genetyczne,

zarówno mutacje genów, jak i złożone zespoły chromosomalne (3,49). Już w 1930 roku Brewster i Cannon opisali przypadek pacjenta z zespołem Downa (wówczas określanym jako mongolizm) i ostrą białaczką limfoblastyczną (144), a w 1957 roku ukazało się pierwsze obszerne opracowanie dotyczące tego zagadnienia (145). Współczesne badania wskazują, że pacjenci z trisomią 21 chromosomu mają prawie 20-krotnie większe ryzyko białaczki, szacowane na 2,1% do 5. roku życia i 2,7% do 30. roku życia, ale równocześnie istotnie mniejsze ryzyko guzów litych (146). Jak podaje Rabin i Whitlock ALL u pacjentów z zespołem Downa stanowi około 2% wszystkich zachorowań w populacji pediatrycznej, a AML około 10% (147). Zawitkowska i wsp. w badaniu 1848 pacjentów pediatrycznych z ALL zdiagnozowaną w latach 2003-2010 w Polsce wykazali, że 2,2% z nich stanowiły dzieci z trisomią 21 chromosomu (148). Warto zaznaczyć, że stosunek ALL do AML w tej grupie chorych wynosi 1,5:1, podczas gdy w populacji ogólnej jest równy 4:1 (49).

W analizowanej grupie pacjentów wyróżniono dzieci ze znanymi czynnikami genetycznymi predysponującymi do kancerogenezy. Stanowiły one 3,98% ogółu chorych, a ponad 1/3 (36,11%) z nich dzieci z trisomią 21 chromosomu. Wśród pacjentów z zespołem Downa stosunek ALL do AML był równy 1,4:1. W grupie badanej zwracał uwagę 2-krotnie wyższy od spodziewanego odsetek rozpoznań ALL, które dotyczyły dzieci z trisomią 21 (5,04% vs 2%) i niższy w przypadku AML (7,35% vs 10%) (147,148). Interpretując uzyskane w pracy wyniki należy jednak wziąć pod uwagę małą liczebność grupy pacjentów z zespołem Downa i ALL (n=7) oraz AML (n=5) w okresie objętym analizą.

Drugą co do częstości grupą pacjentów z zaburzeniami genetycznymi zwiększającymi ryzyko rozwoju nowotworów w wieku dziecięcym byli chorzy z nerwiakowłókniakowością typu 1 (1,11% ogółu chorych, n=10). Zgodnie z danymi z piśmiennictwa (56,149) u pacjentów grupy badanej z NF1 najczęstszymi rozpoznaniem były kolejno guzy OUN, mięsaki tkanek miękkich i białaczki.

Mimo ogromnego postępu medycyny z roku na rok rośnie liczba dzieci urodzonych przedwcześnie, jednocześnie przeżywalność wcześniaków, nawet tych skrajnych, stale poprawia się (150,151). Wcześnieactwo nadal pozostaje długoterminowym czynnikiem ryzyka wielu schorzeń (152). Odsetek porodów przedwczesnych w Polsce wynosi obecnie około 7% (153). W metaanalizie Huang i wsp. dokonali systematycznego przeglądu literatury celem oceny występowania

zwiększonego ryzyka ostrych białaczek u dzieci urodzonych przedwcześnie. Badacze wykazali istotnie wyższe ryzyko AML u pacjentów z wcześniactwem w wywiadzie w porównaniu do populacji ogólnej (OR 1,42; 95% CI: 1,21-1,67, $p < 0,01$) (73). W innej metaanalizie Paquette i wsp. zaobserwowali częstsze występowanie wątrobiaka zarodkowego u dzieci urodzonych przedwcześnie (zakres OR 1,52-3,12) (71). Natomiast Lupo i wsp. w dużej populacyjnej kohorcie urodzeniowej zauważyli, że przedwczesny poród był związany ze zwiększonym ryzykiem mięsaka prądkowokomórkowego (IRR 1,74; 95% CI: 1,08-2,79) (74). W fińskim badaniu Seppala i wsp. wykazali, że nowotwory wieku dziecięcego ogółem częściej występują u dzieci urodzonych przedwcześnie (OR 1,28; 95% CI: 1,06-1,57), zwłaszcza u tych urodzonych <32. tygodnia ciąży (OR 1,84; 95% CI: 1,16-2,92). W odniesieniu do poszczególnych rozpoznań ryzyko AML, siatkówczaka i guzów zarodkowych było zwiększone wśród wcześniaków w porównaniu z dziećmi urodzonymi o czasie (OR wynosiło odpowiednio 2,33; 3,21; 5,89). Ponadto u wcześniaków nowotwory zarodkowe rozpoznawano w młodszym wieku niż w populacji ogólnej (72).

W grupie badanej 37 pacjentów było urodzonych przedwcześnie, co stanowiło 4,09% ogółu chorych. Warto jednak zaznaczyć, że ograniczeniem analizy tego zagadnienia były niekompletne dane z wywiadu osobniczego pacjentów, zwłaszcza zdiagnozowanych w początkowym okresie objętym badaniem. Niemniej na podstawie uzyskanych wyników wykazano, że 1/3 (33,33%) chorych z rozpoznaniem wątrobiaka zarodkowego stanowili pacjenci urodzeni przedwcześnie.

W pracy przeprowadzono także analizę statystyczną miejsca zamieszkania pacjentów. W odniesieniu do województwa dolnośląskiego najwięcej zachorowań dotyczyło dzieci kolejno z gmin Wrocław (n=131), Lubin (n=25) oraz Głogów (n=22). Zgodnie z danymi Urzędu Statystycznego odnoszącymi się do sytuacji demograficznej województwa dolnośląskiego z okresu objętego niniejszą analizą (154) najliczniej zaludnionym obszarem była gmina miejska Wrocław. Natomiast Lubin i Głogów stanowiły odpowiednio piątą i szóstą co do liczby mieszkańców gminę (po Wrocławiu, Wałbrzychu, Legnicy i Jeleniej Górze). Uzyskane wyniki mogą stanowić punkt wyjścia do dalszych szczegółowych analiz uwzględniających strukturę ludności wyszczególnionych obszarów oraz możliwy wpływ czynników środowiskowych. Warto zaznaczyć, że obszar lubińsko-głogowski jest głównym ośrodkiem przemysłu

miedziowego w Polsce oraz jednym z największych ośrodków eksploatacji miedzi na świecie, co należy wziąć pod uwagę przy ocenie ekspozycji środowiskowej.

6. 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.

7. 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 lite, 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±16,3% vs 69,4±4,4%, test log-rank p=0,965). 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.

8. 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 Wroclaw, 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.

9. WYKAZ SKRÓTÓW

5Y-OS	Wskaźnik 5-letniego przeżycia całkowitego (ang. 5-year overall survival)
ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukemia)
AML	Ostra białaczka szpikowa (ang. acute myeloid leukemia)
BWS	Zespół Beckwitha-Wiedemanna (ang. Beckwith-Wiedemann syndrome)
CCRN	Utworzony w ramach Children's Oncology Group (COG) rejestr badań nad nowotworami w populacji pediatrycznej (ang. Childhood Cancer Research Network)
CI	Przedział ufności (ang. confidence interval)
COG	Pediatryczna Grupa Onkologiczna (ang. Children's Oncology Group)
EBM	Medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. evidence-based medicine)
EBV	Wirus Epsteina-Barr (ang. Epstein-Barr virus)
ELBW	Skrajnie mała urodzeniowa masa ciała (ang. extremely low birth weight)
EP	Noworodek o skrajnej niedojrzałości (ang. extremely preterm)
EXPeRT	Europejska Grupa ds. Guzów Rzadkich u Dzieci (ang. European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (ang. hepatitis B virus)
HBW	Duża urodzeniowa masa ciała (ang. high birth weight)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (ang. hepatitis C virus)
HIC	Kraje o wysokich dochodach (ang. high income countries)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus)
IACR	Międzynarodowe Stowarzyszenie Rejestrów Nowotworów (ang. International Association of Cancer Registries)
IARC	Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (ang. International Agency for Research on Cancer)
ICCC	Międzynarodowa Klasyfikacja Nowotworów Dziecięcych (ang. International Classification of Childhood Cancer)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (ang. International Classification of Diseases)
ICD-0	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób dla Onkologii (ang. International Classification of Diseases for Oncology)

IICC	Projekt, w ramach którego cyklicznie publikowane są dane dotyczące zachorowalności na nowotwory u dzieci na świecie (ang. International Incidence of Childhood Cancer)
INSS	Międzynarodowy System Klasyfikacji Neuroblastoma (ang. International Neuroblastoma Staging System)
IRR	Iloraz wskaźników (ang. incidence rate ratio)
IRS	Grupa ds. badań klinicznych nad RMS (ang. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
KRND	Krajowy Rejestr Nowotworów Dziecięcych
LIC	Kraje o niskich dochodach (ang. low income countries)
LMIC	Kraje o niższych średnich dochodach (ang. lower middle income country)
LP	Późny wcześniak (ang. late preterm)
MP	Noworodek o umiarkowanej niedojrzałości (ang. moderate preterm)
NF1	Nerwiakowłóknikowatość typu 1 (ang. neurofibromatosis type I)
NF2	Nerwiakowłóknikowatość typu 2 (ang. neurofibromatosis type II)
NHL	Chłoniak nieziarniczny (ang. non-Hodgkin lymphoma)
OIT	Oddział intensywnej terapii
OR	Iloraz szans (ang. odds ratio)
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PanCare	Ogólnoeuropejskie stowarzyszenie wspierające opiekę nad pacjentami leczonymi z powodu nowotworu w dzieciństwie i wieku młodzieńczym (ang. Pan-European Network for Care of Survivors after Childhood and Adolescent Cancer)
PPB	Pleuropulmonary blastoma
PPGGL	Polska Pediatryczna Grupa Guzów Litych
PYLL	Potencjalnie utracone lata życia (ang. potential years of life lost)
RMA	Mięsak prążkowanokomórkowy typ pęcherzykowy (ang. alveolar rhabdomyosarcoma)
RME	Mięsak prążkowanokomórkowy typ zarodkowy (ang. embryonal rhabdomyosarcoma)
RMS	Mięsak prążkowanokomórkowy (ang. rhabdomyosarcoma)

SCID	Ciężki złożony niedobór odporności (ang. severe combined immunodeficiency)
SEER	Program nadzoru i epidemiologii nowotworów w Stanach Zjednoczonych (ang. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program)
SIOP	Międzynarodowe Stowarzyszenie Onkologii Dziecięcej (ang. International Society of Paediatric Oncology)
SMN	Kolejny nowotwór (ang. subsequent malignant neoplasm)
SMR	Standaryzowany współczynnik zgonów (ang. standardized mortality ratio)
TRM	Śmiertelność związana z leczeniem (ang. treatment-related mortality)
VP	Noworodek bardzo niedojrzały (ang. very preterm)
VRT	Guz bardzo rzadko występujący (ang. very rare tumor)
WAGR	Zespół guza Wilmsa, aniridii, wad moczowo-płciowych i niepełnosprawności intelektualnej (ang. Wilms tumor, aniridia, genitourinary anomalies, and mental retardation)
WES	Sekwencjonowanie całego eksomu (ang. whole-exome sequencing)
WGS	Sekwencjonowanie całego genomu (ang. whole-genome sequencing)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

10. SPIS RYCIN

Rycina 1.	Standaryzowane współczynniki zachorowalności dzieci na wybrane nowotwory z grup I-VI Międzynarodowej Klasyfikacji Nowotworów Dziecięcych ICCC-3 względem wieku	6
Rycina 2.	Standaryzowane współczynniki zachorowalności dzieci na wybrane nowotwory z grup VII-XII Międzynarodowej Klasyfikacji Nowotworów Dziecięcych ICCC-3 względem wieku	6
Rycina 3.	Wskaźniki 5-letnich przeżyć całkowitych w przedziale wieku 0-19 lat	9
Rycina 4.	Zachorowalność i umieralność na nowotwory w przedziale wieku 0-19 lat w Polsce w latach 1999-2018.....	10
Rycina 5.	Podział grupy badanej ze względu na miejsce zamieszkania według województw	23
Rycina 6.	Zróznicowanie częstości występowania nowotworów ze względu na płeć według grup ICCC-3	29
Rycina 7.	Zróznicowanie częstości występowania nowotworów według grup ICCC-3 w przedziałach wieku <15 i ≥15 lat	32
Rycina 8.	Struktura zachorowań w przedziałach wieku ≤4, 5-9, 10-14 i >14 lat zgodnie z grupami ICCC-3.....	37
Rycina 9.	Struktura zachorowań w przedziałach wieku ≤4, 5-9, 10-14 i >14 lat zgodnie z grupami i podgrupami ICCC-3	39
Rycina 10.	Rozkład rozpoznań nowotworów według grup ICCC-3 u pacjentów <1 roku życia	40
Rycina 11.	Rozkład rozpoznań nowotworów u pacjentów <1 roku życia według grup i podgrup ICCC-3.....	41
Rycina 12.	Rozkład procentowy zachorowań w grupie badanej według lat objętych analizą	43
Rycina 13.	Zróznicowanie liczby nowych rozpoznań nowotworów w latach 2010-2019 zgodnie z grupami ICCC-3	44

Rycina 14. Zróźnicowanie liczby nowych rozpoznań nowotworów w latach 2010-2019 zgodnie z grupami i podgrupami ICCC-3.....	46
Rycina 15. Rozkład procentowy rozpoznań VRT według lat objętych analizą.....	49
Rycina 16. Rozkład rozpoznań nowotworów względem miejsca zamieszkania pacjentów (województwo) według grup ICCC-3 - wykres logarytmiczny	56
Rycina 17. Rozkład rozpoznań choroby nowotworowej względem miejsca zamieszkania pacjentów (województwo) według grup i podgrup ICCC-3 – wykres logarytmiczny	58
Rycina 18. Krzywa prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w grupie badanej	60
Rycina 19. Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w przedziałach wieku 0-14 i >14 lat.....	61
Rycina 20. Krzywa prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń w grupie badanej	62
Rycina 21. Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń w przedziałach wieku 0-14 i >14 lat.....	63
Rycina 22. Struktura zgonów według grup ICCC-3 w przedziałach wieku <15 i ≥15 lat	67
Rycina 23. Rozkład procentowy przyczyn zgonów według lat objętych analizą	71
Rycina 24. Analiza miejsca zgonu pacjentów	72
Rycina 25. Analiza miejsca zgonu pacjentów względem przyczyny zgonu	73

11. SPIS TABEL

Tabela 1.	Międzynarodowa klasyfikacja nowotworów dziecięcych, trzecia edycja (ICCC-3), 2005 Klasyfikacja główna	17
Tabela 2.	Międzynarodowa klasyfikacja nowotworów dziecięcych, trzecia edycja (ICCC-3), 2005 Klasyfikacja główna (ciąg dalszy)	18
Tabela 3.	Wiek pacjentów grupy badanej w chwili rozpoznania choroby nowotworowej.....	25
Tabela 4.	Rozkład rozpoznań nowotworów według grup ICCC-3.....	26
Tabela 5.	Rozkład poszczególnych rozpoznań nowotworów według grup i podgrup ICCC-3	27
Tabela 6.	Rozkład rozpoznań nowotworów według grup ICCC-3 z podziałem na płeć.....	28
Tabela 7.	Rozkład poszczególnych rozpoznań nowotworów według grup i podgrup ICCC-3 z podziałem na płeć.....	30
Tabela 8.	Rozkład rozpoznań nowotworów według grup ICCC-3 w przedziałach wieku <15 i ≥15 lat.....	31
Tabela 9.	Rozkład poszczególnych rozpoznań nowotworów według grup i podgrup ICCC-3 w przedziałach wieku <15 i ≥15 lat	33
Tabela 10.	Rozkład rozpoznań nowotworów według grup ICCC-3 w przedziale wieku <15 lat z podziałem na płeć	34
Tabela 11.	Rozkład rozpoznań nowotworów według grup ICCC-3 w przedziale wieku ≥15 lat z podziałem na płeć	35
Tabela 12.	Rozkład rozpoznań nowotworów według grup ICCC-3 w przedziałach wieku ≤4, 5-9, 10-14 i >14 lat	36
Tabela 13.	Rozkład poszczególnych rozpoznań nowotworów według grup i podgrup ICCC-3 w przedziałach wieku ≤4, 5-9, 10-14 i >14 lat.....	38
Tabela 14.	Zróznicowanie liczby rozpoznań nowotworów u pacjentów <1 roku życia ze względu na płeć według grup ICCC-3.....	41

Tabela 15.	Zróznicowanie liczby poszczególnych rozpoznań nowotworów u pacjentów <1 roku życia ze względu na płeć według grup i podgrup ICCC-3.....	42
Tabela 16.	Liczba nowych rozpoznań nowotworów u pacjentów Kliniki Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu w latach 2010-2019	43
Tabela 17.	Liczba nowych rozpoznań nowotworów w latach 2010-2019 według grup ICCC-3	45
Tabela 18.	Liczba nowych rozpoznań poszczególnych nowotworów w latach 2010-2019 według grup i podgrup ICCC-3	47
Tabela 19.	Wiek w chwili rozpoznania w grupie pacjentów z nowotworami rzadko występującymi u dzieci	48
Tabela 20.	Liczba rozpoznań VRT w grupie badanej z podziałem na płeć	48
Tabela 21.	Liczba rozpoznań VRT w grupie badanej według lat objętych analizą	49
Tabela 22.	Rozpoznania kolejnych nowotworów w grupie badanej.....	50
Tabela 23.	Liczba rozpoznań kolejnych nowotworów w grupie badanej według lat objętych analizą.....	50
Tabela 24.	Rozkład rozpoznań RMS według stadium klinicznego zaawansowania nowotworu zgodnie z klasyfikacją IRS.....	51
Tabela 25.	Rozkład rozpoznań nerczaka zarodkowego według stadium klinicznego zaawansowania nowotworu zgodnie z SIOP 2001	52
Tabela 26.	Rozkład rozpoznań nerwiaka zarodkowego według stadium zaawansowania nowotworu zgodnie z INSS	53
Tabela 27.	Liczba rozpoznań nowotworów według grup ICCC-3 względem miejsca zamieszkania pacjentów (województwo)	55
Tabela 28.	Liczba poszczególnych rozpoznań nowotworów według grup i podgrup ICCC-3 względem miejsca zamieszkania pacjentów (województwo)	57
Tabela 29.	Liczba rozpoznań nowotworów w grupie pacjentów z województwa dolnośląskiego względem zamieszkiwanej gminy	59
Tabela 30.	Liczba zgonów pacjentów według grup ICCC-3	64

Tabela 31.	Częstość zgonów względem rozpoznania według grup ICCC-3	65
Tabela 32.	Zróznicowanie częstości zgonów względem rozpoznania według grup ICCC-3 w przedziałach wieku <15 i ≥15 lat	66
Tabela 33.	Czas od rozpoznania nowotworu do zgonu pacjentów według grup ICCC-3 (miesiące).....	68
Tabela 34.	Liczba zgonów w grupie badanej według lat objętych analizą.....	68
Tabela 35.	Liczba zgonów w grupie badanej względem przyczyny według grup ICCC-3	69
Tabela 36.	Liczba zgonów w grupie badanej względem przyczyny według lat objętych analizą	70
Tabela 37.	Liczba zgonów w grupie badanej według przyczyny oraz miejsca zgonu.	73
Tabela 38.	Liczba rozpoznań poszczególnych chorób genetycznych predysponujących do rozwoju nowotworów u pacjentów objętych analizą według grup ICCC-3	74
Tabela 39.	Częstość występowania chorób genetycznych predysponujących do rozwoju nowotworów u pacjentów objętych analizą według grup ICCC-3	75
Tabela 40.	Liczba pacjentów grupy badanej urodzonych przedwcześnie wraz z określeniem stopnia wcześniactwa według wieku ciążowego	76
Tabela 41.	Rozkład procentowy pacjentów urodzonych przedwcześnie według grup ICCC-3	77
Tabela 42.	Rozkład pacjentów urodzonych przedwcześnie względem stopnia wcześniactwa według grup ICCC-3.....	78

12. BIBLIOGRAFIA

1. Kowalczyk J. Wprowadzenie do onkologii i hematologii dziecięcej. Skrypt dla lekarzy specjalizujących się w onkologii i hematologii dziecięcej. Warszawa: Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego; 2011.
2. Balcerska A. Epidemiologia chorób nowotworowych u dzieci. Forum Medycyny Rodzinnej. 2009; 3(1):61–3.
3. Kazanowska B, Latos-Grażyńska E. Epidemiologia nowotworów. W: Chybicka A, red. Od objawu do nowotworu Wczesne rozpoznawanie chorób nowotworowych u dzieci. Wyd. 2. Wrocław: Elsevier Urban & Partner; 2013: 3–10.
4. Scheurer M, Lupo P, Bondy M. Epidemiology of Childhood Cancer. W: Pizzo P, Poplack D, red. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Wyd. 7. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016: 1–12.
5. Wojciechowska U, Didkowska J. Changes in five-year relative survival rates in Poland in patients diagnosed in the years 1999–2010. NOWOTWORY J Oncol. 2017; 67: 349–358. DOI: 10.5603/NJO.2017.0057.
6. CureAll framework: WHO global initiative for childhood cancer: increasing access, advancing quality, saving lives [cyt. 02.01.2022]. Dostępny: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/347370>
7. Vassal G, Schrappe M, Pritchard-Jones K, Arnold F, Basset L, Biondi A, i wsp. The SIOPE strategic plan: A European cancer plan for children and adolescents. Journal of Cancer Policy. 2016; 8:17–32. DOI: 10.1016/j.jcpo.2016.03.007
8. Steliarova-Foucher E, Fidler MM, Colombet M, Lacour B, Kaatsch P, Piñeros M, i wsp. Changing geographical patterns and trends in cancer incidence in children and adolescents in Europe, 1991–2010 (Automated Childhood Cancer Information System): a population-based study. The Lancet Oncology. 2018; 19(9):1159–69. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30423-6.
9. Kowalczyk J. Epidemiologia nowotworów złośliwych u dzieci. W: Chybicka A, Sawicz-Birkowska K, Kazanowska B, red. Onkologia i hematologia dziecięca. Wyd. 2. Warszawa: PZWL; 2021: 19–26.

10. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, i wsp. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *The Lancet Oncology*. 2017; 18(6):719-731. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30186-9.
11. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B, i wsp. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study. *The Lancet*. 2004; 364(9451):2097–105. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17550-8.
12. Ries L, Kosary C, Hankey B, Miller B, Hurray A, Edwards B. SEER cancer statistics review, 1973-1994. National Cancer Institute. 1997 [cyt. 02.01.2022]. Dostępny: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1973_1996/overview.pdf
13. Smith MA, Freidlin B, Gloeckler Ries LA, Simon R. Trends in reported incidence of primary malignant brain tumors in children in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 1998; 90(17):1269-77. DOI: 10.1093/jnci/90.17.1269.
14. Black WC. Increasing incidence of childhood primary malignant brain tumors--enigma or no-brainer? *J Natl Cancer Inst*. 1998; 90(17):1249–51. DOI: 10.1093/jnci/90.17.1249.
15. McKean-Cowdin R, Razavi P, Barrington-Trimis J, Baldwin RT, Asgharzadeh S, Cockburn M, i wsp. Trends in childhood brain tumor incidence, 1973–2009. *Journal of Neuro-Oncology*. 2013; 115(2):153–60. DOI: 10.1007/s11060-013-1212-5.
16. Withrow DR, de Gonzalez AB, Lam CJK, Warren KE, Shiels MS. Trends in Pediatric Central Nervous System Tumor Incidence in the United States, 1998–2013. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2019; 28(3):522–30. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0784.
17. Ross J, Davies S. Screening for neuroblastoma: progress and pitfalls. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 1999; 8(2):189–94.
18. Gupta S, Harper A, Ruan Y, Barr R, Frazier AL, Ferlay J, i wsp. International Trends in the Incidence of Cancer Among Adolescents and Young Adults. *J Natl Cancer Inst*. 2020; 112(11):1105–17. DOI: 10.1093/jnci/djaa007.

19. Miller KD, Fidler-Benaoudia M, Keegan TH, Hipp HS, Jemal A, Siegel RL. Cancer statistics for adolescents and young adults, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2020; 70(6):443–59. DOI: 10.3322/caac.21637.
20. Marcotte EL, Schraw JM, Desrosiers TA, Nembhard WN, Langlois PH, Canfield MA, i wsp. Male Sex and the Risk of Childhood Cancer: The Mediating Effect of Birth Defects. *JNCI Cancer Spectrum*. 2020; 4(5): pkaa052. DOI: 10.1093/jncics/pkaa052.
21. Williams LA, Richardson M, Marcotte EL, Poynter JN, Spector LG. Sex-ratio among childhood cancers by single-year of age. *Pediatric Blood & Cancer*. 2019; 66(6):e27620. DOI: 10.1002/pbc.27620.
22. Szymborski J, Didkowska J, Wojciechowska U. Nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży w Polsce. W: Potrykowska A, Strzelecki Z, Szymborski J, Witkowski J, red. *Zachorowalność i umieralność na nowotwory a sytuacja demograficzna Polski*. Warszawa: Rządowa Rada Ludnościowa; 2014: 117–46.
23. European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors [cyt. 14.04.2022]. Dostępny: <https://www.raretumors-children.eu/>
24. Ferrari A, Brecht IB, Gatta G, Schneider DT, Orbach D, Cecchetto G, i wsp. Defining and listing very rare cancers of paediatric age: consensus of the Joint Action on Rare Cancers in cooperation with the European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors. *European Journal of Cancer*. 2019; 110:120–6. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.12.031.
25. Bień E. Nowotwory rzadko występujące u dzieci. W: Chybicka A, Sawicz-Birkowska K, Kazanowska B, red. *Onkologia i hematologia dziecięca*. Wyd. 2. Warszawa: PZWL; 2021: 771–823.
26. Pappo AS, Furman WL, Schultz KA, Ferrari A, Helman L, Krailo MD. Rare Tumors in Children: Progress Through Collaboration. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33(27):3047-54. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.3632.
27. Bień E. Inne nowotwory wieku dziecięcego. [cyt. 14.04.2022]. Dostępny: <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.71.13.27.8>.

28. Stachowicz-Stencel T, Krawczyk M, Balcerska A. Wczesna diagnostyka choroby nowotworowej u dzieci Early diagnosis of cancer in children. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2010; 4:431–7.
29. Erdmann F, Frederiksen LE, Bonaventure A, Mader L, Hasle H, Robison LL, i wsp. Childhood cancer: Survival, treatment modalities, late effects and improvements over time. *Cancer Epidemiology*. 2021;71:101733. DOI: 10.1016/j.canep.2020.101733.
30. Tai EW, Ward KC, Bonaventure A, Siegel DA, Coleman MP. Survival Among Children Diagnosed With Acute Lymphoblastic Leukemia in the United States, by Race and Age, 2001 to 2009: Findings From the CONCORD-2 Study. *Cancer*. 2017; 123(Suppl 24):5178-5189. DOI: 10.1002/cncr.30899.
31. NCCR*Explorer Application. National Cancer Institute. [cyt. 01.04.2022].
Dostępny:
https://nccrexplorer.ccdi.cancer.gov/application.html?site=1&data_type=1&graph_type=2&compareBy=sex&chk_sex_3=3&chk_sex_2=2&race=1&age_range=1&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&advopt_display=2
32. Kowalczyk JR, Samardakiewicz M, Fitzgerald E, Essiaf S, Ladenstein R, Vassal G, i wsp. Towards reducing inequalities: European Standards of Care for Children with Cancer. *European Journal of Cancer*. 2014; 50(3):481–5. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.11.004.
33. Raporty Krajowy Rejestr Nowotworów. [cyt. 01.04.2022]. Dostępny:
<http://onkologia.org.pl/raporty/>
34. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Colombet M, Kaatsch P, Zanetti R, Peris-Bonet R. Registration of childhood cancer: Moving towards pan-European coverage? *European Journal of Cancer*. 2015; 51(9):1064–79. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.03.009.
35. Krawczuk-Rybak M. Odległe następstwa leczenia przeciwnowotworowego w dzieciństwie – na podstawie przeglądu piśmiennictwa i doświadczeń własnych. *Developmental Period Medicine*. 2013; 17(2):130–6.

36. Stachowicz-Stencel T, Stefanowicz J, Bień E, Balcerska A. Odległe następstwa leczenia nowotworów złośliwych u dzieci. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2009; 3(6):485–93.
37. Reulen RC. Long-term Cause-Specific Mortality Among Survivors of Childhood Cancer. *JAMA*. 2010; 304(2):172-9. DOI: 10.1001/jama.2010.923.
38. Mertens AC, Liu Q, Neglia JP, Wasilewski K, Leisenring W, Armstrong GT, i wsp. Cause-Specific Late Mortality Among 5-Year Survivors of Childhood Cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100(19):1368–79. DOI: 10.1093/jnci/djn310.
39. Zeltzer LK, Recklitis C, Buchbinder D, Zebrack B, Casillas J, Tsao JCI, i wsp. Psychological Status in Childhood Cancer Survivors: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27(14):2396–404. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.1433.
40. Friend AJ, Feltbower RG, Hughes EJ, Dye KP, Glaser AW. Mental health of long-term survivors of childhood and young adult cancer: A systematic review. *International Journal of Cancer*. 2018; 143(6):1279–86. DOI: 10.1002/ijc.31337.
41. Winther JF, Kenborg L, Byrne J, Hjorth L, Kaatsch P, Kremer LCM, i wsp. Childhood cancer survivor cohorts in Europe. *Acta Oncologica*. 2015; 54(5):655–68. DOI: 10.3109/0284186X.2015.1008648.
42. Hjorth L, Haupt R, Skinner R, Grabow D, Byrne J, Karner S, i wsp. Survivorship after childhood cancer: PanCare: A European Network to promote optimal long-term care. *European Journal of Cancer*. 2015; 51(10):1203–11. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.04.002.
43. Force LM, Abdollahpour I, Advani SM, Agius D, Ahmadian E, Alahdab F, i wsp. The global burden of childhood and adolescent cancer in 2017: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Oncology*. 2019; 20(9):1211–25. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30339-0.
44. Allemani C, Matsuda T, di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, i wsp. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from

- 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018; 391(10125):1023–75. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
45. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, i wsp. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020; 396(10258):1204–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
 46. The American Childhood Cancer Organization (ACCO) [cyt. 01.09.2022]. Dostępny: <https://www.acco.org/childhood-cancer-statistics/>
 47. Spector LG, Pankratz N, Marcotte EL. Genetic and nongenetic risk factors for childhood cancer. *Pediatr Clin North Am*. 2015; 62(1):11–25. DOI: 10.1016/j.pcl.2014.09.013.
 48. Aplan PD, Shern JF, Khan J. Molecular and Genetic Basis of Childhood Cancer. W: Pizzo PA, Poplack DG, red. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Wyd. 7. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016: 32–62.
 49. Plon SE, Malkin D. Childhood Cancer and Heredity. W: Pizzo PA, Poplack DG, red. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Wyd. 7. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016: 13–31.
 50. Bloom M, Maciaszek JL, Clark ME, Pui CH, Nichols KE. Recent advances in genetic predisposition to pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Hematol*. 2019; 13(1):55–70. DOI: 10.1080/17474086.2020.1685866.
 51. Stiller C. Constitutional chromosomal abnormalities and childhood cancer. *Italian Journal of Pediatrics*. 2005; 31:347–53.
 52. Ganmore I, Smooha G, Izraeli S. Constitutional aneuploidy and cancer predisposition. *Human Molecular Genetics*. 2009; 18(R1):R84-R93. DOI: 10.1093/hmg/ddp084.
 53. Ji J, Zöller B, Sundquist J, Sundquist K. Risk of solid tumors and hematological malignancy in persons with Turner and Klinefelter syndromes: A national cohort study. *International Journal of Cancer*. 2016; 139(4):754–8. DOI: 10.1002/ijc.30126.
 54. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. Cancer incidence in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort

- study. *The Lancet Oncology*. 2008; 9(3):239–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70033-0.
55. McBride KA, Ballinger ML, Killick E, Kirk J, Tattersall MHN, Eeles RA, i wsp. Li-Fraumeni syndrome: Cancer risk assessment and clinical management. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2014; 11(5):260–71. DOI: 10.1038/nrclinonc.2014.41
 56. Korf BR. Malignancy in Neurofibromatosis Type 1. *The Oncologist*. 2000; 5(6):477–85. DOI: 10.1634/theoncologist.5-6-477.
 57. Robertson J, Jorcyk C, Oxford J. DICER1 Syndrome: DICER1 Mutations in Rare Cancers. *Cancers (Basel)*. 2018; 10(5):143. DOI: 10.3390/cancers10050143.
 58. Schultz KAP, Stewart DR, Kamihara J, Bauer AJ, Merideth MA, Stratton P, i wsp. DICER1 Tumor Predisposition. *GeneReviews*. 2014. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3089.
 59. Dutzmann CM, Spix C, Popp I, Kaiser M, Erdmann F, Erlacher M, i wsp. Cancer in Children With Fanconi Anemia and Ataxia-Telangiectasia-A Nationwide Register-Based Cohort Study in Germany. *J Clin Oncol*. 2022; 40(1):32–9. DOI: 10.1200/JCO.21.01495.
 60. Chrzanowska KH, Gregorek H, Dembowska-Bagińska B, Kalina MA, Digweed M. Nijmegen breakage syndrome (NBS). *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2012; 13. DOI: 10.1186/1750-1172-7-13.
 61. Hol JA, Jongmans MCJ, Sudour-Bonnange H, Ramírez-Villar GL, Chowdhury T, Rechnitzer C, i wsp. Clinical characteristics and outcomes of children with WAGR syndrome and Wilms tumor and/or nephroblastomatosis: The 30-year SIOP-RTSG experience. *Cancer*. 2021; 127(4):628–38. DOI: 10.1002/cncr.33304.
 62. Scott RH, Stiller CA, Walker L, Rahman N. Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumour. *Journal of Medical Genetics*. 2006; 43(9):705-15. DOI: 10.1136/jmg.2006.041723.
 63. Kebudi R, Kiykim A, Sahin MK. Primary Immunodeficiency and Cancer in Children; A Review of the Literature. *Current Pediatric Reviews*. 2019; 15(4):245-250. DOI: 10.2174/1573396315666190917154058.

64. McLaughlin CC, Baptiste MS, Schymura MJ, Nasca PC, Zdeb MS. Maternal and infant birth characteristics and hepatoblastoma. *Am J Epidemiol.* 2006; 163(9):818–28. DOI: 10.1093/aje/kwj104.
65. Spector LG, Puumala SE, Carozza SE, Chow EJ, Fox EE, Horel S, i wsp. Cancer Risk Among Children With Very Low Birth Weights. *Pediatrics.* 2009; 124(1):96–104. DOI: 10.1542/peds.2008-3069.
66. Reynolds P, Urayama KY, von Behren J, Feusner J. Birth characteristics and hepatoblastoma risk in young children. *Cancer.* 2004; 100(5):1070–6. DOI: 10.1002/cncr.20061.
67. Yeazel MW, Ross JA, Buckley JD, Woods WG, Ruccione K, Robison LL. High birth weight and risk of specific childhood cancers: a report from the Children’s Cancer Group. *J Pediatr.* 1997; 131(5):671–7. DOI: 10.1016/s0022-3476(97)70091-x.
68. Schüz J, Kaletsch U, Meinert R, Kaatsch P, Michaelis J. High-birth weight and other risk factors for Wilms tumour: results of a population-based case-control study. *Eur J Pediatr.* 2001; 160(6):333–8. DOI: 10.1007/pl00008443.
69. Rangel M, Cypriano M, de Martino Lee ML, Luisi FAV, Petrilli AS, Strufaldi MWL, i wsp. Leukemia, non-Hodgkin’s lymphoma, and Wilms tumor in childhood: the role of birth weight. *Eur J Pediatr.* 2010; 169(7):875–81. DOI: 10.1007/s00431-010-1139-1.
70. Harder T, Plagemann A, Harder A. Birth Weight and Subsequent Risk of Childhood Primary Brain Tumors: A Meta-Analysis. *American Journal of Epidemiology.* 2008; 168(4):366–73. DOI: 10.1093/aje/kwn144.
71. Paquette K, Coltin H, Boivin A, Amre D, Nuyt AM, Luu TM. Cancer risk in children and young adults born preterm: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019; 14(1): e0210366. DOI: 10.1371/journal.pone.0210366.
72. Seppälä LK, Vettenranta K, Leinonen MK, Tommiska V, Madanat-Harjuoja LM. Preterm birth, neonatal therapies and the risk of childhood cancer. *Int J Cancer.* 2021; 148(9):2139–47. DOI: 10.1002/ijc.33376.
73. Huang Q tao, Gao Y fei, Zhong M, Yu Y hong. Preterm Birth and Subsequent Risk of Acute Childhood Leukemia: a Meta-Analysis of Observational Studies.

- Cellular Physiology and Biochemistry. 2016; 39(3):1229–38. DOI: 10.1159/000447828.
74. Lupo PJ, Luna-Gierke RE, Chambers TM, Tavelin B, Scheurer ME, Melin B, i wsp. Perinatal and familial risk factors for soft tissue sarcomas in childhood through young adulthood: A population-based assessment in 4 million live births. *International Journal of Cancer*. 2020; 146(3):791–802. DOI: 10.1002/ijc.32335.
 75. Murray PG, Young LS. An etiological role for the Epstein-Barr virus in the pathogenesis of classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2019; 134(7):591–6. DOI: 10.1182/blood.2019000568.
 76. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2021; 73(Suppl 1):4–13. DOI: 10.1002/hep.31288.
 77. Hernández-Ramírez RU, Shiels MS, Dubrow R, Engels EA. Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: a population-based, registry-linkage study. *Lancet HIV*. 201; 4(11):e495–504. DOI: 10.1016/S2352-3018(17)30125-X.
 78. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. World Health Organization. 2011. Dostępny: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246208>.
 79. The Lancet. ICD-11. *The Lancet*. 2019; 393(10188):2275. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31205-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31205-X).
 80. Wojciechowska U, Kościańska B, Nowaczyk M. ICD-O Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób dla Onkologii Trzecia edycja. Warszawa: Centrum Onkologii – Instytut; 2007.
 81. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer*. 2005; 103(7):1457–67. DOI: 10.1002/cncr.20910.
 82. International Classification of Childhood Cancer (ICCC) - SEER Documentation. [cyt. 22.01.2022]. Dostępny: <https://seer.cancer.gov/iccc/>
 83. Parkin DM. The evolution of the population-based cancer registry. *Nat Rev Cancer*. 2006 ;6(8):603–12. DOI: 10.1038/nrc1948.

84. Bhakta N, Force LM, Allemani C, Atun R, Bray F, i wsp. How many children are diagnosed with and survive cancer worldwide? A review of global estimates of the cancer burden in children. 2019. [cyt. 15.01.2022]. Dostępny: <https://researchonline.lshtm.ac.uk/id/eprint/4652241/7/Childhood-cancer-burden.pdf>
85. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer*. 2010; 127(12):2893–917. DOI: 10.1002/ijc.25516.
86. Ward ZJ, Yeh JM, Bhakta N, Frazier AL, Atun R. Estimating the total incidence of global childhood cancer: a simulation-based analysis. *The Lancet Oncology*. 2019; 20(4):483–93. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30909-4.
87. The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. National Cancer Institute. [cyt. 19.01.2022]. Dostępny: <https://seer.cancer.gov/>
88. The Automated Childhood Cancer Information System ACCIS [cyt. 19.01.2022]. Dostępny: <https://accis.iarc.fr/>
89. Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej (PTOHD) [cyt. 21.01.2022]. Dostępny: <https://ptohd.pl/>
90. Matysiak M, Balwierz W, Perek D, Dembowska-Bagińska B, Kazanowska B, Kowalczyk J, i wsp. Standardy postępowania w leczeniu wspomagającym u dzieci z chorobami nowotworowymi. *Przegląd Pediatryczny*. 2018; 47:48–56.
91. Perek D, Balwierz W, Kazanowska B, Dembowska-Bagińska B, Kowalczyk J, Matysiak M, i wsp. Standardy postępowania w przypadku guzów litych zlokalizowanych poza ośrodkowym układem nerwowym oraz chłoniaków u dzieci. *Przegląd Pediatryczny*. 2018; 47:30–47.
92. Perek D, Balwierz W, Kazanowska B, Dembowska-Bagińska B, Kowalczyk J, Matysiak M, i wsp. Standardy postępowania w przypadku nowotworów ośrodkowego układu nerwowego u dzieci. *Przegląd Pediatryczny*. 2018; 47:14–29.
93. Kowalczyk J, Balwierz W, Szczepański T, Matysiak M, Młynarski W, Perek D, i wsp. Standardy postępowania diagnostyczno-leczniczego w białaczkach u dzieci. *Przegląd Pediatryczny*. 2018; 47:6–13.

94. Howson C.P., Kinney M.V., Lawn J. Born Too Soon: the global action report on preterm birth. 2012. World Health Organization. [cyt. 19.01.202]. Dostępny: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44864/9789241503433_eng.pdf;jsessionid=851041D87D0E5CB44FBC80D69DF7BD0A?sequence=1
95. Kazanowska B, Węclawek-Tompol J, Klepacka T, Szulc A, Godziński J. Mięśaki tkanek miękkich. W: Chybicka Alicja, Sawicz-Birkowska Krystyna, Kazanowska Bernarda, red. Onkologia i hematologia dziecięca. Wyd. 2. Warszawa: PZWL; 2021: 595–622.
96. de Kraker J, Graf N, Pritchard-Jones K, Pein F. Nephroblastoma clinical trial and study SIOP 2001, Protocol. SIOP RTSG. 2001.
97. Board PPTe. Neuroblastoma Treatment. PDQ. 2022; (Md):1-81. [cyt. 09.04.2022]. Dostępny: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65747/>
98. Balwierz W, Wieczorek A. Nerwiak zarodkowy wspanczulny. W: Chybicka Alicja, Sawicz-Birkowska Krystyna, Kazanowska Bernarda, red. Onkologia i hematologia dziecięca. Wyd. 2. Warszawa: PZWL; 2021: 505–51.
99. Classification of prematurity - UpToDate [cyt. 09.03.2022]. Dostępny: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PEDS%2F119362&topicKey=PEDS%2F4997&source=see_link
100. Gadzinowski J, Kęsiak M. Definicje, terminologia, zasady organizacji opieki nad noworodkiem. W: Szczapa J, red. Neonatologia. Wyd. 2. Warszawa: PZWL; 2015: 1–22.
101. Maria Miller AGK. Epidemiologia – metoda pomiaru stanu zdrowia zbiorowości. Postępy Nauk Medycznych. 2009; 290–7.
102. Borkowski W, Mielniczuk H. Medycyna oparta na dowodach (EBM) w systemie opieki zdrowotnej i leczeniu indywidualnego pacjenta. Przegląd Epidemiologiczny. 2008; 69:471–9.
103. Birch JM, Blair V. The epidemiology of infant cancers. The British Journal of Cancer Supplement. 1992; 18:S2-4.
104. Yang CP, Hung IJ, Jaing TH, Shih LY, Chang WH. Cancer in infants: a review of 82 cases. *Pediatr Hematol Oncol*. 2005; 22(6):463–81. DOI: 10.1080/08880010591002233.

105. Guzy u Noworodków i Wcześnieaków - Instytut Matki i Dziecka [cyt. 22.03.2022]. Dostępny: <https://imid.med.pl/pl/dzialalnosc-kliniczna/dzialkliniczna/kliniki/klinika-onkologii-i-chirurgii-onkologicznej/guzy-u-noworodkow-i-wczesniakow>
106. Liu Z, Yang Q, Cai N, Jin L, Zhang T, Chen X. Enigmatic Differences by Sex in Cancer Incidence: Evidence From Childhood Cancers. *American Journal of Epidemiology*. 2019; 188(6):1130–5. DOI: 10.1093/aje/kwz058.
107. Hung GY, Horng JL, Yen HJ, Lee CY. Infant Cancer in Taiwan: Incidence and Trends (1995-2009). *PLOS ONE*. 2015; 10(6):e0130444. DOI: 10.1371/journal.pone.0130444
108. Ward E, Desantis C, Robbins ; Anthony, Kohler B, Jemal A. Childhood and Adolescent Cancer Statistics, 2014; 64(2):83-103. DOI: 10.3322/caac.21219.
109. Ferrari A, Schneider DT, Bisogno G, Reguerre Y, Godzinski J, Bien E, i wsp. Facing the challenges of very rare tumors of pediatric age: The European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors (EXPeRT) background, goals, and achievements. *Pediatric Blood & Cancer*. 2021; 68(S4):e28993. DOI: 10.1002/pbc.28993.
110. Gatta G, Capocaccia R, Botta L, Mallone S, de Angelis R, Ardanaz E, i wsp. Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet-a population-based study. *Lancet Oncol*. 2017; 18(8):1022–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28687376/>
111. Bien E, Godzinski J, Dall’Igna P, Defachelles AS, Stachowicz-Stencel T, Orbach D, i wsp. Pancreatoblastoma: A report from the European cooperative study group for paediatric rare tumours (EXPeRT). *European Journal of Cancer*. 2011; 47(15):2347–52. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.05.022.
112. Bisogno G, Brennan B, Orbach D, Stachowicz-Stencel T, Cecchetto G, Indolfi P, i wsp. Treatment and prognostic factors in pleuropulmonary blastoma: an EXPeRT report. *Eur J Cancer*. 2014; 50(1):178–84. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.08.015.
113. Brecht IB, de Paoli A, Bisogno G, Orbach D, Schneider DT, Leiter U, i wsp. Pediatric patients with cutaneous melanoma: A European study. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65(6):e26974. DOI: 10.1002/pbc.26974.

114. Cecchetto G, Ganarin A, Bien E, Vorwerk P, Bisogno G, Godzinski J, i wsp. Outcome and prognostic factors in high-risk childhood adrenocortical carcinomas: A report from the European Cooperative Study Group on Pediatric Rare Tumors (EXPeRT). *Pediatric Blood & Cancer*. 2017; 64(6):e26368. DOI: 10.1002/pbc.26368.
115. Czauderna P, Haeberle B, Hiyama E, Rangaswami A, Krailo M, Maibach R, i wsp. The Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC): Novel global rare tumor database yields new prognostic factors in hepatoblastoma and becomes a research model. *Eur J Cancer*. 2016; 52:92–101. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.09.023.
116. Schneider DT, Orbach D, Cecchetto G, Stachowicz-Stencel T, Brummel B, Brecht IB, i wsp. Ovarian Sertoli Leydig cell tumours in children and adolescents: an analysis of the European Cooperative Study Group on Pediatric Rare Tumors (EXPeRT). *Eur J Cancer*. 2015; 51(4):543–50. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.11.013.
117. Stachowicz-Stencel T, Orbach D, Brecht I, Schneider D, Bien E, Synakiewicz A, i wsp. Thymoma and thymic carcinoma in children and adolescents: a report from the European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors (EXPeRT). *Eur J Cancer*. 2015; 51(16):2444–52. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.06.121.
118. Orbach D, André N, Brecht IB, López Almaraz R, Ben-Ami T, Vermersch S, i wsp. Mesothelioma in children and adolescents: the European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors (EXPeRT) contribution. *European Journal of Cancer*. 2020; 140:63–70. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.09.011.
119. Brecht IB, Bremensdorfer C, Schneider DT, Frühwald MC, Offenmüller S, Mertens R, i wsp. Rare malignant pediatric tumors registered in the German Childhood Cancer Registry 2001-2010. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61(7):1202–9. DOI: 10.1002/pbc.24997.
120. Bauer AJ. Pediatric Thyroid Cancer. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2020; 49(4):589–611. DOI: 10.1016/j.ecl.2020.08.001.
121. Vaccarella S, Lortet-Tieulent J, Colombet M, Davies L, Stiller CA, Schüz J, i wsp. Global patterns and trends in incidence and mortality of thyroid cancer in children

- and adolescents: a population-based study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2021; 9(3):144–52. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30401-0.
122. Dang-Tan T, Franco EL. Diagnosis delays in childhood cancer. *Cancer*. 2007; 110(4):703–13. DOI: 10.1002/cncr.22849.
123. Aitken JF, Youlden DR, Moore AS, Baade PD, Ward LJ, Thursfield VJ, i wsp. Assessing the feasibility and validity of the Toronto Childhood Cancer Stage Guidelines: a population-based registry study. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2018; 2(3):173–9. DOI: 10.1016/S2352-4642(18)30023-3.
124. Childhood cancer stage at diagnosis and survival. *National Cancer Control Indicators* [cyt. 29.03.2022]. Dostępny: <https://ncci.canceraustralia.gov.au/features/childhood-cancer-stage-diagnosis-and-survival>
125. Gupta S, Aitken JF, Bartels U, Brierley J, Dolendo M, Friedrich P, i wsp. Paediatric cancer stage in population-based cancer registries: the Toronto consensus principles and guidelines. *The Lancet Oncology*. 2016; 17(4):e163–72. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00539-2.
126. Bhakta N, Rodriguez-Galindo C. The Toronto Guidelines: a practical means for childhood cancer staging. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2018; 2(3):158–9. DOI: 10.1016/S2352-4642(18)30024-5.
127. Youlden DR, Frazier AL, Gupta S, Pritchard-Jones K, Kirby ML, Baade PD, i wsp. Stage at diagnosis for childhood solid cancers in Australia: A population-based study. *Cancer Epidemiology*. 2019; 59:208–14. DOI: 10.1016/j.canep.2019.02.013.
128. Fajardo-Gutiérrez A, Sandoval-Mex AM, Mejía-Aranguré JM, Rendón-Macías ME, Martínez-García M del C. Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of Mexican children with cancer. *Medical and Pediatric Oncology*. 2002; 39(1):25–31. DOI: 10.1002/mpo.10100.
129. Saha V, Love S, Eden T, Micallef-Eynaud P, MacKinlay G. Determinants of symptom interval in childhood cancer. *Archives of Disease in Childhood*. 1993; 68(6):771–4. DOI: 10.1136/adc.68.6.771.

130. Haimi MM, Nahum MP, Arush MW ben. Delay in diagnosis of children with cancer: A Retrospective Study of 315 Children. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2004; 21(1):37–48.
131. Chantada G, Fandino A, Manzitti J, Urrutia L, Schwartzman E. Late diagnosis of retinoblastoma in a developing country. *Archives of Disease in Childhood*. 1999; 80(2):171–4. DOI: 10.1136/adc.80.2.171.
132. Klein-Geltink JE, Pogany LM, Barr RD, Greenberg ML, Mery LS. Waiting times for cancer care in Canadian children: Impact of distance, clinical, and demographic factors. *Pediatric Blood & Cancer*. 2005; 44(4):318–27. DOI: 10.1002/pbc.20156.
133. Mason C Bond, Sheila Pritchard. Understanding clinical trials in childhood cancer. *Paediatr Child Health*. 2006; 11(3):148–50.
134. Magnani C, Pastore G, Coebergh JW, Viscomi S, Spix C, Steliarova-Foucher E. Trends in survival after childhood cancer in Europe, 1978–1997: Report from the Automated Childhood Cancer Information System project (ACCIS). *European Journal of Cancer*. 2006; 42(13):1981–2005. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.05.006.
135. Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, i wsp. Childhood cancer survival in Europe 1999–2007: results of EUROCORE-5—a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2014; 15(1):35–47. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70548-5.
136. Madanat-Harjuoja LM, Pokhrel A, Kivivuori SM, Saarinen-Pihkala UM. Childhood cancer survival in Finland (1953-2010): A nation-wide population-based study. *International Journal of Cancer*. 2014; 135(9):2129–34. DOI: 10.1002/ijc.28844.
137. Smith MA, Seibel NL, Altekruse SF, Ries LAG, Melbert DL, O’Leary M, i wsp. Outcomes for Children and Adolescents With Cancer: Challenges for the Twenty-First Century. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(15):2625–34. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.0421.
138. Pritchard-Jones K, Pieters R, Reaman GH, Hjorth L, Downie P, Calaminus G, i wsp. Sustaining innovation and improvement in the treatment of childhood cancer: lessons from high-income countries. *The Lancet Oncology*. 2013; 14(3):e95–103. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70010-X.

139. Smith MA, Altekruse SF, Adamson PC, Reaman GH, Seibel NL. Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer*. 2014; 120(16):2497–506. DOI: 10.1002/cncr.28748.
140. Loeffen EAH, Knops RRG, Boerhof J, Feijen EAM (Lieke), Merks JHM, Reedijk AMJ, i wsp. Treatment-related mortality in children with cancer: Prevalence and risk factors. *European Journal of Cancer*. 2019; 121:113–22. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.08.008.
141. Costa V. The Determinants of Place of Death: An Evidence-Based Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2014; 14(16):1–78.
142. Kaye EC, DeMarsh S, Gushue CA, Jerkins J, Sykes A, Lu Z, i wsp. Predictors of Location of Death for Children with Cancer Enrolled on a Palliative Care Service. *The Oncologist*. 2018; 23(12):1525–32. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0650.
143. Gao W, Verne J, Peacock J, Stiller C, Wells C, Greenough A, i wsp. Place of death in children and young people with cancer and implications for end of life care: a population-based study in England, 1993–2014. *BMC Cancer*. 2016; 16(1):727. DOI: 10.1186/s12885-016-2695-1.
144. Brewster HF, Cannon HE. Acute lymphatic leukemia: Report of a case in eleventh month mongoloid idiot. *New Orleans Med Surg J*. 1930; 94(3):289–93.
145. Krivit W. Simultaneous Occurrence of Mongolism and Leukemia. *AMA Journal of Diseases of Children*. 1957; 94(3):289.
146. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *The Lancet*. 2000; 355(9199):165–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)05264-2.
147. Rabin KR, Whitlock JA. Malignancy in Children with Trisomy 21. *Oncologist*. 2009; 14(2):164-73. DOI: 10.1634/theoncologist.2008-0217.
148. Zawitkowska J, Odój T, Drabko K, Zaucha-Prażmo A, Rudnicka J, Romiszewski M, i wsp. Outcome of acute lymphoblastic leukemia in children with down syndrome—Polish pediatric leukemia and lymphoma study group report. 2017; 34(4):199–205. DOI: 10.1080/08880018.2017.1363837.
149. Landry JP, Schertz KL, Chiang YJ, Bhalla AD, Yi M, Keung EZ, i wsp. Comparison of Cancer Prevalence in Patients With Neurofibromatosis Type 1 at

- an Academic Cancer Center vs in the General Population From 1985 to 2020. *JAMA Netw Open*. 2021; 4(3):e210945. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0945.
150. Santhakumaran S, Statnikov Y, Gray D, Battersby C, Ashby D, Modi N. Survival of very preterm infants admitted to neonatal care in England 2008–2014: time trends and regional variation. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2018; 103(3):F208–15. DOI: 10.1136/archdischild-2017-312748.
151. Marlow N. Keeping up with outcomes for infants born at extremely low gestational ages. *JAMA Pediatrics*. 2015; 169(3):207–8. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2014.3362.
152. Luu TM, Katz SL, Leeson P, Thébaud B, Nuyt AM. Preterm birth: risk factor for early-onset chronic diseases. *Canadian Medical Association Journal*. 2016; 188(10):736–46. DOI: 10.1503/cmaj.150450.
153. Euro-Peristat Project. European Perinatal Health Report. Core indicators of the health and care of pregnant women and babies in Europe in 2015. 2018. [cyt. 10.04.2022]. Dostępny: www.europeristat.com.
154. Urząd Statystyczny we Wrocławiu. [cyt. 16.04.2022]. Dostępny: <https://wroclaw.stat.gov.pl/publikacje-i-foldery/ludnosc/sytuacja-demograficzna-wojewodztwa-dolnoslaskiego-w-2020-r-,1,15.html>