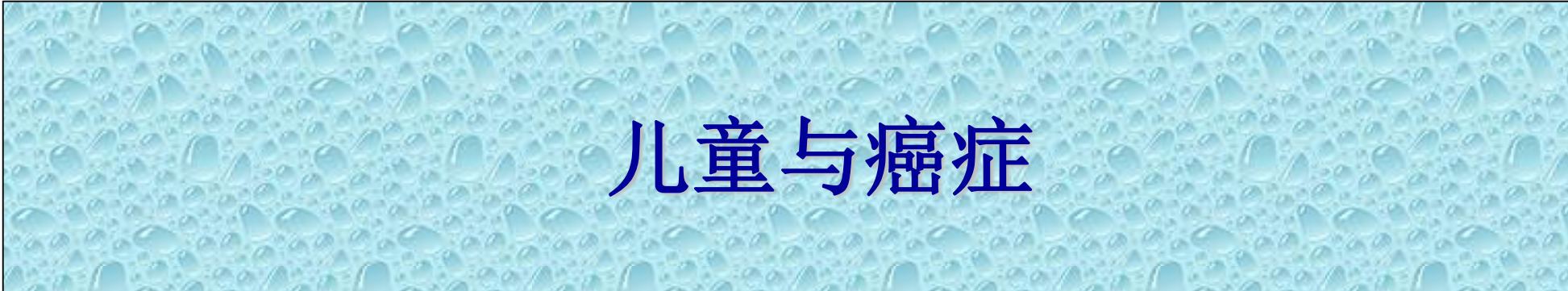


TRAINING FOR THE HEALTH SECTOR

[Date ...Place ...Event...Sponsor...Organizer]



儿童与癌症

Children's Health and the Environment

WHO Training Package for the Health Sector

World Health Organization

www.who.int/ceh

儿童癌症

目标

- ❖ 探讨儿童癌症
- ❖ 说明儿童环境与成人发生癌症的联系
- ❖ 介绍现有的关于因果关系和环境危险因素
- ❖ 讨论癌症集群
- ❖ 介绍教育和预防措施

大纲

1. 儿童癌症发生率和种类
2. 原因、危险因素和假设
3. 导致癌症的主要生物学过程
4. 暴露评估及其挑战
5. 调查潜在的癌症集群
6. 父母提出的问题

威胁人类生命的十大疾病 (15 岁以下儿童) U.S. 2006

	死因	死亡人数	死亡百分比	死亡率*
排名	全部死因	10780	100.0	19.0
1	事故（意外伤害）	3868	35.9	6.8
2	癌症	1284	11.9	2.3
3	畸形	859	8.0	1.5
4	袭击（他杀）	756	7.0	1.3
5	心脏病	414	3.8	0.7
6	自残（自杀）	219	2.0	0.4
7	流感&肺炎	193	1.8	0.3
8	败血症	172	1.6	0.3
9	慢性下呼吸道感染	158	1.5	0.3
10	脑血管疾病	149	1.4	0.3
	所有其它疾病	2708	25.1	

* 死亡率是每十万人群，并且根据2000年美国标准人群年龄进行了调整

Based on US Mortality Data, 2006, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, 2009

儿童癌症发病率 (全球)

❖ 儿童

< 15岁, 160,000 新发案例/年

< 15岁, 90,000 死亡案例/年

Ferlay J, IARC Cancer Base N ° 5, 2004

儿童癌症发病率 (美国. 2006)

❖ 儿童

< 15 岁, 14.9/100,000

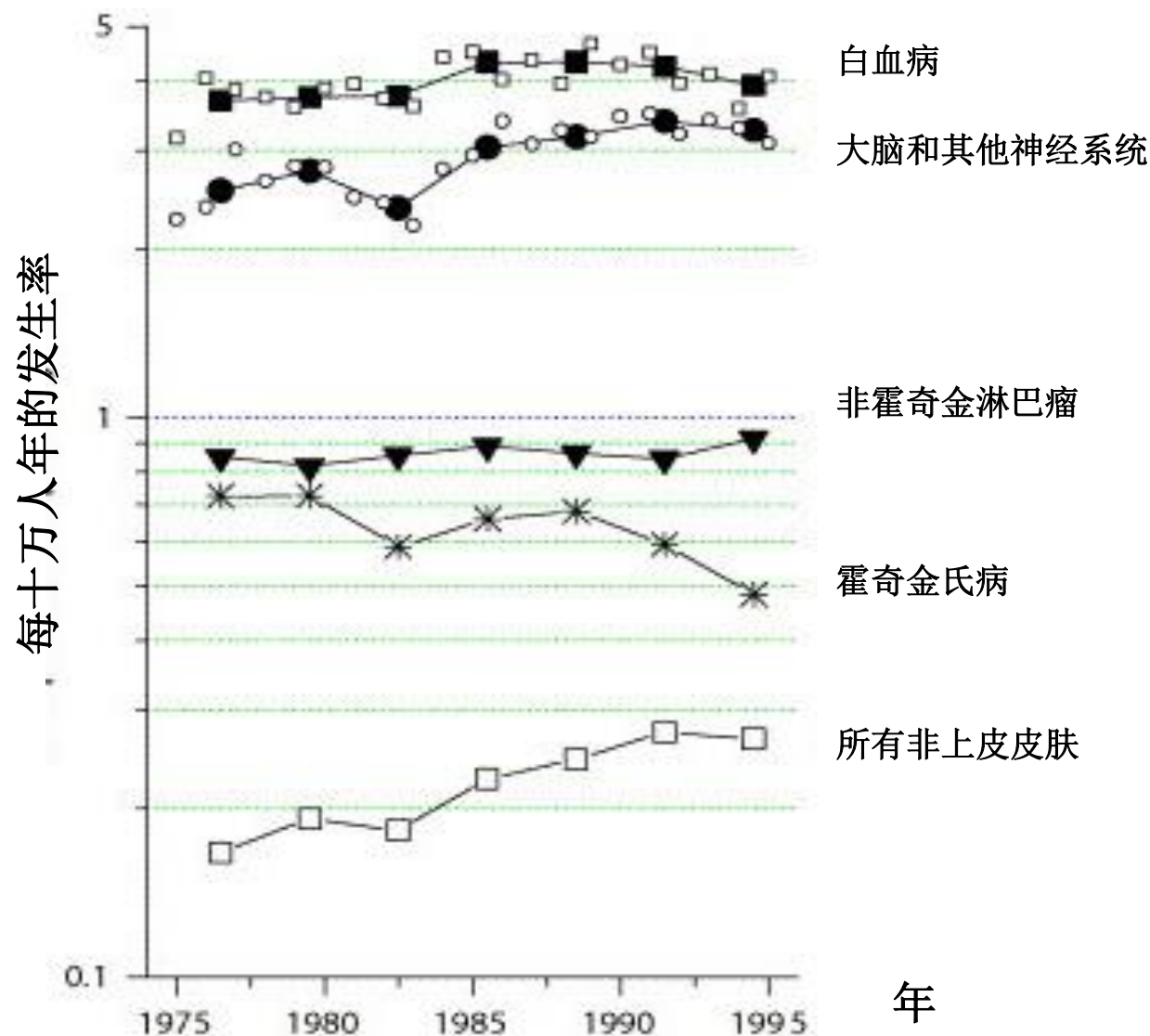
< 20 岁, 16.4/100,000

❖ 成人

470.1/100,000

Ries LAG, SEER U.S. 2000-2004

儿童癌症发病率 (15岁儿童)



Based on Linet MS et al.
J Natl Cancer Inst 1999;91(12):10520

儿童癌症发病率

按人均国民总收入分类选定的国家中
每百万人发病率（15岁以下）

Country	Cancer incidence	Leukemia incidence	Nonleukemia incidence	Gross National income	Country	Cancer incidence	Leukemia incidence	Nonleukemia incidence	Gross National income
Low-income countries (n = 9)					High-income countries (n=9)				
Malawi	100.0	1.1	98.9	160	Finland	148.6	47.3	101.3	37460
Uganda	183.5	10.3	173.2	280	United Kingdom	118.2	38.6	79.6	37600
Zimbabwe	111.2	22.8	86.4	340	Japan	107.6	35.5	72.1	38980
Mali	77.4	4.0	73.4	380	Sweden	149.4	45.6	103.8	41060
Nigeria	71.2	8.6	62.6	560	USA	137.9	43.1	94.8	43740
Vietnam	108.4	33.4	75.0	620	Iceland	109.0	37.2	71.8	46320
Papua New Guinea	100.0	8.1	91.9	660	Denmark	149.3	47.2	102.1	47390
Pakistan	100.0	40.5	59.5	690	Switzerland	139.5	43.8	95.7	54930
India	64.4	19.2	45.2	730	Norway	143.2	44.0	99.2	59590

Incidence data are from the International Agency for Research on Cancer.

Low-income country (LIC): the mean per capita annual income in 2005 is less than US \$825;

high-income country (HIC): the mean per capita annual income is more than \$10,065.

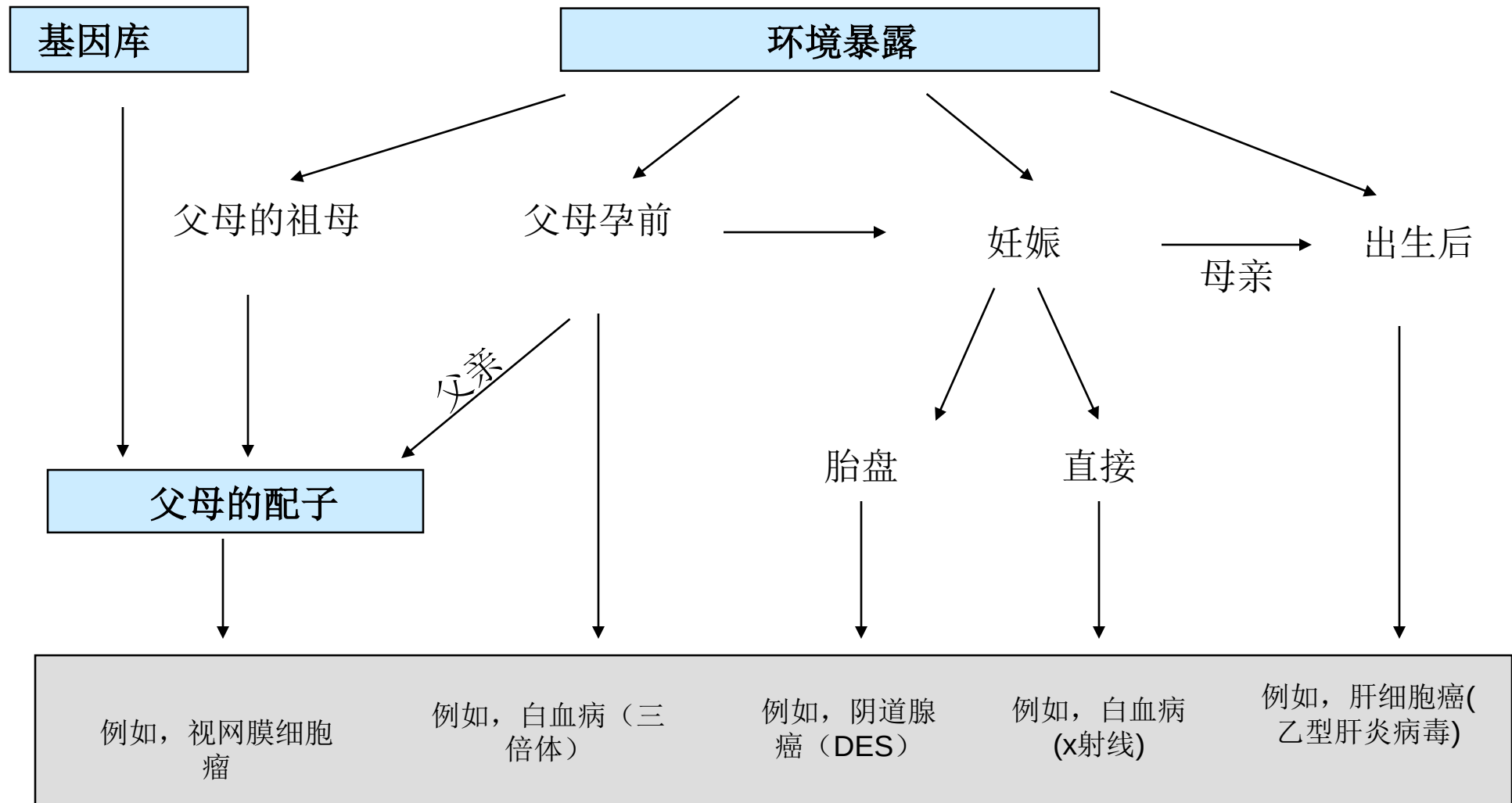
Annual per capita figures in US dollars. Gross national incomes were taken from the world development indicators database of the World Bank for 2005.

Kaposi sarcoma accounted for 68.5 nonleukemia cancers per million per year in Uganda and 10.7 in Zimbabwe.

儿童癌症原因

1. 确定的家族性和遗传因素
 - (5-15%)
2. 已知的环境暴露&外源因素
 - (<5-10%)
3. 未知
 - **75-90%**

多因素! 多代?



儿童不是小大人



1. 不同的特殊的暴露
2. 生理发育活跃
3. 预期生命时间长
4. 政治上无能为力

Raphael, National Gallery of Art, Washington, DC

大纲

1. 儿童癌症发生率和种类
2. 原因、危险因素和假设
3. 导致癌症的主要生物学过程
4. 暴露评估及其挑战
5. 调查潜在的癌症集群
6. 父母提出的问题

危险因素

定义：统计学上与疾病正或负相关的某种因素

暴露水平增加



发病率升高或者下降



因果关系的可能性更大

危险因素

致癌物被认为是危险因素

1. 外部因素:

❖ 物理致癌物:

- 电离辐射(X-ray)
- 非电离辐射(电磁场, UV)

❖ 生物致癌物:

- 感染病毒(埃波斯坦病毒 (EB病毒):伯基特淋巴瘤和何杰金氏病;
乙型肝炎: 肝癌;
HHV8 和 HIV: *Kaposi's sarcoma*)

❖ 化学致癌物:

- 烟草：母亲孕期吸烟
- 杀虫剂、石棉：父母职业
- 黄曲霉毒素、砷：食物和饮用水污染
- 药物和医疗：孕妇治疗

❖ 膳食成分 (己烯雌酚：:阴道或子宫颈细胞腺癌)

2. 内部因素:

❖ 遗传因素

- 对某种家族疾病的易感性
- 由基因决定的特性

危险因素

证据的份量可能是：

- 1) 确凿的**
- 2) 提示性的**
- 3) 有限的**

证据所达到的等级展现了危险因素与疾病的关联程度

危险因素

与儿童癌症种类有关

1) 确凿的

- a) 遗传或先天性疾病
- b) 高峰年龄
- c) 人种
- d) 性别
- e) 环境

2) 提示性的

- a) 家族史
- b) 生殖因素
- c) 环境

3) 有限的

- a) 家族史
- b) 环境

危险因素

1) 确凿的

a) 与儿童癌症有关的遗传危险因素

家族性肿瘤综合征

综合症	基因	儿童癌症
家族性成视网膜细胞瘤	RB1	成视网膜细胞瘤、骨肉瘤
家族型肾母细胞瘤	FWT1/2	肾母细胞瘤
李-佛美尼综合症	TP53/CHK2/SNF5	肾上腺皮质癌/软组织肉瘤,骨肉瘤,中枢神经系统肿瘤
遗传非息肉性结肠癌	MSH2/MLH1/PMS2	胶质瘤
家族性腺瘤性息肉病	APC	成神经管细胞瘤、肝母细胞癌

遗传性免疫缺陷和骨髓衰竭综合征

综合症	基因	儿童癌症
共济失调毛细血管扩张	ATM	淋巴瘤、白血病
威一奥二氏综合征	WAS	非霍奇金氏淋巴瘤
血液高粘滞综合征	BLM	非霍奇金淋巴瘤,肾母细胞瘤,骨肉瘤
免疫球蛋白A缺乏	IGAD1	淋巴瘤
范可尼贫血	FANCA	急性髓系白血病、肝癌

危险因素

1) 确凿的

与儿童癌症相关的各种遗传综合症

综合症	基因	儿童癌症
着色性干皮病	ERCC2	皮肤癌、黑色素瘤
贝克威斯韦德曼氏症	Complex	肾母细胞瘤、肝胚细胞瘤、神经母细胞瘤、胰母细胞瘤
结节状硬化（症）	TSC1/2	室管膜下巨细胞星形细胞瘤

与儿童癌症相关的
多种染色体异常

综合症	儿童癌症
唐氏综合征(Trisomy 21)	白血病、生殖细胞瘤
18三体 Trisomy 18	肾母细胞瘤
特纳综合征(45,X; other rare forms)	神经母细胞瘤、肾母细胞瘤
克兰费尔特综合征(47,XXY; other rare forms)	生殖细胞瘤

Based on Stiller CA. Oncogene, 2004, 23:6429–6444

b) 高峰年龄

❖ 起病年龄:

- 与年龄相关的暴露
- 一些产前暴露（见：e) 环境暴露）
- 青春期的激素作用

❖ 高峰年龄:

- ↑ 婴儿:交感神经系统肿瘤、横纹肌肉瘤、肾母细胞瘤
- ↑ 青少年:恶性骨肿瘤、软组织肉瘤、肾细胞癌

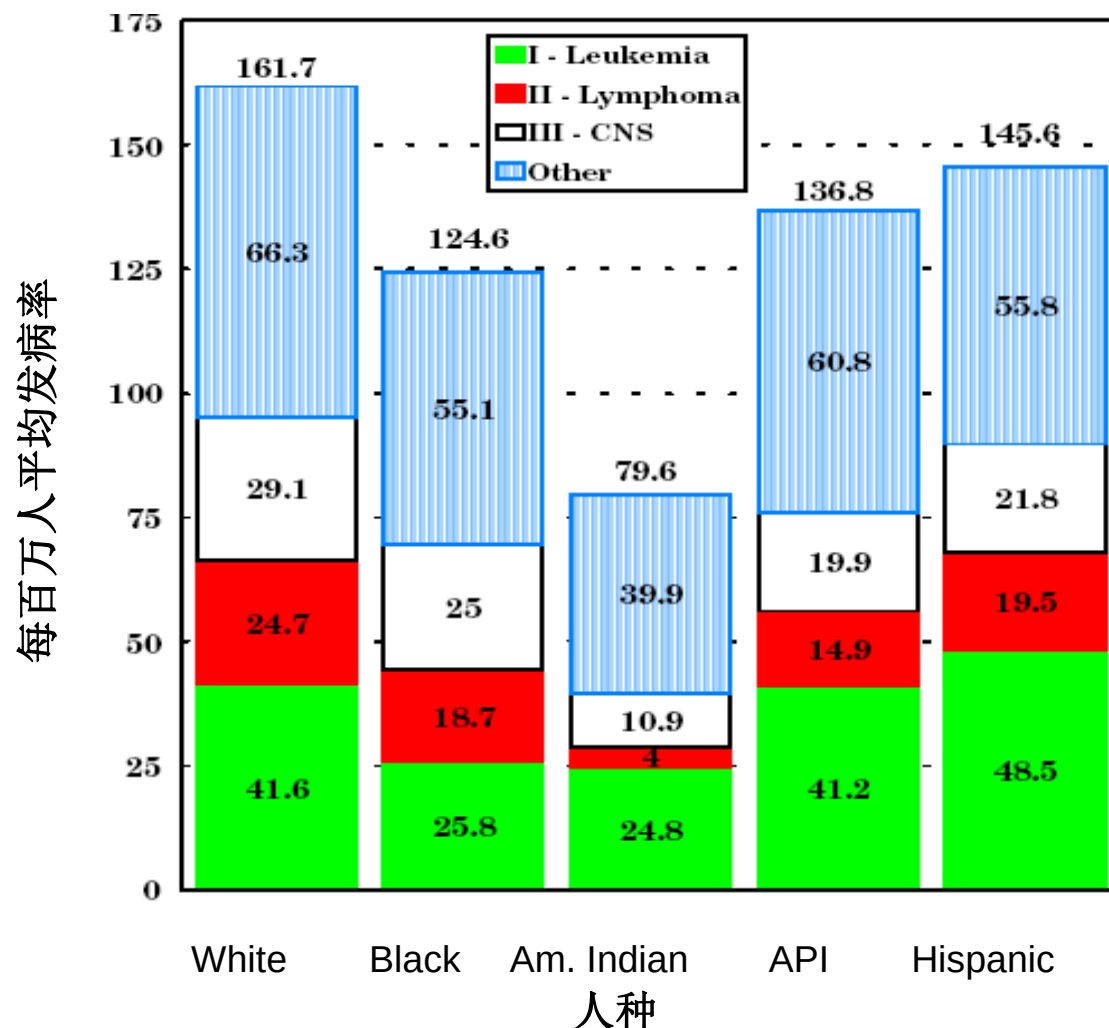
危险因素

1) 确凿的

c) 人种

❖ 人种的差异:

- ↓ 黑人人群的发病率:
交感神经系统癌症、尤文肉瘤
- 亚洲人群的发病率:
↓ 肾肿瘤
- ↑ 阿拉伯人群的发病率:
双眼癌



Based on Ries LAG et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995.

Am. Indian = American Indian/Native American

API = Asian/Pacific Islander

Hispanic = Hispanic of any race and overlaps other categories

危险因素

1) 确凿的

d) 性别

❖ 性别:

- 不同性别暴露不同
- 激素的影响作用
- 性别相关的基因差异



WHO

❖ 男/女比例:

- ↑ 男性:霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤、室管膜细胞瘤、原始神经外胚叶肿瘤
- ↑ 女性:甲状腺癌、恶性黑色素瘤

e) 环境暴露

❖ 电离辐射:

- 子宫诊断性X线→急性淋巴细胞白血病
- 切尔诺贝利的辐射影响→甲状腺癌
- 放疗→恶性骨肿瘤、白血病

❖ 免疫抑制治疗:非霍奇金氏淋巴瘤

❖ 使用己烯雌酚进行治疗:阴道腺癌

❖ 感染:

- HIV/AIDS →卡波西肉瘤
- 疟疾和EB病毒感染→基特淋巴瘤

b) 母亲生殖因素

- ❖ 流产、一胎年龄大于**35岁**：急性淋巴瘤
白血病
- ❖ 饮食（咸肉）：脑瘤
- ❖ 早产：生殖细胞瘤
- ❖ 饮酒、吸烟：交感神经系统肿瘤

危险因素

2) 提示性的

c) 环境暴露

❖ 父母吸烟: 神经母细胞瘤、急性淋巴细胞白血病、急性髓系白血病

❖ 住宅杀虫剂:

- 产前母亲&父亲暴露-脑、骨骼、肾肿瘤、急性粒细胞白血病、霍奇金病
- 产后暴露→脑、骨骼、肾肿瘤、急性粒细胞白血病、霍奇金病



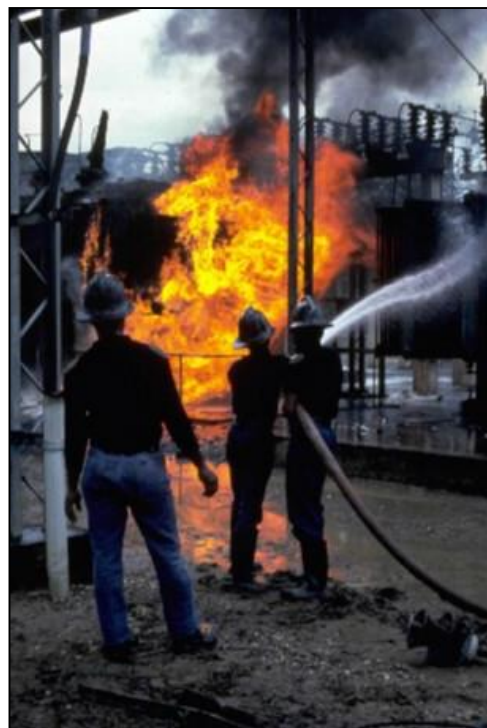
WHO

危险因素

2) 提示性的

❖ 父母职业暴露:

- 农业 → 脑、中枢神经系统, 肾肿瘤
- 油漆、溶剂 → 生殖细胞肿瘤、肝肿瘤、脑和中枢神经系统肿瘤、急性淋巴细胞白血病
- 焊工 → 肾肿瘤, 成视网膜细胞瘤
- 钒 → 急性淋巴细胞白血病、脑和中枢神经系统肿瘤、肝肿瘤
- 纸张或纸浆厂 → 脑肿瘤
- 氟化物高水平暴露 → 骨肉瘤



WHO

危险因素

举例：急性淋巴细胞白血病

1) 确凿的

- ❖ 遗传或先天性疾病： 共济失调毛细血管扩张症、范可尼综合症、布鲁姆综合症、神经纤维瘤病
- ❖ 年龄峰值： 2-4岁
- ❖ 年龄调整发病率： 26.3 每百万人
- ❖ 种族： 白人:黑人 = 2.0
- ❖ 性别： 男:女 = 1.3
- ❖ 环境： 电离辐射(诊断性-宫内, 治疗用-出生后)

危险因素

举例：急性淋巴细胞白血病

2) 提示性的

- ❖ 生殖因素： 流产、母亲年龄35岁以上、第一胎

3) 有限的

- ❖ 环境： 孕前父亲吸烟、父母职业暴露（碳氢化合物、油漆、机动车排气） 60-Hz磁场 > 0.4 μ T、产后使用氯霉素
- ❖ 其它： 降低与母乳喂养有关的危险因素

危险因素

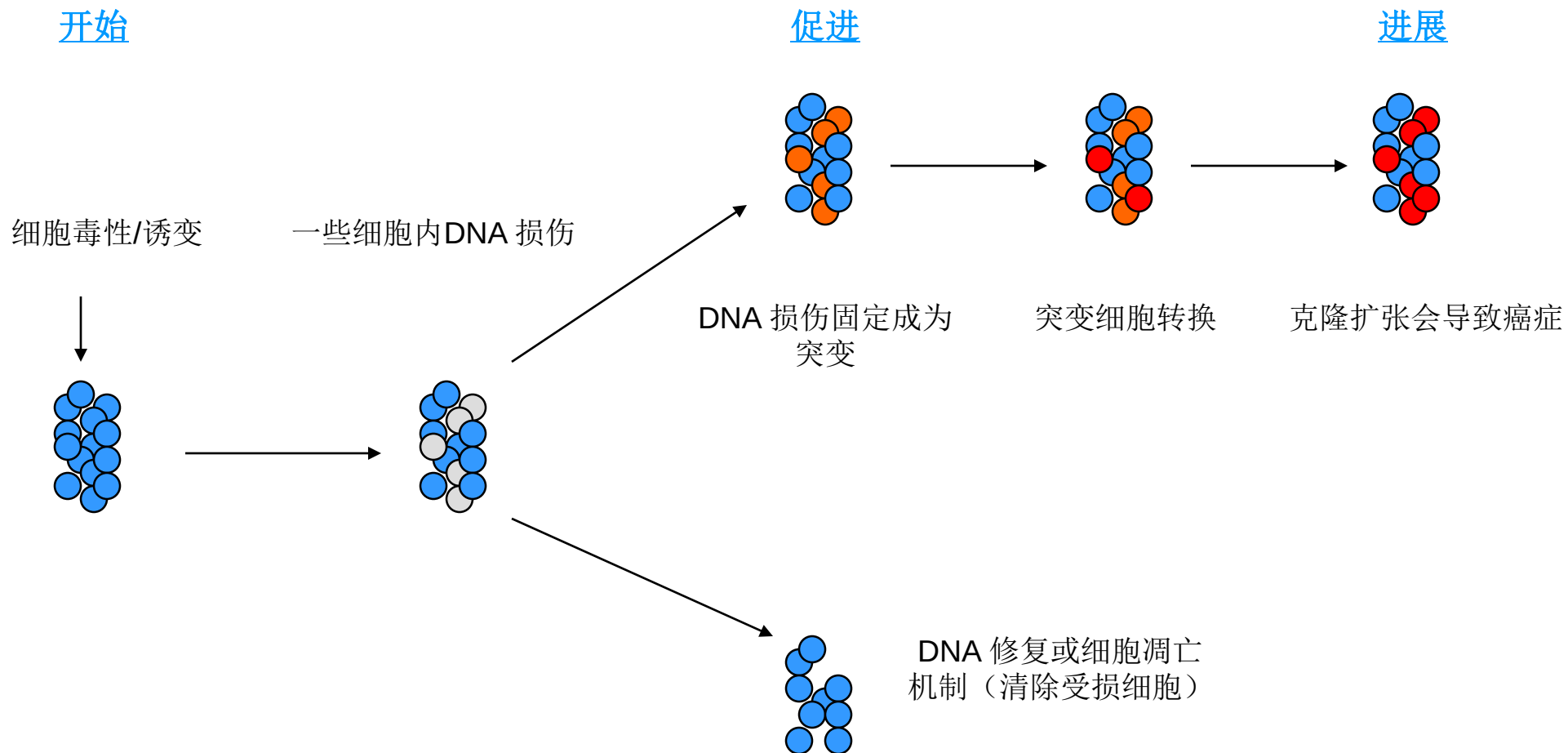
3) 有限的: 感染(假说)

1. 人口增长快的区域
2. 人口流通快的区域
3. 战争、灾难、恐怖活动造成的影响
4. 孕期感染
5. 免疫接种↑或↓风险
6. 婴儿期或儿童早期感染-儿童照料、兄弟姐妹分隔

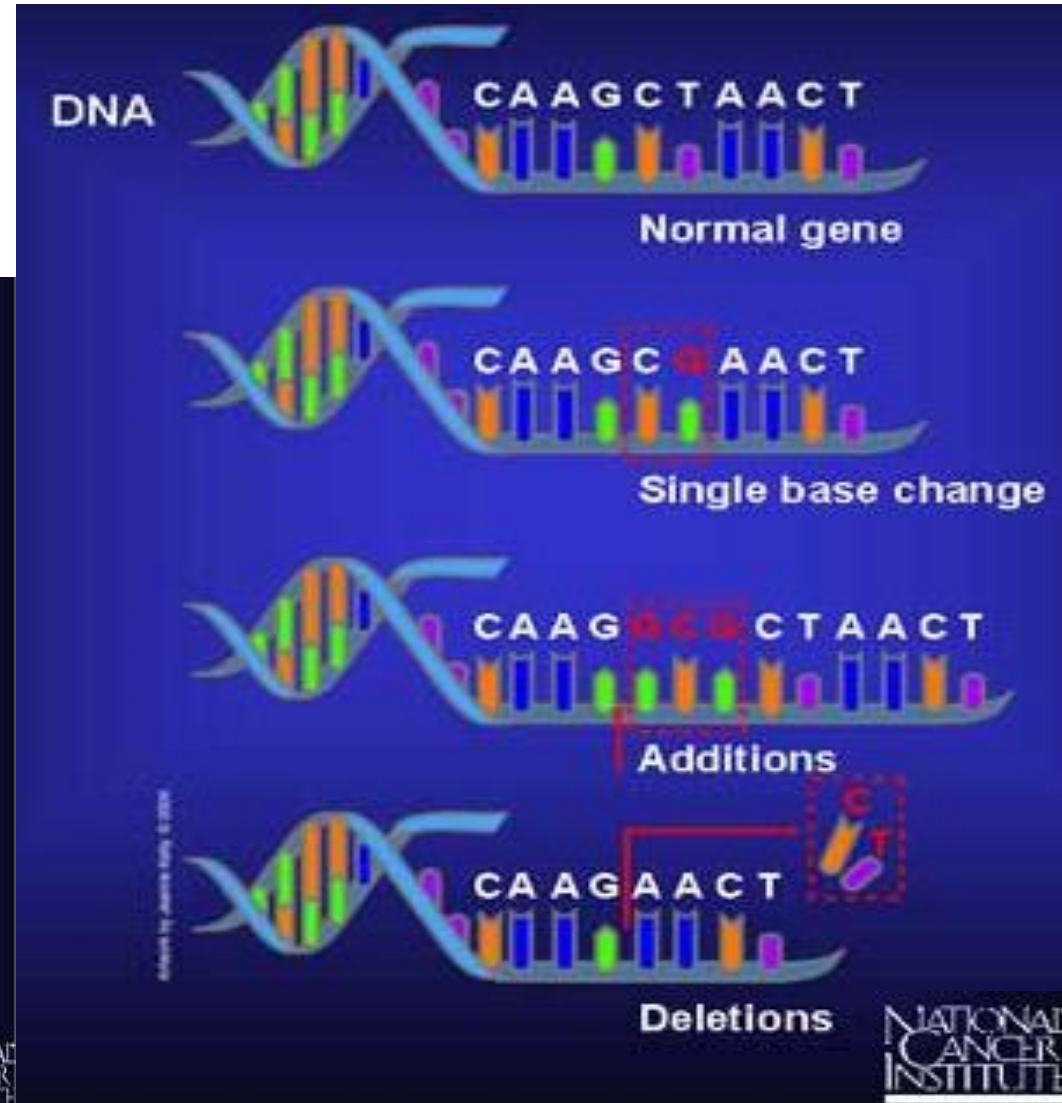
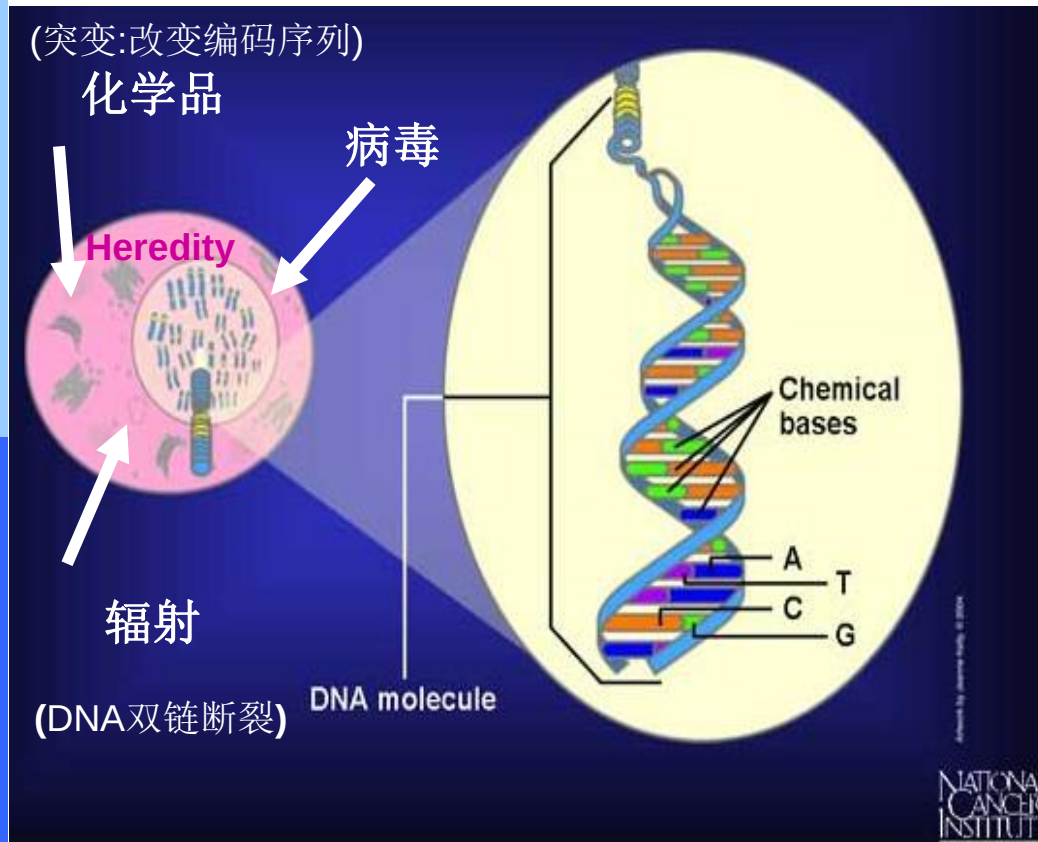
提纲

1. 儿童癌症发生率和种类
2. 原因、危险因素和假设
3. 导致癌症的主要生物学过程
4. 暴露评估及其挑战
5. 调查潜在的癌症集群
6. 父母提出的问题

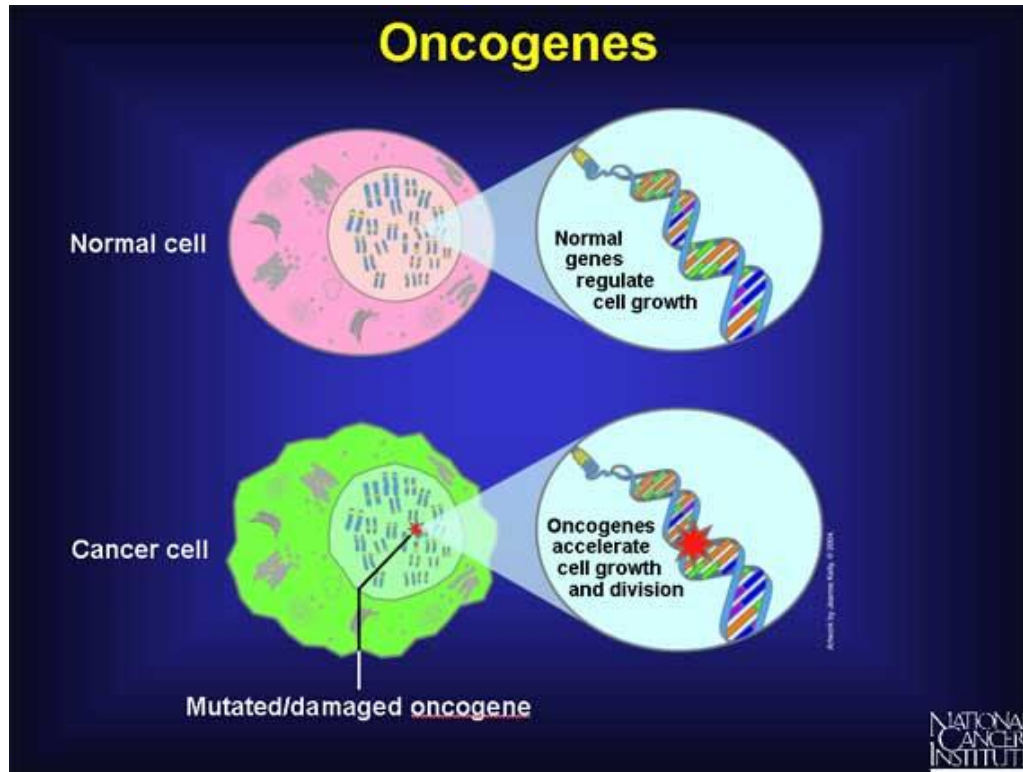
生物过程：致癌作用



生物过程：DNA损伤

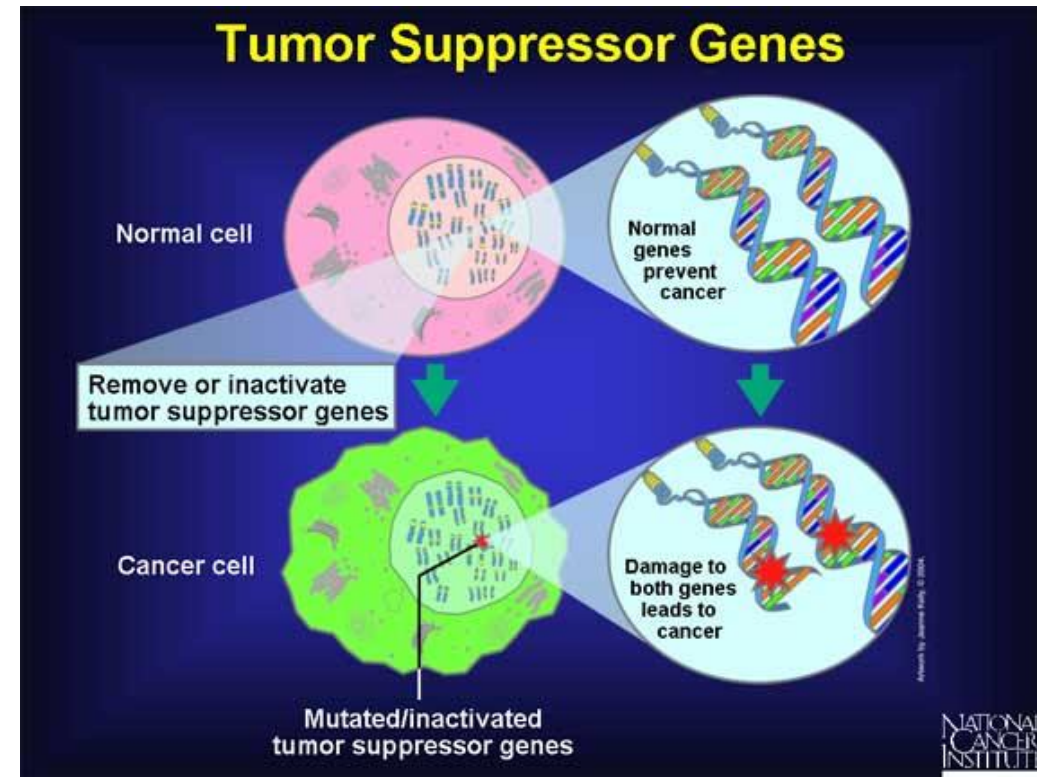


癌症基因



激活的时候：
将正常细胞转化为癌细胞

停止的时候：正常细胞失调



生物标记物和其他标记物

❖ 生物标记物:衡量生理、生化或药理事件的指标

- **诊断（筛查）生物标记物:** 为了诊断和分类

- 比如，尿中的Bence–Jones 蛋白→多发性骨髓瘤指标

- **预后的生物标记物:** 分期

- **分层 (预测)生物标记物:**预测或监测对治疗措施的反应

❖ 针对癌症检测和非侵入性产前诊断的循环肿瘤标记物:

- **核酸:**检测基因突变，染色体重组，微卫星变异，病毒序列、基因启动子甲基化，和在微阵列的改变（遗传特征码）

- **激素、酶、糖蛋白、oncofoetal抗原和受体**

- ❖ 蛋白质组学:使生物体液和生物标志物的分析鉴定成为可能
- ❖ 母亲血浆中来自胎儿的表观遗传标记: 母亲与胎儿DNA的不同点
- ❖ 血清肿瘤标记物的理想条件:
 - 由肿瘤细胞产生,可以进入血液循环
 - 在健康或者良性疾病个体血清内水平较低,但是在癌症患者体内大幅升高 (最好只是针对一种肿瘤)
 - 使用低价的检测手段, 量化简单
 - 正在早期或者亚临床阶段可以检测得到 (或者比正常高)
 - 肿瘤标记物的量化水平体现肿瘤负荷
 - 高诊断灵敏度 (极少假阴性) 和特异度 (极少假阳性)

临床上正在使用的癌症标记物

肿瘤标记物	癌症种类
Alfa-fetoprotein	Germ-cell hepatoma
CalcitonIn	Medullary thyroid carcinoma
CA 125	Ovarian
CA 15-3	Breast
CA 19-9	Pancreatic
Carcinoembryonic antigen	Colon
ER and PgR	Breast
HER2	Breast
Human chorionic gonadotropin-beta	Testicular
Lactate dehydrogenase	Germ cell
Prostate-specific antigen	Prostate
Thyroglobulin	Thyroid

Based on Kulasingam V. Nature Clinical Practice Oncology, 2008,5:588-599

Based on Pollack JR. Am J Pathol, 2007, 171:375–385

通过NDA微阵列分析确定的较好的候选生物标记物

基因	癌症	使用	检测
AMACR	Prostate	D	IHC
AURKA (STK15)	Medulloblastoma	P	IHC
AZGP1	Prostate	P	IHC
BCL6	DLBCL	P	Q-RT-PCR
CK17; CK5/6	Breast	P	IHC
DOG1	GI stromal tumour	D	RISH, IHC
EZH2	Prostate	P	IHC
HOXB13:IL17BR	Breast	P	Q-RT-PCR
HPN	Prostate	P	IHC
MN1	AML	P	Q-RT-PCR
MUC1	Prostate	P	IHC
NBS1	Uveal melanoma	P	IHC
PLA2G2A	Gastric	P	Q-RT-PCR
S100P	Bladder	D	IHC
SPP1 (OPN)	Colon	P	IHC
TLE1	Synovial sarcoma	D	IHC
TMPRSS2-ERG	Prostate	D, P	FISH, Q-RT-PCR
ZAP70	CLL (IgVH mutation)	P	Flow cytometry

D, diagnosis; P, prognosis.
FISH, fluorescence *in situ* hybridization; Q-RT-PCR, quantitative RT-PCR;
RISH, RNA *in situ* hybridization.

人类生物体液：生物标记物的来源

肿瘤标记物	癌症种类
Plasma	Broad spectrum of diseases
Serum	Broad spectrum of diseases
Cerebrospinal fluid	Brain
Nipple aspirate fluid	Breast
Breast cyst fluid	Breast
Ductal lavage	Breast
Cervicovaginal fluid	Cervical and endometrial
Stool	Colorectal
Pleural effusion	Lung
Bronchoalveolar lavage	Lung
Saliva	Oral
Ascites fluid	Ovarian
Pancreatic juice	Pancreatic
Seminal plasma	Prostate and testicular
Urine	Urological

Based on Kulasingam V. Nature Clinical Practice Oncology, 2008,5:588-599

生物标记物为环境暴露和疾病建立联系：

环境暴露：

- 化学品
- 辐射
- 病毒

生物标记物：

- ✓暴露
- ✓早期作用
- ✓机制



疾病结果

癌症（白血病）

大纲

1. 儿童癌症发生率和种类
2. 原因、危险因素和假设
3. 导致癌症的主要生物学过程
4. 暴露评估及其挑战
5. 调查潜在的癌症集群
6. 父母提出的问题

暴露评估

目标:

可行的测定→ 量化效应

a) 环境的

b) 职业的

c) 生物的

暴露评估

方法

❖ 问卷数据

❖ 实验室检测

- 环境的
- 生物的
- 分子遗传学证据

暴露评估

挑战

- ❖ 过往相关暴露
- ❖ 回忆影响变量和健康的变化
- ❖ 暴露水平的变化
- ❖ 与生长、发育和行为的关联

大纲

1. 儿童癌症发生率和种类
2. 原因、危险因素和假设
3. 导致癌症的主要生物学过程
4. 暴露评估及其挑战
5. 调查潜在的癌症集群
6. 父母提出的问题

儿童癌症集群

集群定义：案例显著地聚集

- ❖ 地理位置上接近

- ❖ 类似的时间开始

看上去统计的发病率比预期高

儿童癌症集群

居住地/学校接近

- ❖ 生产场地/垃圾站点
- ❖ 地下储存仓库
- ❖ 环境/工业意外事故

儿童癌症集群

分析集群

❖ 定义了最小的数量
(罕见病→ 少数量案例)

❖ 集群种类:

- 短暂的: 在某一时间段出现并消失
- 持久的: 稳固的、有新发病例出现

❖ 定义:

- 同种/异种癌症
- 指定时间和地理边界 (潜伏期可能会很长)

儿童癌症集群

报告癌症集群

1. 时序逻辑(比如, 原因在结果之前)
2. 特异性的影响(比如, 同种癌症)
3. 计量-反应关系
4. 生物合理性
5. 与其他观测一致
6. 排除伴随变量
7. 当原因移除之后, 作用消失

儿童癌症集群

切尔诺贝利儿童甲状腺集群

1986年4月 26日- 核反应堆4 泄露¹³¹I

白俄罗斯的甲状腺癌发病率(0-15岁人群)

- 所有病例被报道
- 主要是乳头状甲状腺癌(侵袭性的)

年份	病例
1986	2
1987	4
1988	5
1989	6
1990	29
1991	30
1992	50

大纲

1. 儿童癌症发生率和种类
2. 原因、危险因素和假设
3. 导致癌症的主要生物学过程
4. 暴露评估及其挑战
5. 调查潜在的癌症集群
6. 父母提出的问题

预防

1. 避免吸烟/二手烟, 咀嚼烟草
2. 防晒
3. 饮食
 - ↑纤维↓ 脂肪
 - ↓盐 / 烟、腌制食品
 - ↑类胡萝卜素
 - ↓黄曲霉毒素
4. 检测氡和石棉(规避风险)

儿童早期暴露

诱发成人癌症

1. 电离辐射→ 乳腺癌,甲状腺癌
2. 放射治疗霍奇金病→骨肉瘤、白血病、皮肤癌、乳腺癌、软组织肉瘤
3. 紫外线 →黑色素瘤、基底和鳞状细胞癌
4. 烟草
5. 石棉
6. 饮食- 脂肪和黄曲霉毒素→ 结肠癌、胸腺、肝脏

Children and Cancer

未来掌握在我们手中，
那就是我们的孩子



Poster Contest by HRIDAY with support from WHO SEARO

ACKNOWLEDGEMENTS

WHO is grateful to the US EPA Office of Children's Health Protection for the financial support that made this project possible and for some of the data, graphics and text used in preparing these materials.

First draft prepared by Irena Buka, MD, Canada

With the advice of the Working Group Members on Training Package for the Health Sector: Cristina Alonzo, MD (Uruguay); Yona Amitai, MD, MPH (Israel); Stephan Boese-O'Reilly, MD, MPH (Germany); Stephania Borgo, MD (ISDE, Italy); Irena Buka, MD (Canada); Lilian Corra, MD (Argentina); Ligia Fruchtengarten, MD (Brazil); Amalia Laborde, MD (Uruguay); Leda Nemer, TO (WHO/EURO); R. Romizzi, MD (ISDE, Italy); Katherine M. Shea, MD, MPH (USA).

Reviewer: Carolina Espina, PhD (Spain)

WHO CEH Training Project Coordination: Jenny Pronczuk, MD

Medical Consultant: Ruth A. Etzel, MD, PhD

Technical Assistance: Marie-Noël Bruné, MSc

Latest update: December 2009

DISCLAIMER

- ❑ The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.
- ❑ The mention of specific companies or of certain manufacturers' products does not imply that they are endorsed or recommended by the World Health Organization in preference to others of a similar nature that are not mentioned. Errors and omissions excepted, the names of proprietary products are distinguished by initial capital letters.
- ❑ The opinions and conclusions expressed do not necessarily represent the official position of the World Health Organization.
- ❑ This publication is being distributed without warranty of any kind, either express or implied. In no event shall the World Health Organization be liable for damages, including any general, special, incidental, or consequential damages, arising out of the use of this publication
- ❑ The contents of this training module are based upon references available in the published literature as of its last update. Users are encouraged to search standard medical databases for updates in the science for issues of particular interest or sensitivity in their regions and areas of specific concern.
- ❑ If users of this training module should find it necessary to make any modifications (abridgement, addition or deletion) to the presentation, the adaptor shall be responsible for all modifications made. The World Health Organization disclaims all responsibility for adaptations made by others. All modifications shall be clearly distinguished from the original WHO material.

本翻译工作受国际儿科学会（IPA）、中国女医师协会
儿童健康专业委员会以及中华医学会儿科学分会委托

此部分内容由首都儿科研究所附属儿童医院

李涛 翻译

由北京大学第一医院

李珊 校对

2014年8月