

## ГЕНЕТСКО-ЕПИДЕМИОЛОШКИ АСПЕКТИ ТУМОРА МОЗГА КОД ДЕЦЕ И АДОЛЕСЦЕНАТА

Милен ПАВЛОВИЋ<sup>1</sup>, Мирјана ЈАРЕБИНСКИ<sup>2</sup>, Татјана ПЕКМЕЗОВИЋ<sup>2</sup>,  
Милош ЈАНИЋИЈЕВИЋ<sup>3</sup>

1. Диспансер за децу и омладину Здравственог центра "Крушевац", Крушевац; 2. Институт за епидемиологију Медицинског факултета Универзитета, Београд; 3. Институт за неурохирургију Клиничког центра Србије, Београд

**КРАТАК САДРЖАЈ:** Важан део етиолошких истраживања тумора мозга представља изучавање наследних фактора. У ту сврху, користе се следећи типови студија: 1) генетски, који укључују молекуларно-цитогенетске студије, студије близанаца и студије породичне агрегације и херeditарних синдрома; 2) епидемиолошки, који подразумевају дескриптивне и аналитичке, најчешће анамнезне (*case-control*) студије. Циљ овог рада је да се на основу доступне литературе сумирају досадашњи резултати о улози наследних фактора у етиологији тумора мозга, преважно везаних за педијатријски узраст. У том контексту приказани су и резултати епидемиолошко-анамнезне студије тумора мозга код деце и адолесцената, изведене током 1997-1998. године у Београду. Испитивања генетских обележја тумора мозга у оквиру базичних истраживања указују да различити типови тумора мозга имају различите генетске ненормалности. Генерално, промене кариотипа постају израженије с порастом степена малигности тумора мозга, уз изражену цитогенетску хетерогеност у самим туморима. Као веома честа ненормалност наводи се појава изохромозома 17q, насталог губитком секвенција DNK на кратком краку p истог хромозома. Позната је удруженост појединих типова тумора мозга с одређеним неурокутанним синдромима, међу којима су најчешће неурофиброматоза и туберозна склероза. Описано је и јављање медулобластома и субependимомом на монозиготних близанаца. Међутим, само око 4 посто болесника с тумором мозга је с неким од тих синдрома, или члан породице оболелог од тумора мозга. Резултати ретких епидемиолошко-анамнезних студија тумора мозга код деце и адолесцената, нису конзистентни у погледу асоцијације тумора мозга с појавом тумора или других малигних тумора код сродника. У првој студији те врсте, обављеној у нашој земљи, болесници с тумором мозга значајно су чешће, у односу на контролну групу, имали сроднике оболеле од тумора мозга и малигних тумора других локализација. На основу досадашњих истраживања произилази да је наследни фактор у етиологији тумора мозга везан за мањи проценат ових тумора, док се спонтане генетске мутације у већини случајева могу сматрати значајним чиниоцем за њихову појаву.

*Кључне речи:* тумори мозга, деца и адолесценти, генетски фактори. (СРП APX ЦЕЛОК ЛЕК).

### УВОД

Тумори мозга представљају најчешће солидне туморе у популацији деце и адолесцената. С просечном инциденцијом 2,5-3,3/100 000 генерално спадају у ретку врсту тумора [1]. Та чињеница, као и изузетна патогенетска, биолошка и клиничка хетерогеност ових тумора (према тренутно највише прихваћеној класификацији Светске здравствене организације постоји 11 група тумора мозга [2]), лимитирају у методолошком погледу могућности етиолошких истраживања, а тиме и опсег досадашњих сазнања о узроцима тумора мозга.

Важан део етиолошких истраживања тумора мозга представља изучавање наследних фактора. За њихово изучавање користе се следећи типови студија: 1) генетски, који укључују молекуларно-цитогенетске студије, студије близанца и студије породичне агрегације и херeditарних синдрома; и 2) епидемиолошки, који подразумевају дескриптивне и аналитичке, најчешће анамнезне (*case-control*) студије. Истраживач треба да установи да ли постоји породична агрегација болести и, ако постоји, може ли се објаснити факторима средине и/или генетике. Такође, може ли се идентификовати тип наслеђивања, да ли је могуће локализовати дефект гена и да ли спољашњи фактори модификују експресију гена. У светлу

данашњих сазнања о канцеру као биолошком феномену, тумори мозга се схватају као генетски поремећај, а процес канцерогенезе као комплексна међузависност фактора генетике и средине. У случају тумора мозга, који због своје локализације и постојања крвно-мождане баријере нису непосредно изложени дејству егзогенних чинилаца, фактори генетике би можда могли бити од већег значаја [4].

Циљ овог рада је да се на основу доступних студија сумирају досадашњи резултати о улози наследних фактора у етиологији тумора мозга. У том контексту приказани су и резултати епидемиолошко-анамнезне студије тумора мозга код деце и адолесцената, изведене током 1997. и 1998. године у Београду.

### ГЕНЕТСКЕ СТУДИЈЕ

#### *а) Молекуларно-цитогенетске студије*

Последњих десетак година приметан је тренд да се, паралелно с развојем генетске епидемиологије [3], у оквиру базичних онколошких истраживања генетски фактори сагледавају кроз молекуларне и цитогенетске студије. Значај таквих студија огледа се у могућности локализовања кључних гена који највише доприносе патогенези болести, идентификацији особа под већим ризиком да развију болест, као и дефини-

сању прогностички различитих суптипова болести. Перспективе таквих сазнања могле би да буду и у проналажењу нових, ефикаснијих терапијских приступа.

Досадашња сазнања указују на две класе гена круцијалних за развој свих типова канцера, укључујући тумор мозга, чијом мутацијом почиње процес карциногенезе: *a)* супресорске гене тумора (супресорски гени тумора), који означавају гене у функцији инхибиције пролиферације ћелија и развоја тумора; и *b)* онкогене, који путем протеина које кодирају стимулишу пролиферацију ћелија и посредују у биолошким активностима важним за инвазивност, неангиогенезу, имунолошко прекривање и друга својства малигности [5].

У различитим групама тумора мозга код деце, код којих су испитиване цитогенетске промене, добијани су различити резултати у погледу идентификованих нумеричких и структурних аберација појединих хромозома у појединим врстама тумора мозга. Генерално узев, промене кариотипа постају више изражене с порастом степена малигности тумора мозга, тако да су најизраженије у најмање диферентованим типовима [6, 7]. Примећено је, међутим, да оне не корелишу увек са садашњим морфолошким мерилима за дијагностику тумора мозга. Хетерогеност цитогенетских промена у тумору указује и на велики степен геномске нестабилности у појединачним туморима мозга [8]. Као веома честа цитогенетска ненормалност у око 50 посто медулобластома, али такође и у астроцитомима и епендимомима, наводи се појава изохромозома 17q, насталог губитком маркера *DNK* на кратком краку *p* истог хромозома [9, 10]. Ови чести губици сугеришу да ген или гени, лоцирани на краку *p* 17. хромозома, делују као супресорски гени тумора, чијим губитком долази до туморогенезе. Највише испитивани супресорски ген тумора је *p53* на 17. хромозому, чија је мутација до сада најчешћи идентификован генетски догађај у хуманим туморима одраслих особа [11]. Међутим, за разлику од адултних типова, у педијатријским туморима мозга није често откривана мутација гена *p53*, као ни у неким другим педијатријским туморима [9, 10]. Новоразвијене пробе *DNK* су идентификовале један регион на 17p, различит од оног *p53*, где се делеције конзистентно откривају у педијатријским туморима мозга. Уз то, откривено је и неколико других гена лоцираних близу делетисаног региона на 17p, који могу бити потенцијални кандидати за супресорски ген тумора. Губици секвенција *DNK* нађени су и на хромозомима 10, и 22. у неколико различитих типова тумора мозга, а вишак *DNK* на хромозомима 1,4 и 6 [12].

Последњих година се све чешће појављују студије у којима се, паралелно с клиничким описом оболелих сродника, објављују и резултати пратећих молекуларних студија тумора мозга истих болесника.

#### *b) Испићивања близанаца*

Студије на близанцима одувек су представљале значајну потпору у испитивању генетске заснованости одређене болести. Први рад који је приказао појаву

тумора мозга код близанаца био је рад Југинса (*Joughins*) [13], објављен још 1928. године. Од тада, до данас, спорадично су објављивани слични радови о јављању субependимома [14] и медулобластома код монозиготних близанаца у раном добу развоја [15, 16]. У студији Шојрлена (*Scheurlena*) и сарадника [16] урађена је паралелно и молекуларна анализа тумора оба близанца, али заједнички генетски дефект насупрот очекивањима није нађен. Мада ниједан препознатљив образац наслеђивања није доказан код медулобластома, ретки примери временски конкордантних и неконкордантних тумора код монозиготних близанаца јесу верификовани [17]. Подударност случајева у више од једне генерације код ове врсте тумора мозга није забележена.

#### *c) Хередићарни синдроми и студије породичне атрације*

Иако се само мала група канцера наслеђује класичним Менделовим принципима наслеђивања, преко 200 моногенских болести је повезано са склоношћу неоплазмама [18]. Међу њих спадају неурокутане болести и Ли-Фрауменијев синдром, за које је везан повећан ризик од развоја тумора мозга и других неоплазми [19]. Међутим, само код неколико процената болесника (око 4 посто) с тумором мозга дијагностикован је и неки од познатих неурокутаних синдрома (најчешће неурофиброматоза или туберозна склероза, или је неки од чланова породице с тумором мозга [20]. Већина показатеља до данас иде у прилог спонтаних мутација као преобладајућег узрока тумора мозга [21].

Неурокутани синдроми (факоматозе) су болести које у основи настају услед ненормалности у развоју неуралног гребена и које се преносе аутоматно-доминантним путем, с различитим степеном пенетрације доминантног гена. Листа ових синдрома и најчешћих асоцираних тумора мозга, као и одговарајућих локуса гена, приказана је у табели 1.

Крајем педесетих година прошлога века, појавио се извештај Манслова (*Munslow*) и Хила (*Hill*) о појави глиома код више чланова једне породице. Сличне резултате о појави глиобластома код два болесника исте генерације објавили су седамдесетих година прошлога века Шонеберг (*Schoenberg*) и сарадници. Осамдесетих година, Валд (*Wald*) и сарадници објављују извештај о појави примарних тумора мозга у три генерације једне породице, а Салцман (*Salzman*) и сарадници о појави глиобластома у три сукцесивне

ТАБЕЛА 1. Неурокутане болести и најчешћи асоцирани тумора мозга

Синдром	Асоцирани тумора мозга	Локус мутираног гена
Неурофиброматоза 1	Астроцитом	17q
Неурофиброматоза 2	Акустични неуром, менингеом, епендимом	22q
Туберозна склероза	Астроцитом	9q, 16p
вон Хипел-Ландау-ова болест	Хемангиобластом, церебрални астроцитом	3p
Туркот-ов синдром	Медулобластом	?
Nevoid basal cell carcinoma syndrome	Медулобластом	9q

генерације породице с тзв. “фамилијарним синдромом карцинома”, али строго по линији оца. Појаву тумора мозга различитих хистолошких типова у породици с истим синдромом, уз удружене системске малформације, такође описују Вијерж (*Vierrege*) и сарадници [22].

Описана груписања тумора мозга у породицама и код блиских сродника, који сугеришу аутозомно-доминантно наслеђивање, могу бити слабо документовани примери ЛИ-Фрауменијевог синдрома. У овом синдрому се различити солидни тумори, укључујући туморе мозга, јављају у породицама с високом инциденцијом и други тумори (кости, дојка, плућа) у млађем одраслом узрасту. С овим синдромом асоцирана је герминациона мутација супресорског гена *p53* тумора на 17. хромозому [23].

Средином деведесетих година прошлога века, Лабл (*Luble*) и сарадници [24] описују појаву 4 тумора мозга у две генерације, и то у млађем узрасту, као синдром удружен с новом врстом герминационе мутације гена *p53* (делеција кодона 236) у једној швајцарској породици. Необично породично груписање два церебеларна примитивна неуроектодермна тумора код брата и сестре, узраста 5 година и 6 месеци, и карцинома оваријума код њихове мајке, уз позитивну породичну анамнезу о тумору мозга и другим карциномима код неколико рођака по мајчиној линији, довело је, анализом *DNK*, до открића другачијег типа мутације гена хромозома *p53* (мутација *missens* кодона 213). Ова герминациона мутација је пренета од мајке на оба оболела детета. Интересантно је било и запажање да су само неке геномске промене биле заједничке споменутим церебеларним примитивним неуроектодермним туморима, указујући тако на генетску нестабилност као последицу споменуте мутације [25].

Недавно је идентификована породица у којој се у више генерација развијао тумор задње јаме лобање, укључујући малигни рабдоидни тумор (део групе церебеларних примитивних неуроектодермних тумора) и папилом плексуса хориоидеуса [26]. У овој породици, и код оболелих и код здравих чланова, постојала је герминациона мутација гена *hSNFS* на краку *q11 22*. хромозома, која је недавно идентификована као кандидат за супресорски ген тумора у спорадичним рабдоидним туморима централног нервног система. Предложен је, тако, нови синдром који се аутозомно-доминантно преноси с некомплетном пенетрацијом и који предиспонује појаву тумора задње јаме лобање.

Ретроспективном анализом 2060 деце с тумором мозга у Шведској, регистрованих у периоду 1958-1996. године, нађено је да је код 1,3 посто деце један од родитеља с тумором мозга [27]. У недавној студији Гросмана (*Grossman*) и сарадника [28], у којој су анализоване 72 узастопно регистроване породице, евидентирани у Националном регистру за туморе мозга од 1991. до 1996. године, нађено је да су у 33 породице оболели родитељ и дете, при чему су се тумори мозга у 45 посто случајева јављали најпре код деце, а затим код родитеља. Аутори ове студије указују

да се примарни тумори мозга могу јављати и у породицама без познатих наследних болести. Временско груписање оболелих особа у испитиваним породицама, реда појава болести у више генерација, појава тумора мозга и код супружника оболелих, према резултатима ове студије, упућују на важност сродинских фактора у етиологији тумора мозга.

#### ЕПИДЕМИОЛОШКЕ СТУДИЈЕ

Епидемиолошки докази о улози наследних фактора у етиологији тумора мозга могу се сагледавати кроз неколико истраживачких аспеката.

##### *a) Склоности раса ка појави тумора мозга*

Разлике у учесталости оболевања међу расама могу бити један од показатеља утицаја гена на појаву тумора мозга. Доступни дескрипционо-епидемиолошки подаци о стопама инциденције тумора мозга на различитим континентима односе се у целини на све групе узраста. Стопе инциденције тумора мозга су генерално више међу припадницима беле расе него код припадника црне расе, мада ове разлике варирају од једног до другог хистолошког типа тумора мозга. На пример, стопе инциденције глиома су више међу припадницима беле расе (1,4 према 1), а стопе менингеома више код припадника црне расе (1,3 према 1). Ове стопе су релативно сличне у Канади, САД, Великој Британији и Аустралији. Мање стопе се бележе у појединим источно-европским земљама и бившим совјетским републикама (Русија, Белорусија, Киргистан). Најниже стопе се региструју међу популацијом Азије, у Јапану, Индији и међу Кинезима у Сингапуру. Ниске стопе постоје и у популацији Порторика, Костарике и Бразила [22, 29]. У свакој од споменутих група, стопе су обично више у популацији миграната него у нативној популацији њихових матичних земаља. Ове разлике између емиграната и популација матичних земаља, сугеришу претпоставку да неке промене у стилу живота емиграната повећавају ризик за тумор мозга, мада разлике у дијагностичким могућностима земаља у које и из којих долазе могу такође бити од значаја.

##### *b) Анамнезне (case-control) студије*

Упркос извесним ограничењима која се превасходно односе на могуће грешке у мерењу фактора ризика (*recall bias*) и грешке у селекцији испитаника (*sampling bias*), ова врста студије је метод избора за проучавање ризика фактора наслеђа и средине и формулисање хипотеза за ретке болести какве су тумори мозга, а да при том не изискују сувише материјалних средстава и времена за реализацију [30]. Према подацима из литературе, у популацији деце и адолесцената нема много оваквих студија у односу на сличне студије адултне популације.

Крајем шездесетих година прошлога века, објављени су резултати прве епидемиолошко-анамнезне студије изведене у САД, који су указали на повећан ризик од развоја тумора мозга код деце с позитивном породичном анамнезом о појави карцинома [4]. Средином осамдесетих година прошлога века, Фар-

вел (*Farwell*) и сарадници [14] налазе нешто вишу инциденцију тумора мозга него код здраве популације и рођака деце с тумором мозга, а Сасман (*Sussman*) и сарадници [31] у свом раду указују да повећана учесталост других тумора у породици, укључујући туморе мозга, предиспонује појаву тумора мозга код деце у ранијем узрасту у односу на случајеве с каснијим почетком болести. Међутим, у новијим радовима из деведесетих година прошлога века [32, 33], није потврђена удруженост тумора мозга код деце с појавом истих или других тумора међу сродницима. Китјен и сарадници [34], у својој студији 163 деце млађе од 15 година, искључиво везаној за астроцитоме, налазе да позитивна анамнеза о карциному у породици, значајно повећава ризик за појаву астроцитоме-релативни ризик ( $RR = 1,7$ ;  $p = 0,02$ ). Међутим, у својој каснијој студији [35], ограниченој на популацију деце млађе од 6 година са 155 астроцитомом и 166 церебеларних примитивних неуроектодермних тумора, долазе до нешто другачијих резултата: у групи с церебеларним примитивним неуроектодермним тумором било је више рођака с туморима у детињству и у односу на општу популацију и у односу на контролну групу. У групи астроцитомом нађена је несигнификантно већа учесталост тумора мозга и других карцинома у породици само у односу на контролну групу.

Прва анамнезна студија тумора мозга деце и адолесцената у нашој средини, која је између осталих фактора ризика процењивала и потенцијални значај наследних фактора, изведена је у периоду 1997/98. године, на Институту за неурохирургију Клиничког центра Србије у Београду [36]. У студијској групи која је бројала 60 болесника, узраста 0-18 година, с различитим типовима тумора мозга (најчешћи су били астроцитоме, 56,7 посто), примећено је значајно чешћа појава малигнух тумора код сродника болесника него у контролној групи ( $RR = 3,5$ , 95 посто; интервал поверења = 1,40-8,53;  $p = 0,004$ ). Уочљив је био, такође, значајно чешћи налаз тумора мозга код сродника студијске групе него у контролној групи ( $RR = 5,35$ ; 95 посто;  $IP = 0,58-124,80$ ,  $p = 0,103$ ). У студијској групи, четири болесника с астроцитомом су имали сроднике с тумором мозга, док у контролној групи није забележен ниједан случај. У три случаја сродници су били трећег степена (тетка и стриц, по очевој линији, и баба, по мајчиној линији), а у једном, првог степена - мајка.

#### ЗАКЉУЧАК

Студије које су довеле до препознавања промена каротиопи и гена у неким врстама тумора мозга на путу су да ближе дефинишу молекуларну патогенезу тумора мозга. На тај начин, отварају се могућности за генску терапију (терапију генима или терапију гена???) која је у овом тренутку у својој почетној клиничкој фази.

Епидемиолошки доказ за улогу наслеђа у етиологији тумора мозга је сугестиван, али недовољно убедљив када је у питању повезаност тумора мозга с истим или другим малигнух туморима међу сродницима. Удруженост тумора мозга с хередитарним син-

дромима, као што су неурокутане болести, постоји у малом проценту болесника и то само за неке врсте тумора мозга. Породична груписања тумора мозга код блиских сродника могу бити слабо документовани примери Ли-Фрауменовог синдрома или других синдрома, што тек треба дефинисати. На основу досадашњих истраживања произилази да, у већини случајева, спонтане мутације гена знатно доприносе појави тумора мозга.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Packer RJ. Brain tumors in children. *Curr Opin Pediatr* 1995;7:64-72.
2. Heffner RR Jr. Principles of neuropathology. In: Cohen ME, Duffner PK (Eds). *Brain Tumors in Children*. Raven Press, New York 1994;52-93.
3. Pekmezović T, Jarebinski M, Milašin J. Značaj genetsko-epidemioloških studija u istraživanjima etiologije bolesti. *Vojnosan Pregl* 1997;55(2):209-12.
4. Jarebinski M, Pavlović M, Pekmezović T. Epidemiološka istraživanja malignih tumora u dece i adolescenta. *Vojnosan Pregl* 1999;56(1):75.
5. Hill JR, Kuriyama H, Israel MA. Molecular genetics of brain tumors. *Arch Neurol* 1999;56(4):439-41.
6. Bhattacharjee MB. Cytogenetic analysis of 120 primary pediatric brain tumors and literature review. *Cancer Genet Cytogenet* 1997;97(1):39-53.
7. Sainati L, Bolcato S, Montaldi A et al. Cytogenetics of pediatric central nervous system tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 1996;91(1):13-27.
8. Misra A, Chattopadhyay P, Dinda AK et al. Extensive intratumor heterogeneity in primary human glial tumor as a result of locus non-specific genomic alterations. *J Neurooncol* 2000;46(1):1-6.
9. Phelan CM, Liu L, Rutledge MH et al. Chromosome 17 abnormalities and lack of TP 53 mutations in pediatric central nervous system tumors. *Hum Genet* 1995;96(6):684-90.
10. Biegel JA. Genetics of pediatric brain tumors. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19(6):492-501.
11. Steck PA, Saya H. Pathways of oncogenesis in primary brain tumors. *Curr Opin Oncol* 1991;3:476-84.
12. Shlomit R. Gains and losses of DNA sequences in childhood brain tumors analyzed by comparative genomic hybridization. *Cancer Genet Cytogenet* 2000;121(1):67-72.
13. Mueller BA, Gurney JG. Epidemiology of pediatric brain tumors. *Neurosurg Clin N Am* 1992;3(4):717.
14. Ryken TC, Robinson RA, Van Gilder JC. Familial occurrence of subependymoma. Report of two cases. *J Neurosurg* 1994;80(6):1108-11.
15. Chidanbaram B, Santhosh V, Shandir S. Identical twins with medulloblastoma occurring in infancy. *Child's Nerv Syst* 1998;14(9):428-5.
16. Scheurlen W, Sorensen N, Roggendorf W et al. Molecular analysis of medulloblastoma occurring simultaneously in monozygotic twins. *Eur J Pediatr* 1996;155(10):880-4.
17. Pizzo, Poplack. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, Lippincot-Raven, New York 1997.
18. De Vita. *Cancer. Principles and Practice of Oncology*. Lippincot-Raven, New York 1997.
19. Vranješević D, Karaklić D. *Neurokutana obolenja*. Medicinski fakultet, Beograd, 1998.
20. Preston-Martin S. Epidemiology of primary CNS neoplasms. *Neurol Clin* 1996;14(2):273-90.
21. Bleyer WA. Epidemiologic impact of children with brain tumors. *Child's Nerv Syst* 1999;15(11-12):758-63.
22. Janićević M. *Tumori mozga*. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva. Beograd, 1993.
23. McLendon RE, Tien RD. Genetic syndromes associated with tumors and/or hamartomas. In: Bigner DD, McLendon RE, Bruner JM (Eds). *Russell and Rubinstein's Pathology of Tumors of the Nervous System*. Arnold, London 1998,371-417.
24. Lubbe J, Von Ammon K, Watanabe K. Familial brain tumor syndrome associated with a p53 germline deletion of codon 236. *Brain Pathol* 1995;5(1):15-23.
25. Reifenberger J. Primitive neuroectodermal tumors of the cerebral hemispheres in two siblings with TP53 germline mutation. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57(2):179-87.
26. Taylor MD. Familial posterior fossa brain tumors of infancy secondary to germline mutations of the hSNFS gene. *Am J Hum Genet* 2000;66(4):1403-6.
27. Hemminki K. Cancers in the first-degree relatives of children with brain tumors. *Br J Cancer* 2000;83(3):407-11.
28. Grossman SA. Central nervous system cancers in the first-degree relatives and spouses. *Cancer Invest* 1999;17(5):299-308.

29. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL et al. Cancer Incidence in Five Continents. IARC Scientific Publications 6(120), IARC, Lyon 1992.
30. Kelsy JL, Douglas Thompson W, Evans AS. Methods in observational epidemiology. Oxford University Press, New York 1996.
31. Sussman A, Leviton A, Allred EN et al. Childhood brain tumor: presentation at younger age is associated with a family tumor history. Cancer Causes Control 1990;1(1):75-9.
32. Me Credie M, Maisonneuve P, Boyle P. Antenatal risk factors for malignant brain tumors in New South Wales children. Int J Cancer 1994;56(1):6-10.
33. Gold EB, Leviton A, Lopez R et al. The role of family history in risk of childhood brain tumors. Cancer 1994;73(4):1302-11.
34. Kuitjen RR, Bunin GR, Nass CC et al. Gestational and family risk factors for childhood astrocytoma: results of a case-control study. Cancer Res 1990;50(9):2608-12.
35. Kuitjen RR, Strom SS, Rorke LB et al. Family history of cancer and seizures in young children with brain tumors: a report from the Children Cancer Group (United States and Canada). Cancer Causes Control 1993;4(5):455-64.
36. Pavlović M. Epidemiološko-klinička studija tumora mozga u dece i adolescenata. Magistrarska teza. Medicinski fakultet, Beograd 2000.

MIRJANA JAREBINSKI  
 Institut za epidemiologiju  
 11 000 Beograd, Višegradska 26A  
 Tel.: 011/361-5779

## СА СТРАНИЦА АРХИВА

(Наставак са 120. странице)

Први српски конгрес лекара и природњака тако је држан, после неколико година одлагања и то на упорно настојање београдских лекара. Била је то најзначајнија манифестација струке и науке, која задуго није превазиђена, ако је то могуће и претпоставити.

“Први конгрес српских лекара и природњака унела је Краљевска српска влада у програм државне свечаности, за прославу стогодишњице устанка српског народа под Великим Вождом Карађорђем”, забележено је у аналима нашег Друштва. Организациони одбор конгреса је својим прогласом, од 20. новембра 1903. године “извести све српске и словенске лекаре, да ће се, у септембру 1904. године, одржати Први конгрес Српских лекара и природњака” и одредио је 31. децембар 1903. године, као последњи дан за пријем тема предавања на конгресу.

Најава одржавања конгреса, како је то предочио доктор Јован Данић, председник Српског лекарског друштва на XXXI главном годишњем скупу 30. јануара 1904. године, учинила је да је цела 1904. година била означена као “најважнија година нашег рада од како постоји Српско лекарско друштво, значајна тако уопште и за целу нашу отаџбину”. Конгрес је требало да обележи “сто година од како су наши дедови својим херојским напорима, од једног београдског пашалука, почели да стварају српску државу”, а с одржавањем конгреса, лекари би “испунили једну заветну жељу”, рекао је доктор Данић том приликом.

Можемо само претпостављати како је све то изгледало, када је 5. септембра 1904. године “тачно у 10 часова пре подне ушао у зграду народног позоришта Његово величанство краљ Петар I, окружен својом свитом и члановима краљевске владе, дочекан целокупним организационим одбором. Сви присутни Конгреса дочекали су краља стојећи и поздравили бурним одушевљењем и усклицима: Живео!”.

Први је говорио генерал Сава Грујић, председник министарског савета, који је у поздравном говору рекао да “културни напредак једног народа стоји у тесној узрочној вези са здравственим приликама у којима он живи”. Унапређење здравља, како је то истакао генерал Грујић, “није само задатак лекара, већ је то дужност државних и општинских власти, цркве, школе и приватне иницијативе”. У том настојању он је поручио Српском лекарском друштву да “у свом раду на овом пољу мо-

же рачунати на трајну и моралну и материјалну помоћ, како свог Великог Заштитника Краља, тако и Краљевске владе”.

(Данас, када се налазимо у предвечерје обележавања девестотине година од “устанка српског народа под Великим Вождом Карађорђем”, Српско Иекарско друштво очекује да наша јавност прихвати и овај пут иницијативу Друштва, те до се и овај пут “конгрес српских лекара и природњака” одржи као једна од најзначајнијих манифестација, како је то било и пре сто година).

Из укупног оквира конгресних тема, о којем је на крају речено “да је највећа корист то, што ће он дати порода и полета интензивнијем раду на пољу медицине и природних наука”, издваја се “оригинални рад” доктора Владана Ђорђевића. Под насловом “LABOREMUS”, ово садржајно дело прва је озбиљнија студија историје медицине у нас и као такво сачувало је до данас своје значење. Тиме се још једном потврђује значај проучавања историје, као што се може рећи да је оно и најзначајније у укупном стваралачком опусу доктора Ђорђевића. О томе је, додуше, тешко просудити, па то није могао ни декан Медицинског факултета, професор доктор Ђорђе Јоановић, када је 17. новембра 1926. године доктору Владану Ђорђевићу “свечано подарио титулу почасног доктора Медицинског факултета, оснивачу Српског лекарског друштва и уваженом јавном раднику”. Доктору Ђорђевићу биле су тада 82. године! Декан, доктор Јоановић, могао је једино да констатује “да је срећан што је макар у узаним границама успео само да спомене оне радове који се посредно или непосредно тичу наше струке”, означавајући том приликом доктора Ђорђевића и као “апостола социјалне медицине”.

И овде се налазимо у сличној ситуацији и с питањем да ли је наведено све што је било од значаја? У допуну, ево још једног цитата из књиге “Историја српског војног санитета”, књига ИВ, 1886, која пристаје уз његов уводни реферат на Конгресу - LABOREMUS!

“Србију ваља спашавати, а дошли смо догле, не само због Сливнице, већ због целокупног државног систерна и приватног рада, кога смо се држали од 1830. до 1836. године. Ми сви, који се називамо Срби, треба да се променимо и постанемо патриотичнији и вреднији. Само се радом долази до благостања и преко овога до пуне слободе.”