

# Çocukluk Çağı Kanserlerinde Epidemiyoloji

Münevver Büyükpamukçu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, Prof. Dr.

Çocukluk çağı kanserlerinin epidemiyolojik değerlendirmesini ve sorunlarını tartışırken, önce ülkelerin gelişmişlik düzeylerini ve genel sağlık durumlarını ortaya koymamız gerekmektedir. Ülkelerin gelişmişlik durumlarını incelemek için bazı kriterler kullanılmaktadır. Ekonomik gelişmişlik nüfus başına düşen gelirle değerlendirilmektedir. Gelişmiş ülkelerin büyük çoğunluğunu yüksek gelir ile orta üst gelir düzeyi gösteren ülkeler teşkil etmektedir. Afrika, Asya, Doğu Avrupa, Orta ve Güney Amerika ülkeleri ise düşük ve orta gelir düzeyli ülkelere kapsamaktadır. Gelişmekte olan ülkelere 1,2 milyar insan yaşamakta olup, bu insanlar günde bir dolarla geçinmektedirler. Dünya nüfusunun %20'sini teşkil eden gelişmiş ülkelerde gelir, az gelişmiş ülkelere 74 defa fazla olup, bu durum sağlık ve eğitimi etkilemekte ve gelişmişlik açısından hayati önem taşımaktadır. Dünyada, 1970'den beri beklenen ortalama yaşam her yıl 4 yıl uzamakla birlikte, bu artış gelişmekte olan ülkelere yaklaşık 6 yılda bir olabilmektedir. Dünya nüfusu 2000 yılında 6,3 milyar olup, % 85'i gelişmekte olan ülkelere yaşamaktadır. Yine dünya nüfusunun %35'i 18 yaş altında olup, bunların %91'i gelişmekte olan ülkelere yaşamaktadır. Populasyon piramidinin gelişmekte olan ülkelere, gelişmiş ülkelerin tersi olduğu bilinmektedir. 2050 yılında dünya nüfusunun 8,9 milyar olması beklenmektedir. Ülkelerdeki büyümenin homojen olamayacağı, üçte iki nüfusun gelişmekte olan ülkelere yoğunlaşacağı, Afrika nüfusunun 4 misli, Latin Amerika nüfusunun 2 misli artacağı hesaplanmakta ve Avrupa nüfusunun ise %18 azalacağı belirtilmektedir. Bebek ölümlerinin yüksek olmasına rağmen, gelişmekte olan ülkelere yüksek fertilitate nedeniyle, genç nüfusun artmaya devam edeceği ortadadır.

Pediyatrik onkolojik açıdan bakıldığında, durumun doğrudan ülkenin gelişmişlik durumu ile ilgili olduğu açıktır. Kanseri sıklık oranı ve vakaların kayıtları, ülkenin sosyo-ekonomik durumu ile ilişkilidir. Dünyada her yıl 10 milyon yeni kanser vakası görülmekte ve rakamın iki dekat sonunda iki misli artması beklenmektedir. Bu rakamın yaklaşık %2'si çocukluk kanserlerini kapsadığı bilinmekle beraber, kanserden ölümlerin %5,5'ini çocukluk çağı kanserleri teşkil etmektedir. Bu noktadan bakıldığında hayat boyu, çocukluk çağı kanserleri, akciğer, meme ve kolon kanserlerinden sonra dördüncü önemli kanser olarak görülmektedir. Çocukluk çağı kanserlerinin görülme sıklığı, ülkelerin ekonomik durumlarına göre 15 yaşın altında her yıl yeni kanser vakası olarak 46-183 arasında değişmektedir. Bu oran 1970-1979 yıllarında ortalama olarak 104 iken, halen ortalama sıklık oranı milyonda 125 olarak kabul edilmektedir. Dünya da her yıl 200 000 den fazla yeni çocukluk çağı kanseri görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelere çocuk kanserlerinin görülme sıklığı 3 defa az olmakla beraber, bu ülkelere çocuk populasyonunun çok fazla olmasından dolayı, gelişmekte olan ülkelere rakam olarak, çocuk kanserleri 5 defa daha fazladır. Çocukluk çağı kanserlerinin % 85'i gelişmekte olan ülkelere görülmesine rağmen, dünya nimetlerinin ancak % 5'ini bu çocuklar kullanmaktadır.

Genelde çocukluk çağı kanserlerinin çoğu erkek çocuklarda daha sık olup, bu durum gelişmekte olan ülkelere daha da barizdir. Bu seks belirginliği Hodgkin dışı lenfomalarda (NHL) daha sıktır. Gelişmekte olan ülkelere kız çocuklar, hem fakirlik hem de kız oldukları için şanssızdırlar. Erkek çocuklar, kız çocuklarından daha kıymetli kabul edildiklerinden hastaneye daha çok getirilirler. Değişik kanserlerin görülme sıklığı, patolojileri ve klinik karakterleri ülkelerin sosyo-ekonomik durumuyla yakından ilgili görülmektedir. Farklı çevresel faktörler, yaşam ve hijyenik şartlardaki değişiklikler bu farklılığa sebep olmaktadır (Tablo 1).

Kanser patogeneziindeki çevresel faktörlerin rolü için gelişmekte olan ülkeler çok iyi bir model oluşturmaktadır. Fakirlik, malnütrisyonun fazlalığı ve enfeksiyonların sıklığı, çocuklarda kanser oluşmasında toksik etkileri göstermektedirler. Kontrolsüz kimyasalların kullanımı, eğitim azlığı etkiyi arttırmaktadır. Çocuk işçi sorunu gelişmekte olan ülkelerin problemidir. Bir örnek olarak benzenin hematolojik sisteme olan etkisi akla getirilmelidir.

Bazı virusların karsinogenezdeki etkisi oldukça önemlidir. Sık ve tekrarlayan enfeksiyonların, immün sistemde malign dönüşüme yol açtığı kabul edilmektedir. Epstein Barr Virus (EBV)'un gelişmekte olan ülkelere daha genç yaşta Hodgkin lenfoma (HL) ve NHL'ye yol açtığı bilinmektedir. Ülkemizde HL vakalarının % 15' i 0-5 yaşları arasında görülmektedir.

Erken enfeksiyon sıklığının çocukları akut lösemilerden koruduğu da bilinmektedir. Akut lösemi sıklığının özellikle 1-4 yaşları arasında, sosyo-ekonomik gelişmeyle paralel olarak artmasıyla ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Buna karşı olarak NHL'nin daha fazla gelişmekte olan ülkelere çok sık rastlandığı, özellikle Afrika da Ekvator kuşağı ülkelerinde, çocukluk kanserlerinin % 50'sini teşkil ettiği bilinmektedir. Bu artmış sıklık, sık EBV ve malaryal enfeksiyonlarının etkisiyle oluşan EBV ilişkili tümörlerin ortaya çıkmasından dolayıdır. Ancak düşük sosyo-ekonomik durumla beyin tümörleri arasında ters bir ilişki bulunmaktadır. Benzer ilişki, gelişmiş ülkelere nöroblastomanın daha az ortaya çıkmasında da görülmektedir.

Son iki dekatta, Afrika ülkelerinde HIV enfeksiyonu sıklığının artması (Her on çocukta dokuzunda HIV pozitif), yumuşak doku sarkomlarının sıklığının artmasından sorumludur. Burada artan yumuşak doku sarkomu Kaposi Sarkomudur (KS). Uganda'da KS sıklığı milyonda 67 olarak bildirilmektedir. Bu hastaların % 80'i HIV pozitifdir.

Ülkemizde çocukluk çağı kanserleri sıklık dağılımı, gelişmiş ülkelere gelişmekte olan ülkelere arasında olup, gelişmekte olan ülkelerin yapısı görülmektedir. Türkiye'deki çocukluk çağı kanserlerinin, en çok hasta gören 20 merkezdeki dağılımı Tablo 2'de görülmektedir. Afrika kadar yüksek olmamakla beraber, lenfomaların yüksek oranda görülmesi, beyin tümörlerinin, gelişmekte olan ülkelere daha az sıklık gösterdiği, nöroblastoma ve nefroblastomaları açısından gelişmiş ülkelere farklı olmayan oranlarda olduğu görülmektedir.

Lenfoma etyolojisinde enfeksiyonun ortaya konulmasından sonra viral nedenler arasında EBV ve insan T lenfositlerine karşı hassasiyeti olan viruslar (HTLV) ön plana çıkmıştır. Afrika ve Latin Amerika ülkelerinde lenfomaların etyolojisinde EBV, uzak doğuda ise HTLV nin rol oynadığı gösterilmiştir. Ülkemizde de lenfomalardaki serolojik çalışmalarda da aynı bulgulara paralellik bulunmaktadır.

**Tablo 1. Çocuklarda kanser tanı ve tedavilerini etkileyen faktörler**

Tanının gecikmesi
Hastalıkların çokluğu
Geleneksel yaklaşımlar
Malnütrisyon
Milli bütçeden kanser tanı ve tedavisine ayrılan para önceliği
Kanserden korunma
Tümörlerin yerleri

Tablo 2. Türkiye’de 20 merkezde 1991-1995 yılları arasında görülen Çocukluk çağı kanserlerinin dağılımı		
Tümör tipi	Sayı	%
Lösemi	2597	36,2
Lenfomalar	1536	21,4
SSS Tümörleri	765	10,6
Böbrek Tümörleri	423	5,8
Nöroblastoma	420	5,8
Yumuşak doku tümörleri	347	4,8
Kemik tümörleri	340	4,7
Retinoblastoma	146	2,0
Diğer	599	8,3
<b>Toplam</b>	<b>7173</b>	<b>100,0</b>

EBV ve lenfoma ilişkisi gelişmekte olan ülkelerde %50-90 arasında bulunurken, Avrupa ve Kuzey Amerikada ise bu oran %25-50 arasında bildirilmektedir. EBV ilişkili Burkitt lenfomalarında (BL) Afrika’da %80 çene primerli hastalık görülürken, Avrupa ülkelerinde de diğer gelişmiş ülkelerde çene tipi BL %20 civarındadır.

Endemik Burkitt lenfoma (Afrika tipi) (eBL) ve sporadik lenfomaların (sBL) klinik ve laboratuvar farklılıkları oldukça belirgindir. Afrika tipi lenfomalarda %80 çene kemiklerinde primer hastalık gözlenirken, sporadik lenfomalarda %80 abdominal tutulum saptanmaktadır. eBL’da %95 oranında EBV ilişkisi gösterilirken, yoğun olarak da malaryal sitimülasyon bulunmaktadır. Halbuki sBL’da ise EBV ilişkisi %15 olup, malaryal immün sitimülasyon yoktur. Her iki tip BL’da gösterilen kromozomal translokasyonlarda da farklılık vardır.

Endüstrileşmiş ülkelerde sık görülmeyen, okul öncesi yaş Hodgkin lenfomaları, gelişmekte olan ülkelerde daha sık olup EBV ilişkisi olduğu kanıtlanmıştır. Bunun da EBV’ye erken yaşlarda maruz kalmanın bir göstergesi olduğu kabul edilmektedir.

Hereditör olmayan retinoblastomaların, sosyo-ekonomik düzeyi düşük, erken yaşta sık enfeksiyonlara maruz kalan ülke çocuklarında daha yüksek oranlarda görüldüğü bilinmektedir. Aynı zamanda bu çocuklarda ileri evre retinoblastoma ile baş vurmaktadırlar.

Buna karşın, Wilms tümörü ve Ewing sarkomu ise daha çok etnik gruplarda gözlenmekte ve genetik yatkınlığı vurgulamaktadır. Ewing sarkomu Amerikalı siyah ırkta ve doğu Asya’da nadir görülmektedir. Nöroblastoma ve beyin tümörlerindeki değişken raporlarda ise daha çok ülkelerin kayıt sistemleri olup olmaması ve tedavi imkanlarıyla ilişkili bulgular mevcuttur.

Karaciğer kanserleri ise uzak doğu Asya, Okyanusya ve Afrika’da fazla görülmektedir. Aynı bölge erişkinlerinde de sık görülen bu tümörler, Hepatit B sıklığı ile ilişkilidir. Doğu Asya’da ayrıca erişkin nasofarinks kanseri sıklığı, çocuklarda ki bu hastalık sıklığını orta derecede yükseltmektedir. Çocuklarda çok nadir olan ağız kanserleri Bangladeş’de relatif olarak yüksek rapor edilmektedir. Deri kanserleri de Tunus’da yüksek rapor edilmekte, bunun da Xeroderma Pigmentosum prevelansı ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır.

Endüstrileşmiş ülkelerde, 5 yaş altı çocuklarda ölüm nedenleri, gelişmekte olan ülkelerdeki çocuk ölüm nedenlerinden farklıdır. Kanser gelişmiş ülkelerde, ölüm nedenleri arasında bir yaşından sonra ikinci sıradadır. Gelişmekte olan ülkelerde ise kanser ölüm nedenleri arasında dördüncü veya beşinci sırayı almaktadır. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre, 1990-1992 yılları kayıt sonuçlarında çocuklarımızın ölüm nedenleri arasında kanser 5. ci sırada yer almaktadır. Enfeksiyonlara bağlı ölümler ön sırada olup, kazalara ve malnütrisyonla bağlı ölümler kanserden önce gelmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde kanserli hasta ileri evrelere ulaşmadan sağlık merkezlerine gelememektedir.

Nüfusun hızla çoğalması, fakirlik, hijyen ve eğitim azlığı, sağlık imkanları yetersizliği gibi nedenlerle, gelişmekte olan ülkelerde, pediatrik onkoloji ve çocukluk kanserlerinde tedavi gelişmeleri mümkün olamamaktadır. Dünyada geçtiğimiz dekatta tedavi prensiplerinde ve uygulamalarında teknik açıdan gelişmeler olsa da, bunların gelişmekte olan ülkelere hızlı yansımaları beklenemez. Bu nedenle, pahalı tekniklerin kanser tedavilerini yönlendirici etkisi olamayacağından, kanser mortalitesinde hızlı bir azalma da beklenemez.

Kanser mortalitesindeki azalmada en önemli rolün, tam kapsamlı kanser merkezlerinde tedavi santralizasyonunun büyük katkısı bilinmektedir. Ulusal ve uluslararası çalışmalara katılımların olduğu ülkelerde kanser yaşam oranlarında artış gözlenmiştir. Dünyada kanserli çocukların ancak %5’inin modern tedavi yöntemlerinden, %15-20’sinin de standart tedavilerden faydalanabildiği hesaplanmıştır.

Gelişmekte olan ülkelerin, pediatrik onkoloji sorunlarını; 1-Genel sağlığın iyi ortaya konulması, 2-gelenekler ve batıl inançların gözden geçirilmesi, 3- kaynakların kısıtlı olması ve doğru kullanılmaması ve ayrıca 4-sağlık hizmetlerinin ve personelin kısıtlı olması olarak özetleyebiliriz. Bu sorunlarımızı, gelişmiş ülkelerdeki gibi planlayarak, geleceğimiz olan çocuklarımızı daha iyi tedavi edebiliriz. Gelişmiş ülkelerde hesaplandığı gibi, 2010 yılında her 250 genç erişkinde birinin, çocukluk çağı kanseri yaşayacağı olduğu düşünülürse, ne kadar büyük ve verimli bir nüfusun kapsandığı anlaşılacaktır.

## Kaynaklar

1. World development report, 2000/2001 Attaling poverty. Published for the World Bank. New York: Oxford University Press.
2. Bernstein S, Ryan WA, eds. The state of world population 2003. United Nation Population Fund. Annapolis, Maryland: Prographies, Inc.:2003.
3. The progress of nations, 2000 Published for UNICEF. New York Oxford University Press.
4. Craft AV, Childhood cancer-mainly curable so where next. Acta Paediatr. 2000;89:386-92.
5. Parkin DM, Kramarova E, Masuyer E, Michales J, Neglia J, Qureshi S, Stiller CA International incidence of childhood cancer. Vol.II Lyon, France: IARC Scientific publication (pub. No:144):1998.
6. Magrath IT, Jain V, BathiaK, Epstein-Barr Virus and Burkitt’s Lymphoma. Semin Cancer Biol 1992; 3: 285-95.
7. Barr RD, The challenge of childhood cancer in developing world. E Afr Med J 1994;71:223-5.
8. Yaris N, Akyuz C, Coskun T, Kutluk T, Buyukpamukcu M Nutritional status of children with cancer and its effects on survival. Turkish J Paediatr 2002;44:35-9.
9. Buyukpamukcu M, Sarialioglu F, Akyuz C, Ceviz N Combined chemotherapy in children with non-Hodgkin’s lymphoma excluding Burkitt’s lymphoma. Br J Cancer 1987;56:526-8.