

ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ : ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΑ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΑ ΣΤΙΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

**ΘΕΜΑ: «Καρκίνοι παιδικής ηλικίας: ταξινόμηση,
προσδόκιμο επιβίωσης, προβλέψεις και
προοπτικές»**

ΤΣΙΛΙΓΙΑΝΝΗ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ

Επιβλέπων καθηγητής: ΤΡΥΦΩΝ ΔΑΡΑΣ

Χανιά, 2018

Ευχαριστίες

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επίκουρο καθηγητή της σχολής Μηχανικών Περιβάλλοντος του Πολυτεχνείου Κρήτης κ. Τρύφωνα Δάρα, επιβλέποντα καθηγητή της παρούσας διπλωματικής εργασίας, για τις πολύτιμες γνώσεις που μου προσέφερε, την άψογη συνεργασία και τη συνεχή βοήθειά του για τη διεκπεραίωση της παρούσας εργασίας.

Ακόμη θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. Φλώρα Μανδηλαρά για την πολύτιμη βοήθεια και το χρόνο που αφιέρωσε κατά την εκπόνηση της συγκεκριμένης διπλωματικής.

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στους καθηγητές κυρίους Α. Δελή και Μ. Πετράκη, οι οποίοι συμμετέχουν ως μέλη της εξεταστικής επιτροπής.

Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. Μ. Μπάκα, Διευθύντρια του Ογκολογικού Τμήματος. Νοσοκομείου Παίδων Π & Α Κυριακού για το υλικό που μας παρείχε, που συνέβαλε στο κομμάτι της έρευνας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου, για την αμέριστη υλική και ηθική συμπεράστασή τους καθ'όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Περίληψη

Ο **καρκίνος** είναι ασθένεια (γενετική) που προκαλείται από τις αλλαγές στα γονίδια ενός ατόμου τα οποία ελέγχουν τον τρόπο με τον οποίο τα κύτταρά μας λειτουργούν (αναπτύσσονται και διαιρούνται). Είναι μια γενική ονομασία για πάνω από 200 σχετιζόμενες ασθένειες. Σε όλους αυτούς τους τύπους καρκίνου, το κύριο χαρακτηριστικό είναι ότι τα κύτταρα του σώματος ενός ατόμου αρχίζουν να διαιρούνται ανεξέλεγκτα και εξαπλώνονται σε περιβάλλοντες ιστούς.

Ο καρκίνος κατά την παιδική ηλικία (0-20 χρονών) είναι σπάνιος και ο ρυθμός εμφάνισης νέων κρουσμάτων (συχνότητα εμφάνισης) είναι περίπου 15.3 ανά 100.000 ετησίως, που αντιστοιχεί περίπου σε 1 ανά 6.500 παιδιά και εφήβους κάτω των 20 ετών. Είναι η δεύτερη αιτία θανάτου στα παιδιά (μετά τα ατυχήματα).

Στο κεφάλαιο 1 της εργασίας αυτής δίνεται ένας γενικός ορισμός του καρκίνου και περιγράφονται γενικά χαρακτηριστικά του (όπως παράγοντες κινδύνου, συμπτώματα, τρόποι διάγνωσης, σταδιοποίηση, τρόποι θεραπείας). Στη συνέχεια (κεφάλαιο 2), γίνεται ταξινόμηση των παιδικών καρκίνων σε 12 διαφορετικές (γενικές) κατηγορίες, σύμφωνα με την ταξινόμηση *International Classification for Childhood Cancer (ICCC)*. Ακολουθεί περιγραφή με τα χαρακτηριστικά καθεμιάς από τις 12 κατηγορίες, συμπεριλαμβανομένης της σχετιζόμενης παθολογίας, της επιδημιολογίας και των σχετικών ποσοστών επιβίωσης. Παρουσιάζονται στατιστικά στοιχεία για τον κάθε τύπο καρκίνου από τη διεθνή βιβλιογραφία. Δίνονται (μελλοντικές) προβλέψεις εμφάνισης για καθένα από τους τύπους του παιδικού καρκίνου και αντίστοιχοι χρόνοι επιβίωσης. Επιπλέον περιγράφονται προοπτικές μείωσης ή αύξησης των κρουσμάτων καθώς και προοπτικές των θεραπειών τους. Στο κεφάλαιο 3 γίνεται στατιστική ανάλυση σχετικών με τους παιδικούς καρκίνους, στατιστικών στοιχείων (συχνότητες, ραβδογράμματα, διαγράμματα χρονοσειρών, συσχετίσεις παραγόντων καρκίνων κ.λ.π.), αναφορικά με χώρα, ήπειρο, παράγοντες κινδύνου, ηλικία, έθνος ή φυλή, που υπάρχουν σε διεθνείς βάσεις και τη βιβλιογραφία. Τέλος, στο κεφάλαιο 4 παρουσιάζονται στοιχεία από την Ελλάδα (τα στοιχεία αυτά είναι ελλιπή, λόγω της δυσκολίας καταγραφής στην χώρα μας // μη ύπαρξης και λειτουργίας μιάς δομής συστηματικής καταγραφής των περιστατικών).

Abstract

Cancer is a disease caused by changes in a person's genes that control how our cells work (grow and divide). It is a generic name for over 200 related diseases. In all these types of cancer, the main feature is that cells in a person's body begin to divide uncontrollably and spread to surrounding tissues.

Childhood cancer (0-20 years old) is rare and the incidence of new cases is about 15.3 per 100,000 per year, corresponding to about 1 per 6,500 children and adolescents under 20 years of age. It is the second cause of death in children (after accidents).

Chapter 1 of this thesis gives a general definition of cancer and describes its characteristics (such as risk factors, symptoms, diagnosis, staging, therapies). Then (in chapter 2), childhood cancers are classified into 12 different (general) categories (according to the International Classification for Childhood Cancer (ICCC)). Also, a description of the characteristics of each one of the 12 categories is given, including the associated pathology, epidemiology and relative survival rates. Statistics found in the literature, on each type of cancer, are presented. Future incidence numbers, survival and death rates are provided for each one of the types of childhood cancer.

Chapter 3 provides analysis of childhood cancers' statistics (frequencies, bar graphs, time series diagrams, correlations of cancer factors, etc.) with respect to country, continent, risk factors, age, nation or race based on international registries and bibliography. Finally, chapter 4 presents childhood cancer data from Greece (these data are incomplete due to the difficulty of recording in childhood cancer in our country // non-existence and operation of a systematic record of incidents).

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Κεφάλαιο 1: Παιδικός καρκίνος

1.1	Εισαγωγή.....	11
1.2	Ορισμός παιδικού καρκίνου.....	13
1.3	Παράγοντες κινδύνου.....	14
1.4.	Συμπτώματα.....	16
1.5	Τρόποι διάγνωσης.....	17
1.6	Σταδιοποίηση του καρκίνου.....	25
1.7	Τρόποι θεραπείας/αντιμετώπισης.....	31
1.8	Δείκτες μέτρησης συχνότητας νοσημάτων (Morbidity)	36
1.9	Δείκτες θνησιμότητας (mortality)	39
1.10.	Μέτρα Συνάφειας για μη διατάξιμους 2Χ2 πίνακες συνάφειας.....	42

Κεφάλαιο 2: Ταξινόμηση παιδικών καρκίνων

2.0	Εισαγωγή.....	46
2.1	Λευχαιμία.....	47
2.2.	Όγκοι κεντρικού νευρικού συστήματος (καρκίνοι) και διάφορα ενδο- κρανιακά και ενδομυελικά (νωτιαίου μυελού) νεοπλάσματα.....	57
2.3.	Λεμφώματα και άλλα δικτυοενδοθηλιακά νεοπλάσματα.	68
2.4.	Καρκινώματα και άλλα κακοήγη επιθηλιακά νεοπλάσματα.	75
2.5.	Βλαστικά γεννητικά , τροφοβλαστικά και άλλα γοναδικά νεοπλάσματα.....	89
2.6.	Σαρκώματα μαλακών μορίων.	95
2.7.	Κακοήθεις όγκοι των οστών.	103
2.8.	Συμπαγείς όγκοι του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.	111
2.9.	Νεφρικά νεοπλάσματα.....	116
2.10.	Ρετινοβλάστωμα.....	128
2.11.	Ηπατικοί όγκοι.	132
2.12.	Άλλες και απροσδιόριστες μορφές παιδικών καρκίνων.....	139

Κεφάλαιο 3: Στατιστικές παιδικού καρκίνου

3.1	Εισαγωγή.....	140
-----	---------------	-----

3.2. Χώρα ή ήπειρος.....	140
3.3 Παράγοντες κινδύνου.....	146
3.4 Φύλο.....	151
3.5 Ηλικία.....	153
3.6 Εθνικότητα - Φυλή.....	153

Κεφάλαιο 4: Παιδικός καρκίνος στην Ελλάδα

4.1 Εισαγωγή.....	156
4.2 Φύλο – φυλή – υπηκοότητα – τύπος καρκίνου.....	157
4.3 Επίπτωση αναφορικά με περιφέρεια – ηλικία – νόσο.....	160
4.4. Κατανομή ανά τύπο καρκίνου.....	163
4.5 Επιβίωση – υποτροπή -- θάνατος.....	169

.

Βιβλιογραφία.....	180
-------------------	-----

Παράρτημα.....	213
----------------	-----

Εικόνες

Εικόνα 1: Φυσιολογικά και καρκινικά κύτταρα (όγκος)	11
Εικόνα 2: φυσιολογική και καρκινική διαίρεση κυττάρων.....	12
Εικόνα 3: Βιοψία με παρακέντηση με λεπτή βελόνα.....	19
Εικόνα 4: βιοψία με κόπτουσα βελόνη.....	19
Εικόνα 5: βιοψία μυελού των οστών.....	20
Εικόνα 6: Οσφυϊκή παρακέντηση.....	21
Εικόνα 7: Διάγνωση όγκου με υπέρηχο.....	21
Εικόνα 8: αξονικός τομογράφος.....	22
Εικόνα 9: Διάγνωση όγκου με αξονική τομογραφία.....	22
Εικόνα 10: μαγνητικός τομογράφος.....	23
Εικόνα 11: Διάγνωση όγκου με μαγνητική τομογραφία.....	23
Εικόνα 12: Τομογράφος εκπομπής ποζιτρονίων (PET scanner)	24
Εικόνα 13: Διάγνωση όγκου με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων.....	24
Εικόνα 14: Σάρωση ραδιοϊσοτόπων.....	25
Εικόνα 15: κλίμακα σταδιοποίησης για τον παράγοντα T.....	27
Εικόνα 16: κλίμακα σταδιοποίησης για τον παράγοντα N.....	28
Εικόνα 17: σύστημα σταδιοποίησης T, N, M και κλίμακες.....	29
Εικόνα 18: φυσιολογικά, καρκινικά κύτταρα και χημειοθεραπεία.....	32
Εικόνα 19: ενδοφλέβια παροχή χημειοθεραπείας.....	32
Εικόνα 20: ακτινοθεραπεία εξωτερικής δέσμης.....	33
Εικόνα 21: εσωτερική ακτινοθεραπεία.....	34
Εικόνα 22: μεταμόσχευση μυελού των οστών: μέσον αυτόλογη, δεξιά αλλογενής...35	
Εικόνα 23: κατανομή των παιδικών καρκίνων.....	46
Εικόνα 24: Κατανομή ALL και υποτύπων της σε νεογνά, παιδιά και ενήλικες.....	49
Εικόνα 25: οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL)	52
Εικόνα 26: οξεία μυελογενής λευχαιμία (AML)	55
Εικόνα 27: εγκέφαλος.....	57
Εικόνα 28: λέμφωμα Hodgkin.....	68
Εικόνα 29: λέμφωμα Μη-Hodgkin.....	72
Εικόνα 30: Θυρεοειδής αδένας.....	76
Εικόνα 31: καρκίνος του δέρματος και επίπεδά του.....	78

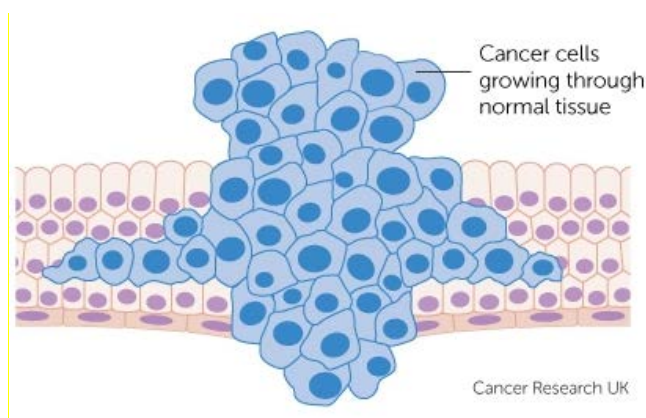
Εικόνα 32: όγκοι εξωγοναδικών γεννητικών κυττάρων.....	89
Εικόνα 33: ραβδομυοσάρκωμα.....	97
Εικόνα 34: ιστολογικοί υπότυποι μη- ραβδομυοσαρκώματος.....	101
Εικόνα 35: κατανομή σημείων ραβδομυοσαρκώματος.....	102
Εικόνα 36: Οστεοσάρκωμα.....	104
Εικόνα 37: μέρη σώματος και συχνότητα εμφάνισης οστεοσαρκώματος.....	105
Εικόνα 38: Σάρκωμα Ewing.....	108
Εικόνα 39: μέρη σώματος και συχνότητα εμφάνισης σαρκώματος Ewing.....	108
Εικόνα 40: νευροβλάστωμα.....	111
Εικόνα 41: Δεξιός νεφρός με όγκο Wilms.....	117
Εικόνα 42: ανατομία του γυναικείου ουροποιητικού συστήματος.....	117
Εικόνα 43: παιδικοί νεφρικοί όγκοι ανά ηλικία.....	119
Εικόνα 44: Ρετινοβλάστωμα.	128
Εικόνα 45: οφθαλμός και μέρη του.....	129
Εικόνα 46: ήπαρ.....	132
Εικόνα 47: στάδια του καρκίνου του ήπατος	134
Εικόνα 48: επίπτωση παιδικών καρκίνων ανά χώρα (Ευρώπη)	141
Εικόνα 49: Δείκτης ανθρώπινης Ανάπτυξης ανά χώρα.....	142
Εικόνα 50: επίπτωση και θνησιμότητα παιδικού καρκίνου ανά ήπειρο σχετικά με το ΔΑΑ.....	142
Εικόνα 51: επίπτωση και θνησιμότητα παιδικού καρκίνου αναφορικά με το δείκτη ΔΑΑ.....	143
Εικόνα 52: διάγραμμα διασποράς μ.κ.ε και συχνότητας λευχαιμίας.....	144
Εικόνα 53: διάγραμμα διασποράς μ.κ.ε και συχνότητας παιδικών καρκίνων (εκτός λευχαιμίας)	144
Εικόνα 54: μ.κ.ε χώρας και συχνότητα λευχαιμίας.....	145
Εικόνα 55: Λόγος συχνότητας παιδικών καρκίνων αγοριών / κοριτσιών.....	152
Εικόνα 56: Συχνότητα τύπων παιδικών καρκίνων ανά φυλή.....	154
Εικόνα 57: ποσοστά αγοριών κοριτσιών διεγνωσμένα με καρκίνο, έτη 2009-14...158	
Εικόνα 58: υπηκοότητα παιδιών με καρκίνο.....	158
Εικόνες 59 & 60: Συχνότητα παιδιών με καρκίνο ανά νόσημα ανά φύλο /έτη 2009-14	159
Εικόνα 61: Ποσοστά παιδικών καρκίνων ανά νομό (σε σχέση με το σύνολο)	160

Εικόνα 62: Μέσος όρος επίπτωσης ανά γεωγραφική περιφέρεια.....	161
Εικόνα 63: Μέσος όρος επίπτωσης συνολικά (αριστερά), στην περιφέρεια Αττικής (δεξιά)	161
Εικόνα 64: Ετήσια επίπτωση του καρκίνου στα παιδιά ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα.....	162
Εικόνα 65: Ετήσια επίπτωση καρκίνου στα παιδιά ανάλογα με τον τύπο.....	162
Εικόνα 66: Ετήσια επίπτωση (αναλυτικά) καρκίνου στα παιδιά ανάλογα με τον τύπο καρκίνου.	163
Εικόνα 67: Κατανομή αγοριών / κοριτσιών αναφορικά με τύπο λευχαιμίας.....	163
Εικόνα 68: Κατανομή αγοριών / κοριτσιών αναφορικά με όγκους εγκεφάλου.....	164
Εικόνα 69: Ηλικιακή κατανομή ανάλογα με τον ιστολογικό υπότυπο των όγκων εγκεφάλου.....	164
Εικόνα 70: κατανομή αγοριών κοριτσιών αναφορικά με λεμφώματα.....	165
Εικόνα 71: Ηλικιακή κατανομή Hodgkin, Non Hodgkin και συνολικών λεμφωμάτων.....	165
Εικόνα 72: κατανομή παιδιών με όγκους μαλακών μορίων ανάλογα με τον ιστολογικό υπότυπο.	166
Εικόνα 73: κατανομή παιδιών με όγκους οστών ανάλογα με τον ιστολογικό υπότυπο.....	166
Εικόνα 74: κατανομή αγοριών, κοριτσιών με όγκους οστών ανάλογα με τον ιστολογικό υπότυπο.....	166
Εικόνα 75: ηλικιακή κατανομή παιδιών με όγκους οστών.....	167
Εικόνα 76: κατανομή παιδιών με ηπατικούς όγκους ανάλογα με τον ιστολογικό υπότυπο.....	167
Εικόνα 77: ηλικιακή κατανομή παιδιών με νεφρικά νεοπλάσματα.....	168
Εικόνα 78: κατανομή σπάνιων όγκων ανά έτος	168
Εικόνα 79: κατανομή σπάνιων όγκων ηλικία.....	169

Κεφάλαιο 1: Παιδικός καρκίνος

1.1 Εισαγωγή

Ο όρος **καρκίνος**, (**κακοήθης όγκος** ή **κακοήθες νεόπλασμα**) αναφέρεται σε μία ομάδα 200 και πλέον ασθενειών που έχουν σχέση με την αφύσικη κυτταρική ανάπτυξη (ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων ενός οργανισμού). Σε αντίθεση με τα φυσιολογικά κύτταρα στο σώμα μας, τα οποία αυξάνονται, διαιρούνται και πεθαίνουν με έναν αυστηρά ελεγχόμενο τρόπο, τα **καρκινικά κύτταρα** διαφέρουν στο ότι συνεχίζουν να διαιρούνται άνευ ελέγχου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα (τις περισσότερες φορές) την ανάπτυξη μιας μάζας κυττάρων, που ονομάζεται **όγκος**. Οι όγκοι μπορεί να είναι καλοήθεις ή κακοήθεις. Ένας καρκινικός όγκος είναι **κακοήθης** (malignant tumor), που σημαίνει ότι μπορεί να αναπτυχθεί και να εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος. Ένας **καλοήθης** όγκος (benign tumor) σημαίνει ότι ο όγκος μπορεί να αναπτυχθεί αλλά δεν θα εξαπλωθεί σε μακρινά μέρη του σώματος.



Εικόνα 1: Φυσιολογικά και καρκινικά κύτταρα (όγκος)

https://www.google.gr/search?q=cancer&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjOi7jl3orbAhXkF5oKHfsID08Q_AUICigB&biw=1280&bih=637#imgrc=_

Τα χαρακτηριστικά των καρκινικών κυττάρων είναι ότι:

- *ανθίστανται στην απόπτωση*

Τα καρκινικά κύτταρα δεν υπόκεινται στις διαδικασίες της απόπτωσης ή άλλης μορφής προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου και *πολλαπλασιάζονται παρουσία ή μη αυξητικών παραγόντων*

- *ανθίστανται σε σήματα που σταματούν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό*
- *ανθίστανται στο μηχανισμό γήρανσης*

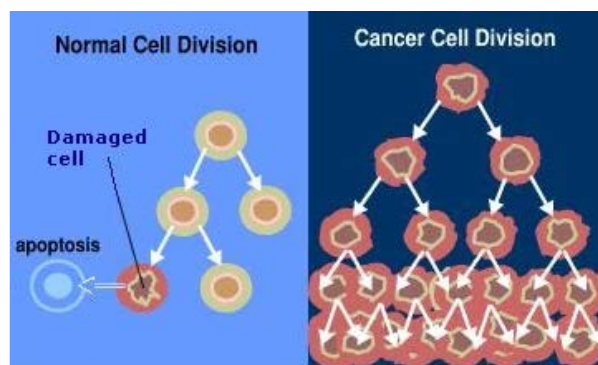
Στα πρώτα χρόνια της ζωής ενός ατόμου, και μέχρι την ενηλικίωση του, ο ρυθμός διαίρεσης των κυττάρων του είναι έντονος. Στη συνέχεια τα κύτταρα διαιρούνται μόνο για να αντικαταστήσουν άλλα που έχουν φθαρεί ή πεθάνει. Τα καρκινικά κύτταρα διαφέρουν από τα φυσιολογικά, γιατί συνεχίζουν να διαιρούνται αλόγιστα, εξαιτίας μεταλλάξεων του γονιδιώματος.

- *κάνουν μεταστάσεις*

Συχνά, στους κακοήθεις όγκους τα κύτταρα εμφανίζουν διαφορετική μορφολογία σε σχέση με τα φυσιολογικά, εισβάλλουν στους γειτονικούς ιστούς, και μέσα από την κυκλοφορία του αίματος ή της λέμφου είναι δυνατόν να μεταφερθούν σε άλλα σημεία του σώματος και να σχηματίσουν δευτερογενείς όγκους, φαινόμενο που ονομάζεται **μετάσταση**.

- *δημιουργούν αγγεία για την αιμάτωσή τους*

Πολλοί όγκοι σχηματίζουν ένα δικό τους αγγειακό δίκτυο, το οποίο είναι πιο άτακτο και πυκνό από το φυσιολογικό.



Εικόνα 2: φυσιολογική και καρκινική διαίρεση κυττάρων

<http://illuminati.wikia.com/wiki/Cancer>

Ο καρκίνος είναι μια από τις σοβαρότερες ασθένειες που παρατηρούνται σήμερα στις αναπτυγμένες χώρες. Το 2012, διαγνώστηκαν περίπου 14,1 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις παγκόσμια και είχαν σαν αποτέλεσμα περίπου 8,2 εκατομμύρια θανάτους (14,6% του συνόλου των θανάτων). Στατιστικές δείχνουν ότι αποτελεί τη δεύτερη πιο συχνή αιτία θανάτου μετά τις καρδιοπάθειες. Προσβάλλει, στην πλειοψηφία, άτομα μεγάλης ηλικίας, υπάρχουν όμως και μορφές καρκίνου που εμφανίζονται σε νεαρής ηλικίας άτομα, ακόμη και σε παιδιά. Το οικονομικό κόστος του υπολογίζεται σε \$1,16 τρις US δολάρια ανά έτος από το 2010.

1.2 Ορισμός παιδικού καρκίνου

Ο παιδικός ή παιδιατρικός καρκίνος είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει τους καρκίνους που συμβαίνουν σε ένα άτομο από τη στιγμή της γέννησής του μέχρι και την ηλικία των 15 ετών. Οι καρκίνοι της παιδικής ηλικίας είναι πολύ σπάνιοι και μπορεί να διαφέρουν από τους καρκίνους των ενηλίκων (ακόμα και αν εμφανίζονται στο ίδιο σημείο του σώματος) αναφορικά:

1. με τον τρόπο που αναπτύσσονται και εξαπλώνονται,
2. τον τρόπο θεραπείας τους και
3. τον τρόπο με τον οποίο αντιδρούν στη θεραπεία.

Οι τύποι των καρκίνων που εμφανίζονται στα παιδιά είναι διαφορετικοί από αυτούς που εμφανίζονται στους ενήλικες και ως προς την αιτία τους. Οι παιδικοί καρκίνοι δεν σχετίζονται (ισχυρά) με τον τρόπο ζωής και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Μόνον ένα μικρό ποσοστό τους προκαλείται από μεταλλάξεις του DNA οι οποίες κληρονομούνται από τους γονείς. Οι παιδικοί καρκίνοι είναι συνήθως το αποτέλεσμα μεταλλάξεων του DNA που λαμβάνει χώρα σε πολύ νεαρή ηλικία και σε μερικές περιπτώσεις ακόμα και πριν από τη γέννηση.

Οι γιατροί και οι ερευνητές δεν γνωρίζουν τι προκαλεί τους περισσότερους καρκίνους στην παιδική ηλικία. Ένα μικρό ποσοστό τους μπορεί να συνδεθεί με το σύνδρομο γενετικής διαταραχής Down, άλλες κληρονομικές γενετικές ανωμαλίες και προηγούμενη θεραπεία με ακτινοβολία. Τα περιβαλλοντικά αίτια, όπως η έκθεση σε μολυσματικές και τοξικές ουσίες, είναι απίθανο να προκαλέσουν καρκίνο κατά την παιδική ηλικία.

Συνήθως, τα παιδιά ανταποκρίνονται καλύτερα στις θεραπείες όπως η χημειοθεραπεία (δεν έχουν συνήθως άλλα συνοδά νοσήματα τα οποία να επιδεινώνονται με τις θεραπείες). Τα παιδιά όμως στον αντίποδα (ιδιαίτερα τα πολύ μικρά σε ηλικία) μπορούν να επηρεαστούν και να έχουν μακροχρόνιες παρενέργειες από τη χημειοθεραπεία ή τη ραδιοθεραπεία (γι αυτό απαιτείται να εξετάζονται και μετά την θεραπεία σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα).

Οι κοινές μορφές παιδικού καρκίνου περιλαμβάνουν όπως θα δούμε αναλυτικά σε επόμενο κεφάλαιο: τη λευχαιμία, το λέμφωμα, το νευροβλάστωμα, το ρετινοβλάστωμα, τον όγκο Wilms και τους καρκίνους του εγκεφάλου, των οστών και των μαλακών ιστών.

Γενικά, ο καρκίνος στα παιδιά και τους εφήβους είναι ασυνήθιστος, αντιπροσωπεύοντας λιγότερο από το 1% -3% όλων των περιπτώσεων καρκίνου σε παγκόσμια κλίμακα.

Τα περισσότερα παιδιά και οι έφηβοι που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο μπορούν να αντιμετωπιστούν με επιτυχία. Από το 1969, ο αριθμός των θανάτων από καρκίνο παιδικής ηλικίας μειώθηκε σταθερά κατά 66%. Το γενικό ποσοστό επιβίωσης 5 ετών για τον παιδικό καρκίνο είναι περίπου 83%. Ωστόσο, ο καρκίνος παραμένει η δεύτερη κύρια αιτία θανάτου σε παιδιά ηλικίας 1 έως 14 ετών (σε ποσοστό περίπου 10%) μετά από ατυχήματα (ποσοστό γύρω στο 45%).

1.3 Παράγοντες κινδύνου

Σαν **παράγοντα κινδύνου** εννοούμε κάθε τι που επηρεάζει την πιθανότητα να προσβληθεί κάποιος από κάποια ασθένεια όπως ο καρκίνος. Διαφορετικά είδη καρκίνων έχουν διαφορετικούς παράγοντες κινδύνου.

Αν και οι παράγοντες κινδύνου συχνά επηρεάζουν την ανάπτυξη του καρκίνου, οι περισσότεροι δεν προκαλούν άμεσα καρκίνο. Μερικά άτομα με πολλούς παράγοντες κινδύνου δεν αναπτύσσουν ποτέ καρκίνο, ενώ άλλα χωρίς γνωστούς παράγοντες κινδύνου αναπτύσσουν.

Στους ενήλικες, παράγοντες όπως:

1. ο τρόπος ζωής
2. η παχυσαρκία
3. ο ανθυγιεινός τρόπος διατροφής
4. η μη άσκηση
5. συνήθειες όπως το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ

παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση καρκίνου.

Αλλά έχει παρατηρηθεί ότι ο τρόπος ζωής χρειάζεται αρκετά χρόνια για να επηρεάσει την εμφάνιση καρκίνου οπότε δεν φαίνεται να παίζει ρόλο στην εμφάνιση των παιδικών καρκίνων. Μερικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως η έκθεση στη ραδιενέργεια, έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση παιδικών καρκίνων. Τα περισσότερα είδη παιδικών καρκίνων δεν φαίνεται να σχετίζονται όμως με περιβαλλοντικές αιτίες. Μερικές ακόμα έρευνες έχουν συσχετίσει την έκθεση του

γονιού σε παράγοντες όπως το κάπνισμα, και έχουν δείξει ότι αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης ορισμένων τύπων καρκίνων στα παιδιά. Χρειάζονται όμως περισσότερες έρευνες για αξιόπιστα αποτελέσματα.

Τις τελευταίες δεκαετίες οι ερευνητές έχουν δει πως μεταλλάξεις στο DNA μπορούν να μετατρέψουν τα φυσιολογικά κύτταρα σε καρκινικά.

Μερικά από τα γονίδια ρυθμίζουν την κυτταρική ανάπτυξη, τη διαίρεση και το θάνατο των κυττάρων. Για να μετατραπεί ένα φυσιολογικό κύτταρο σε καρκινικό, τα γονίδια αυτά πρέπει να μεταλλαχθούν. Διαχωρίζονται σε δύο κύριες κατηγορίες:

- Τα **ογκογονίδια** (oncogenes): είναι μεταλλαγμένες μορφές γονιδίων που οδηγούν τα φυσιολογικά κύτταρα σε αλόγιστο πολλαπλασιασμό τα μετατρέπουν δηλαδή σε καρκινικά. Οι μεταλλάξεις αφορούν συγκεκριμένα γονίδια που ονομάζονται **πρωτοογκογονίδια** και τα οποία ελέγχουν το βαθμό διαφοροποίησης και διαίρεσης του κυττάρου. Όταν μεταλλαχθούν ονομάζονται ογκογονίδια και οδηγούν το κύτταρο σε υπερβολική διαίρεση (Zhang J.et al., 2010).
- Τα **ογκοκατασταλτικά** ή **γονίδια καταστολής όγκων** (tumor suppressor genes): είναι γονίδια που καθυστερούν (αναστέλλουν) τη διαίρεση των κυττάρων ή τα οδηγούν σε προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση).

Οι καρκινικοί όγκοι προκαλούνται από μεταλλάξεις του DNA που ενεργοποιούν τα πρωτοογκογονίδια ή απενεργοποιούν τα ογκοκατασταλτικά γονίδια. Τυπικά, απαιτούνται αλλαγές σε πολλαπλά γονίδια για να μετατραπεί ένα φυσιολογικό κύτταρο σε καρκινικό κύτταρο.

Κάθε φορά που ένα κύτταρο διαιρείται, πρέπει να αντιγράψει το DNA του. Η διαδικασία αυτή δεν είναι τέλεια και σφάλματα στην αντιγραφή συμβαίνουν, ιδιαίτερα όταν τα κύτταρα αναπτύσσονται γρήγορα. Συχνότερα σφάλματα είναι οι **μεταλλάξεις** (mutations), οι μεταβολές δηλαδή στην αλληλουχία νουκλεοτιδίων του γονιδιωματικού DNA. Υπάρχει ένας πολύπλοκος μηχανισμός πρόληψης ή επιδιόρθωσης αυτών των σφαλμάτων. Εάν εμφανιστεί ένα σημαντικό σφάλμα, το «μεταλλαγμένο» κύτταρο μπορεί να αυτοκαταστραφεί μέσω του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (απόπτωση). Εάν οι διαδικασίες επιδιόρθωσης αποτύχουν, τότε οι μεταλλάξεις θα μεταφερθούν στα θυγατρικά κύτταρα.

Μερικά λοιπόν από τα παιδιά κληρονομούν τις μεταλλάξεις του DNA των γονέων τους (**κληρονομικές μεταλλάξεις**) με αποτέλεσμα την αύξηση του ρίσκου για μερικούς τύπους καρκίνου. Στην πλειοψηφία τους όμως οι παιδικοί καρκίνοι δεν οφείλονται στις κληρονομούμενες αυτές μεταλλάξεις. Είναι το αποτέλεσμα μεταλλάξεων που συμβαίνουν στη νηπιακή ηλικία ή ακόμα και πριν από τη γέννηση. Η μετάλλαξη αυτή που μπορεί να συμβεί σε οποιαδήποτε φάση της ζωής ενός ατόμου μετά τη σύλληψη και καλείται **επίκτητη μετάλλαξη**. Οι επίκτητες (σωματικές) μεταλλάξεις δεν είναι παρούσες στο ωάριο ή το σπέρμα. Μια γενετική αλλαγή που εμφανίζεται σε ένα κύτταρο μετά τη σύλληψη ενός ατόμου διαβιβάζεται έπειτα σε όλα τα θυγατρικά κύτταρα.

Στους καρκίνους των ενηλίκων, μερικές φορές οι αιτίες των μεταλλάξεων σε μερικά είδη καρκίνων είναι γνωστές (π.χ. χημικές ουσίες στα τσιγάρα), αλλά οι αιτίες για αλλαγές στο DNA που προκαλούν παιδικούς καρκίνους δεν είναι γνωστές. Τις περισσότερες φορές οι αλλαγές αυτές προκαλούνται από τυχαία γεγονότα (χωρίς εξωτερική αιτία), όπως π.χ ένα λάθος αντιγραφής του DNA κατά τη διαδικασία πολλαπλασιασμού του κυττάρου.

Επειδή δεν έχουν βρεθεί συγκεκριμένες αιτίες για κάθε είδος καρκίνου παιδικής ηλικίας, ο τρόπος πρόληψης του παιδικού καρκίνου είναι ακόμα άγνωστος.

1.4. Συμπτώματα

Ο έλεγχος screening εξετάζει μια ασθένεια όπως ο καρκίνος σε άτομα που δεν έχουν συμπτώματα. Οι καρκίνοι της παιδικής ηλικίας είναι σπάνιοι και δεν υπάρχουν ευρέως συνιστώμενες εξετάσεις για την αναζήτηση καρκίνου σε παιδιά που δεν διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο.

Ορισμένα παιδιά έχουν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν ένα συγκεκριμένο τύπο καρκίνου εξαιτίας των μεταλλάξεων που έχουν κληρονομήσει από έναν γονέα. Αυτά τα παιδιά μπορεί να χρειαστούν προσεκτικές, τακτικές εξειδικευμένες ιατρικές εξετάσεις για την αναζήτηση πρώιμων συμπτωμάτων καρκίνου.

Πολλοί τύποι καρκίνων διαγιγνώσκονται έγκαιρα από τους παιδιάτρους ή και τους ίδιους τους γονείς. Γενικά όμως είναι δύσκολο να αναγνωρίσει κανείς έναν παιδικό καρκίνο λόγω του ότι τα (αρχικά) συμπτώματά του είναι παρόμοια με αυτά που προκαλούνται από τις περισσότερες από τις κοινές ασθένειες και τα τραύματα.

Πολλές φορές τα παιδιά αρρωσταίνουν, έχουν μώλωπες ή εμφανίζουν οιδήματα τα οποία είναι “μεταμφιεσμένα” πρώιμα σημάδια ενός καρκίνου. Ο παιδικός καρκίνος όπως αναφέραμε δεν είναι συχνός, αλλά καλό θα ήταν ένα παιδί να εξεταστεί από έναν ειδικό γιατρό στην περίπτωση που εμφανίζει σημάδια/συμπτώματα όπως:

- Ασυνήθιστο εξόγκωμα ή οίδημα ειδικά στην κοιλιά, το λαιμό, το στήθος, τη λεκάνη ή τις μασχάλες
- Ανεξήγητη ωχρότητα και απώλεια ενέργειας, συνεχή κόπωση
- Εύκολο μελάνιασμα
- Πρήξιμο ή επίμονο πόνο στα οστά, στις αρθρώσεις, στην πλάτη ή στα πόδια
- Συνεχείς, συχνές ή επίμονες λοιμώξεις
- Χωλότητα
- Ανεξήγητο πυρετό ή ασθένεια που δεν ιάται ή επαναλαμβανόμενο πυρετό
- Συχνούς πονοκεφάλους (πολλές φορές συνοδευόμενους από έμετο)
- Ναυτία που επιμένει ή έμετος χωρίς ναυτία
- Ξαφνικές αλλαγές στα μάτια ή στην όραση που επιμένουν
- Ξαφνική απώλεια βάρους
- Ένα λευκόχρωμο χρώμα πίσω από την κόρη

Τα περισσότερα από τα παραπάνω συμπτώματα είναι πολύ πιθανόν να προκαλούνται από κάτι που δεν είναι καρκίνος, όπως μόλυνση ή τραυματισμό. Θα ήταν καλό οι γονείς να συμβουλευτούν κάποιον ειδικό.

Υπάρχουν και άλλα δυνατά συμπτώματα, τα οποία έχουν να κάνουν με το συγκεκριμένο κάθε φορά τύπο καρκίνου.

1.5 Τρόποι διάγνωσης

Οι γιατροί χρησιμοποιούν διάφορων ειδών εξετάσεις για να διαγνώσουν εάν κάποιος έχει καρκίνο ή όχι. Οι εξετάσεις αυτές, εκτός από τη διάγνωση, τους βοηθούν στο να γνωρίζουν εάν ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε άλλο μέρος του σώματος από όπου ξεκίνησε (μετάσταση). Οι γιατροί μπορούν επίσης να κάνουν εξετάσεις για να μάθουν ποιες θεραπείες θα μπορούσαν να λειτουργήσουν καλύτερα.

Για τους περισσότερους τύπους καρκίνου, η **βιοψία** είναι ο μόνος σίγουρος τρόπος για το γιατρό να γνωρίζει αν μια περιοχή του σώματος έχει καρκίνο. Εάν η βιοψία δεν είναι δυνατή, ο γιατρός μπορεί να προτείνει άλλες εξετάσεις που θα βοηθήσουν στη διάγνωση.

Περιγράφουμε παρακάτω τις βασικές επιλογές για τη διάγνωση καρκίνου παιδικής ηλικίας. Κατά την επιλογή μίας συγκεκριμένης εξέτασης οι παράγοντες που λαμβάνονται υπόψη είναι:

- Ο τύπος του καρκίνου τον οποίο (υποθέτουμε) ότι εμφανίζει ο ασθενής
- Τα σημάδια και τα συμπτώματα του ασθενή
- Η ηλικία και η ιατρική κατάσταση του ασθενή
- Τ' αποτελέσματα προηγούμενων ιατρικών εξετάσεων

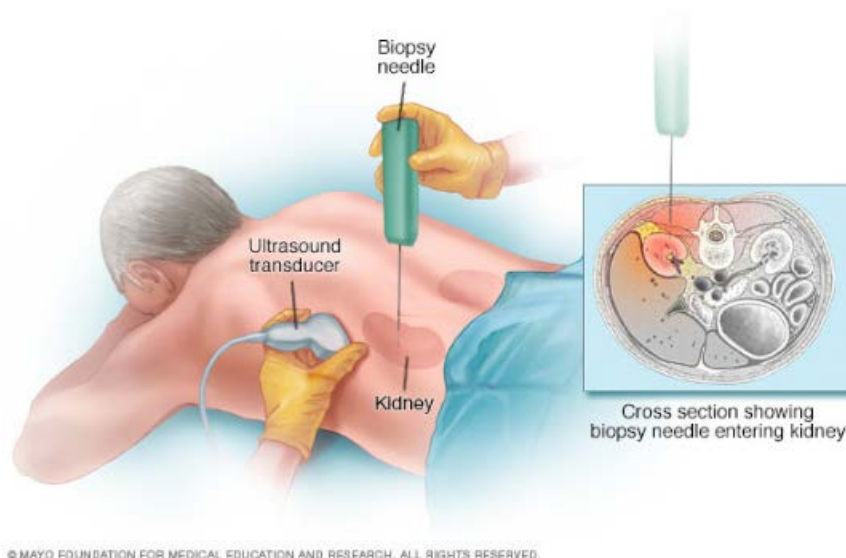
Εκτός από τη φυσική εξέταση, οι ακόλουθες εξετάσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διάγνωση καρκίνου παιδικής ηλικίας:

- **Αιματολογικές εξετάσεις:** μετρούν τον αριθμό των διαφορετικών τύπων κυττάρων στο αίμα ενός ατόμου. Εάν τα επίπεδα ορισμένων τύπων κυττάρων είναι πολύ υψηλά ή πολύ χαμηλά μπορεί να υποδεικνύουν την παρουσία ορισμένων τύπων καρκίνου.
- **Βιοψία (biopsy):** είναι η αφαίρεση μιας μικρής ποσότητας ιστού για εξέταση σε μικροσκόπιο. Άλλων ειδών εξετάσεις μπορούν να υποδηλώνουν ότι υπάρχει καρκίνος, αλλά εκτός από ορισμένους τύπους όγκων στον εγκέφαλο, μόνο μια βιοψία μπορεί να κάνει σαφή διάγνωση. Πολλές φορές οι βιοψίες γίνονται με τη βοήθεια απεικονιστικών μεθόδων για να καταστήσουν τη διαδικασία πιο ακριβή. Ο τύπος της βιοψίας που εκτελείται εξαρτάται από τη θέση του καρκίνου. Το δείγμα που αφαιρέθηκε κατά τη διάρκεια της βιοψίας αναλύεται από παθολογο-ανατόμο (γιατρός που ειδικεύεται στην ερμηνεία των εργαστηριακών εξετάσεων και στην αξιολόγηση κυττάρων, ιστών και οργάνων για τη διάγνωση ασθενειών).

Υπάρχουν δύο βασικά είδη βιοψίας:

- Η **παρακέντηση με λεπτή βελόνα (Fine Needle Aspiration (FNA) biopsy)** και αναρρόφηση υλικού προς κυτταρολογική εξέταση. Τείνει να

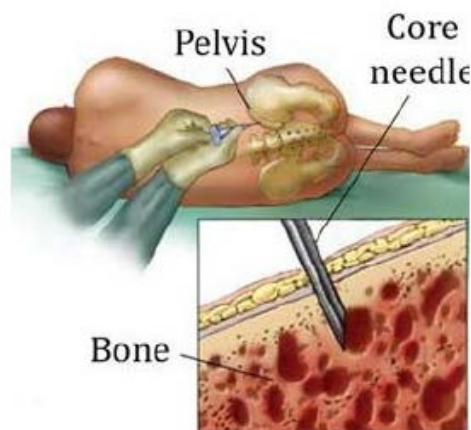
καταργηθεί διότι δεν μας παρέχει (συνήθως) επαρκείς πληροφορίες. Χρησιμοποιείται συνήθως τοπική αναισθησία.



Εικόνα 3: Βιοψία με παρακέντηση με λεπτή βελόνα

<https://www.drugs.com/mcp/needle-biopsy>

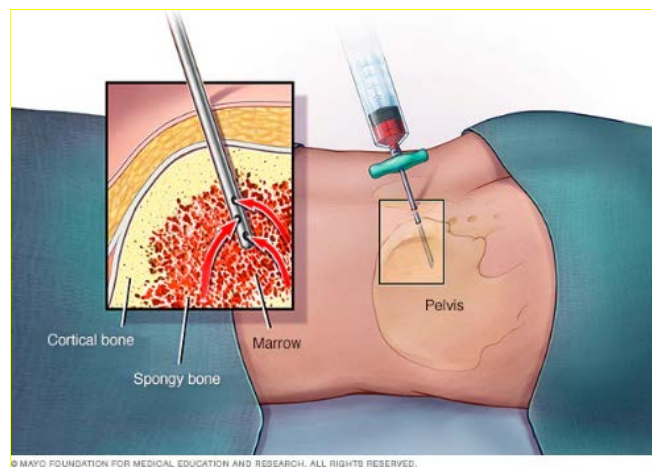
- Η **βιοψία με κόπτουσα βελόνη (core biopsy)**, κατά την οποία γίνεται λήψη μικρού μέρους του ιστού. Είναι η διαγνωστική μέθοδος που επιλέγεται στις περισσότερες περιπτώσεις. Χρησιμοποιείται σπάνια για να διαγνώσει καρκίνους των οστών. Η λήψη γίνεται κατά προτίμηση με τη βοήθεια απεικονιστικών μεθόδων, που μπορούν να εντοπίσουν και μη ψηλαφητούς όγκους. Η μέθοδος μας δίνει πολλές πληροφορίες.



Εικόνα 4: βιοψία με κόπτουσα βελόνη

https://www.researchgate.net/publication/264833234_Minimally_invasive_surgical_instruments_with_an_accessory_channel_capability_of_integrating_fibre-optic_cable_for_optical_biopsy_A_review_of_the_state_of_the_art/figures?lo=1&utm_source=google&utm_medium=organic

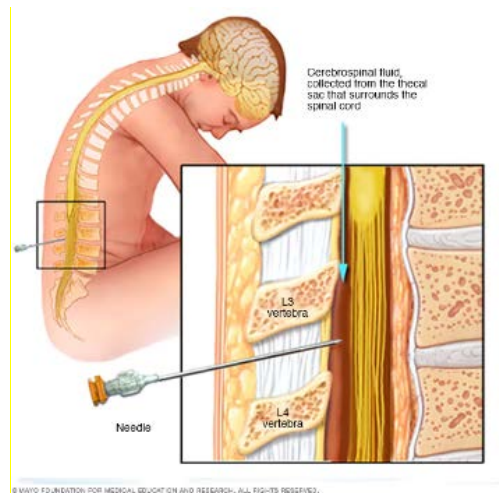
- **Αναρρόφηση μυελού των οστών και βιοψία (Bone marrow aspiration and biopsy).** Αυτές οι δύο διαδικασίες είναι παρόμοιες και συχνά γίνονται ταυτόχρονα για να εξεταστεί ο **μυελός των οστών** και ο σπογγώδης (δοκιδώδης) ιστός που βρίσκεται μέσα σε μεγαλύτερα οστά. Ο μυελός των οστών έχει ένα στερεό και ένα υγρό μέρος. Μια **αναρρόφηση** μυελού των οστών αφαιρεί ένα δείγμα του υγρού με μια βελόνα. Μία **βιοψία μυελού των οστών** είναι η απομάκρυνση μιας μικρής ποσότητας στερεού ιστού χρησιμοποιώντας μια βελόνα. Ένας παθολογοανατόμος στη συνέχεια μελετά τα δείγματα. Μια κοινή περιοχή για την αναρρόφηση και τη βιοψία μυελού των οστών είναι το πυελικό οστό (pelvic bone), το οποίο βρίσκεται στο κάτω μέρος της πλάτης από το ισχίο.



Εικόνα 5: βιοψία μυελού των οστών

<https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/bone-marrow-biopsy/multimedia/bone-marrow-biopsy/img-20007021>

- **Οσφυϊκή παρακέντηση (σπονδυλική στήλη) (Lumbar puncture (spinal tap)).** Η **οσφυϊκή παρακέντηση** είναι μια διαδικασία κατά την οποία ένας ειδικός χρησιμοποιεί μια βελόνα για να πάρει ένα δείγμα εγκεφαλονωτιαίου υγρού (cerebral spinal fluid CSF) για να αναζητήσει καρκινικά κύτταρα, αίμα ή δείκτες όγκου. Οι δείκτες όγκου είναι ουσίες που βρίσκονται σε ποσότητες υψηλότερες από τις κανονικές στο αίμα, τα ούρα ή τους ιστούς του σώματος ατόμων με συγκεκριμένα είδη καρκίνου. Το CSF είναι το υγρό που βρίσκεται γύρω από τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό.

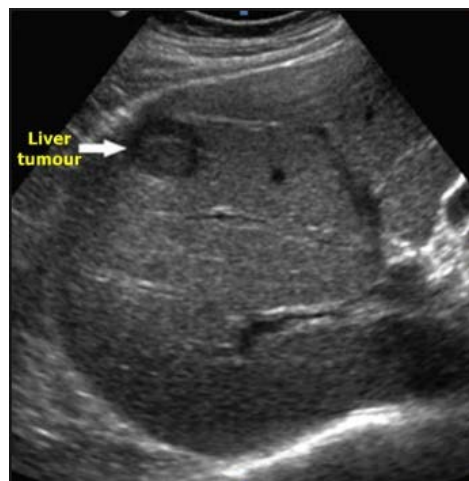


Εικόνα 6: Οσφυϊκή παρακέντηση

<https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/lumbar-puncture/about/pac-20394631>

- **Υπέρηχος. (Ultrasound).**

Ένας υπερηχογράφος χρησιμοποιεί ηχητικά κύματα για να δημιουργήσει μια εικόνα των εσωτερικών οργάνων.

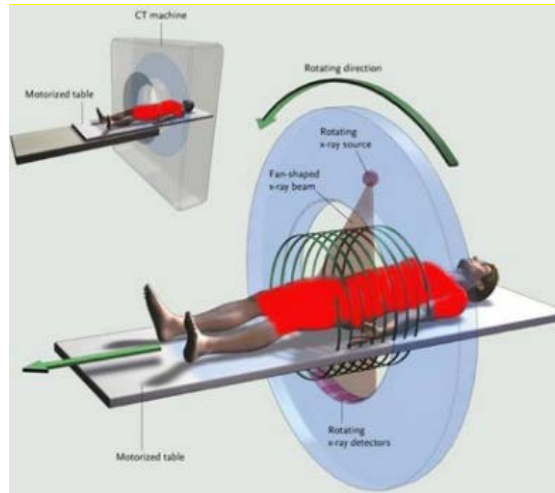


Εικόνα 7: Διάγνωση όγκου με υπέρηχο

<https://gr.pinterest.com/pin/862509766106007739/>

- **Σάρωση με αξονική τομογραφία (CT ή CAT).** Μια **αξονική τομογραφία** δημιουργεί μια τρισδιάστατη ("3-D") εικόνα του εσωτερικού του σώματος χρησιμοποιώντας ακτίνες X που λαμβάνονται από διαφορετικές γωνίες. Στη συνέχεια ένας ηλεκτρονικός υπολογιστής συνδυάζει αυτές τις εικόνες σε μια λεπτομερή, εγκάρσια τομή που δείχνει οποιεσδήποτε ανωμαλίες ή όγκους. Η αξονική τομογραφία μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τη μέτρηση του μεγέθους του όγκου. Μερικές φορές, δίνεται ένα ειδικό υγρό (contrast medium)

που ονομάζεται **σκιαγραφικό** πριν από τη σάρωση για καλύτερη λεπτομέρεια στην εικόνα. Αυτό το υγρό μπορεί να εγχυθεί στη φλέβα του ασθενούς ή να χορηγηθεί σαν χάπι.



Εικόνα 8: αξονικός τομογράφος
<https://gr.pinterest.com/pin/509540145320669406/>

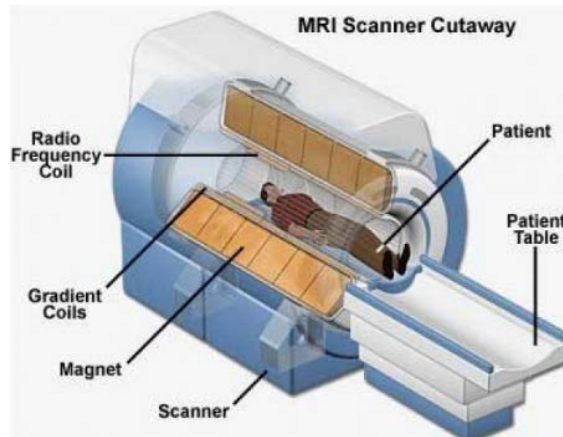


Εικόνα 9: Διάγνωση όγκου με αξονική τομογραφία

<https://www.nbcnews.com/healthmain/9-million-smokers-should-get-yearly-lung-screening-task-force-6C10786786>

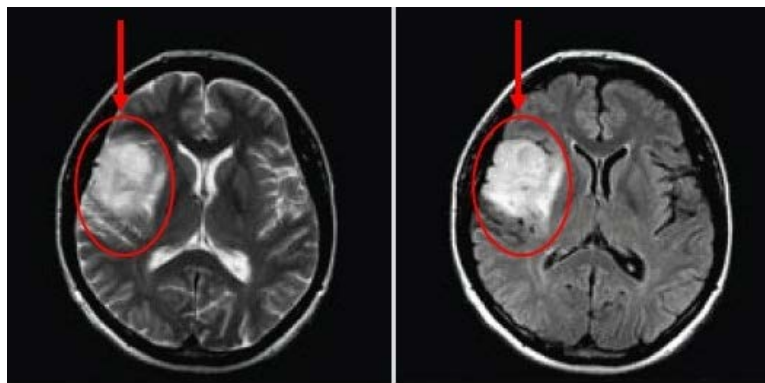
- **Μαγνητική απεικόνιση (Magnetic resonance imaging MRI).** Μια **μαγνητική τομογραφία** χρησιμοποιεί μαγνητικά πεδία, για να παράγει λεπτομερείς εικόνες του σώματος. Η μαγνητική τομογραφία μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τη μέτρηση του μεγέθους του όγκου. Ένα σκιαγραφικό υγρό (μέσο αντίθεσης gadolinium) δίνεται πριν από τη σάρωση για να δημιουργηθεί μια σαφέστερη εικόνα. Μπορεί να εγχυθεί στη φλέβα ενός ασθενούς ή να χορηγηθεί σαν χάπι. Οι εξετάσεις μαγνητικής τομογραφίας μπορούν συνήθως να δείξουν εάν μιά μάζα είναι πιθανό να είναι ένας όγκος, μια λοίμωξη ή κάποιο είδος βλάβης των οστών. Οι MT μπορούν να εκτιμήσουν την ακριβή έκταση ενός όγκου, καθώς μπορούν να δείξουν

το μυελό των οστών και τους μαλακούς ιστούς γύρω από τον όγκο, συμπεριλαμβανομένων των κοντινών αιμοφόρων αγγείων και νεύρων. Μερικές φορές, η MT μπορεί να βοηθήσει στην εύρεση μικρών όγκων των οστών αρκετά εκατοστά μακριά από τον κύριο όγκο (αποκαλούμενοι μεταστάσεις μετάβασης).



Εικόνα 10: μαγνητικός τομογράφος

http://www.scienceindia.in/home/view_blog/33



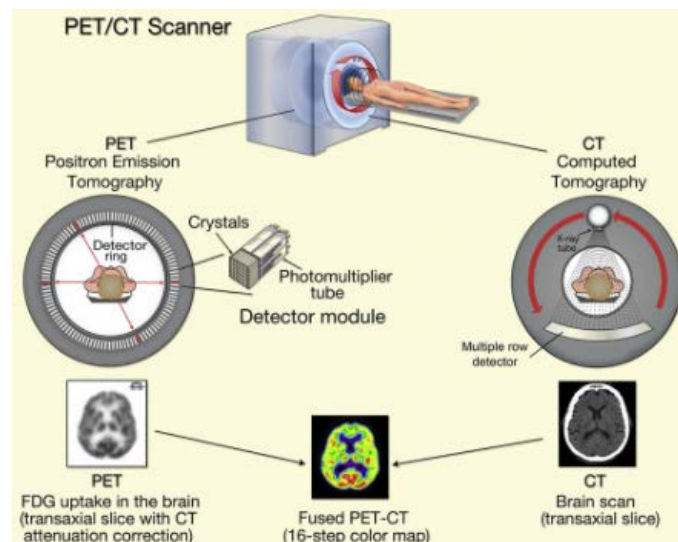
Εικόνα 11: Διάγνωση όγκου με μαγνητική τομογραφία

<http://pubs.sciepub.com/jbet/1/3/3/index.html>

- **Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (Positron emission tomography PET) ή PET-CT σάρωση.** Μια σάρωση PET συνδυάζεται συνήθως με CT σάρωση που ονομάζεται σάρωση PET-CT. Η σάρωση PET είναι ένας τρόπος δημιουργίας εικόνων των οργάνων και των ιστών μέσα στο σώμα. Μικρή ποσότητα ραδιενεργού ουσίας σακχάρου (FDG) εγχέεται στο σώμα του ασθενούς. Αυτή η ουσία συγκεντρώνεται περισσότερο σε ιστούς με έντονο μεταβολικό ρυθμό. Τέτοιοι ιστοί είναι συνήθως αυτοί που νοσούν (έχουν αλλοίωση-κακοήθειες) και φαίνονται περισσότερο φωτεινοί στο PET. Τα καρκινικά κύτταρα παρουσιάζουν αυξημένο μεταβολισμό σε σύγκριση με τα φυσιολογικά κι αυτό έχει ως αποτέλεσμα να χρησιμοποιούν περισσότερη γλυκόζη. Οι παθολογικές εστίες προσλαμβάνουν

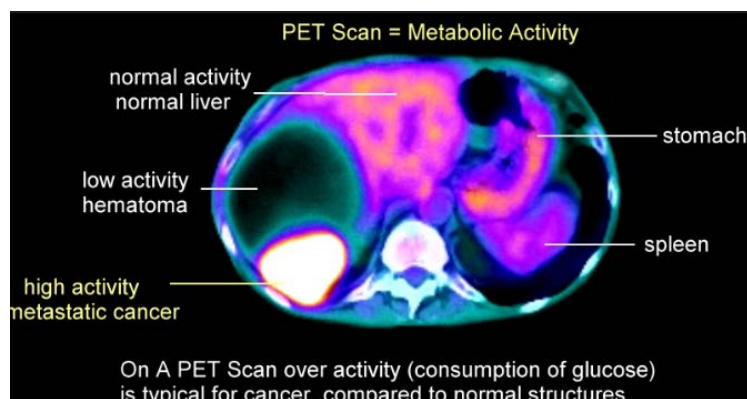
εντόνως το ραδιοφάρμακο και απεικονίζονται με μεγάλη ακρίβεια. Τα ραδιοφάρμακα που χορηγούνται στην PET, όπως και σε όλες τις μεθόδους της πυρηνικής ιατρικής, θεωρούνται ασφαλή, γιατί η χορηγούμενη δόση είναι χαμηλή. Το ραδιοϊσότοπο έχει μικρό χρόνο ημιζωής και διασπάται ταχέως, ώστε δεν υπάρχει ανιχνεύσιμη ακτινοβολία έπειτα από λίγες ώρες.

Ένας ανιχνευτής/κάμερα ανιχνεύει τότε αυτή την ακτινοβολία της ουσίας για να παράγει εικόνες του εσωτερικού του σώματος. Μια ειδική κάμερα στη συνέχεια δημιουργεί μια εικόνα των περιοχών ραδιενέργειας στο σώμα. Η εικόνα δεν είναι τόσο λεπτομερής όσο μια σάρωση CT ή MRI, αλλά παρόλα αυτά μας δίνει πληροφορίες για όλο το σώμα.



Εικόνα 12: Τομογράφος εκπομπής ποζιτρονίων (PET scanner)

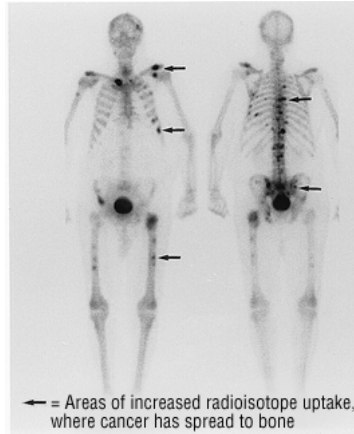
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444534859000118>



Εικόνα 13: Διάγνωση όγκου με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων

http://www.aboutcancer.com/pet_scan.htm

- **Σαρώσεις ή μελέτες ραδιοϊσοτόπων (Scans or radioisotope studies).** Σε αυτές τις διαδικασίες, ένα υλικό με μια μικρή ποσότητα ραδιενεργού ουσίας (tracer) εγχέεται στο σώμα και στη συνέχεια ακολουθείται με μια ειδική κάμερα ή ακτινογραφία για να καταγράψουμε που πηγαίνει το υλικό. Αυτές οι μελέτες μπορούν να εντοπίσουν ανωμαλίες στο ήπαρ, τον εγκέφαλο, τα οστά, τα νεφρά και άλλα όργανα.



Εικόνα 14: Σάρωση ραδιοϊσοτόπων

<https://www.health.harvard.edu/medical-tests-and-procedures/bone-scan>

1.6 Σταδιοποίηση του καρκίνου

Μετά τη διάγνωση του καρκίνου, ανεξάρτητα από το όργανο από το οποίο έχει ξεκινήσει, ακολουθεί η λεγόμενη διαδικασία της «**σταδιοποίησης**». Είναι μια απόπειρα προσδιορισμού της έκτασης του καρκίνου μέσα στο ανθρώπινο σώμα (τη δεδομένη στιγμή). Η σταδιοποίηση γίνεται για λόγους όπως:

- ο σχεδιασμός της ενδεικνυόμενης θεραπευτικής αγωγής (οι θεραπευτικοί χειρισμοί αλλά και η έντασή τους εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την έκταση της νόσου)
- πρόγνωση (δεν είναι ποτέ απόλυτη, είναι ένα στατιστικό στοιχείο που μπορεί να είναι σωστό για μεγάλες ομάδες ασθενών, αλλά λάθος για τον συγκεκριμένο ασθενή που εξετάζουμε).
- εκτίμηση του αποτελέσματος της θεραπείας που εφαρμόστηκε,
- την οργάνωση της έρευνας κατά του καρκίνου (συγκρότηση όμοιων ομάδων μελέτης στις κλινικές έρευνες) και τέλος
- την υποστήριξη των προληπτικών μέτρων κατά του καρκίνου.

Είδη σταδιοποίησης

Υπάρχουν τέσσερα είδη σταδιοποίησης τα οποία διαφέρουν ανάλογα με τις εξετάσεις που θα χρησιμοποιηθούν αλλά και τη στιγμή που θα εφαρμοσθεί η σταδιοποίηση.

- (Α) Η **κλινική**: βασίζεται στην κλινική εξέταση και τις απεικονιστικές εξετάσεις που γίνονται πριν την οριστική θεραπεία.
- (Β) Η **παθολογική (ιστολογική)**: γίνεται μετά από τη χειρουργική επέμβαση και συνδυάζει την κλινική σταδιοποίηση με τα αποτελέσματα της ιστολογικής εξέτασης του καρκίνου που έχει αφαιρεθεί.
- (Γ) Η **σταδιοποίηση μετά τη θεραπεία** γίνεται μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας ή/και της ακτινοθεραπείας αλλά πριν την οριστική χειρουργική επέμβαση.
- (Δ) Η **επανασταδιοποίηση** αναφέρεται στη νέα σταδιοποίηση που γίνεται εάν ένας καρκίνος υποτροπιάσει (επανεμφανισθεί).

Συστήματα σταδιοποίησης

(Α) TNM

Το **σύστημα σταδιοποίησης TNM**, για όλους τους συμπαγείς όγκους, επινοήθηκε από τον Pierre Denoix μεταξύ του 1943 και του 1952. Χρησιμοποιεί το μέγεθος και την προέκταση του πρωτοπαθούς όγκου, τη λεμφική εμπλοκή του και την παρουσία μεταστάσεων για να ταξινομήσει την εξέλιξη του καρκίνου. Έχει κερδίσει ευρεία διεθνή αποδοχή για πολλούς καρκίνους συμπαγούς όγκου, αλλά δεν έχει εφαρμογή σε στη λευχαιμία και τους όγκους του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Οι περισσότεροι από τους κοινούς όγκους έχουν τη δική τους ταξινόμηση TNM. Το γενικό περίγραμμα για την ταξινόμηση TNM αναφέρεται παρακάτω. Οι τιμές δίνουν ένα εύρος όσων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για όλους τους τύπους καρκίνου, αλλά δεν χρησιμοποιούν αυτό το πλήρες φάσμα όλοι οι τύποι καρκίνου.

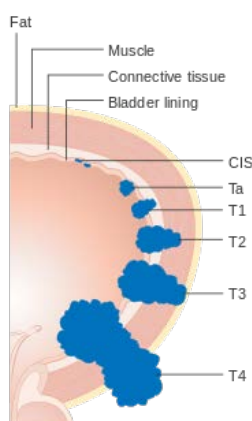
Το **σύστημα TNM** εξετάζει:

- τα χαρακτηριστικά της πρωτοπαθούς εστίας και
- προσπαθεί να αποτυπώσει με ακρίβεια την έκταση της νόσου.

Βασίζεται στις παρακάτω 4 πηγές πληροφόρησης:

Το αρχικό **T (Tumor)** αναφέρεται στην *πρωτοπαθή εστία*, δηλαδή στον όγκο που εμφανίστηκε αρχικά. Βαθμολογείται σε μία κλίμακα από 1 έως 4 (συμβολισμός: T1, T2, T3, T4) ανάλογα με το πόσο βαθιά έχει προχωρήσει ένας όγκος στο τοίχωμα του οργάνου ή ανάλογα με το μέγεθος σε εκατοστά. Ακόμα, χρησιμοποιείται ο συμβολισμός:

- Tx: ο όγκος δεν μπορεί να εκτιμηθεί
- Tis: καρκίνωμα in situ (επί τόπου)
- T0: καμιά ένδειξη όγκου

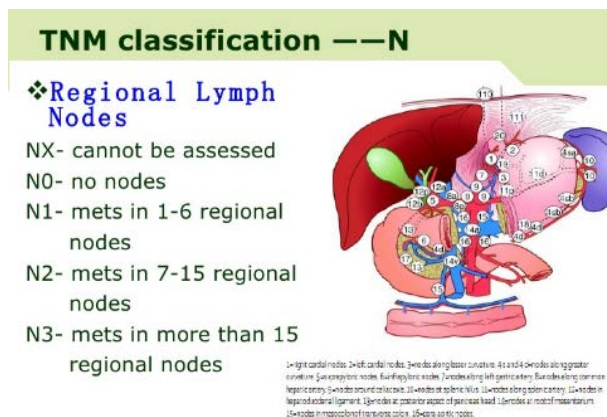


Εικόνα 15: κλίμακα σταδιοποίησης για τον παράγοντα T

https://en.wikipedia.org/wiki/TNM_staging_system

Το αρχικό **N (Nodes)** αναφέρεται στον *αριθμό ή και την εντόπιση των λεμφαδένων που βρίσκονται θετικοί σε καρκινική μετάσταση*. Το σύστημα λαμβάνει επιπλέον υπόψη το συνολικό αριθμό λεμφαδένων που έχουν αφαιρεθεί αφού αυτός θεωρείται ότι είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας αλλά και δείκτης επάρκειας της χειρουργικής πράξης ή και του εργαστηρίου που έκανε την ανάλυση.

- Nx: περιοχικοί λεμφαδένες δεν μπορούν να εκτιμηθούν (δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία)
- N0: Καμιά μετάσταση στους περιοχικούς λεμφαδένες
- N1: Μετάσταση σ' έναν περιοχικό λεμφαδένα (στον κοντινότερο ή σ' ένα μικρό αριθμό περιοχικών λεμφαδένων)
- N2 Μετάσταση σε περισσότερους από έναν περιοχικό λεμφαδένα (σε αριθμός ανάμεσα στο N1 και N3)
- N3: Μετάσταση σε περισσότερους από έναν περιοχικό λεμφαδένα (ή απομακρυσμένους λεμφαδένες)



Εικόνα 16: κλίμακα σταδιοποίησης για τον παράγοντα N

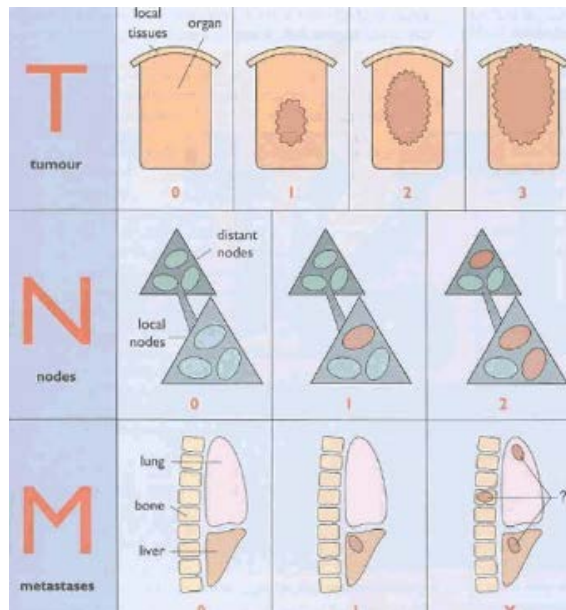
<https://www.slideshare.net/internalmed/gastric-cancer>

Το αρχικό M (Metastasis) αναφέρεται στην *ύπαρξη μεταστάσεων σε άλλα όργανα*. Απομακρυσμένες θεωρούνται οι μεταστάσεις που γίνονται από κύτταρα που μεταφέρονται με τα αγγεία (συκώτι, πνεύμονες, οστά) αλλά και η διασπορά στην κοιλιά (περιτοναϊκές μεταστάσεις).

- MX Μακρινή μετάσταση δεν μπορεί να εκτιμηθεί (δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία)
- M0: Καμία μακρινή μετάσταση.
- M1a: μακρινή μετάσταση στους πνεύμονες
- M1b: Μακρινή μετάσταση (πχ στα οστά, εγκέφαλο)

Ακόμα:

Το αρχικό **G (grade)** που περιγράφει την εμφάνιση/μορφή των καρκινικών κυττάρων σε ένα μικροσκόπιο. Υπάρχουν τα: (α) **Low-grade (G1)** καρκινικά κύτταρα, που μοιάζουν σαν φυσιολογικά κύτταρα και είναι λιγότερο πιθανό να αναπτυχθούν και να δώσουν γρήγορες μεταστάσεις και τα (β) **high-grade (G2)** καρκινικά κύτταρα που μοιάζουν περισσότερο σαν μη φυσιολογικά.



Εικόνα 17: σύστημα σταδιοποίησης T, N, M και κλίμακες

<https://www.pinterest.com/craftybopp/cancer-registry/>

Μετά τον προσδιορισμό των (T), (N) , (M) και (G), η συνολική πληροφορία συνδυάζεται για να καθοριστεί το ακριβές στάδιο του όγκου. Τα βασικά στάδια είναι τέσσερα και περιγράφονται με λατινικούς αριθμούς από το I (το λιγότερο σοβαρό) μέχρι το IV (το πιο σοβαρό ή το πιο προχωρημένο στάδιο) ενώ διακρίνονται μερικές φορές και αρκετές υποκατηγορίες.

Stage IA*: T1, N0, M0, G1 to G2 (or GX).

Stage IB*: T2 or T3, N0, M0, G1 to G2 (or GX).

Stage IIA: T1, N0, M0, G3 to G4

Stage IIB: T2, N0, M0, G3 to G4.

Stage III: T3, N0, M0, G3 to G4

Stage IVA: Any T, N0, M1a, any G.

Stage IVB (if either of these applies) Any T, N1, any M, any G.

(B) MSTs

Ένα (δεύτερο) σύστημα “σταδιοποίησης” που χρησιμοποιείται στα οστεοσαρκώματα είναι το MSTs system (**Musculoskeletal Tumor Society (MSTs)**), γνωστό και σαν **Enneking system**. Βασίζεται στις εξής 3 πηγές πληροφόρησης:

- Το αρχικό **G (grade)** έχει την ίδια ερμηνεία όπως και πριν.

- Το αρχικό **T** έχει την ίδια ερμηνεία όπως και πριν. Ένας όγκος χαρακτηρίζεται (T1) (intracompartmental), εάν έχει παραμείνει στο οστό και (T2) (extracompartmental), εάν έχει επεκταθεί και σε παραπλήσια στο οστό όργανα.
- Το αρχικό **M** (Metastasis) αναφέρεται όπως και πριν στην ύπαρξη μεταστάσεων σε άλλα όργανα. Ο όγκος θεωρείται M0 εάν δεν έχει γίνει μετάσταση, και M1 αν είναι μεταστατικός

Οι παραπάνω παράγοντες συνδυάζονται για να δώσουν ένα συνολικό στάδιο του καρκινικού όγκου. Το στάδιο συμβολίζεται με λατινικούς αριθμούς από I μέχρι III (τα στάδια I και II υποδιαιρούνται σε A για intracompartmental και B για extracompartmental όγκους).

Stage	Grade	Tumor	Metastasis
IA	G1	T1	M0
IB	G1	T2	M0
IIA	G2	T1	M0
IIB	G2	T2	M0
III	G1 or G2	T1 or T2	M1

Επομένως :

- Low-grade, τοπικοί όγκοι είναι σταδίου I.
- High-grade, τοπικοί όγκοι είναι σταδίου II.
- Οι μεταστατικοί όγκοι είναι πάντα σταδίου III.

Εξετάσεις σταδιοποίησης

Ο γιατρός συλλέγει πληροφορίες για την έκταση της νόσου από διάφορες πηγές. Κατ' αρχήν απαιτείται μια συστηματική και καλή εξέταση του ασθενούς που ακολουθείται από εξετάσεις αίματος ή άλλων υγρών του σώματος καθώς και βιοψίες. Ο έλεγχος της επέκτασης της νόσου σε λεμφαδένες ή άλλα όργανα γίνεται κυρίως με απεικονιστικές εξετάσεις όπως οι αξονικές και οι μαγνητικές τομογραφίες. Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET scan) είναι μια σύγχρονη εξέταση που υπό όρους μπορεί να ανιχνεύσει εστίες καρκίνου σε όλο το σώμα.

1.7 Τρόποι θεραπείας/αντιμετώπισης

Όπως αναφέραμε, ο καρκίνος στα παιδιά δεν είναι συνηθισμένος. Είναι λοιπόν αρκετές φορές δύσκολο οι γιατροί να προτείνουν συγκεκριμένες θεραπείες εκτός αν ξέρουν τα αποτελέσματα των θεραπειών σε άλλα παιδιά. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο περισσότερο από το 60% των παιδιών με καρκίνο αντιμετωπίζονται σαν μέρος των λεγόμενων **κλινικών δοκιμών**. Κλινική δοκιμή είναι μια ερευνητική μελέτη που δοκιμάζει μια νέα προσέγγιση στη θεραπεία του τύπου του καρκίνου και πραγματοποιείται συνήθως σε εξειδικευμένα ογκολογικά κέντρα. Τέτοιου είδους προσεγγίσεις είναι: ένα νέο φάρμακο, ένας νέος συνδυασμός τυπικών θεραπειών ή νέες δόσεις των τρεχουσών θεραπειών. Η υγεία και η ασφάλεια όλων των παιδιών που συμμετέχουν σε κλινικές δοκιμές παρακολουθούνται στενά.

Παρατίθενται παρακάτω περιγραφές των πιο συνηθισμένων θεραπευτικών επιλογών για τον καρκίνο κατά την παιδική ηλικία. Η επιλογή μιάς συγκεκριμένης θεραπείας εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως:

1. ο τύπος και το στάδιο του καρκίνου,
2. οι πιθανές παρενέργειες,
3. οι προτιμήσεις του ασθενούς και
4. η γενική του υγεία.

Η νοσηλεία του παιδιού μπορεί επίσης να περιλαμβάνει θεραπεία για συμπτώματα και παρενέργειες, ένα σημαντικό μέρος της φροντίδας του καρκίνου.

(Α) Χειρουργική επέμβαση

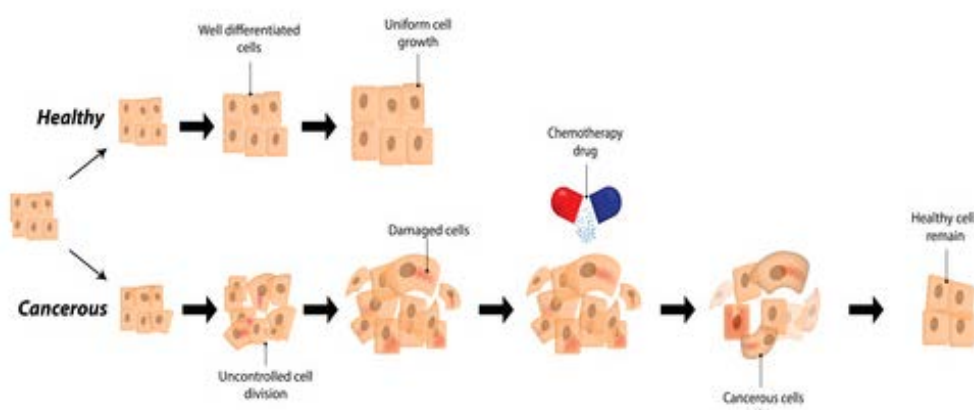
Χειρουργική επέμβαση είναι η αφαίρεση του όγκου, είτε καρκινικού είτε μη καρκινικού, και κάποιου περιβάλλοντος υγιούς ιστού κατά τη διάρκεια μιας επέμβασης. Πολλά παιδιά με όγκο θα χρειαστούν κάποια χειρουργική επέμβαση σαν μέρος της θεραπείας τους.

Στόχος της επέμβασης είναι η αφαίρεση ολόκληρου του όγκου και του περιθωρίου (ιστού γύρω από τον όγκο), αφήνοντας ένα αρνητικό περιθώριο, που σημαίνει ότι δεν υπάρχει καρκίνος στον υγιή ιστό. Για τους περισσότερους όγκους της παιδικής ηλικίας, υπάρχουν μικροσκοπικά καρκινικά κύτταρα που απομένουν ακόμα και μετά

από χειρουργική επέμβαση. Οι γιατροί είναι πιθανό να προτείνουν χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία ή άλλες θεραπείες.

(B) Χημειοθεραπεία

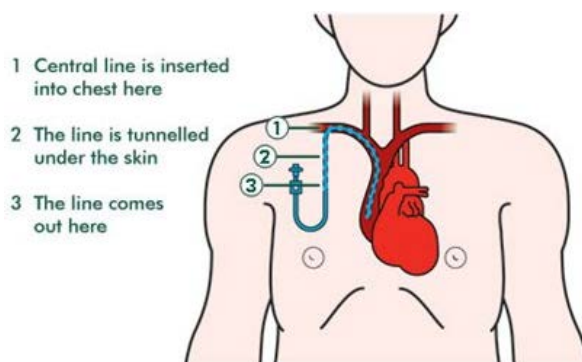
Χημειοθεραπεία είναι η χρήση κατάλληλων φαρμάκων για την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων, συνήθως εξουδετερώνοντας την ικανότητά τους να αναπτυχθούν και να διαιρεθούν.



Εικόνα 18: φυσιολογικά, καρκινικά κύτταρα και χημειοθεραπεία

<https://www.therapies.com/chemotherapy-dangers.html>

Η συστηματική χημειοθεραπεία εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος για να φτάσει στα καρκινικά κύτταρα σε όλο το σώμα. Οι συνήθεις τρόποι χορήγησης της περιλαμβάνουν έναν ενδοφλέβιο (IV) σωλήνα τοποθετημένο σε φλέβα, μυ, νωτιαίο υγρό ή κάτω από το δέρμα χρησιμοποιώντας βελόνα ή χάπι ή κάψουλα.



Εικόνα 19: ενδοφλέβια παροχή χημειοθεραπείας

<http://rachelbouncingback.blogspot.gr/2012/10/the-hickman-line.html>

Ένα **σχήμα χημειοθεραπείας**, συνήθως αποτελείται από έναν συγκεκριμένο αριθμό κύκλων που δίδονται για μια καθορισμένη χρονική περίοδο. Ο ασθενής μπορεί να λάβει ένα φάρμακο ή συνδυασμούς διαφορετικών φαρμάκων σε κάθε κύκλο.

Οι παρενέργειες της χημειοθεραπείας εξαρτώνται από το άτομο, το φάρμακο και τη δόση που χρησιμοποιείται, και μπορεί να περιλαμβάνουν κόπωση, κίνδυνο λοίμωξης, ναυτία και έμετο, απώλεια μαλλιών, απώλεια όρεξης και διάρροια. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες συνήθως εξαφανίζονται μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

(Γ) Ακτινοθεραπεία

Ακτινοθεραπεία είναι η χρήση ακτίνων X υψηλής ενέργειας ή άλλων σωματιδίων, όπως φωτονίων, για την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Επειδή και τα υγιή όργανα και οι ιστοί που ακτινοβολούνται διατρέχουν κίνδυνο βλάβης και δεύτερου καρκίνου, ειδικά σε μικρά παιδιά, οι γιατροί αποφεύγουν να χρησιμοποιούν ακτινοθεραπεία όποτε είναι δυνατόν.

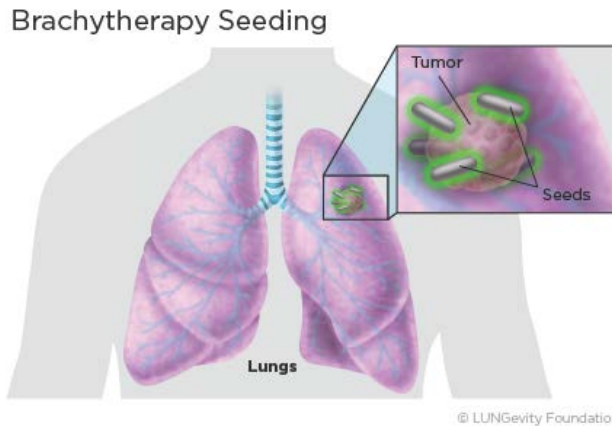
Ο πιο συνηθισμένος τύπος ακτινοθεραπείας ονομάζεται **ακτινοθεραπεία εξωτερικής δέσμης** (external-beam radiation), και είναι η ακτινοβολία που δίνεται από μια μηχανή έξω από το σώμα.



Εικόνα 20: ακτινοθεραπεία εξωτερικής δέσμης

<http://www.cityofphysics.com/blog/2015/10/21/how-physics-is-helping-to-fight-cancer/>

Όταν η ακτινοθεραπεία χορηγείται χρησιμοποιώντας εμφυτεύματα, ονομάζεται **εσωτερική ακτινοθεραπεία** (internal radiation therapy) ή βραχυθεραπεία.



Εικόνα 21: εσωτερική ακτινοθεραπεία

<https://lungevity.org/for-patients-caregivers/lung-cancer-101/treatment-options/radiation-therapy>

Μια αγωγή θεραπείας ακτινοβολίας, συνήθως αποτελείται από έναν συγκεκριμένο αριθμό θεραπειών που παρέχονται για μια καθορισμένη χρονική περίοδο.

Οι παρενέργειες από την ακτινοθεραπεία μπορεί να περιλαμβάνουν κόπωση, ήπιες δερματικές αντιδράσεις, στομαχικές διαταραχές και ήπιες διάρροιες. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες εξαφανίζονται αμέσως μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

(Δ) Ανοσοθεραπεία (Immunotherapy)

Ανοσοθεραπεία ή βιολογική θεραπεία, είναι θεραπεία που έχει σχεδιαστεί για να ενισχύσει τη φυσική άμυνα του οργανισμού για την καταπολέμηση του καρκίνου. Χρησιμοποιούνται υλικά που παράγονται είτε από τον οργανισμό είτε από ένα εργαστήριο για τη βελτίωση, τη στόχευση ή την αποκατάσταση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος. Παραδείγματα ανοσοθεραπείας περιλαμβάνουν εμβόλια καρκίνου, μονοκλωνικά αντισώματα και ιντερφερόνες.

Διαφορετικοί τύποι ανοσοθεραπείας μπορεί να προκαλέσουν διάφορες παρενέργειες.

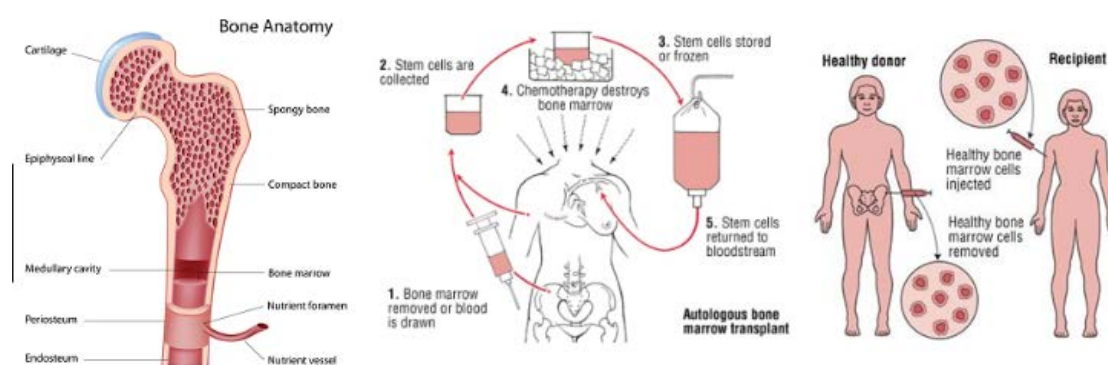
(Ε) Μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων / μεταμόσχευση μυελού των οστών (Stem cell transplantation/bone marrow transplantation)

Η **μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων** (bone marrow transplantation) είναι μια ιατρική διαδικασία στην οποία ο μυελός των οστών που περιέχει καρκίνο αντικαθίσταται από εξαιρετικά εξειδικευμένα κύτταρα, που ονομάζονται **αιματοποιητικά βλαστοκύτταρα** που αναπτύσσονται σε υγιές μυελό των οστών. Τα

αιματοποιητικά βλαστοκύτταρα είναι κύτταρα που σχηματίζουν αίμα και βρίσκονται τόσο στο αίμα όσο και στο μυελό των οστών. Σήμερα, η διαδικασία αυτή ονομάζεται συχνότερα μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων, αντί για **μεταμόσχευση μυελού των οστών**, διότι είναι τα βλαστοκύτταρα στο αίμα που συνήθως μεταμοσχεύονται και όχι ο πραγματικός ιστός μυελού των οστών.

Πριν την μεταμόσχευση οι γιατροί εξετάζουν άλλους παράγοντες, όπως τον τύπο του καρκίνου, τα αποτελέσματα οποιασδήποτε προηγούμενης θεραπείας, την ηλικία του ασθενούς και τη γενική υγεία.

Υπάρχουν δύο τύποι μεταμόσχευσης βλαστικών κυττάρων ανάλογα με την πηγή των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων: η **αλλογενής ή ετερόλογη** (allogeneic ALLO) και η **αυτόλογη** (autologous AUTO).



Εικόνα 22: μεταμόσχευση μυελού των οστών: μέσον αυτόλογη, δεξιά αλλογενής

<http://www.explorehealth.com.np/bonemarrow-research.php>

Η αλλογενής χρησιμοποιεί βλαστικά κύτταρα από συγγενείς ή δότες, ενώ η αυτόλογη χρησιμοποιεί τα ίδια τα βλαστοκύτταρα του ασθενούς. Και στους δύο τύπους, ο στόχος είναι να καταστραφούν όλα τα καρκινικά κύτταρα στο μυελό, στο αίμα και σε άλλα μέρη του σώματος χρησιμοποιώντας υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας και/ή ακτινοθεραπεία και στη συνέχεια να επιτραπεί στα αρχέγονα κύτταρα του αίματος να δημιουργήσουν υγιή μυελό των οστών.

Οι παρενέργειες εξαρτώνται από τον τύπο της μεταμόσχευσης, τη γενική υγεία του ασθενούς και άλλους παράγοντες.

Ύφεση και πιθανότητα επανεμφάνισης (Remission and the chance of recurrence)

Ύφεση είναι όταν ο καρκίνος δεν μπορεί να ανιχνευθεί στο σώμα και δεν υπάρχουν συμπτώματα. Αυτό μπορεί επίσης να ονομαστεί ως να μην έχει "καμία ένδειξη ασθένειας" ή ΚΕΑ.

Η ύφεση μπορεί να είναι προσωρινή ή μόνιμη. Αυτή η αβεβαιότητα προκαλεί σε πολλούς ανθρώπους ανησυχία ότι ο καρκίνος θα επανέλθει. Ενώ πολλές υφέσεις είναι μόνιμες, είναι σημαντικό να μιλήσετε με το γιατρό του παιδιού σας σχετικά με τη δυνατότητα επανεμφάνισης του καρκίνου. Η κατανόηση του κινδύνου υποτροπής και οι επιλογές θεραπείας μπορεί να βοηθήσουν τους ασθενείς και τις οικογένειές τους να αισθάνονται πιο προετοιμασμένοι εάν ο καρκίνος επανεμφανιστεί.

Εάν ο καρκίνος όντως επανεμφανιστεί μετά την αρχική θεραπεία, ονομάζεται **υποτροπιάζουσα νόσος**. Μπορεί να επανέλθει στον ίδιο σημείο (αποκαλούμενο τοπική υποτροπή), κοντά (περιφερειακή υποτροπή) ή σε άλλη θέση στο σώμα (μακρινή υποτροπή).

Όταν συμβεί αυτό, ένας νέος κύκλος εξετάσεων θα ξεκινήσει να μάθουμε όσο το δυνατόν περισσότερο για την υποτροπή. Συχνά το σχέδιο θεραπευτικής αγωγής θα περιλαμβάνει τις θεραπείες που αναφέρθηκαν παραπάνω όπως η χειρουργική επέμβαση, η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία, αλλά μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε διαφορετικό συνδυασμό ή να δοθούν σε διαφορετικό πρόγραμμα. Ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να προτείνει κλινικές δοκιμές που μελετούν νέους τρόπους θεραπείας αυτού του τύπου υποτροπιάζοντος καρκίνου.

1.8 Δείκτες μέτρησης συχνότητας νοσημάτων (Morbidity)

Επιπολασμός και επίπτωση (Prevalence and Incidence)

- Ο **επιπολασμός** αναφέρεται στη συχνότητα εμφάνισης μιας ασθένειας σε ένα πληθυσμό σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή ή περίοδο.

Ο **σημειακός επιπολασμός** αναφέρεται στον επιπολασμό που μετράται σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Πρόκειται για *το ποσοστό των ατόμων με συγκεκριμένη ασθένεια σε συγκεκριμένη ημερομηνία*.

Ο **επιπολασμός περιόδου** αναφέρεται στον επιπολασμό που μετράται σε ένα χρονικό διάστημα. Πρόκειται για το ποσοστό των ατόμων με συγκεκριμένη νόσο ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια του διαστήματος.

Ο επιπολασμός δηλαδή μιάς ασθένειας είναι η εκ των προτέρων πιθανότητα εμφάνισης της ασθένειας, δηλαδή:

$$\text{επιπολασμός} = P(\text{ασθενής}) =$$

**Αριθμός περιπτώσεων ασθενών σε καθορισμένο χρονικό σημείο (διάστημα)/
Συνολικός πληθυσμός στο ίδιο χρονικό σημείο(διάστημα)**

Ο επιπολασμός μπορεί να εκφραστεί είτε ως αναλογία, είτε ως ποσοστό, είτε ανά 1.000 άτομα. Για παράδειγμα, σε μια μελέτη, από τα 1624 άτομα που εξετάστηκαν, τα 121 διαγνώστηκαν με άσθμα. Συνεπώς, ο επιπολασμός του άσθματος στη συγκεκριμένη μελέτη ήταν $121/1624=0,075$ ή 7,5 περιπτώσεις ανά 100 άτομα.

Ο επιπολασμός είναι χρήσιμος:

- στην αξιολόγηση της επίδρασης μιας ασθένειας στη δημόσια υγεία,
 - στον προγραμματισμό των αναγκών ιατρικής περίθαλψης,
 - στη λήψη αποφάσεων διάγνωσης,
 - στον έλεγχο της διαγνωστικής αξίας μιας εξέτασης και
 - στην επιλογή μεταξύ θεραπειών.
- Η **(αθροιστική) επίπτωση** αναφέρεται στις νέες περιπτώσεις εμφάνισης μιας νόσου σε μια ορισμένη χρονική περίοδο. Συνήθως εκφράζεται ως ρυθμός και υπολογίζεται ως:

$$(\text{αριθμός νέων περιπτώσεων})/(\text{πλήθος σε κίνδυνο}) \times 1000.$$

Ο πληθυσμός σε κίνδυνο που βρίσκεται στον παρονομαστή, πρέπει να αποτελείται από το συνολικό πληθυσμό στον οποίο μπορεί να εμφανιστούν νέες περιπτώσεις. Δηλαδή αυτοί που ήδη έχουν την ασθένεια ή αυτοί που για διάφορους λόγους δεν μπορούν να εμφανίσουν την ασθένεια δεν πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στον παρονομαστή. Εάν στον παρονομαστή συμπεριλάβουμε άτομα που δεν βρίσκονται σε κίνδυνο, τότε υποεκτιμούμε την πραγματική επίπτωση. Στην ουσία, η (αθροιστική)

επίπτωση είναι το ποσοστό των υγιών ατόμων που νοσούν κατά τη διάρκεια μιας συγκεκριμένης χρονικής περιόδου.

Για παράδειγμα, εάν σε μια περιοχή με πληθυσμό 35.045 άτομα, εμφανίσθηκαν 89 νέες περιπτώσεις ατόμων με αποκόλληση του οφθαλμού σε ένα χρόνο, τότε η επίπτωση ισούται με $89/35045=0,0025$ ή 2,5 περιπτώσεις ανά 1000 άτομα ανά χρόνο.

Η επίπτωση δίνει μια εικόνα για την ανάπτυξη μιας ασθένειας σε σχέση με προηγούμενες εκθέσεις σε παράγοντες κινδύνου και είναι χρήσιμη:

- για τη διερεύνηση αιτιολογικών σχέσεων,
- για την αξιολόγηση προγραμμάτων πρόληψης (αφού περιγράφει τη ροή από την κατάσταση του ασθενούς) και
- για την εκτίμηση του κινδύνου και πρόβλεψη της μελλοντικής πορείας της ασθένειας.

Εκτός από την αθροιστική επίπτωση, υπάρχει και η **πυκνότητα της επίπτωσης**, η οποία διαφέρει από την αθροιστική επίπτωση στον παρονομαστή. Στον παρονομαστή της πυκνότητας της επίπτωσης έχουμε το άθροισμα των χρόνων παρατήρησης (σε κίνδυνο) σε όλη τη χρονική περίοδο (άνθρωπο - έτη):

Αριθμός νέων περιπτώσεων κατά τη διάρκεια μίας περιόδου/Σύνολο ανθρωπο-χρόνου σε κίνδυνο

Για ασθένειες με χαμηλή επίπτωση αλλά με μεγάλη διάρκεια, όπως είναι ο διαβήτης ή το άσθμα, ο επιπολασμός είναι υψηλός σε σχέση με την επίπτωση. Εάν η επίπτωση μιας ασθένειας είναι υψηλή αλλά η ασθένεια έχει μικρή διάρκεια, τότε ο επιπολασμός θα είναι χαμηλός σε σχέση με την επίπτωση. Γενικά, ο επιπολασμός συνδέεται με την επίπτωση μέσω της σχέσης

$$\text{Επιπολασμός} = \text{Επίπτωση} \times \text{Μέση διάρκεια}$$

Ο επιπολασμός και η επίπτωση συχνά συγχέονται. Ο επιπολασμός αναφέρεται στην αναλογία των ατόμων που πάσχουν σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα ή στιγμή, ενώ η επίπτωση αναφέρεται στην αναλογία ή το ποσοστό των ατόμων που αναπτύσσουν μια ασθένεια κατά τη διάρκεια μιας συγκεκριμένης χρονικής περιόδου. Η βασική διαφορά επιπολασμού και επίπτωσης είναι ότι ο επιπολασμός περιλαμβάνει όλες τις

περιπτώσεις, τόσο νέες όσο και προϋπάρχουσες στον πληθυσμό κατά τον καθορισμένο χρόνο, ενώ η επίπτωση περιορίζεται μόνο σε νέες περιπτώσεις στον υγιή πληθυσμό που είναι σε κίνδυνο να αναπτύξει τη νόσο.

Αριθμητής επίπτωσης = νέες περιπτώσεις που συνέβησαν κατά τη διάρκεια μιας συγκεκριμένης χρονικής περιόδου.

Αριθμητής επιπολασμού = όλες οι περιπτώσεις που υπάρχουν κατά τη διάρκεια μιας συγκεκριμένης χρονικής περιόδου.

1.9. Δείκτες θνησιμότητας (mortality)

Ένας δείκτης που είναι απαραίτητος για την εκτίμηση της υγείας ενός πληθυσμού και τη διαμόρφωση πολιτικών υγείας είναι αυτός που αναφέρεται στη θνησιμότητα του πληθυσμού. Για έναν πρώτο υπολογισμό του ποσοστού θνησιμότητας, διαιρούμε τον αριθμό των θανάτων που έχουν καταγραφεί σ' έναν πληθυσμό, με τον αριθμό των ατόμων του πληθυσμού και στη συνέχεια το αποτέλεσμα το πολλαπλασιάζουμε με 100, 1.000 ή άλλο ποσό.

Ο αδρός (γενικός) δείκτης θνησιμότητας (crude mortality), δείχνει τον αριθμό των θανάτων στο συνολικό πληθυσμό σ' ένα ημερολογιακό έτος και αναφέρεται συνήθως ανά 1.000 κατοίκους. Υπολογίζεται από τη σχέση:

$$(\text{Θάνατοι από κάθε αιτία σε ένα χρόνο} / \text{ενδιάμεσος πληθυσμός το χρόνο αυτό}) \times 1000$$

Τα ποσοστά αδρού δείκτη θνησιμότητας δε δείχνουν το πραγματικό μέγεθος/αιτία των θανάτων σε συγκεκριμένες ηλικιακές ομάδες του πληθυσμού. Για παράδειγμα, κάποιος μπορεί να υποθέσει ότι μια πόλη είναι ένα ανθυγιεινό μέρος να ζει επειδή έχει υψηλό ποσοστό θνησιμότητας, αλλά σε πιο προσεκτική εξέταση διαπιστώνεται ότι αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι είναι ένα δημοφιλές μέρος π.χ. για συνταξιοδότηση και έτσι έχει ένα μεγάλο ποσοστό ηλικιωμένων. Γενικά, το επίπεδο θνησιμότητας διαφέρει από ηλικία σε ηλικία.

Για να αντιμετωπιστεί αυτό το πρόβλημα ορίζεται ο **ειδικός κατά ηλικία x δείκτης θνησιμότητας (age-specific mortality)**, ο οποίος μπορεί να υπολογιστεί ως εξής:

(Σύνολο θανάτων ατόμων ηλικίας x σε ένα χρόνο/ενδιάμεσος πληθυσμός ηλικίας x το χρόνο αυτό) X 1000

Μερικοί από τους ειδικούς δείκτες θνησιμότητας κατά ηλικία (όπως ο δείκτης **βρεφικής θνησιμότητας**) έχουν ιδιαίτερη σημασία στη δημόσια υγεία. Το **ποσοστό βρεφικής θνησιμότητας (IMR)** χρησιμοποιείται ως δείκτης της συνολικής υγείας ενός έθνους ή κοινότητας, επειδή σχετίζεται με τη θνησιμότητα των νηπίων, καθώς και με τις κοινωνικοοικονομικές και περιβαλλοντικές βελτιώσεις και τις βελτιώσεις της υγειονομικής περίθαλψης. Το **IMR** υπολογίζεται ως εξής:

(Σύνολο θανάτων παιδιών ηλικίας κάτω του ενός έτους σε ένα χρόνο/σύνολο γεννήσεων το χρόνο αυτό) X 1000

Τα ποσοστά θανάτου που συζητήθηκαν παραπάνω αναφέρονται σε όλες τις αιτίες θανάτου. Μπορούν να εξειδικευτούν για κάθε συγκεκριμένη ασθένεια όπως ο καρκίνος ή η καρδιακή νόσος. Ο **ειδικός κατά αιτία/ασθένεια δείκτης θνησιμότητας (cause-specific mortality)** υπολογίζεται ως εξής:

(Σύνολο θανάτων από συγκεκριμένη ασθένεια σε ένα χρόνο/Ενδιάμεσος πληθυσμός το χρόνο αυτό) X 1000

Οι υπολογισμοί που έγιναν μέχρι τώρα μπορούν να παράσχουν το συνολικό ποσοστό θνησιμότητας για έναν πληθυσμό, το ποσοστό θνησιμότητας για διαφορετικές ηλικιακές ομάδες και τους θανάτους από διαφορετικά αίτια, αλλά δεν επιτρέπουν τη σύγκριση μεταξύ ενός μέρους της χώρας και άλλου. Για παράδειγμα, όπως σημειώσαμε παραπάνω, θέρετρα (όπως το Bournemouth) έχουν κατά πλειοψηφία ηλικιωμένους και συνεπώς υψηλό ποσοστό θνησιμότητας, ενώ ένας πληθυσμός με υψηλό ποσοστό νέων, όπως σε μια νέα πόλη, πιθανόν να έχει χαμηλή ποσοστό θνησιμότητας. Μια άμεση σύγκριση των ποσοστών θνησιμότητας για τις δύο περιοχές θα προκαλέσει προφανώς μια παραμορφωμένη εικόνα. Έτσι, το ποσοστό θνησιμότητας για μια συγκεκριμένη κατάσταση σε μια συγκεκριμένη περιοχή μπορεί να είναι υψηλότερο από το μέσο όρο της χώρας απλώς και μόνο επειδή η περιοχή περιέχει σχετικά περισσότερους κατοίκους σε ευαίσθητη ηλικιακή ομάδα.

Οι **Τυποποιημένοι Δείκτες Θνησιμότητας (SMR)** μπορούν να συγκρίνουν τα ποσοστά θνησιμότητας μεταξύ διαφορετικών γεωγραφικών περιοχών λαμβάνοντας υπόψη τις διαφορές ηλικίας.

Τα ποσοστά θανάτου για κάθε μια από τις ηλικιακές ομάδες (ή άλλες ομάδες) στον πρότυπο (εθνικό) πληθυσμό πολλαπλασιάζονται με τον πληθυσμό των ίδιων των ομάδων στον πληθυσμό της μελέτης. Αυτό παράγει έναν «αναμενόμενο» αριθμό θανάτων ανά ηλικιακή ομάδα που αντιπροσωπεύει τον αριθμό των θανάτων στον πληθυσμό της μελέτης (εάν αυτός ο πληθυσμός είχε τα ίδια ποσοστά θανάτων με τον κανονικό πληθυσμό). Ο παρατηρούμενος (ή ο πραγματικός) αριθμός θανάτων στον πληθυσμό της μελέτης διαιρείται έπειτα με τον συνολικό αναμενόμενο αριθμό των θανάτων και πολλαπλασιάζεται επί 100. Αυτό παράγει έναν SMR. Ο αριθμός SMR είναι στην πραγματικότητα ένα ποσοστό. Αυτό σημαίνει ότι εάν ο SMR του πληθυσμού μελέτης είναι 130, το ποσοστό θνησιμότητάς του είναι 30% υψηλότερο από αυτό του συνήθους πληθυσμού. Εάν η SMR του πληθυσμού μελέτης είναι 86, τότε το ποσοστό θνησιμότητάς του είναι 14% χαμηλότερο από αυτό του συνήθους πληθυσμού. Υπολογισμός τυποποιημένου δείκτη θνησιμότητας:

$$\text{(πραγματικοί θάνατοι/αναμενόμενοι θάνατοι) X 100,}$$

όπου οι αναμενόμενοι θάνατοι υπολογίζονται ως εξής:

$$\text{(ποσοστά θανάτου για ηλικιακές ομάδες (ή άλλες ομάδες) στον πρότυπο (εθνικό) πληθυσμό) X (πληθυσμός των ίδιων ομάδων στον πληθυσμό της μελέτης)}$$

Παράδειγμα 1.9.1

Σύγκριση της θνησιμότητας των ανδρών από την ισχαιμική καρδιοπάθεια (IHD) στο Camden με αυτή στη Μεγάλη Βρετανία ως σύνολο (ηλικίας 35-74 ετών)

Ηλικία (σε έτη)	Πληθυσμός Camden (άντρες)	Ειδική κατά ηλικία θνησιμότητα από νόσημα IHD στον πληθυσμό της Μεγάλης Βρετανίας (πρότυπος πληθυσμός)	Αναμενόμενος αριθμός θανάτων Camden	Πραγματικός αριθμός θανάτων Camden
35-44	9410	2.6/1000	24.4	20
45-54	8710	12.7/1000	110.4	109
55-64	8548	35,9/1000	306.7	306
65-74	6892	79.4/1000	547.4	456
Σύνολο	33560	-	988,9	891

Ο πραγματικός αριθμός θανάτων διαιρούμενος με τον αναμενόμενο αριθμό θανάτων πολλαπλασιασμένο επί 100, μας δίνει το SMR για την ανδρική θνησιμότητα από ισχαιμική καρδιοπάθεια στο Camden για άνδρες ηλικίας μεταξύ 35 και 74 είναι: $891 \div 989 \times 100 = 90$. Το Camden για τους άνδρες ηλικίας μεταξύ 35-74 φαίνεται να είναι κάτω από τον εθνικό μέσο όρο, με SMR 90.

1.10 Μέτρα Συνάφειας για μη διατάξιμους 2X2 πίνακες συνάφειας

Η σχέση μεταξύ δύο ποιοτικών μεταβλητών ονομάζεται **συνάφεια**, οπότε και τα μέτρα της μεταξύ τους σχέσης ονομάζονται **μέτρα συνάφειας**.

Ένας πίνακας συνάφειας 2X2 έχει τη μορφή:

$$\begin{bmatrix} O_{11} & O_{12} \\ O_{21} & O_{22} \end{bmatrix}$$

Υπάρχουν δύο κατηγορίες μέτρων συνάφειας για 2X2 πίνακες συνάφειας:

- Τα μέτρα που αφορούν μη διατάξιμους πίνακες
- Τα μέτρα που αφορούν διατάξιμους πίνακες

Μια σημαντική ποσότητα στην ανάλυση πινάκων συνάφειας είναι ο **λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων** (odds). Πρόκειται για το *πηλίκιο της πιθανότητας*

ενός ενδεχομένου προς την πιθανότητα του συμπληρωματικού ενδεχομένου. Έχουμε δηλαδή:

$$\text{odds} = P(\text{event}) / [1 - P(\text{event})]$$

Ο λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων παίρνει τιμές μεγαλύτερες ή ίσες του 0 και εκφράζει το πόσο πιο πιθανό είναι να συμβεί το ενδεχόμενο σε σχέση με το να μη συμβεί. Για παράδειγμα, εάν το ενδεχόμενο είναι να πάθει κάποιος καπνιστής καρκίνο του πνεύμονα και ο λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων ισούται με 2, τότε αυτό σημαίνει ότι η πιθανότητα να προσβληθεί ένας καπνιστής από καρκίνο του πνεύμονα είναι διπλάσια από την πιθανότητα να μην προσβληθεί.

Το σημαντικότερο μέτρο συνάφειας είναι ο **λόγος διαγώνιων γινομένων** (cross product ratio), το οποίο υπολογίζεται ως:

$$OR = (O_{11} O_{22}) / (O_{12} O_{21})$$

Εναλλακτικά ονομάζεται **πηλίκιο πιθανοτήτων** (odds ratio) επειδή προκύπτει ως λόγος του odds αυτών που έχουν εκτεθεί σε κάποιον παράγοντα προς το odds αυτών που δεν έχουν εκτεθεί στον παράγοντα. Εκφράζει το πόσο πιο πιθανό είναι κάποιος που έχει εκτεθεί σε κάποιο παράγοντα να εμφανίσει την ασθένεια.

Για παράδειγμα, έστω ότι έχουμε μια ομάδα καπνιστών και μια ομάδα μη καπνιστών. Έστω ότι ο λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων για τους καπνιστές υπολογίστηκε ως odds = 2 και για τους μη καπνιστές ως odds = 0.8. Τότε ο λόγος διαγώνιων γινομένων ισούται με:

$$OR = 2/0.8 = 2.5$$

Αυτό σημαίνει ότι οι καπνιστές έχουν το 2.5-πλάσιο odds να πάθουν καρκίνο του πνεύμονα από τους μη καπνιστές. Εάν ο λόγος διαγώνιων ισούται με 1, τότε η ασθένεια δεν επηρεάζεται από τον παράγοντα.

Ένα 95% διάστημα εμπιστοσύνης για το λόγο διαγώνιων γινομένων είναι το

$$(e^{\ln(OR) - 1.96 \ln(OR)}, e^{\ln(OR) + 1.96 \ln(OR)}),$$

όπου $se(\ln(OR)) = \sqrt{[(1/O_{11}) + (1/O_{12}) + (1/O_{21}) + (1/O_{22})]}$ είναι το τυπικό σφάλμα του νεπέριου λογαρίθμου του λόγου διαγώνιων γινομένων.

Ο **σχετικός κίνδυνος** (relative risk) ισούται με το πηλίκιο κινδύνου με παράγοντα/κινδύνου χωρίς παράγοντα, όπου

Ασθένεια		
Παράγοντας	p ₁₁	p ₁₂
	p ₂₁	p ₂₂

ο κίνδυνος με παράγοντα= $p_{11}/(p_{11}+p_{12})$ και
ο κίνδυνος χωρίς παράγοντα= $p_{21}/(p_{21}+p_{22})$

Ο σχετικός κίνδυνος εκφράζει τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μιας ασθένειας δεδομένου ότι υπάρχει κάποιος παράγοντας. Για παράδειγμα, έστω ότι ο κίνδυνος εμφράγματος για κάποιον καπνιστή ισούται με 3, ενώ ο κίνδυνος εμφράγματος για κάποιον μη καπνιστή ισούται με 0.6. Ο σχετικός κίνδυνος ισούται με $3/0.6 = 5$. Αυτό σημαίνει ότι ένας καπνιστής έχει πενταπλάσιο κίνδυνο εμφράγματος από έναν μη καπνιστή.

Άλλα μέτρα συνάφειας:

- **Ο Συντελεστής Φ του Pearson**, ορίζεται από τη σχέση $\Phi = \sqrt{(x^2/n)}$
Παίρνει τιμές από το 0 έως το $\sqrt{(q-1)}$, όπου $q = \min(r,c)$. Το r, c είναι ο αριθμός των γραμμών και των στηλών αντίστοιχα. Για 2X2 πίνακες το τετράγωνο του μέτρου αυτού είναι γνωστό ως το μέτρο τ των Goodman και Kruskal, ισχύει δηλαδή $\tau = \Phi^2$. Εάν ο συντελεστής Φ πάρει την τιμή 0 τότε οι μεταβλητές είναι μεταξύ τους ανεξάρτητες.
- **Ο Συντελεστής C του Pearson**, ορίζεται από τη σχέση $C = \sqrt{[x^2/(x^2+n)]}$
Παίρνει τιμές από το 0 έως το $\sqrt{[(q-1)/q]}$, όπου $q = \min(r,c)$. Εάν ο συντελεστής C πάρει την τιμή 0 τότε οι μεταβλητές είναι μεταξύ τους ανεξάρτητες.
- **Ο Συντελεστής V του Cramer**, ορίζεται από τη σχέση $C = \sqrt{[x^2/(n*\min(r-1,c-1))]}$
Παίρνει τιμές από το 0 έως 1. Εάν πάρει την τιμή 0 τότε οι μεταβλητές είναι μεταξύ τους ανεξάρτητες.

Παρατήρηση 1.10.1

- **Κατανομή χ^2**
Η κατανομή χ^2 ορίζεται ως η κατανομή του αθροίσματος τετραγώνων τυπικών κανονικών τυχαίων μεταβλητών. Έστω ότι έχουμε n τυχαίες μεταβλητές X_1, X_2, \dots, X_n κάθε μια από τις οποίες ακολουθεί την τυπική

κανονική κατανομή $N(0,1)$. Τότε η τυχαία μεταβλητή $Y = \sum_{i=1}^n X_i^2$, ακολουθεί την κατανομή χ^2 με n βαθμούς ελευθερίας. Οι **βαθμοί ελευθερίας** είναι ο αριθμός των παρατηρήσεων που επιτρέπεται να μεταβάλλονται.

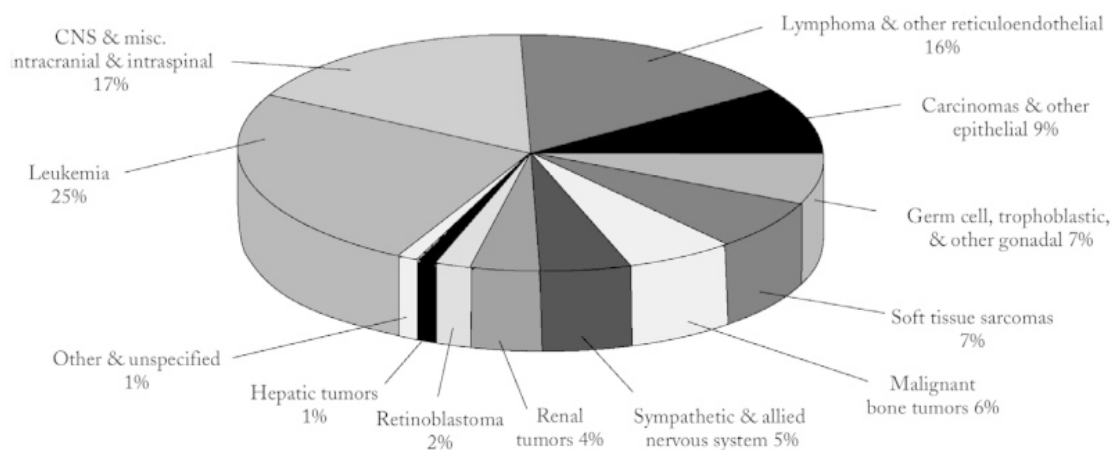
- **P – value** ενός στατιστικού ελέγχου είναι η μικρότερη τιμή του επιπέδου σημαντικότητας α για την οποία απορρίπτουμε την μηδενική υπόθεση.

Κεφάλαιο 2: Ταξινόμηση παιδικών καρκίνων

2.0 Εισαγωγή

Οι καρκίνοι της παιδικής ηλικίας ταξινομούνται κατά κύριο λόγο από την ιστολογία σε 12 μεγάλες κατηγορίες με τη χρήση της λεγόμενης Διεθνούς Ταξινόμησης των Καρκίνων Παιδικής Ηλικίας (ICCC). Η Διεθνής Ταξινόμηση του Καρκίνου Παιδικής Ηλικίας (**International Classification of Childhood Cancer ICCC**) είναι μια τυποποιημένη μέθοδος για την κατηγοριοποίηση/ταξινόμηση των κακοηθειών παιδικής ηλικίας η οποία δημιουργήθηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO). Το σύστημα βασίζεται στην ταξινόμηση κακοήθειας με βάση τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του όγκου (τύπος ιστού) σε αντίθεση με την ταξινόμηση των κακοηθειών ενηλίκων, οι οποίες κατηγοριοποιούνται ανάλογα με την περιοχή του πρωτεύοντος όγκου.

Η κατανομή του καρκίνου κατά την παιδική ηλικία κατά κατηγορία ICCC για παιδιά και νέους κάτω των 20 ετών παρουσιάζεται στην εικόνα 23.



Εικόνα 23: κατανομή των παιδικών καρκίνων

Distribution of childhood cancers (age 0-19), by ICCC category, 1975-1995.

SOURCES: ACS, 2000; Ries et al., 1999. Data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER), Division of Cancer Control and Population Sciences, National Cancer Institute.

Ακολουθεί μια σύντομη περιγραφή των χαρακτηριστικών αυτών των 12 κατηγοριών παιδικού καρκίνου, συμπεριλαμβανομένης της σχετιζόμενης παθολογίας, της επιδημιολογίας και των σχετικών ποσοστών επιβίωσης.

2.1 Λευχαιμία.

Εισαγωγή – Ορισμός – τύποι

Η **λευχαιμία** είναι ο συχνότερος παιδικός καρκίνος, που αντιπροσωπεύει το 25% του συνόλου του καρκίνου που εμφανίζεται πριν από την ηλικία των 20. Υπάρχουν δύο κύριοι τύποι παιδικής λευχαιμίας :

- Η **οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL)**, που αντιπροσωπεύει περίπου τα τρία τέταρτα των λευχαιμιών και
- Η **οξεία μυελογενής λευχαιμία (AML)**, που αντιπροσωπεύει μεγάλο μέρος των υπόλοιπων περιπτώσεων λευχαιμίας.

Στατιστικά εμφάνισης

Η ALL εμφανίζεται σε όλες τις ηλικίες, από τη γέννηση έως την ενηλικίωση, αλλά η μέγιστη επίπτωση είναι μεταξύ 2 και 6 ετών. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, περίπου 3.000 άτομα ηλικίας κάτω των 20 ετών διαγιγνώσκονται με ALL κάθε χρόνο. Περίπου 3 από τα 4 παιδιά που έχουν διαγνωστεί με λευχαιμία διαγιγνώσκονται με ALL. Είναι συχνότερα σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών, με τις περισσότερες περιπτώσεις να συμβαίνουν μεταξύ 2 και 4 ετών ((ASCO), “*Leukemia - Acute Lymphoblastic - ALL - Childhood – Statistics*”, 2012). Η συχνότητα στις Ηνωμένες Πολιτείες είναι μεγαλύτερη σε παιδιά λευκού χρώματος και πιο συχνή στα αγόρια παρά στα κορίτσια μεταξύ των παιδιών και των νέων ενηλίκων με ALL. Η AML, ένας καρκίνος της μυελικής (κοκκιώδους) σειράς των λευκών αιμοσφαιρίων, εμφανίζεται σε όλες τις ηλικίες της παιδικής ηλικίας. Η AML είναι η δεύτερη πιο κοινή μορφή λευχαιμίας στα παιδιά μετά από οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL). Περίπου 500 παιδιά στις Ηνωμένες Πολιτείες διαγιγνώσκονται με AML κάθε χρόνο. Η παιδική AML είναι συχνότερη κατά τη διάρκεια των 2 πρώτων χρόνων της ζωής και κατά τη διάρκεια των εφηβικών χρόνων ((ASCO), “*Leukemia - Acute Lymphoblastic - ALL - Childhood – Statistics*”, 2012).

Προέλευση

Από καιρό έχει γίνει αντιληπτό ότι η παιδική λευχαιμία δεν είναι μια ομοιογενής νόσος (Greaves M.,2002). Οι δυνητικοί παράγοντες κινδύνου για τη λευχαιμία στα παιδιά είναι αντικρουόμενοι. Η έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία, κοινώς αποδεκτή ως αιτία λευχαιμίας, δεν εξηγεί όλες τις περιπτώσεις λευχαιμίας στα παιδιά (Belson M. et al.2007). Η αιτιολογία της λευχαιμίας έχει πολυπαραγοντικό χαρακτήρα. Τα λευχαιμικά κύτταρα που φέρουν γενετικές αλλοιώσεις προκύπτουν κυρίως πριν από τη γέννηση. Η μετατόπιση μεταξύ των χρωμοσωμάτων 12 και 21 προκαλεί τη σύντηξη των γονιδίων TEL και AML1 προκαλώντας την παραγωγή ελλατωματικών πρωτεϊνών που αναστέλλουν τη γονιδιακή δραστηριότητα και μεταβάλλουν την ικανότητα αυτοανανέωσης και διαφοροποίησης των αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων. Αυτή η αλλαγή αντιπροσωπεύει τη συνηθέστερη δομική γενετική ανωμαλία στα παιδιά με λευχαιμία. (Mori H. et al. 2002, Shurtleff SA. Et al.,1995) Περίπου 1,0% των υγιών νεογνών έχει αυτή τη μετατόπιση και ένας λευχαιμικός κλώνος ξεκινά στη μήτρα, ωστόσο, δεν αναπτύσσουν ασθένεια (Mori H. et al. 2002). Αυτό το γεγονός και η χαμηλή συσχέτιση μεταξύ πανομοιότυπων διδύμων με ALL (περίπου 5,0% σε βρέφη 2-6 ετών) υποδεικνύει ότι η νόσος πιθανότατα αρχίζει στη μήτρα, αλλά απαιτείται μεταγεννητικό γεγονός για να αναπτυχθεί. αυτό είναι γνωστό ως "μοντέλο δύο χτυπημάτων". (Greaves M. 1999, 2002) Οι μελέτες έχουν επίσης ελέγξει εάν οι λοιμώξεις μπορεί να εμπλέκονται στην αιτιολογία της λευχαιμίας. Τρεις βασικές υποθέσεις μπορούν να εξηγήσουν τις λοιμώξεις που έχουν επιπτώσεις στην ανάπτυξη της νόσου (Da Rocha Paiva and Wünsch V., 2013).

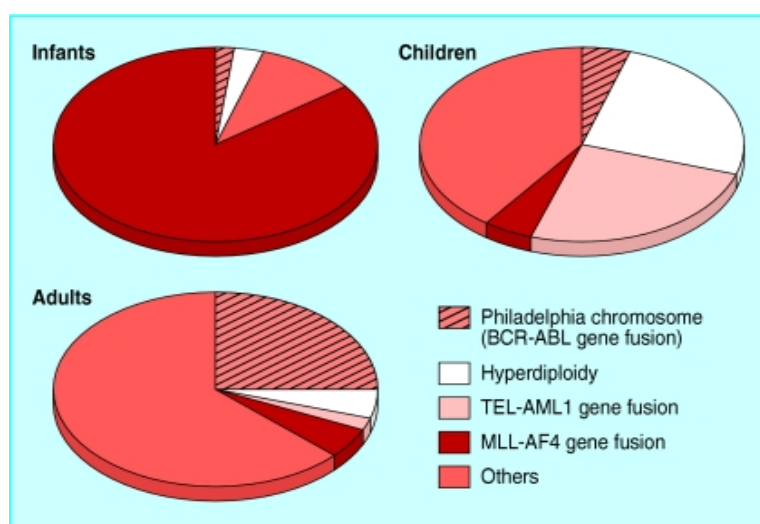
Ο Smith πρότεινε ότι η μόλυνση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης επιτρέπει στον μεταδοτικό παράγοντα να μεταδοθεί στο έμβρυο και να προκαλέσει γενετική αστάθεια, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης c-ALL (πρόδρομων B-κυττάρων της κοινής ALL) έως πέντε ετών. Αυτή η πρόταση θα εξηγούσε την μέγιστη εμφάνιση ALL στην ηλικιακή ομάδα 2-5 ετών (Smith M., 1997).

Η υπόθεση της «καθυστερημένης μόλυνσης», που προτάθηκε από τον Greaves υποδηλώνει ότι η εμφάνιση κοινών λοιμώξεων από νωρίς στη ζωή μπορεί να παίζει προστατευτικό ρόλο εναντίον της ALL (ιδιαίτερα του υποτύπου c-ALL). Ενώ η περιορισμένη έκθεση σε λοίμωξη σε αυτή την περίοδο της ζωής αυξάνει τον κίνδυνο

ασθένειας αυξάνοντας την πιθανότητα μη φυσιολογικής ανοσοαπόκρισης σε λοίμωξη που προσβάλει το άτομο αργότερα (Greaves M. 1998, 2002).

Η παρατήρηση προσωρινών ομάδων ασθενών με λευχαιμία σε σχετικά απομονωμένες κοινότητες μετά από αυξημένη είσοδο νέων ατόμων σε αυτούς τους πληθυσμούς, έχει υποστηρίξει τη διατύπωση της υπόθεσης «ανάμειξης πληθυσμού». Οι (Kinlen L. 1988, και Kinlen L. and Balkwill A., 2001) προτείνουν την υπόθεση ότι η εισαγωγή ενός συγκεκριμένου μολυσματικού παράγοντα σε έναν μη ανοσοποιητικό πληθυσμό θα μπορούσε να προκαλέσει μια ανώμαλη ανοσοαπόκριση σε μόλυνση από αυτό το παθογόνο και να προκαλέσει μια παροδική αύξηση στις περιπτώσεις λευχαιμίας (Da Rocha Paiva and Wunsch V., 2013).

Η μοριακή βιολογία έχει αποκαλύψει αυτό που είχαν υποψιαστεί από καιρό οι ερευνητές - ότι οι οξείες λευχαιμίες είναι βιολογικά ποικίλες ασθένειες (Kersey JH., 1997). Επιπλέον, στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία αυτές οι υποομάδες διαχωρίζονται με την ηλικία (εικ. 24), γεγονός που μπορεί να εξηγήσει τις σημαντικές διαφορές μεταξύ παιδιών ηλικίας <1 έτους, παιδιών (ηλικίας 2-10 ετών) και ενηλίκων (Greaves M. 1999). Υπάρχει παρόμοιο φάσμα μοριακής ποικιλότητας και για την οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία (Kersey JH., 1997).



Εικόνα 24: Κατανομή ALL και υποτύπων της σε νεογνά, παιδιά και ενήλικες

Major molecular subsets of acute lymphoblastic leukaemia in infants (<1 year old), children (2-10 years old), and adults
Mel Greaves, professor of cell biology *BMJ*. 2002 Feb 2; 324(7332): 283-287.

Ωστόσο, οι περισσότερες περιγραφές των λευχαιμικών κυττάρων αποκαλύπτουν την δυναμική που εμπλέκεται στην εξέλιξη της νόσου, χαρακτηριστικό που μοιράζεται με όλους τους άλλους τύπους καρκίνου (Greaves M.,2000). Η λευχαιμία είναι μια κλωνική ασθένεια (που προέρχεται από ένα μόνο κύτταρο) και εξελίσσεται με τη συσσώρευση μεταλλάξεων μέσα σε έναν κλώνο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την προοδευτική γενετική διαφοροποίηση ακολουθούμενη από μια "φυσική επιλογή" των κυρίαρχων μεταλλαγμένων υποκλώνων. Η κλινική έκβαση εξαρτάται όχι μόνο από τη φύση του λευχαιμικού κλώνου, αλλά και από το βαθμό στον οποίο έχουν εξελιχθεί τα παθολογικά συμπτώματα, τη σωστή διάγνωση και την έναρξη της θεραπείας. Η καθυστέρηση διάγνωσης αυξάνει την πιθανότητα να έχει προχωρήσει ο κλώνος στο σημείο όπου έχουν αποκτηθεί επιπρόσθετες μεταλλάξεις, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που προσφέρουν ανθεκτικότητα στα φάρμακα, καθιστώντας την εξάλειψη πιο δύσκολη (GreavesM.,2002).

Οι γενετικές μεταβολές στη λευχαιμία (και σε άλλους καρκίνους) επηρεάζουν τα πολύπλοκα δίκτυα σηματοδότησης που ελέγχουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, τη διαφοροποίηση των κυττάρων και τον κυτταρικό θάνατο με απόπτωση (Hanahan D. and Weinberg RA.,2000). Αυτά τα αποτελέσματα βοηθούν να εξηγηθεί γιατί ορισμένες μοριακές ανωμαλίες έχουν αρνητικές κλινικές εκβάσεις. Παρουσιάζουν επίσης νέες ευκαιρίες για τη στοχοθέτηση θεραπειών. Για παράδειγμα, το γονίδιο σύντηξης BCR-ABL (που βρίσκεται στο χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας που σχετίζεται με την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και την χρόνια μυελογενή λευχαιμία) καταλήγει στην παραγωγή ενός ενεργού ενζύμου της κινάσης (από το τμήμα ABL του γονιδίου) που οδηγεί στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων ανεξάρτητα από τις φυσιολογικές απαιτήσεις του αυξητικού παράγοντα αποκλείοντας έτσι την απόπτωση και επομένως τις οδούς απόκρισης του φαρμάκου. Η κανονική πρωτεΐνη p53 στα κύτταρα απαιτείται για την πρόκληση κυτταρικού θανάτου μετά από ανοξία ή βλάβη του DNA από έκθεση σε φάρμακα ή ακτινοβολία. Οι μεταλλάξεις ή οι ελλείψεις στο γονίδιο p53 είναι σπάνιες στην παρουσίαση της λευχαιμίας αλλά είναι πιο συχνές στην υποτροπή, βοηθώντας να εξηγηθεί η θεραπευτική "αντίσταση" των πιο προηγμένων ασθενειών (Greaves M.,2002).

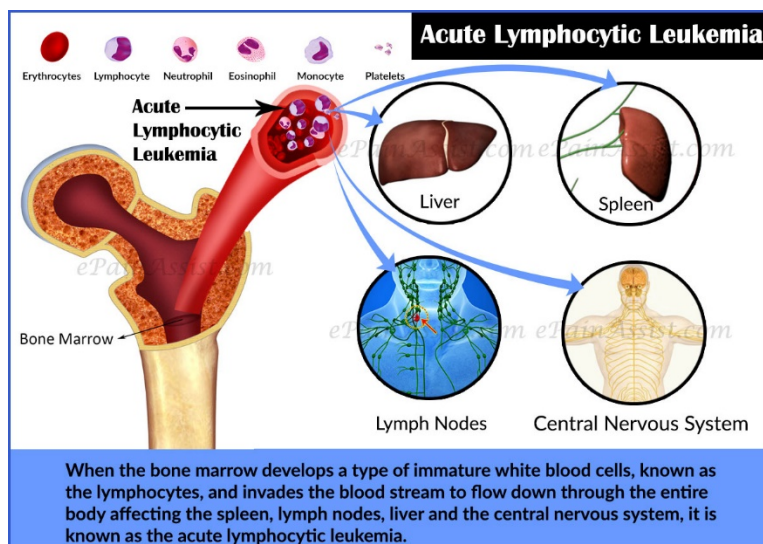
Έχουν αναληφθεί σημαντικές προσπάθειες για τη μελέτη της σχέσης μεταξύ των περιβαλλοντικών παραγόντων και του κινδύνου λευχαιμίας στην παιδική ηλικία, που

εμπνέεται από τη γεωγραφική διαφοροποίηση των ποσοστών εμφάνισης. Έχουν προκύψει κάποια στοιχεία για την επαγγελματική έκθεση των γονέων σε φυτοφάρμακα ενώ υπάρχουν λιγότερα αποδεικτικά στοιχεία για μια σχέση με την έκθεση σε φυτοφάρμακα μετά τη γέννηση. Διαγνωστικές ακτινοβολίες και έκθεση σε ραδόνιο έχουν προταθεί σαν αιτίες, αλλά παραμένει η έλλειψη αξιόπιστης μελέτης. Τα μαγνητικά πεδία εξαιρετικά χαμηλής συχνότητας έδειξαν σταθερά μικρή αύξηση του κινδύνου σε πολυάριθμες μελέτες, αλλά η προκατάληψη και η σύγχυση δεν μπορούν να αποκλειστούν ως πιθανές εξηγήσεις. Μεταξύ των άλλων παραγόντων εκτός από το περιβάλλον και τις ακτινοβολίες, ο πιο υποσχόμενος υποψήφιος είναι τα μη φυσιολογικά πρότυπα στις κοινές λοιμώξεις, αλλά ποια παιδιά διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο και ποια είναι τα μονοπάτια δεν είναι πλήρως κατανοητά.

Συμπερασματικά, αν και η παιδική λευχαιμία εμφανίζει κάποια διακριτά μοτίβα εμφάνισης ανά φύλο, ηλικία και γεωγραφία, γεγονός που υποδηλώνει το ρόλο του περιβάλλοντος στην αιτιολογία της, δεν έχουν καθιερωθεί σημαντικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της ακτινοβολίας, ως σημαντικοί παράγοντες που συμβάλλουν στην επιβάρυνση της παγκόσμιας παιδικής λευχαιμίας. Λόγω του νεαρού της ηλικίας κατά τη διάγνωση και των ενδείξεων χρωμοσωμικής βλάβης πριν από τη γέννηση σε πολλά από τα παιδιά που έχουν προσβληθεί, οι γονικές εκθέσεις παραμένουν υψηλού ενδιαφέροντος. Αν και τα ποσοστά θεραπείας της παιδικής λευχαιμίας είναι υψηλά σε οικονομικά ανεπτυγμένες χώρες, λόγω των δυσμενών όψιμων επιπτώσεων της νόσου και της θεραπείας της, ο προσδιορισμός των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου για την εφαρμογή της πρωτογενούς πρόληψης παραμένει ο απώτερος στόχος (Schüz J. and Erdmann F., 2016).

(Α) Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL)

Η ALL είναι ασθένεια του μυελού των οστών που χαρακτηρίζεται από την υπερπαραγωγή ανώριμων λεμφοκυττάρων (ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων).



Εικόνα 25: οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL)

Θεραπεία

Η κύρια θεραπεία για παιδιά με οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ALL) είναι η **χημειοθεραπεία**. Υπάρχουν 4 βασικές φάσεις χημειοθεραπείας, των νεοδιαγνωσθέντων (ALL), οι οποίες περιλαμβάνουν πολλαπλή χρήση φαρμάκων για να αποφευχθεί η εξάπλωση:

- Η **επαγωγή της ύφεσης** είναι η πρώτη ομάδα χημειοθεραπείας που διαρκεί 4 έως 6 εβδομάδες. Ο στόχος αυτής της θεραπείας είναι να προκαλέσει πλήρη ύφεση μετά την ολοκλήρωση, με περίπου το 95% όλων των ασθενών να πετύχουν αυτό το σημείο αναφοράς. Οι ουσίες που χρησιμοποιούνται στην επαγωγή περιέχουν βινκριστίνη, κορτικοστεροειδή και ασπαραγινάση, όπου στις περισσότερες προσθέτουν ανθρακυκλίνη (συνήθως δοξορουβικίνη ή δαουνορουβικίνη).
- Η επαγωγή της ύφεσης ακολουθείται από **θεραπεία εδραίωσης**, η οποία στοχεύει στην εξάλειψη της υπολειμματικής νόσου που παραμένει μετά από την πλήρη ύφεση. Διαρκεί περίπου 6 έως 9 μήνες. Αυτή η φάση χημειοθεραπείας περιλαμβάνει συνδυασμούς διαφορετικών χημειοθεραπευτικών ουσιών, που συνήθως δεν χρησιμοποιούνται στην επαγωγή της αρχικής ύφεσης, όπως η μερκαπτοπουρίνη, η θειογουανίνη, η μεθοτρεξάτη, η κυκλοφωσφαμίδη, η ετοποσίδη και η κυταραβίνη.
- Η **χημειοθεραπεία συντήρησης** είναι το τελικό και μεγαλύτερο στάδιο θεραπείας στην παιδική ηλικία ALL. Η παρατεταμένη φάση συντήρησης έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής όταν έχει αποκατασταθεί η ύφεση. Διαρκεί,

συνήθως, τουλάχιστον 2 χρόνια και συνδέεται με λιγότερη τοξικότητα. Η θεραπείας συντήρησης περιέχει μεθοτρεξάτη και μερκαπτο-πουρίνη, όπου και οι δύο είναι διαθέσιμες σε σκευάσματα από το στόμα.

- Το τέταρτο είδος της θεραπείας του ALL είναι η **θεραπεία που κατευθύνεται κατά του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος**. Περιλαμβάνει τόσο τη θεραπεία ασθενών με κλινική νόσο του ΚΝΣ κατά τη διάγνωση όσο και την προφύλαξη για ασθενείς με υποκλινική νόσο. Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι για την επίτευξη του στόχου της εξάλειψης της νόσου από το ΚΝΣ, συμπεριλαμβανομένης:
 - της άμεσης ενδορραχιαίας χορήγησης χημειοθεραπείας,
 - της συστηματικής χορήγησης χημειοθεραπείας ικανής να διεισδύσει στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και
 - της κρανιακής ακτινοβολίας. (S.L.Cooper, et. Al., 2015)

Η ακτινοθεραπεία για ALL χρησιμοποιείται γενικά μόνο όταν η λευχαιμία έχει εξαπλωθεί στον εγκέφαλο, στο νωτιαίο υγρό ή στους όρχεις ενός αγοριού ή σε ασθένειες υψηλού κινδύνου για να βοηθήσει στην πρόληψη της εξάπλωσης της λευχαιμίας στο νωτιαίο υγρό. Η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται συχνότερα για ασθενείς με λευχαιμία T-κυττάρων.

Η **μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων** χρησιμοποιείται συχνότερα ως θεραπεία για υποτροπιάζουσα ALL. Σπάνια, η μεταμόσχευση μπορεί να συνιστάται ως μέρος της αρχικής θεραπείας όταν η λευχαιμία σχετίζεται με χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου. ((ASCO), “Leukemia - Acute Myeloid - AML - Childhood - Treatment Options”, 2012).

Πρόγνωση

- **Η ηλικία** μεταξύ 1 και 10 ετών αποτελεί τυπικό χαρακτηριστικό κινδύνου, με πιο επιθετική την ασθένεια σε βρέφη και σε παιδιά άνω των 10 ετών.
- **Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC)** έχει επίσης άμεση σχέση με αυξημένο κίνδυνο. Τα άτομα ηλικίας από 1 έως 10 ετών με αρχικό WBC μικρότερο από 50.000 / μL ταξινομούνται ως στανταρ κινδύνου, ενώ εκείνα που δεν πληρούν αυτές τις παραμέτρους είναι υψηλού κινδύνου. . (S.L.Cooper, et. Al., 2015)
- **Υποτύπος του ALL:** Τα παιδιά με προ-B κυττάρων λευχαιμία, γενικά έχουν καλύτερη πρόγνωση από αυτά με ώριμη λευχαιμία B-κυττάρων (Burkitt). Η

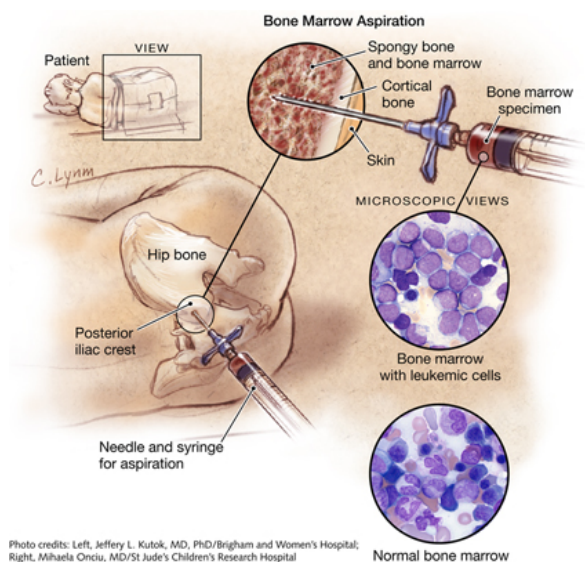
πρόγνωση του T-κυττάρου (ALL) φαίνεται να είναι περίπου η ίδια με εκείνη του B-κυττάρου (ALL) όσο η θεραπεία είναι αρκετά εντατική.

- **Φύλο:** Τα κορίτσια με ALL μπορεί να έχουν ελαφρώς μεγαλύτερες πιθανότητες να θεραπευτούν από τα αγόρια. Καθώς οι θεραπείες έχουν βελτιωθεί τα τελευταία χρόνια, αυτή η διαφορά έχει συρρικνωθεί.
- **Φυλή / εθνικότητα:** Τα παιδιά της Αφρικανικής, Αμερικανικής και Ισπανικής καταγωγής με ALL έχουν την τάση να έχουν χαμηλότερο ποσοστό θεραπείας από τα παιδιά άλλων φυλών.
- **Διάδοση σε ορισμένα όργανα:** Η διάδοση της λευχαιμίας στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (το υγρό γύρω από τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό) ή στους όρχεις στα αγόρια μειώνει την πιθανότητα να θεραπευτεί. Η διόγκωση σπλήνας και ήπατος συνδέεται συνήθως με υψηλό αριθμό WBC, αλλά ορισμένοι γιατροί το βλέπουν αυτό ως ξεχωριστό σημάδι ότι η πρόγνωση δεν είναι τόσο ευνοϊκή.
- **Αριθμός χρωμοσωμάτων:** Οι ασθενείς είναι πιο πιθανό να θεραπευθούν εάν τα λευχαιμικά κύτταρα τους έχουν περισσότερα από 50 χρωμοσώματα, ειδικά εάν υπάρχει ένα επιπλέον χρωμόσωμα 4, 10 ή 17. Τα παιδιά των οποίων τα κύτταρα λευχαιμίας έχουν λιγότερα χρωμοσώματα από τα φυσιολογικά 46, έχουν λιγότερο ευνοϊκή προοπτική.
- **Μετατοπίσεις χρωμοσωμάτων:** Μεταβολές συμβαίνουν όταν τα χρωμοσώματα ανταλλάσσουν μέρος του γενετικού τους υλικού (DNA). Τα παιδιά των οποίων τα κύτταρα λευχαιμίας έχουν μετατόπιση μεταξύ των χρωμοσωμάτων 12 και 21 είναι πιθανότερο να θεραπευτούν. Ενώ με μετατόπιση μεταξύ των χρωμοσωμάτων 9 και 22 (χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας), 1 και 19 ή 4 και 11 τείνουν να έχουν μια λιγότερο ευνοϊκή πρόγνωση. Μερικοί από αυτούς τους προγνωστικούς παράγοντες έχουν γίνει λιγότερο σημαντικοί τα τελευταία χρόνια, καθώς βελτιώθηκε η θεραπεία.
- **Ανταπόκριση στη θεραπεία:** Τα παιδιά των οποίων η λευχαιμία ανταποκρίνεται πλήρως εντός 1 έως 2 εβδομάδων χημειοθεραπείας έχουν καλύτερη προοπτική. Τα παιδιά στα οποία ο καρκίνος δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία μπορεί να λάβουν πιο εντατική χημειοθεραπεία.(ACS).

Επιβίωση

Οι βελτιώσεις στη θεραπεία έχουν οδηγήσει σε αξιοσημείωτα οφέλη στην επιβίωση, εκτιμώμενα στο 79% σε 5 χρόνια.

(B) Η οξεία μυελογενής λευχαιμία (AML)



Εικόνα 26: οξεία μυελογενής λευχαιμία (AML)

Θεραπεία

Χημειοθεραπεία

Τα δύο πιο αποτελεσματικά και βασικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόκληση ύφεσης σε παιδιά με AML είναι η κυταραβίνη και η ανθρακυκλίνη. Συνήθως θεραπευτικά σχήματα παιδιατρικής επαγωγής θεραπείας χρησιμοποιούν κυταραβίνη και μια ανθρακυκλίνη σε συνδυασμό με άλλες ουσίες όπως ετοποσίδη ή / και θειογουανίνη. (Lange B.J., et al, 2008), (Stevens R.F., et al., 1998), (Creutzig U, et al., 2001).

Μεταμόσχευση

Ο στόχος της μεταμόσχευσης βλαστοκυττάρων είναι να καταστρέψει τα καρκινικά κύτταρα στον μυελό, στο αίμα και σε άλλα μέρη του σώματος και να επιτρέψει την αντικατάσταση των κυττάρων του αίματος για τη δημιουργία υγιούς μυελού των οστών. Οι γιατροί χρησιμοποιούν χημειοθεραπεία και / ή ακτινοθεραπεία για να καταστρέψουν τα καρκινικά κύτταρα πριν γίνει η μεταμόσχευση. Δεν χρειάζονται

όλα τα παιδιά με AML μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων. Τα παιδιά με υποτύπους της AML που έχουν χαμηλότερους κινδύνους υποτροπής και συνεπώς υψηλότερες πιθανότητες θεραπείας μπορούν συνήθως να λάβουν χημειοθεραπεία μόνο.

Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία για AML χρησιμοποιείται γενικά μόνο εάν ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί στον εγκέφαλο και δεν ανταποκρίνεται στη συστηματική χημειοθεραπεία και / ή τη χημειοθεραπεία που χορηγείται στο νωτιαίο υγρό. Η ακτινοθεραπεία μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια μεταμόσχευσης κυττάρων / μυελού των οστών ((ASCO), “Leukemia - Acute Myeloid - AML - Childhood - Treatment Options”, 2012).

Πρόγνωση

Οι προγνωστικοί παράγοντες της AML δεν είναι τόσο σημαντικοί στην πρόβλεψη του αποτελέσματος ή στην καθοδήγηση της θεραπείας, όσο είναι της ALL.

- **Ηλικία κατά τη διάγνωση:** Τα παιδιά ηλικίας μικρότερης των 2 ετών με AML φαίνεται να πηγαίνουν καλύτερα από τα μεγαλύτερα παιδιά, αν και η ηλικία δεν θεωρείται ότι έχει ισχυρό αντίκτυπο στις προοπτικές.
- **Αρχικός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (WBC):** Τα παιδιά με AML των οποίων ο αριθμός WBC είναι μικρότερος από 100.000 κύτταρα ανά κυβικό χιλιοστό κατά τη διάγνωση, θεραπεύονται συχνότερα από εκείνα με υψηλότερες μετρήσεις.
- **Σύνδρομο Down:** Τα παιδιά με σύνδρομο Down που αναπτύσσουν AML τείνουν να έχουν μια καλή πρόγνωση, ειδικά αν το παιδί είναι 4 ετών ή νεότερο κατά τη στιγμή της διάγνωσης.
- **Υποτύπος της AML:** Μερικοί υποτύποι της AML τείνουν να έχουν καλύτερη προοπτική από άλλους. Για παράδειγμα, ο υπότυπος M3 της οξείας προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας (APL) τείνει να έχει μια καλή προοπτική, σε αντίθεση με την ελάχιστα διαφοροποιημένη AML (M0) και την οξεία μεγακαρυοβλαστική λευχαιμία (M7).
- **Τροποποιήσεις χρωμοσωμάτων:** Τα παιδιά με μετατοπίσεις κυττάρων λευχαιμίας μεταξύ των χρωμοσωμάτων 15 και 17 (που παρατηρούνται στις περισσότερες περιπτώσεις του APL) ή μεταξύ 8 και 21 ή με αναδιάταξη του χρωμοσώματος 16 έχουν περισσότερες πιθανότητες να θεραπευτούν. Τα παιδιά

των οποίων τα κύτταρα λευχαιμίας στερούνται αντίγραφο του χρωμοσώματος 7 (γνωστή ως μονοζυμία 7) έχουν φτωχή πρόγνωση.

- **Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ή δευτεροπαθή AML:** Τα παιδιά που έχουν αρχικά μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ή των οποίων η λευχαιμία είναι αποτέλεσμα θεραπείας για άλλο καρκίνο τείνουν να παρουσιάζουν λιγότερο ευνοϊκή πρόγνωση.
- **Ανταπόκριση στη θεραπεία:** Τα παιδιά των οποίων η λευχαιμία ανταποκρίνεται γρήγορα στη θεραπεία (μόνο ένας κύκλος χημειοθεραπείας που απαιτείται για την επίτευξη ύφεσης) είναι πιο πιθανό να θεραπευθούν από εκείνους των οποίων η λευχαιμία χρειάζεται περισσότερο χρόνο για να ανταποκριθεί ή δεν ανταποκρίνεται καθόλου.
- **Βάρος σώματος:** Τα παιδιά που ανήκουν στο κανονικό εύρος βάρους τείνουν να πηγαίνουν καλύτερα από τα παιδιά που είναι λιποβαρή ή υπέρβαρα.
- **Φυλή / εθνικότητα:** Τα παιδιά της Αφρικής-Αμερικής και Ισπανικής καταγωγής έχουν την τάση να έχουν χαμηλότερο ποσοστό θεραπείας από τα παιδιά άλλων φυλών .(ACS)

Επιβίωση

Η πρόγνωση είναι φτωχότερη για την AML από ότι για την ALL, με ένα ποσοστό πενταετούς επιβίωσης στο 41% (Da Rocha Paiva and Wünsch V., 2013).

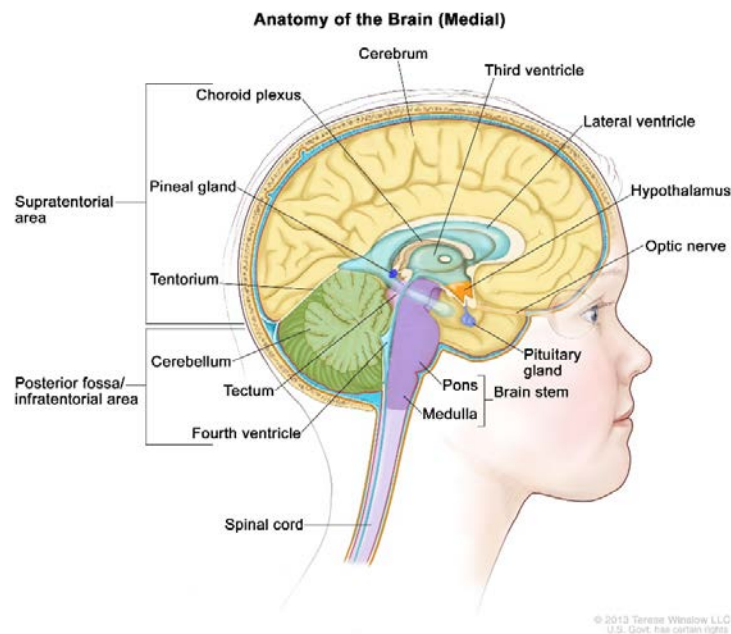
2.2 Όγκοι κεντρικού νευρικού συστήματος (καρκίνοι) και διάφορα ενδοκρανιακά και ενδομυελικά (νωτιαίου μυελού) νεοπλάσματα.

Εισαγωγή – Ορισμός -- τύποι

Οι όγκοι του κεντρικού νευρικού συστήματος (CNS) αποτελούν τη δεύτερη μεγαλύτερη κατηγορία νεοπλασιών στα παιδιά, που αντιπροσωπεύουν το 17% των παιδικών καρκίνων.

- Περισσότερο από το ήμισυ όλων των κακοηθειών του ΚΝΣ σε παιδιά και εφήβους είναι ένας τύπος εγκεφαλικού όγκου γνωστού ως **αστροκύτωμα** (όγκοι που προκύπτουν από κύτταρα του εγκεφάλου που ονομάζονται αστροκύτταρα).
- Άλλες κοινές παιδιατρικές εγκεφαλικές νεοπλασίες περιλαμβάνουν τα:

- ✓ **μυελοβλαστώματα** (ταχέως αναπτυσσόμενοι όγκοι που βρίσκονται συνήθως στην παρεγκεφαλίδα),
- ✓ **τα γλοιώματα του εγκεφαλικού στελέχους,**
- ✓ **τα επενδυμώματα**
- ✓ **και τα γλοιώματα του οπτικού νεύρου.**



Εικόνα 27: εγκέφαλος

<https://www.cancer.gov/types/brain/hp/adult-brain-treatment-pdq>

Οι πρωτογενείς όγκοι του εγκεφάλου είναι μια ποικίλη ομάδα ασθενειών που μαζί αποτελούν τον πιο κοινό στερεό όγκο της παιδικής ηλικίας.

Περίπου το 60% των εγκεφαλικών όγκων στα παιδιά εμφανίζονται στο κάτω μέρος κοντά στο μέσον του οπίσθιου κρανιακού βόθρου και περιλαμβάνει την παρεγκεφαλίδα και το στέλεχος του εγκεφάλου. Αυτό είναι το τμήμα του εγκεφάλου που ελέγχει την κίνηση και την ισορροπία. Το στέλεχος συνδέει τον εγκέφαλο με το νωτιαίο μυελό. Το εγκεφαλικό στέλεχος ελέγχει την αναπνοή, την κίνηση των ματιών, τη μετάδοση πληροφοριών σχετικά με την αίσθηση και τις ακούσιες κινήσεις των μυών. Ο τελεγκέφαλος (δύο εγκεφαλικά ημισφαίρια) είναι το τμήμα του εγκεφάλου που είναι πάνω από την παρεγκεφαλίδα και αποτελεί το μεγαλύτερο μέρος του εγκεφάλου. Αυτό το τμήμα του εγκεφάλου ελέγχει τη σκέψη, τα συναισθήματα, την επίλυση προβλημάτων, τη μάθηση, την ομιλία, την ανάγνωση, τη γραφή και την εθελοντική κίνηση (Miller P.T., 2016).

Οι όγκοι του εγκεφάλου έχουν ταξινομηθεί ιστολογικά, αλλά η θέση του όγκου και η έκταση της εξάπλωσης είναι επίσης σημαντικοί παράγοντες που επηρεάζουν τη θεραπεία και την πρόγνωση. Η ανοσοϊστοχημική ανάλυση, τα κυτταρογενετικά και μοριακά ευρήματα και οι δείκτες πολλαπλασιαστικής δράσης χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο στη διάγνωση και την ταξινόμηση των όγκων (Louis DN. et al., 2016). Μετά το 2007 η ενημέρωση των όγκων του κεντρικού νευρικού συστήματος (CNS) δημοσιεύθηκε το 2016. Πρώτη φορά, μοριακοί δείκτες μαζί με ιστολογία έχουν χρησιμοποιηθεί στην ταξινόμηση οποιουδήποτε όγκου (Gupta A. and Dwivedi T., 2016). Η τελική επιβεβαίωση των όγκων του ΚΝΣ μπορεί επίσης να ποικίλει ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο και την περιοχή ακόμα και στις ΗΠΑ, ορισμένοι όγκοι δεν επιβεβαιώνονται μικροσκοπικά αλλά επιβεβαιώνονται ακτινολογικά. Εντούτοις, μεταξύ των μητρώων, η τυποποιημένη προσέγγιση είναι να περιλαμβάνει τόσο όγκους του εγκεφάλου όσο και άλλους όγκους του ΚΝΣ σε όλες τις στατιστικές. Συνεπώς, όλες οι στατιστικές σύγκρισης πρέπει να ερμηνεύονται με αυτές τις προειδοποιήσεις (Jonhson J.K, et al., 2014) .

Στατιστικά εμφάνισης

Τα υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης όγκων του ΚΝΣ εμφανίζονται μεταξύ των βρεφών και των παιδιών κατά την ηλικία των επτά ετών. Υπάρχουν περισσότεροι από 100 διαφορετικοί ιστολογικοί υπότυποι όγκων του κεντρικού νευρικού συστήματος (CNS), με την ανάλογη επίπτωση κάθε ιστολογικού υπότυπου σε κάθε ηλικία. Η συχνότητα εμφάνισης όγκων στο ΚΝΣ των παιδιών ποικίλλει ανά χώρα από 1,12-5,14 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα με τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στις Η.Π.Α. Οι παιδικοί εγκεφαλικοί όγκοι είναι πιο συχνοί στα αγόρια, αν και αυτό ποικίλλει ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο. Στις ΗΠΑ, οι Λευκοί και οι Ασιάτες Νησιώτες του Ειρηνικού έχουν περισσότερα περιστατικά παιδικού εγκεφαλικού καρκίνου από τους Μαύρους και τους Αμερικανούς Ινδιάνους / κατοίκους της Αλάσκας, ενώ οι μη Ισπανοί έχουν υψηλότερη συχνότητα από τους Ισπανούς (Jonhson J.K, et al., 2014). Τα σχετικά πενταετή ποσοστά επιβίωσης έχουν βελτιωθεί με την πάροδο του χρόνου στο 67%. Το Κεντρικό Μητρώο Καρκίνου Εγκεφάλου των Ηνωμένων Πολιτειών (CBTRUS) εκτιμά ότι διαγιγνώσκονται περίπου 4.300 παιδιά στις ΗΠΑ κάθε χρόνο (Ostrom QT. et al. 2013).

(Α) Αστροκύτωμα

Το **αστροκύτωμα** σχηματίζεται λόγω της ανώμαλης ανάπτυξης των αστροκυττάρων και είναι ένας τύπος γλοιώματος. Τα γλοιώματα είναι ο πιο συνηθισμένος τύπος όγκου στον εγκέφαλο τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες. Η λέξη γλοιώμα περιλαμβάνει πολλούς διαφορετικούς τύπους όγκων και τα γλοιώματα κατηγοριοποιούνται σε διαφορετικά grades "βαθμούς". Τα γλοιώματα συχνά κατηγοριοποιούνται ως:

- "χαμηλού βαθμού", πράγμα που σημαίνει ότι τα καρκινικά κύτταρα φαίνονται σαν να χωρίζονται πιο αργά κάτω από το μικροσκόπιο ή
- "υψηλού βαθμού", πράγμα που σημαίνει ότι τα κύτταρα φαίνονται πιο επιθετικά κάτω από το μικροσκόπιο.

Προέλευση

Οι χαμηλού βαθμού όγκοι μπορούν να προκαλέσουν προβλήματα ακόμα και όταν δεν είναι κακοήθεις (καρκινικοί) πιέζοντας τις κανονικές δομές στον εγκέφαλο και προκαλώντας συμπτώματα. Τα γλοιώματα αναπτύσσονται από την ανώμαλη ανάπτυξη των νευρογλοιακών κυττάρων. Ένα νευρογλοιακό κύτταρο είναι ένας τύπος κυττάρου στον εγκέφαλο που περιβάλλει τους νευρώνες, τα οποία είναι τα κύτταρα που διεγείρουν τη μετάδοση του ηλεκτρικού σήματος για τη μετάδοση των πληροφοριών. Τα νευρογλοιακά κύτταρα υποστηρίζουν και μονώνουν τους νευρώνες. Για παράδειγμα, ένα αστροκύτταρο είναι μια ειδική μορφή γλοιακού κυττάρου.

Θεραπεία

Αρνητικές επιδράσεις στην νευρολογική ανάπτυξη έχουν παρατηρηθεί μετά από την ακτινοθεραπεία, ειδικά σε νεαρά παιδιά. (Packer R.J, et al. 1989, 1991). Ο ρόλος της χημειοθεραπείας στην καθυστέρηση της χορήγησης ακτινοθεραπείας βρίσκεται υπό μελέτη και τα προκαταρκτικά αποτελέσματα δείχνουν ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί η χημειοθεραπεία για να καθυστερήσουν και μερικές φορές να αποφύγουν την ανάγκη για ακτινοθεραπεία σε παιδιά με καλοήθεις και κακοήθεις βλάβες. (Duffner P.K., et al., 1993)

Πρόγνωση

Η πρόγνωση για τα αστροκύτταρα χαμηλού βαθμού παιδικής ηλικίας στηρίζεται στα ακόλουθα:

- Νεαρή ηλικία.
- Ιστολογία, ειδικά IDH-μετάλλαξη.
- Αδυναμία επίτευξης πλήρους εκτομής.
- Diencephalic σύνδρομο.
- Ενδοκρανιακή υπέρταση κατά την αρχική παρουσίαση.
- Μεταστάσεις. (Gnekow A.K., et al., 2017 & Chamdine O, et al., 2016)

Τα υψηλού βαθμού αστροκύτταρα έχουν γενικά κακή πρόγνωση σε νεότερους ασθενείς. Η πρόγνωση εξαρτάται από:

- Εάν είναι δυνατή μια συνολική αφαίρεση του όγκου
- Τους μοριακούς υπότυπους. (Korshunov A, R et al., 2015)

Επιβίωση

Οι ασθενείς των οποίων οι όγκοι έχουν μεταλλάξεις K27M έχουν τη φτωχότερη πρόγνωση, με ποσοστά επιβίωσης 3 ετών κάτω από 5%. Οι ασθενείς με όγκους που έχουν μεταλλάξεις IDH1 φαίνεται να έχουν την πιο ευνοϊκή πρόγνωση, ενώ εκείνες με μεταλλάξεις G34 και εκείνες που δεν διαθέτουν μεταλλάξεις ιστόνης και IDH1 έχουν 3ετή ποσοστό επιβίωσης περίπου 30%.

(B) Το μυελοβλάστωμα

Το μυελοβλάστωμα είναι ο συνηθέστερος κακοήθης όγκος του εγκεφάλου στα παιδιά. Οι ασθενείς με μυελοβλάστωμα είναι κατηγοριοποιημένοι σε κατηγορίες:

- «βασική» και
- «υψηλή»

με βάση την ηλικία στη διάγνωση, το βαθμό της χειρουργικής εκτομής και την εξάπλωση της νόσου. Τα μικρότερα παιδιά, ιδιαίτερα τα βρέφη, διατρέχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών.

Προέλευση

Παρά την τεράστια πρόοδο στον τομέα της μοριακής βιολογίας για το μυελοβλάστωμα, πολλά πρέπει να επιτευχθούν ακόμη για την κατανόηση της παθογένειας, των κρίσιμων οδών που είναι υπεύθυνες για το μυελοβλάστωμα και της διαστρωμάτωσης του μοριακού κινδύνου όπως επίσης και της εκπόνησης

θεραπευτικών στρατηγικών που θα έχουν ακόμη καλύτερη επιβίωση και λιγότερες μακροπρόθεσμες επιπλοκές (Dhall G., 2009).

Θεραπεία

Χρησιμοποιούνται πέντε τύποι θεραπείας:

- Χειρουργική επέμβαση
- Ακτινοθεραπεία
- Χημειοθεραπεία
- Χημειοθεραπεία υψηλής δόσης με διάσωση βλαστικών κυττάρων
- Στοχευμένη θεραπεία

Νέες μορφές θεραπείας εξετάζονται σε κλινικές δοκιμές.

Πρόγνωση

Η θεραπεία του **μυελοβλαστώματος** σε παιδιά ηλικίας άνω των 3 ετών εξαρτάται από το εάν ο όγκος είναι βασικός ή υψηλός.

Στον βασικό εξαρτάται από:

- Εάν όγκος απομακρύνθηκε πλήρως με χειρουργική επέμβαση ή υπήρξε μόνο πολύ μικρή ποσότητα.
- Εάν ο καρκίνος δεν έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος.

Στον υψηλό εξαρτάται από:

- Εάν μερικοί από τους όγκους δεν αφαιρέθηκαν με χειρουργική επέμβαση.
- Εάν ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του εγκεφάλου ή του νωτιαίου μυελού ή σε άλλα μέρη του σώματος.

Γενικά, ο καρκίνος είναι πιθανότερο να επιστρέψει σε ασθενείς με όγκο υψηλού κινδύνου.

Επιβίωση

Σε παιδιά με μυελοβλάστωμα ηλικίας άνω των 3 ετών, η μακροπρόθεσμη επιβίωση μπορεί να επιτευχθεί σε περίπου 85% των ασθενών της «βασικής» κατηγορίας κινδύνου και 70% των ασθενών «υψηλού» κινδύνου με συνδυασμό χημειοθεραπείας και ακτινοβολίας.

(Γ) Οι όγκοι του εγκεφαλικού στελέχους

Οι όγκοι του εγκεφαλικού στελέχους αποτελούν τουλάχιστον το 10% όλων των όγκων εγκεφάλου παιδικής ηλικίας (Reigel DH., 1979). Περίπου 300 έως 400 παιδιατρικοί όγκοι εγκεφαλικών στελεχών διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες. Το DIPG αντιπροσωπεύει περίπου το 75% έως 80% των παιδιατρικών όγκων του εγκεφαλικού στελέχους (Warren K.E, 2012). Τα περισσότερα παιδιά με DIPG διαγιγνώσκονται μεταξύ 5 και 10 ετών. Τα εστιακά πηλοκυτταρικά αστροκύτταρα στο στέλεχος του εγκεφάλου εμφανίζονται λιγότερο συχνά.(Klimo P Jr, et al., 2013) Ο όρος γλοιώμα εγκεφαλικού στελέχους είναι μια γενική περιγραφή που αναφέρεται σε οποιοδήποτε όγκο γλοιώματος που προκύπτει στο στέλεχος του εγκεφάλου. Οι ακόλουθες δύο ιστολογίες υπερисχύουν:

- Διάχυτο ενδογενές γλοιώμα (DIPG).
- Πιλοκυτταρικό αστροκύτωμα

Η εικόνα της πλειοψηφίας των γλοιωμάτων του στελέχους στις απεικονιστικές, είναι διάχυτη αλλοίωση που πηγάζει από τη γέφυρα και εκτείνεται προς τα άλλα τμήματα του στελέχους (Zimmerman RA 1996).

Προέλευση

Τα γονιδιωματικά χαρακτηριστικά των DIPG φαίνεται να διαφέρουν από εκείνα των περισσότερων παιδικών υψηλού βαθμού γλοιωμάτων και από αυτά των ενήλικων υψηλού βαθμού γλοιωμάτων (Louis D.N, , et al., 2016). Τα μοριακά και κλινικά χαρακτηριστικά των DIPG ευθυγραμμίζονται με αυτά των άλλων γλοιωμάτων υψηλού βαθμού μεσαίας γραμμής με ειδική μετάλλαξη H3 K27M στην H3.1 (H3F3A) ή H3.3 (HIST1H3B και HIST1H3C).

Θεραπεία

Κατά γενική εκτίμηση η χειρουργική επέμβαση παίζει μικρό ρόλο σε ασθενείς με αυτούς τους όγκους και η θεραπεία με ακτινοβολία αποτελεί το επίκεντρο της θεραπείας με παρηγορητική πρόθεση. Έχουν δοκιμαστεί αρκετά πειραματικά πρωτόκολλα που αποσκοπούν στην παροχή πιο εντατικής θεραπείας. Η υπερκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία και η βραχυθεραπεία (εσωτερική ακτινοβολήση) έχουν χρησιμοποιηθεί για το σκοπό αυτό και δεν παρήγαγαν καμία ουσιαστική αλλαγή στα

αποτελέσματα (Freeman CR. et al., 1993, Kaplan AM., et al. 1996, Mandell LR. et al., 1999, Chuba PJ. et al., 1998). Αρκετά χημειοθεραπευτικά πρωτόκολλα που χρησιμοποίησαν μυελοκατασταλτικές δόσεις χημειοθεραπείας σε μελέτες καθώς και ορμονική θεραπεία, δεν μπόρεσαν να αποδείξουν ότι έφεραν καλύτερα αποτελέσματα (Semie Hong et al., 2005).

Πρόγνωση

Προγνωστικοί παράγοντες περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- Ιστολογία / βαθμός του όγκου (McAbee J.H., et al. 2015)
- Ηλικία στη διάγνωση (Broniscer A, et al., 2008)
- NF1: Τα παιδιά με NF1 μπορεί να έχουν καλύτερη πρόγνωση (Albers AC, Gutmann D.H, 2009 & Broniscer A, et al., 2008).

Επιβίωση

Το τριετές ποσοστό επιβίωσης των παιδιών που διαγνώστηκαν με διάχυτο γλοίωμα του εγκεφάλου και που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία, εξακολουθεί να είναι μόνο 5 έως 15%. Η μέση επιβίωση για τα παιδιά με DIPG είναι μικρότερη από 1 έτος. (Cohen K.J., et al., 2011). Αντίθετα, τα πιλοκυτταρικά αστροκυτώματα έχουν αξιοσημείωτα βελτιωμένη πρόγνωση, με συνολική επιβίωση 5 ετών άνω του 90% (Klimo P Jr, et al., 2013)..

(Δ) Το επενδύωμα

Το επενδύωμα είναι ένας τύπος παιδιατρικού καρκίνου του εγκεφάλου και είναι ο τρίτος συνηθέστερος τύπος παιδιατρικού όγκου στον εγκέφαλο. Αντιπροσωπεύει περίπου το 9% των εγκεφαλικών όγκων στα παιδιά. Τα επενδυμάτια είναι συνηθέστερα σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών, με το 25-40% των επενδυμάτων να διαγιγνώσκεται σ αυτή την ηλικία. Το πιο συνηθισμένο μέρος όπου εμφανίζονται τα επενδυμάτια στα παιδιά είναι στον οπίσθιο βόθρο γύρω από την τέταρτη κοιλία.

Προέλευση

Τα περισσότερα επενδυμάτια είναι μόνο στην κύρια περιοχή όπου σχηματίζονται. Ωστόσο, 5-10% των επενδυμάτων εξαπλώνονται σε άλλα μέρη του εγκεφάλου ή της σπονδυλικής στήλης (μεταστάσεις). Το επενδύωμα μπορεί περιστασιακά να

εξαπλωθεί σε άλλες περιοχές εκτός του εγκεφάλου ή της σπονδυλικής στήλης, αλλά αυτό είναι πολύ σπάνιο. Δεν είναι γνωστό γιατί κάποια παιδιά αναπτύσσουν αυτούς τους όγκους στον εγκέφαλο (Miller P.T., 2017).

Θεραπεία

Η θεραπεία νεοδιαγνωσθέντος παιδικού επενδυώματος είναι:

- Χειρουργική επέμβαση.

Όταν ο όγκος αφαιρεθεί πλήρως και τα καρκινικά κύτταρα δεν έχουν εξαπλωθεί, η θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

- Ακτινοθεραπεία.
- Μια κλινική δοκιμή ακτινοθεραπείας ακολουθούμενη από χημειοθεραπεία.
- Μια κλινική δοκιμή για έλεγχο ασθενών των οποίων ο όγκος έχει απομακρυνθεί εντελώς ή που δεν έχουν σημάδια καρκίνου μετά από χημειοθεραπεία.

Όταν ένα τμήμα του όγκου παραμένει μετά τη χειρουργική επέμβαση, αλλά τα καρκινικά κύτταρα δεν έχουν εξαπλωθεί, η θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

- Μια δεύτερη χειρουργική επέμβαση για την απομάκρυνση όσο το δυνατόν περισσότερου όγκου.
- Ακτινοθεραπεία.
- Χημειοθεραπεία που ακολουθείται από ακτινοθεραπεία.
- Μια κλινική δοκιμή της χημειοθεραπείας που χορηγήθηκε πριν και μετά από ακτινοθεραπεία.

Όταν τα καρκινικά κύτταρα έχουν εξαπλωθεί εντός του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού, η θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

- Ακτινοθεραπεία στον εγκέφαλο και στο νωτιαίο μυελό.

Επαναλαμβανόμενο παιδικό επενδυώμα

Η θεραπεία του επαναλαμβανόμενου παιδικού επενδυώματος μπορεί να περιλαμβάνει :

- Χειρουργική επέμβαση.
- Ακτινοθεραπεία.
- Χημειοθεραπεία.
- Κλινική δοκιμή / στοχευμένη θεραπεία

Πρόγνωση

Οι παράγοντες που επηρεάζουν το αποτέλεσμα περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- Μοριακά χαρακτηριστικά.
- Τοποθεσία όγκου.
- Νεότερη ηλικία στη διάγνωση.
- Αναπλαστική ιστολογία.
- Μερική τομή.
- Χαμηλότερες δόσεις ακτινοβολίας. (Oh M.C, et al., 2013 & Tihan T, et al., 2008)

Επιβίωση

Η επιβίωση εξαρτάται από τον υπότυπο. Τα ποσοστά επιβίωσης για EPN-PFA είναι 68% σε 5 χρόνια, ενώ για EPN-PFB η συνολική 5-ετής επιβίωση είναι 100%. Για ST-EPN-RELA η 5-ετής επιβίωση είναι 75% και για ST-EPN-YAP1 η 5-ετής επιβίωση είναι 100% (Pajtler K.W, et al., 2015).

(Ε) Τα γλοιώματα του οπτικού νεύρου

Τα γλοιώματα οπτικού νεύρου είναι σπάνιοι όγκοι που αντιπροσωπεύουν το 3-5% των εγκεφαλικών όγκων στα παιδιά.(Lena G, et. al., 2010). Οι πιο συνηθισμένοι όγκοι των οπτικών νεύρων στην παιδική ηλικία είναι **τα γλοιώματα του οπτικού νεύρου (ONG)**, τα οποία έχουν διαφορετικές προγνώσεις και γενικά διαγιγνώσκονται νωρίς στη ζωή των παιδιών, σε μια μέση ηλικία 4,5 ετών (Charles NC et al.1981). Ενώ οι περισσότεροι ONGs είναι χαμηλόβαθμα πιλοκυτταρικά αστροκυτώματα και η εκτομή τους αποκαλύπτει μια καλοήγη πορεία, αυτές οι αλλοιώσεις μπορούν επίσης να υποχωρήσουν αυθόρμητα. Οι κακοήθεις ONG, που είναι σπάνιες, μπορεί να προκαλέσουν το θάνατο από τη μηχανική πίεση στις ζωτικές δομές (Elis BD. 2006, Hamilton AM., 1973, Charles NC et al.1981). Έτσι, η φυσική ιστορία αυτής της

βλάβης ποικίλει από καλοήγη αυτοπεριοριζόμενη νόσος σε μια ταχέως αναπτυσσόμενη ασθένεια (Nuri Uslu et al., 2013).

Προέλευση

Αν και η αιτία των περισσότερων εγκεφαλικών όγκων δεν είναι γνωστή, γνωρίζουμε ότι μια γενετική κατάσταση που ονομάζεται νευροϊνωμάτωση (τύπου 1) μπορεί να οδηγήσει σε αυτούς τους συγκεκριμένους όγκους. Η νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (NF-1) μπορεί να κληρονομηθεί από τον γονέα.

Θεραπεία

Η ολική απομάκρυνση του όγκου παρέχει 100% θεραπεία, αλλά η χειρουργική επέμβαση μπορεί να προταθεί μόνο στην ανάπτυξη όγκου με σοβαρό εξωφθαλμό ή τύφλωση. Η χημειοθεραπεία πρέπει να προταθεί ως κύρια θεραπεία στην ανάπτυξη όγκου με μέτριο εξωφθαλμό όταν ο όγκος περιορίζεται αυστηρά στην τροχιά (Lena G, et. al., 2010). Η χημειοθεραπεία, η ακτινοβολία, η στοχευμένη θεραπεία και η χειρουργική επέμβαση μπορούν όλες να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία όγκων οπτικής οδού. Ωστόσο, αυτοί οι όγκοι είναι πολύπλοκοι. Πολλοί παράγοντες επηρεάζουν τη θεραπεία που πρέπει να χρησιμοποιείται.

Πρόγνωση

Η πρόγνωση εξαρτάται από:

- Τη θέση του όγκου
- Πόσο νωρίς διαγνώστηκε
- Την ηλικία,
- Την έκταση απώλειας όρασης,
- Την τοποθεσία του όγκου, και
- Την παρουσία νευροϊνωμάτωσης.

Επιβίωση

Ανεξάρτητα από τον τρόπο θεραπείας, η μακροχρόνια επιβίωση χωρίς περιστατικά είναι περίπου 65% στα παιδιά, (Garnett M.R., et al., 2007 & Karavitaki N, Wass JA 2008) με συνολικά ποσοστά επιβίωσης 5 ετών και 10 ετών υψηλότερα από 90%. Τα μεγαλύτερα παιδιά και τα άτομα με νευροϊνωμάτωση 1 έχουν καλύτερα αποτελέσματα. Στην πραγματικότητα, τα δύο τρίτα των παιδιών με NP1 εμφανίζουν αυτόματα υποχώρηση των γλοιωμάτων της οπτικής οδού τους.

2.3 Λεμφώματα και άλλα δικτυοενδοθηλιακά νεοπλάσματα.

Εισαγωγή – Ορισμός -- τύποι

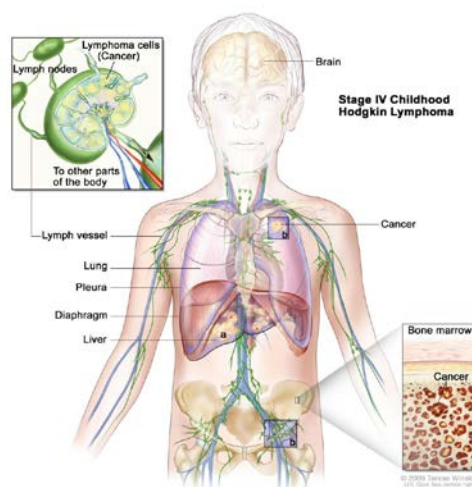
Τα 2 κύρια είδη λεμφωμάτων είναι:

- Το λέμφωμα **Hodgkin**
- Μη-Hodgkin λέμφωμα (NHL) (ACS)

Το λέμφωμα Hodgkin χαρακτηρίζεται από λεμφοκύτταρα τύπου Reed-Sternberg (Küppers R, Hansmann ML.2005), ενώ τα λεμφώματα Μη Hodgkin αφορούν στα B και τα T κύτταρα. Οι κίνδυνοι για το Hodgkin και το μη Hodgkin λέμφωμα, κύριοι τύποι καρκίνου σε αυτή την κατηγορία, αυξάνονται σε όλη την παιδική ηλικία (Hewitt M.,et al., 2003).

Στατιστικά εμφάνισης

Τα λεμφώματα (καρκίνοι του λεμφικού συστήματος) και τα δικτυοενδοθηλιακά νεοπλάσματα αντιπροσωπεύουν το 16% των παιδικών καρκίνων (Hewitt M.,et al., 2003).



Εικόνα 28: λέμφωμα Hodgkin

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65781/>

- Το **λέμφωμα Hodgkin** περιλαμβάνει το 6% των παιδικών καρκίνων. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η συχνότητα εμφάνισης λεμφώματος Hodgkin σχετίζεται με την ηλικία και είναι υψηλότερη μεταξύ εφήβων ηλικίας 15 έως 19 ετών (29 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο ετησίως), με παιδιά ηλικίας 10 έως 14 ετών, 5-9 ετών και 0 έως 4 ετών έτη που έχουν περίπου τριπλάσια,

οκταπλάσια και 30 φορές χαμηλότερα ποσοστά, αντίστοιχα (Ries LAG. et al., 2003). Στις αναπτυσσόμενες χώρες, υπάρχει παρόμοιος ρυθμός στους νέους ενήλικες, αλλά μια πολύ υψηλότερη επίπτωση στην παιδική ηλικία (Macfarlane GJ, et al.,1995).

- Περίπου το 5% όλων των καρκίνων παιδικής ηλικίας είναι **λεμφώματα μη Hodgkin** (NHL). Σε παιδιά ηλικίας έως 14 ετών, τα περισσότερα λεμφώματα είναι μη-Hodgkin λεμφώματα, με περίπου 500 από αυτούς τους καρκίνους να διαγιγνώσκονται στις Ηνωμένες Πολιτείες κάθε χρόνο. Εάν συμπεριληφθούν όλα τα παιδιά και οι έφηβοι μέχρι την ηλικία των 19 ετών, οι αριθμοί των λεμφωμάτων Hodgkin και non-Hodgkin είναι περίπου ίσοι και υπάρχουν περίπου 800 περιπτώσεις διαγνώσεων NHL κάθε χρόνο. Το NHL είναι περίπου 2 έως 3 φορές πιο κοινό στα αγόρια απ' ότι στα κορίτσια και είναι πιο κοινό στα λευκά παιδιά από τα μαύρα παιδιά.

Περίπου το 2% όλων των NHL συμβαίνουν σε παιδιά και εφήβους. Συνολικά, ο κίνδυνος εμφάνισης NHL στα παιδιά αυξάνεται με την ηλικία. Μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά είναι ασυνήθιστο σε παιδιά μικρότερα των 3 ετών (Allen CE et al.,2016, Rabin KR., et al.,2015, Sandlund JT et al.,2014).

(Α) Λέμφωμα Hodgkin

Το λέμφωμα Hodgkin της παιδικής ηλικίας είναι ένας τύπος καρκίνου που αναπτύσσεται στο λεμφικό σύστημα, το οποίο αποτελεί μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος του σώματος. Το ανοσοποιητικό σύστημα προστατεύει το σώμα από ξένες ουσίες, λοιμώξεις και ασθένειες. Υπάρχουν δύο τύποι λεμφώματος Hodgkin στην παιδική ηλικία.

- **Κλασσικό λέμφωμα Hodgkin.**
- **Οζώδες λέμφωμα Hodgkin με λευκοκυτταρική επικράτηση** (Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma).

Το κλασσικό λέμφωμα Hodgkin διαιρείται σε τέσσερις υποτύπους, με βάση τον τρόπο εμφάνισης των καρκινικών κυττάρων κάτω από το μικροσκόπιο:

- κλασσικό λέμφωμα Hodgkin πλούσιο σε λεμφοκύτταρα.

- κλασσικό λέμφωμα Hodgkin του τύπου της Οζώδους Σκλήρυνσης
- κλασσικό Λέμφωμα Hodgkin του τύπου της Μικτής Κυτταροβρίθειας.
- Κλασσικό Λέμφωμα Hodgkin πτωχό σε λεμφοκύτταρα.

Προέλευση

Οι παράγοντες κινδύνου για το παιδικό Hodgkin λέμφωμα είναι:

- Μόλυνση από τον ιό Epstein-Barr (ιός Λοιμώδους Μονοπυρήνωσης)
- Μόλυνση από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV).
- Ορισμένες ασθένειες του ανοσοποιητικού συστήματος.
- Προσωπικό ιστορικό μονοπυρήνωσης ("μονο").
- Να υπάρχει ένας γονέας ή ένας αδελφός με ιστορικό Hodgkin λεμφώματος.

Η έκθεση σε συχνές λοιμώξεις στην πρώιμη παιδική ηλικία μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης λεμφώματος Hodgkin στα παιδιά λόγω των επιδράσεων που έχει στο ανοσιακό σύστημα. Το λέμφωμα Hodgkin της παιδικής ηλικίας είναι μία από τις λίγες παιδιατρικές κακοήθειες που η βιολογία και η φυσική του ιστορία ταιριάζουν με έναν ενήλικα καρκίνο.

Θεραπεία

Ανάλογα με τον τύπο, το στάδιο του λεμφώματος και άλλους παράγοντες, οι επιλογές θεραπείας για άτομα με λέμφωμα Hodgkin μπορεί να περιλαμβάνουν:

- Χημειοθεραπεία
- Ακτινοθεραπεία
- Ανοσοθεραπεία (συμπεριλαμβανομένων των μονοκλωνικών αντισωμάτων)
- Χορήγηση υψηλής δόσης και μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων (ACS)

Είναι αξιοσημείωτο ότι σημαντικές νοσηρότητες προήλθαν από τις απαράδεκτα υψηλές δόσεις ακτινοβολίας όταν οι προσεγγίσεις θεραπείας για παιδιά διαμορφώθηκαν μετά από αυτές που χρησιμοποιήθηκαν για ενήλικες. Έτσι αναπτύχθηκαν νέες στρατηγικές που χρησιμοποιούν τη χημειοθεραπεία και την ακτινοβολία χαμηλότερης δόσης. Περίπου 90% έως 95% των παιδιών με λέμφωμα Hodgkin μπορεί να θεραπευτεί δίνοντας αυξημένη προσοχή στη θεραπεία που μειώνει τη μακροχρόνια νοσηρότητα αυτών των ασθενών. Τα προγράμματα

σύγχρονης θεραπείας χρησιμοποιούν μια προσέγγιση προσαρμοσμένη στον κίνδυνο και την ανταπόκριση των ασθενών, κατά την οποία οι ασθενείς λαμβάνουν χημειοθεραπεία πολλαπλών φαρμάκων με ή χωρίς χαμηλή δόση ακτινοθεραπείας (Shiels MS et al., 2009, Bartlett NL, Foyil KV., 2014, Younes A et al., 2015).

Πρόγνωση

Οι παράγοντες που συνδέονται με ένα ανεπιθύμητο αποτέλεσμα σε μία ή περισσότερες μελέτες περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- Προχωρημένο στάδιο ασθένειας (Smith R.S., et. al. 2003)
- Παρουσία συμπτωμάτων B (Nachman J.B., et. al. 2002 και Rühl U, et. al. 2001)
- Παρουσία ογκώδους νόσου. (Nachman J.B., et. al. 2002)
- Εξωλεμφαδενική επέκταση.
- Αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων.
- Λευκοκυττάρωση (αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων 11.500/mm³ ή υψηλότερη) (Smith RS, et. al. 2003)
- Αναιμία (αιμοσφαιρίνη χαμηλότερη από 11,0 g / dL).
- Φύλο (Rühl U., et. Al. 2001, και (Smith R.S., et. al. 2003)
- Ανταπόκριση στην αρχική θεραπεία με χημειοθεραπεία (Landman-Parker J., et. al. 2000 και Friedman D.L., et. al. 2014).

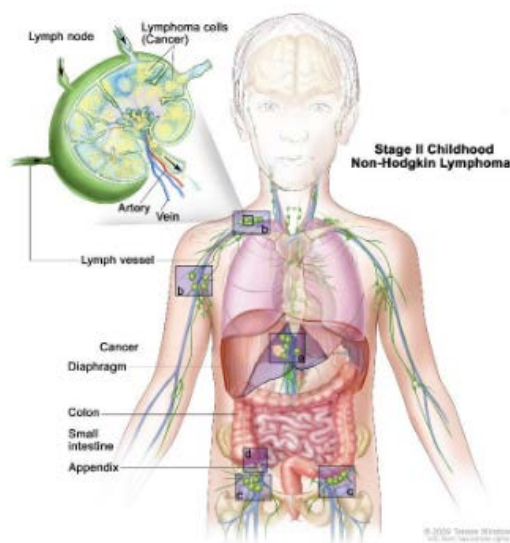
Οι προγνωστικοί παράγοντες αλλάζουν συνεχώς λόγω της διαστρωμάτωσης του κινδύνου και της επιλογής της θεραπείας, με παραμέτρους όπως το στάδιο της νόσου, ο όγκος, η έγκαιρη αντίδραση στη χημειοθεραπεία που χρησιμοποιείται (NCI).

Επιβίωση

Η πενταετής επιβίωση στην παιδική και εφηβική ηλικία υπερβαίνει το 90% για τους ασθενείς με πρώιμο στάδιο και 70% έως 80% για τους ασθενείς με προχωρημένο στάδιο ασθένειας (L. M. Sherief, et. al. 2015).

(B) Μη-Hodgkin λέμφωμα

Το μη-Hodgkin λέμφωμα περιλαμβάνει το λέμφωμα T-κυττάρων που συνήθως εμφανίζεται σε αγόρια προεφηβείας ή εφηβείας, το λέμφωμα μεγάλων κυττάρων που συνήθως απαντάται σε παιδιά ηλικίας άνω των 5 ετών και το λέμφωμα μικρών κυττάρων (Burkitt's ή non-Burkitt's) (Hewitt M., et al., 2003). Οι επιζώντες από παιδικό και εφηβικό καρκίνο απαιτούν στενή παρακολούθηση επειδή οι ανεπιθύμητες παρενέργειες του καρκίνου μπορούν να παραμείνουν ή να αναπτυχθούν μήνες ή χρόνια μετά τη θεραπεία.



Εικόνα 29: λέμφωμα Μη-Hodgkin

<http://www.stanfordchildrens.org/en/topic/default?id=childhood-non-hodgkin-lymphoma-treatment-pdq-37-CDR0000258002>

Με βάση τον ανοσοφαινότυπο, τη μοριακή βιολογία και την κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία, η συντριπτική πλειονότητα των κρουσμάτων NHL που εμφανίζονται στην παιδική ηλικία και την εφηβεία εμπίπτουν σε τρεις κατηγορίες:

- **Ωριμα Β-λεμφώματα** (Burkitt και λέμφωμα τύπου Burkitt/λευχαιμία, διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα και πρωτογενές λέμφωμα Β-κυττάρων μέσου σταδίου).
- **Λεμφοβλαστικά λεμφώματα**
- **Αναπλαστικά μεγαλοκυτταρικά λεμφώματα**

Άλλοι σπάνιοι τύποι παιδιατρικού NHL περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- Παιδιατρικού τύπου οξώδες λέμφωμα

- Λεμφαδενικό λέμφωμα του λεμφικού ιστού των βλεννογόνων(MALT)
- Πρωτογενές λέμφωμα κεντρικού νευρικού συστήματος
- Περιφερικό λέμφωμα T-κυττάρων
- Δερματικό λέμφωμα T-κυττάρων

(Smith MA, et al.,2014, Percy CL et al.1999)

Προέλευση

Λίγα στοιχεία έχουν δημοσιευθεί σχετικά με την επιδημιολογία του παιδικού NHL. Ωστόσο, οι γνωστοί παράγοντες κινδύνου είναι οι ακόλουθοι:

Ο **ιός Epstein Barr (EBV)** σχετίζεται με τις περισσότερες περιπτώσεις εμφάνισης NHL στον πληθυσμό με ανοσοανεπάρκεια (Percy CL et al.1999). Σχεδόν όλο το Burkitt λέμφωμα / λευχαιμία σχετίζεται με τον EBV στην ενδημική Αφρική. Ωστόσο, περίπου το 15% των περιπτώσεων στην Ευρώπη ή στις Ηνωμένες Πολιτείες έχει ανιχνεύσιμο EBV στον ιστό του όγκου (Gutiérrez MI et al., 1992).

Ανοσοανεπάρκεια: Η ανοσοανεπάρκεια, τόσο συγγενής όσο και επίκτητη (μόλυνση από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας [HIV] ή ανοσοανεπάρκεια μεταμοσχεύματος), αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης NHL (Sandlund JT et al., 1996, Percy CL. et al.1999).

Προηγούμενο νεόπλασμα: Η εμφάνιση NHL ως μετέπειτα νεόπλασμα είναι σπάνια στην παιδιατρική. Μια αναδρομική ανασκόπηση του γερμανικού μητρώου καρκίνου παιδικής ηλικίας ανίχνευσε 2.968 παιδιά που είχαν πρόσφατα διαγνωσθεί με καρκίνο, 11 από τα οποία (0.3%) διαγνώστηκαν αργότερα με NHL ως μετέπειτα νεόπλασμα πριν από την ηλικία των 19 ετών (Landmann E et al., 2008).

Θεραπεία

- **Θεραπεία των λεμφοβλαστικών λεμφωμάτων**

Στάδια I και II: Η χημειοθεραπεία χορηγείται σε 3 φάσεις, χρησιμοποιώντας πολλά χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί βραχύτερες και λιγότερο εντατικές θεραπείες, όπως συνδυασμοί χημειοθεραπείας. Η χημειοθεραπεία, συνήθως με μεθοτρεξάτη, βοηθάει στην καταστροφή των κυττάρων λεμφώματος στον

εγκέφαλο ή στο νωτιαίο μυελό. Το συνολικό μήκος της θεραπείας μπορεί να είναι τόσο μεγάλο όσο 2 χρόνια.

Στάδια III και IV: Η θεραπεία για παιδιά με προχωρημένο LBL είναι παρόμοια με αυτή για το προηγούμενο στάδιο LBL, αν και μπορεί να είναι πιο εντατική. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ακτινοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί στον εγκέφαλο και στη σπονδυλική στήλη.

- **Θεραπεία του λεμφώματος Burkitt/ λεμφώματος τύπου Burkitt**

Η χημειοθεραπεία είναι η κύρια μορφή θεραπείας για αυτά τα λεμφώματα. Διεξάγονται τώρα μελέτες για να καθοριστεί εάν η προσθήκη ενός μονοκλωνικού αντισώματος όπως η ριτουξιμάμπη στη χημειοθεραπεία θα καταστήσει τη θεραπεία πιο αποτελεσματική.

Στάδια I και II: Ενώ η χημειοθεραπεία είναι η κύρια θεραπεία αυτών των λεμφωμάτων, η χειρουργική επέμβαση μπορεί να γίνει πριν από την χημειοθεραπεία εάν ο όγκος είναι μόνο σε μία περιοχή, όπως ένας μεγάλος κοιλιακός όγκος.

Στάδια III και IV: Τα παιδιά με πιο προχωρημένα λεμφώματα χρειάζονται πιο εντατική χημειοθεραπεία, επειδή τα λεμφώματα αυτά τείνουν να αναπτύσσονται γρήγορα.

- **Θεραπεία αναπλαστικού λεμφώματος μεγάλων κυττάρων (ALCL)**

Η χημειοθεραπεία είναι η κύρια μορφή θεραπείας για αυτά τα λεμφώματα. Διεξάγονται μελέτες για να καθοριστεί εάν η προσθήκη άλλων φαρμάκων στη χημειοθεραπεία θα μπορούσε να καταστήσει τη θεραπεία πιο αποτελεσματική.

Στάδια I και II: Η θεραπεία για αυτά τα λεμφώματα συνήθως συνίσταται σε χημειοθεραπεία με 4 ή περισσότερα φάρμακα (κυκλοφωσφαμίδιου, βινκριστίνης, πρεδνιζόνης και είτε δοξορουβικίνης είτε μεθοτρεξάτης).

Στάδια III και IV: Η ALCL δεν φθάνει συχνά στο μυελό των οστών αλλά εάν το κάνει, απαιτεί πιο εντατική θεραπεία. Η χημειοθεραπεία περιλαμβάνει αρκετά φάρμακα. Νεότερα φάρμακα, όπως η μπρεντουξιμάμπη βεδοτίνη και η κριζοτινίμη μελετώνται τώρα. (10-14)

Πρόγνωση

Οι προγνωστικοί παράγοντες για το NHL παιδικής ηλικίας περιλαμβάνουν τα εξής:

- Ανταπόκριση στη θεραπεία.
- Στάδιο στη διάγνωση.
- Τοποθεσία ασθένειας στη διάγνωση.
- Βιολογία του όγκου.
- Ηλικία.
- Ανοσολογική απόκριση στον όγκο (NCI)

Επιβίωση

Για το μη-Hodgkin λέμφωμα (NHL), το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης αυξήθηκε μεταξύ του 1975 και του 2010 από 45% σε 87% σε παιδιά ηλικίας κάτω των 15 ετών και από 48% σε 82% σε έφηβους ηλικίας 15 έως 19 ετών (Smith MA et al., 2014). Το πενταετές σχετικό ποσοστό επιβίωσης έχει αυξηθεί στο 92% για τη νόσο του Hodgkin και 73% για το μη Hodgkin λέμφωμα (Hewitt M., et al., 2003).

2.4 Καρκινώματα και άλλα κακοήγη επιθηλιακά νεοπλάσματα.

Εισαγωγή – Ορισμός -- τύποι

Έχουμε δύο κακοήθειες στην κατηγορία αυτή

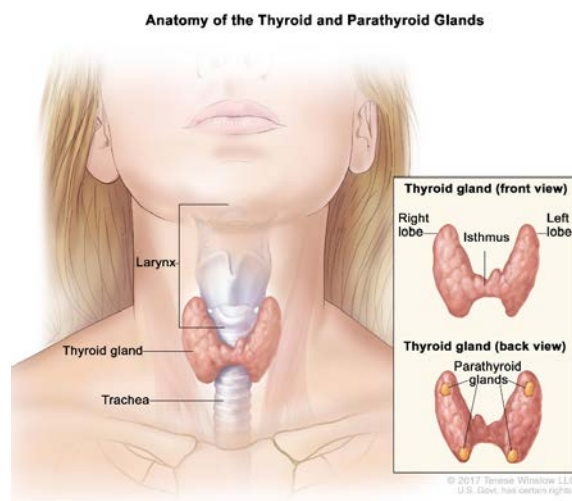
- τον καρκίνο του **θυρεοειδούς**
- και το **μελάνωμα**

που αντιπροσωπεύουν το 9% των παιδικών καρκίνων. Το πενταετές ποσοστό επιβίωσης είναι 99% για τον καρκίνο του θυρεοειδούς και το 92% για το μελάνωμα (Hewitt M., et al., 2003).

Στατιστικά εμφάνισης

Σύμφωνα με το ερευνητικό πρόγραμμα Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) οι νέες περιπτώσεις **καρκίνου του θυρεοειδούς** σε άτομα νεότερα των 20 ετών αντιπροσωπεύουν το 1,8% όλων των κακοηθειών του θυρεοειδούς που διαγνώστηκαν στις Ηνωμένες Πολιτείες (Howlader N. et al., 2010). Δυστυχώς, η

επίπτωση φαίνεται να αυξάνεται (Vergamini LB, et al 2014). Μεταξύ των εφήβων ηλικίας 15 έως 19 ετών, ο καρκίνος του θυρεοειδούς είναι ο όγδοος πιο συχνά διαγνωσμένος καρκίνος και ο δεύτερος συχνότερος καρκίνος μεταξύ των κοριτσιών (Hogan AR, et al., 2009, Wu XC. et al., 2003).



Εικόνα 30: Θυρεοειδής αδένας

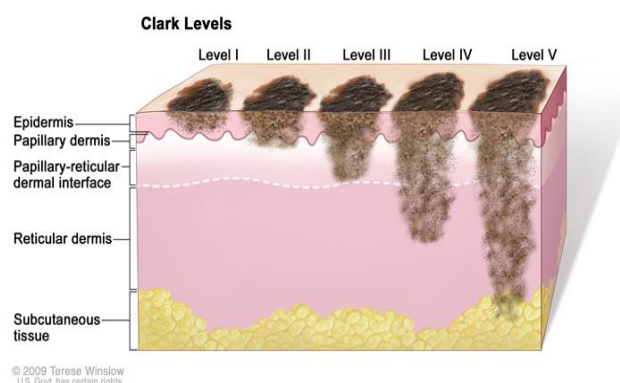
<https://www.anatomynote.com/human-anatomy/endocrinology-human-anatomy/anatomy-of-the-thyroid-gland-and-parathyroid-glands-diagram/>

Οι έφηβοι έχουν 10 φορές μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης από τα νεώτερα παιδιά και κατά την εφηβεία η εμφάνιση στα κορίτσια έναντι των αγοριών είναι (5:1) κάτι που δεν παρατηρείται σε μικρά παιδιά (Hogan AR, et al., 2009, Demidchik YE. et al., 2007, Waguespack S. et al., 2006, Spoudeas HA., 2005, Wu XC. et al., 2003). Ο παιδικός θηλακιδώδης καρκίνος του θυρεοειδούς (FTC) είναι μια σπάνια και ελλειπώς μελετημένη κακοήθεια, με μια ετήσια συχνότητα 0,5 κρούσματα ανά εκατομμύριο πληθυσμού αναλογικά με την ηλικία (Hogan AR, et al., 2009). Η FTC αντιπροσωπεύει επί του παρόντος το 10% ή λιγότερο των περιπτώσεων καρκίνου του θυρεοειδούς που έχουν διαγνωσθεί σε παιδιά ή νεαρούς ενήλικες (Roy R et al., 2011, McHenry CR and Phitayakorn R. 2011, Hogan AR, et al., 2009, O'Gorman CS et al., 2010, Raval MV et al., 2010) και ο επιπολασμός της αληθούς FTC φαίνεται ότι μειώνεται με την πάροδο του χρόνου (Otto KJ et al., 2010). Η FTC διαγιγνώσκεται συχνότερα στους εφήβους και υπάρχει λιγότερη γυναικεία υπεροχή σε σύγκριση με την PTC. Το μυελικό καρκίνωμα του θυρεοειδούς (MTC), το οποίο προέρχεται από θυρεοειδή, αντιπροσωπεύει το 3 έως 5% των κακοηθειών του θυρεοειδούς. Το MTC είναι σχετικά αργά αναπτυσσόμενος όγκος, αλλά εάν μετασταθεί ή υποτροπιάσει,

γίνεται πολύ επιθετικό προκαλώντας περισσότερο από το 13% της συνολικής θνησιμότητας του καρκίνου του θυρεοειδούς. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, περίπου 1200 νέες περιπτώσεις MTC διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο (NCI). Το MTC έχει συχνότητα εμφάνισης σε παιδιά 0,03 ανά 100.000 πληθυσμού ετησίως, με σχετικά ίση αναλογία γυναικών και ανδρών (D.Starenki, et. al.). Τα οζίδια του θυρεοειδούς είναι λιγότερο συνηθισμένα μεταξύ των παιδιών έναντι των ενηλίκων, αλλά είναι πιο πιθανό να είναι κακοήγη στα παιδιά που αξιολογήθηκαν για οζώδη νόσο του θυρεοειδούς (22%-26% έναντι περίπου 5%)(Gupta A, et al., 2013 Niedziela M. 2006, Gharib H, et al., 2006). Οι εκτιμήσεις από το υπερηχογράφημα και τη μεταθανάτια εξέταση υποδηλώνουν ότι το 1% -1,5% των παιδιών και πάνω από το 13% των μεγαλύτερων εφήβων ή των νεαρών ενηλίκων έχουν θυρεοειδή οζίδια (Oertel JE, and Klinck GH., 1965, Niedziela M et al., 2004), αν και δεν είναι ξεκάθαρο πόσοι από αυτούς θα μπορούσε να είχαν διαγνωσθεί κλινικά. Τα πρόσφατα δεδομένα από μια μεγάλη ιαπωνική έρευνα που χρησιμοποίησαν υψηλής ανάλυσης υπερηχογράφημα επιβεβαιώνουν την εμφάνιση στερεών οζιδίων στο 1,65% αλλά επίσης ταυτοποίησαν κυστικές βλάβες στο 57% των παιδιών και των εφήβων (Hayashida N et al., 2013). Αυτά τα στοιχεία των υψηλής ανάλυσης υπερηχογραφημάτων δεν έχουν ακόμη αναπαραχθεί σε άλλους παιδικούς πληθυσμούς και παραμένει ασαφές εάν τα οζίδια του θυρεοειδούς είναι αυτά που επικρατούν σε άλλες περιοχές. Παρόλα αυτά, από πολλαπλές μελέτες φαίνεται ότι ο επιπολασμός των οζιδίων του θυρεοειδούς είναι πολύ μεγαλύτερος στα παιδιά από ότι εκτιμάται γενικά. Επίσης παραμένει ασαφές πόσοι από αυτούς τους όζους θα φθάσουν στο όριο της κλινικής διάγνωσης κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας (Francis GL., et al., 2015). Τα οζίδια του θυρεοειδούς, πολλά από τα οποία μπορούν να ανιχνευθούν μόνο από το υψηλής ανάλυσης υπερηχογράφημα, αναπτύσσονται σε επιζώντες με καρκίνο σε ποσοστό περίπου 2% ετησίως και φτάνουν στο ανώτατο όριο 15-25 έτη μετά την έκθεση (Mazzaferrri EL. 1993, Ito M. et al., 1995).

Το παιδικό **μελάνωμα**, συνήθως ορίζεται ως μελάνωμα που εμφανίζεται σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 20 ετών, είναι σπάνιο και αντιπροσωπεύει περίπου το 1 έως 4% όλων των μελανωμάτων (Austin MT, et al.,2013, Strouse JJ., et al., 2005) και μόνο 0,3% έως 0,4% αφορά σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας (Mills O.and Messina JL., 2009). Η αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης μελανώματος επηρεάζει τους νέους

μόνο μετά την εφηβεία. Μόνο 1% έως 2% όλων των δερματικών όγκων που εντοπίζονται στα βρέφη και τα παιδιά είναι κακοήγη (Knight PJ. and Reiner CB., 1983).



Εικόνα 31: καρκίνος του δέρματος και επίπεδά του

<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/clark-level-iv-skin-cancer>

Το μελάνωμα είναι η πιο θανατηφόρος μορφή καρκίνου του δέρματος και αποτελεί τη δεύτερη κύρια αιτία καρκίνου σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες ηλικίας 15-29 ετών. Η επίπτωση του μελανώματος αυξάνεται απότομα με την ηλικία από 1,1 ανά εκατομμύριο σε παιδιά ηλικίας 1-4 ετών σε 10,4 ανά εκατομμύριο σε άτομα ηλικίας 15 έως 19 ετών. Από τη δεκαετία του 1970, η επίπτωση του παιδικού μελανώματος έχει αυξηθεί με μια μέση ετήσια ποσοστιαία μεταβολή 2-2,9%. Ωστόσο, οι επικαιροποιημένες αναλύσεις της Surveillance, της επιδημιολογίας και της βάσης των τελικών αποτελεσμάτων (SEER), δείχνουν μείωση των γενικών τάσεων από το 2000 έως το 2010. Παρατηρήθηκε μείωση 11,6% στο παιδικό μελάνωμα ετησίως για παιδιά <20 ετών από το 2004 έως 2010 και υψηλότερα ποσοστά μελανώματος για τα παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας. (Campbell et al). Υπάρχουν επίσης διαφορές που βασίζονται στο φύλο. Παρόλο που τα θηλυκά εμφανίζουν ελαφρώς υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης, τόσο τα αρσενικά όσο και τα θηλυκά δείχνουν μειωμένες τάσεις στην εμφάνιση μελανώματος. Τα θηλυκά ηλικίας άνω των 4 ετών έχουν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης μελανώματος στο κάτω μέρος του σώματος και τα αρσενικά ηλικίας άνω των 10 ετών έχουν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης μελανώματος κεφαλής και τραχήλου. Επιπλέον, η πλειονότητα των ασθενών με παιδιατρικό μελάνωμα είναι μη ισπανόφωνοι λευκοί. Μια ανάλυση του SEER έδειξε ότι το 85% των περιπτώσεων μελανώματος σε ασθενείς ηλικίας <18 ετών ήταν λευκοί μη ισπανόφωνοι ασθενείς, ακολουθούμενοι από ισπανόφωνους ασθενείς (5%)

και ασιατικούς ασθενείς (2%) (Faiez K Saiyed, et.al. 2017). Το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) αντιπροσωπεύει το 75% των καρκίνων του δέρματος με έξαρση στην έβδομη δεκαετία της ζωής (Toro JR et al., 2009). Παρόλο που είναι συχνό στους ηλικιωμένους, το BCC είναι εξαιρετικά σπάνιο σε παιδιά κάτω των 15 ετών.

(Α) Καρκίνος του θυρεοειδούς

Η συνήθης εμφάνιση διαφοροποιημένου θυρεοειδικού καρκίνου (DTC) στα παιδιά είναι αυτή του θυρεοειδικού όζου. Εντούτοις, ο θηλώδης θυρεοειδής καρκίνος (PTC) εμφανίζεται συχνά ως αυχενική αδеноπάθεια με ή χωρίς ογκώδη θυρεοειδική βλάβη ή ως τυχαίο εύρημα μετά από απεικόνιση ή χειρουργική επέμβαση για μια μη σχετιζόμενη κατάσταση (Welch Dinauer CA et al., 1998). Περιστασιακά, η διάγνωση γίνεται μόνο μετά την ανακάλυψη απομακρυσμένων μεταστάσεων (Feinmesser R. et al., 1997, Vassilopoulou-Sellin R., et al., 1993, Frankenthaler RA., et al., 1990).

Η παθολογική ταξινόμηση των διαφοροποιημένων θυρεοειδικών καρκίνων (DTCs) στα παιδιά ορίζεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), με ιστολογικά κριτήρια τα ίδια για τα παιδιά και τους ενήλικες (DeLellis RA et al., 2004).

- **Ο Θηλώδης καρκίνος του θυρεοειδούς (PTC)** αντιπροσωπεύει ποσοστό 90% ή περισσότερο από όλες τις περιπτώσεις παιδικής ηλικίας.
- **Ο Θηλακιδώδης καρκίνος του θυρεοειδούς (FTC)** είναι ασυνήθιστος
- **Ο Μυελοειδής καρκίνος του θυρεοειδούς (MTC), οι χαμηλής διαφοροποίησης όγκοι και τα αναπλαστικά καρκινώματα του θυρεοειδούς** είναι σπάνια σε νεαρούς ασθενείς.

Προέλευση

Ο παιδικός **θηλώδης καρκίνος (PTC)** μπορεί να παρουσιάζεται με μια ποικιλία ιστολογικών παραλλαγών που έχουν όλα ένα διακριτικό αλλά κοινό σύνολο πυρηνικών χαρακτηριστικών (Francis GL., et al., 2015). Οι υπότυποι του PTC στην παιδιατρική περιλαμβάνουν τις ακόλουθες ιστολογικές παραλλαγές: κλασική, στερεή, θυλακοειδή και διάχυτη σκλήρυνση (Koo JS et al., 2009, DeLellis RA et al., 2004). Τα παιδιά, ειδικά αυτά ηλικίας <10 ετών, μπορεί να μην έχουν την κλασική θηλωματική μορφολογία που παρατηρείται στους ενήλικες. Ο κύριος παράγοντας

κινδύνου για την ανάπτυξη PTC είναι η έκθεση του θυρεοειδή σε ακτινοβολία. Τα παιδιά, ειδικά αυτά ηλικίας <5 ετών, είναι τα πιο ευαίσθητα (Francis GL., et al., 2015). Η επαγόμενη από την ακτινοβολία PTC δεν φαίνεται να διαφέρει στην κλινική συμπεριφορά σε σύγκριση με τη σποραδική PTC (Naing S, et al., 2009).

Οι κυριότερες ιστοπαθολογικές παραλλαγές του **θυλακιώδους καρκινώματος** FTC θεωρείται ότι είναι το Hurthle cell καρκίνωμα. Η έλλειψη ιωδίου είναι ο σαφής παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της FTC, ενώ οι χώρες με έλλειψη ιωδίου έχουν υψηλότερο επιπολασμό της FTC σε σύγκριση με την PTC (Francis GL., et al., 2015). Σε αντίθεση με την PTC, ο ρόλος της ιονίζουσας ακτινοβολίας στην παθογένεση της FTC είναι πολύ λιγότερο σαφής (LiVolsi VA. et al., 2011, Demidchik YE. et al., 2007).

Ο Μυελοειδής καρκίνος του θυρεοειδούς MTC εμφανίζεται είτε σποραδικά ή σε αυτοσωμική επικρατή κληρονομικότητα. Ο κληρονομικός MTC εμφανίζεται ως οικογενές MTC (FMTC) ή στα πλαίσια των συνδρόμων πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας (MEN) τύπου 2A και B, όπου επίσης επηρεάζονται και άλλοι ενδοκρινικοί αδένες. Οφείλεται σε μεταλλάξεις που ανιχνεύονται στο ογκογονίδιο RET που κωδικοποιεί τον διαμεμβρανικό υποδοχέα της κινάσης τυροσίνης (D.Starenki, et. al.).

Τα χαμηλής διαφοροποίησης καρκινώματα του θυρεοειδούς (π.χ. νησιδίομορφα καρκινώματα) μπορούν να προκύψουν από μια προϋπάρχουσα FTC και ορίζονται από τον WHO ως θυλακιώδεις κακοήθειες με περιορισμένες ενδείξεις διαφοροποίησης των κυττάρων των θυλακιωδών σχηματισμών (DeLellis RA et al., 2004). Αυτοί οι όγκοι είναι εξαιρετικά σπάνιοι στον παιδικό πληθυσμό (Yusuf K., et al., 2003 Lo CY., et al., 2000).

Οι PTC και FTC παρουσιάζουν σημαντικές κλινικές διαφορές. Η κλινική συμπεριφορά της FTC στα παιδιά διαφέρει από την PTC. Η παιδική μπορεί να είναι λιγότερο επιθετική από την PTC και συνδέεται γενικά με λιγότερο προχωρημένη νόσο, λιγότερες απομακρυσμένες μεταστάσεις και χαμηλότερο ποσοστό υποτροπής (Francis GL., et al., 2015).

Αρκετές μελέτες έχουν συγκρίνει την κλινική παρουσίαση και τα αποτελέσματα για τα παιδιά που διαγνώστηκαν με DTC <10-15 ετών με αυτά των ασθενών ηλικίας 10-18 ετών. Τα στοιχεία είναι ασαφή ως προς το αν η νεαρή ηλικία διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο για εκτεταμένη ασθένεια ή υποτροπή. Όλες οι μελέτες είναι αναδρομικές (μελέτες Μαρτύρων-Ασθενών) και οι περισσότερες περιλαμβάνουν μόνο μικρό αριθμό παιδιών <10-15 ετών. Γενικά, μελέτες στις οποίες το 25% -30% του δείγματος είναι νεότερης ηλικίας έχουν δείξει ότι η νεαρή ηλικία συνδέεται με επίμονη ασθένεια ή υποτροπή, ενώ μελέτες με λιγότερα μικρά παιδιά δεν το επιβεβαίωσαν (Alessandri AJ et al., 2000, Bal CS, et al., 2001, , Borson-Chazot F et al., 2004, Demidchik YE, et al., 2006, Handkiewicz-Junak D., et al., 2007, Wada N et al., 2009, O'Gorman CS., et al., 2010). Επιπλέον, τα θεραπευτικά σχήματα ποικίλλουν, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα. Για παράδειγμα, οι χειρουργοί μπορεί να είναι λιγότερο επιθετικοί στην ανατομή (κάθαρση) των λεμφαδένων στα μικρότερα παιδιά και αυτός ο παράγοντας, παρά η ηλικία, μπορεί να επηρεάσει τα ποσοστά επανεμφάνισης (Francis GL., et al., 2015).

Πολλοί παράγοντες κινδύνου σχετίζονται με την ανάπτυξη θυρεοειδικών οζιδίων σε παιδιά, συμπεριλαμβανομένης της ανεπάρκειας ιωδίου, της προηγούμενης έκθεσης σε ακτινοβολία, του ιστορικού προηγούμενης ασθένειας του θυρεοειδούς και αρκετών γενετικών συνδρόμων. Ένας πληθυσμός υψηλού κινδύνου είναι αυτός των επιζώντων από καρκίνο στην παιδική ηλικία, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία για τον πρωτογενή κακοήγη όγκο τους με ακτινοθεραπεία, ειδικά επιζώντες από λέμφωμα Hodgkin, λευχαιμία και όγκους του κεντρικού νευρικού συστήματος (Sklar C, et al., 2000, Meadows AT et al., 2009). Γενικά, ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος μεταξύ εκείνων που έλαβαν ακτινοθεραπεία σε νεότερη ηλικία και με δόσεις μέχρι 20-29 Gy (Ron E., et al., 1995, Ronckers CM, et al., 2006, Meadows AT, et al., 2009). Το υψηλής ανάλυσης υπερηχογράφημα μπορεί να εντοπίσει μικρούς υποκλινικούς όγκους θυρεοειδούς (Metzger ML, et al., 2006, Brignardello E , et al., 2008). Ωστόσο, υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για να προσδιοριστεί εάν η έγκαιρη ανίχνευση μη καταστροφικών όγκων θα βελτιώσει σημαντικά την ποιότητα και/ ή τη μακροζωία της ζωής σε ασθενείς που εξετάζονται από ένα τυποποιημένο πρωτόκολλο που χρησιμοποιεί υψηλής ανάλυσης υπερηχογράφημα και λεπτή βελόνα αναρρόφησης (FNA). Επιπλέον, η εξέταση ρουτίνας των υψηλής ανάλυσης

υπερηχογραφήμάτων μπορεί επίσης να εντοπίσει τυχαία ευρήματα, όπως έκτοπο θύμο, που μπορεί να προκαλέσουν σύγχυση στην κλινική εικόνα και ενδεχομένως να οδηγήσουν σε περιττές εξετάσεις (Hayashida N, et al., 2013). Μια ποικιλία γενετικών διαταραχών προδιαθέτει στη νεοπλασία του θυρεοειδούς (Son EJ. and Nose V. 2012, Kalkan E. And Waguespack SG. 2013). Επιπλέον, τα παιδιά που έχουν συγγενείς με οικογενή μη μυελοειδή καρκίνο του θυρεοειδούς (FNMTC) μπορεί να έχουν προδιάθεση για ανάπτυξη όγκων (Francis GL., et al., 2015). Περιορισμένα δεδομένα υπάρχουν σε παιδιά με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα (Corrias A et al., 2008). Υπάρχουν αυξημένα δεδομένα που υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς με επίπεδα οξιδίου και θυρεοτροπίνης (TSH) στο ανώτερο όριο της περιοχής αναφοράς της ορμόνης διέγερσης θυρεοειδούς (TSH) μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για κακοήθεια (McLeod DS., et al., 2012). Από αυτά τα δεδομένα καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι τα οζίδια του θυρεοειδούς είναι συχνά στους επιζήσαντες παιδικού καρκίνου που έλαβαν ακτινοθεραπεία και σχετίζονται με έναν μέτριο κίνδυνο κακοήθειας. Άλλες ομάδες παιδιών με σύνδρομα όγκων, καθώς και όσοι γεννήθηκαν σε μια οικογένεια με οικογενή μη μυελοειδή καρκίνο του θυρεοειδούς (FNMTC), έχουν αυξημένο κίνδυνο για οζίδια του θυρεοειδούς και καρκίνους. Μερικοί από αυτούς τους καρκίνους είναι μικροί και δεν είναι πιθανόν να ανιχνευθούν χωρίς το υψηλής ανάλυσης υπερηχογράφημα που θα πρέπει να εκτελείται από έναν έμπειρο χειριστή του υπερηχογράφου και το FNA (βιοψία με λεπτή βελόνη) θα πρέπει να διεξάγεται εάν το οζίδιο έχει ανησυχητικά υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά ή αναπτύσσεται με την πάροδο του χρόνου (Francis GL., et al., 2015).

Θεραπεία

Η θεραπεία του θηλώδη και του θηλακιώδη καρκίνου του θυρεοειδούς σε παιδιά μπορεί να περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

- Χειρουργική επέμβαση για την απομάκρυνση ολόκληρου ή μέρους του θυρεοειδούς αδένα και των λεμφαδένων με καρκίνο, ακολουθούμενη από θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο (RAI) για να σκοτώσει όλα τα καρκινικά κύτταρα του θυρεοειδούς που έχουν απομείνει. Η θεραπεία αντικατάστασης ορμονών (HRT) δίνεται για να αντισταθμίσει τη χαμένη θυρεοειδή ορμόνη.

- Η θεραπεία RAI, μόνη της, μπορεί να χορηγηθεί σε παιδιά των οποίων ο όγκος δεν μπορεί να αφαιρεθεί με χειρουργική επέμβαση. Η θεραπεία αντικατάστασης ορμονών (HRT) δίνεται για να αντισταθμίσει τη χαμένη θυρεοειδή ορμόνη.(3)

Η τυπική θεραπεία του MTC απαιτεί κυρίως χειρουργική επέμβαση που περιλαμβάνει ολική θυροειδεκτομή και κεντρικό λεμφαδενικό καθαρισμό (D.Starenki, et. al.).

Πρόγνωση

Η πρόγνωση εξαρτάται από τα ακόλουθα:

- Την ηλικία του ασθενούς κατά τη στιγμή της διάγνωσης.
- Τον τύπο του καρκίνου του θυρεοειδούς.
- Το μέγεθος του όγκου.
- Εάν ο όγκος έχει εξαπλωθεί στους λεμφαδένες ή σε άλλα μέρη του σώματος κατά τη στιγμή της διάγνωσης.
- Τη γενική υγεία του ασθενούς.(3)

Επιβίωση

Για τον καρκίνο του θυρεοειδούς το πενταετές ποσοστό επιβίωσης είναι 99% .

Κακοήθεις επιθηλιακοί όγκοι του δέρματος

Ο **καρκίνος του δέρματος** είναι μια ασθένεια στην οποία σχηματίζονται κακοήγη (καρκινικά) κύτταρα στους ιστούς του δέρματος. Το δέρμα είναι το μεγαλύτερο όργανο του σώματος. Προστατεύει από τη θερμότητα, το ηλιακό φως, τον τραυματισμό και τη μόλυνση. Το δέρμα βοηθά επίσης στον έλεγχο της θερμοκρασίας του σώματος και αποθηκεύει το νερό, το λίπος και τη βιταμίνη D (NCI). Δύο κατηγορίες του καρκίνου του δέρματος είναι το **μελάνωμα** και το **μη μελάνωμα**.

Προέλευση

(Α) Μελάνωμα

Εκτός από τους μεγάλους συγγενείς μελανοκυτταρικούς σπίλους, οι περισσότεροι από τους προδιαθεσικούς παράγοντες οδηγούν στο μελάνωμα μόνο στην ενηλικίωση, παρόλο που υπάρχουν ήδη στην παιδική ηλικία, πράγμα που σημαίνει ότι πρέπει να τηρούνται προληπτικά μέτρα από τη νεαρή ηλικία. Στα παιδιά όσο και στους ενήλικες, τα περισσότερα μελανώματα αναπτύσσονται εξ' αρχής, αλλά στα παιδιά, τα άτυπα, τα αχρωστικά (αμελανωτικά) και τα οζώδη μελανώματα είναι πιο συνηθισμένα (Mills O. and Messina J.L., 2009). Το ότι η διάγνωση είναι δύσκολη μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι τα μελανώματα στα παιδιά συχνά έχουν μεγαλύτερο πάχος όγκου κατά τη στιγμή της εκτομής. Ένας άλλος λόγος μπορεί να είναι η μεγαλύτερη απροθυμία να γίνει μια διάγνωση με υποψία μελανώματος και να εκτελεστεί μια διαγνωστική εκτομή. Με μελάνωμα προσομοιάζουν οι σπίλοι του Spitz (οι σπίλοι Spitz είναι μελανοκυτταρικοί σπίλοι οι οποίοι χαρακτηρίζονται από ατρακτοειδή ή και επιθηλιοειδή κύτταρα) και οι άτυποι μελανοκυτταρικοί σπίλοι (Hamm H. and Höger H.P., 2011)

Λόγω της σπανιότητάς του, η βιολογία, η κλινική συμπεριφορά, καθώς και τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά του παιδιατρικού μελανώματος, δεν είναι καλά χαρακτηρισμένα. Η διάγνωση είναι συχνά εξαιρετικά δύσκολη, ειδικά σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας, στα οποία το μελάνωμα μπορεί να παρουσιαστεί ως μη ειδική, μη χρωματισμένη βλάβη ή καλοήθης βλάβη, καταλήγοντας συχνά σε εσφαλμένη διάγνωση, σε βαθύτερες αλλοιώσεις και σε καθυστέρηση στην έναρξη της θεραπείας (Averbook B.J., et al., 2013).

Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη μελανώματος :

- Ελαφρύ δέρμα, κόκκινα ή ξανθά μαλλιά, ανοιχτόχρωμα μάτια
- Εφηλίδες και ακτινικές φακοειδείς κηλίδες (ηλιακά στίγματα)
- Η τάση για ηλιακά εγκαύματα κατά την έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία
- Διαλείπουσα έντονη έκθεση στο υπεριώδες φως
- Μεγάλος αριθμός κοινών μελανοκυτταρικών σπίλων
- Αρκετοί άτυποι μελανοκυτταρικοί σπίλοι

- Συγγενής μελανοκυτταρικός σπίλος, ειδικά ο γιγάντιος σπίλος
- Μελάνωμα στην οικογένεια
- Διαταραχή της επιδιόρθωσης του DNA, ιδιαίτερα μελαγχρωματική ξηροδερμία (xeroderma pigmentosum)
- Ανοσοκαταστολή
- Προηγούμενη κακοήθης ασθένεια

(B) Μη μελάνωμα

Οι μη-μελανωματικοί καρκίνοι του δέρματος φαίνεται να είναι οι πιο συχνοί κακοήθεις όγκοι. Οι μη-μελανωματικοί καρκίνοι του δέρματος είναι το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) και το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (SCC) τα περισσότερα από τα οποία περιστατικά κυρίως με BCC δεν είναι θανατηφόρα. Το BCC που παρατηρείται στην παιδική ηλικία συνδέεται με κληρονομικά σύνδρομα όπως το σύνδρομο του βασικοκυτταρικού σπίλου (basal cell nevus syndrome ή Gorlin's syndrome), η μελαγχρωματική ξηροδερμία, το σύνδρομο Bazex, η λεύκη, ο αλμπινισμός ή αλφισμός και η αλλοίωση του συγγενούς σημγματογόνου σπίλου. Ως παράγοντας κινδύνου έχει οριστεί η ακτινοθεραπεία και η συχνή έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία. (Bandyopadhyay D, et al., 2008, Griffin JR. et al., 2007, Varan A. et al., 2005, Le Sueur BW. et al., 2000, de la Luz Orozco-Covarrubias M. et al., 1994). Οι υπεριώδεις ακτίνες προκαλούν βλάβη στο DNA που οδηγεί σε υπερέκφραση των ογκογονιδίων μαζί με καταστολή των ογκοκατασταλτικών γονιδίων Sonic Hedgehog και p53 (Gaspari AA, and Sauder DN, 2003). Εκτός από την ιονίζουσα ακτινοβολία, οι ενώσεις του αρσενικού και οι πολυαρωματικοί υδρογονάνθρακες παίζουν επίσης ρόλο στην αιτιολογία (Varan A. et al., 2005).

Όπως συμφωνούν πολλοί επιστήμονες, η χρόνια ανοσοκαταστολή στα παιδιά είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (CSCC), που παρατηρήθηκε σε πολλούς λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων και σε μεταμοσχεύσεις βλαστικών κυττάρων. Φαρμακολογικοί παράγοντες κινδύνου, όπως η χορήγηση βορικοναζόλης και η επακόλουθη φωτοτοξικότητα, έχουν αναφερθεί ότι συσχετίζονται ισχυρά με την έναρξη του cSCC σε νεαρούς ασθενείς, με μέση ηλικία από 4,9 έως 9 ετών (Cowen E.W., et al., 2010). Στα τέλη της δεκαετίας του 80, το National

Registry of Childhood του Ηνωμένου Βασιλείου δημοσίευσε μία αναφορά για όλους τους πρωτογενείς καρκίνους του δέρματος σαν 1% όλων των παιδικών όγκων για παιδιά κάτω των 14 ετών (Kotwal A. , and Watt D., 2009).

Οι κακοήθεις επιθηλιακοί όγκοι του δέρματος στα παιδιά παρατηρούνται ως επί το πλείστον με βάση τις προδιαθεσικές γενοδερματοπάθειες (Holman JD. and Dyer JA.,2007).

Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη κακοήθων επιθηλιακών δερματικών όγκων (Griffin JR. . et al., 2007) είναι:

- Ανοιχτόχρωμο δέρμα
- Υπεριώδης ακτινοβολία
- Ιονίζουσα ακτινοβολία
- Προδιάθεση γενοδερματοπαθειών
- Σύνδρομο βασικοκυτταρικού σπίλου στο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα
- Ακροχορδονοειδής επιδερμοδυσπλασία (Epidermodysplasia verruciformis) στο ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα
- Μελαγχρωματική ξηροδερμία (Xeroderma pigmentosum) και στους δύο όγκους
- Σμηγματογόνος σπίλος
- Μακροχρόνια ανοσοκαταστολή, για παράδειγμα μετά από μεταμόσχευση οργάνου
- Υψηλός κίνδυνος ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (papillomaviruses)
- Χημικά καρκινογόνα, όπως το ανόργανο αρσενικό
- Χρόνια φλεγμονή, έλκη, ουλές και σκληρύνσεις

Θεραπεία

Η θεραπευτική προσέγγιση **στο μελάνωμα** της παιδικής ηλικίας είναι η ίδια όπως και στους ενήλικες, που περιλαμβάνει την πρόσφατη συνήθη βιοψία επιχώριων λεμφογαγγλίων σε όγκους ≥ 1 mm.

Η θεραπεία του μελανώματος είναι:

- Χειρουργική επέμβαση για την απομάκρυνση του όγκου και κάποιου ιστού γύρω από τον όγκο. Εάν ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες, η θεραπεία είναι χειρουργική επέμβαση για την απομάκρυνση των λεμφαδένων με καρκίνο.

Η θεραπεία του μελανώματος που έχει εξαπλωθεί πέρα από τους λεμφαδένες μπορεί να περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

- Ανοσοθεραπεία.
- Κλινική δοκιμή νέου στοχευόμενου θεραπευτικού φαρμάκου.

Η θεραπεία του **υποτροπιάζοντος μελανώματος** στα παιδιά μπορεί να περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

- Κλινική δοκιμή που ελέγχει ένα δείγμα του όγκου του ασθενούς για ορισμένες αλλαγές γονιδίων. Ο τύπος της στοχευμένης θεραπείας που θα δοθεί στον ασθενή εξαρτάται από τον τύπο της αλλαγής γονιδίου.
- Μια κλινική δοκιμή μιας νέας στοχοθετημένης θεραπείας ή φαρμάκου ανοσοθεραπείας (NCD).

Η θεραπεία του **μη μελανώματος** στα παιδιά μπορεί να περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

- Χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση του όγκου.
- Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει τη μικροσκοπική χειρουργική επέμβαση Mohs. Ο όγκος κόβεται από το δέρμα σε λεπτά στρώματα. Κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, οι άκρες του όγκου και κάθε στρώμα του όγκου που αφαιρείται, παρατηρούνται μέσω μικροσκοπίου για να ελεγχθούν τα καρκινικά κύτταρα. Τα επίπεδα εξακολουθούν να απομακρύνονται έως ότου δεν παρατηρηθούν περισσότερα καρκινικά κύτταρα. Αυτός ο τύπος χειρουργικής επέμβασης απομακρύνει όσο το δυνατόν λιγότερους φυσιολογικούς ιστούς και συχνά χρησιμοποιείται για την απομάκρυνση του καρκίνου του δέρματος στο πρόσωπο.

Η θεραπεία του **υποτροπιάζοντος καρκίνου του μη μελανώματος** στα παιδιά μπορεί να περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

- Μια κλινική δοκιμή που ελέγχει ένα δείγμα του όγκου του ασθενούς για ορισμένες αλλαγές γονιδίων. Ο τύπος της στοχευμένης θεραπείας που θα δοθεί στον ασθενή εξαρτάται από τον τύπο της αλλαγής γονιδίου (NCI).

Πρόγνωση

Η πρόγνωση του **μελανώματος** στα παιδιά εξαρτάται από:

- Το πάχος του όγκου
- Την έλκωση
- Το μιτωτικό δείκτη
- Τη θέση του καρκίνου στο δέρμα
- Το φύλο
- Την ηλικία
- Τον τρόπο ανάπτυξης
- Εάν έχει εξαπλωθεί στους κοντινούς λεμφαδένες (AJCC 2010, ASCO 2015, NCI 2016 , Ribas A, et. al. 2015)

Η πρόγνωση του **μη μελανώματος** στα παιδιά εξαρτάται από:

- Την τοποθεσία
- Το μέγεθος και το βάθος του όγκου
- Η επανάληψη καρκίνου μετά τη θεραπεία
- Ο τύπος ή υποτύπος του όγκου
- Ο τρόπος εμφάνισης και δράσης των καρκινικών κυττάρων σε σύγκριση με τα φυσιολογικά κύτταρα
- Τα όρια των όγκων
- Το στάδιο
- Η ανοσοκαταστολή
- Τα καρκινικά κύτταρα μέσα ή γύρω από τα νεύρα
- Τις απομακρυσμένες μεταστάσεις

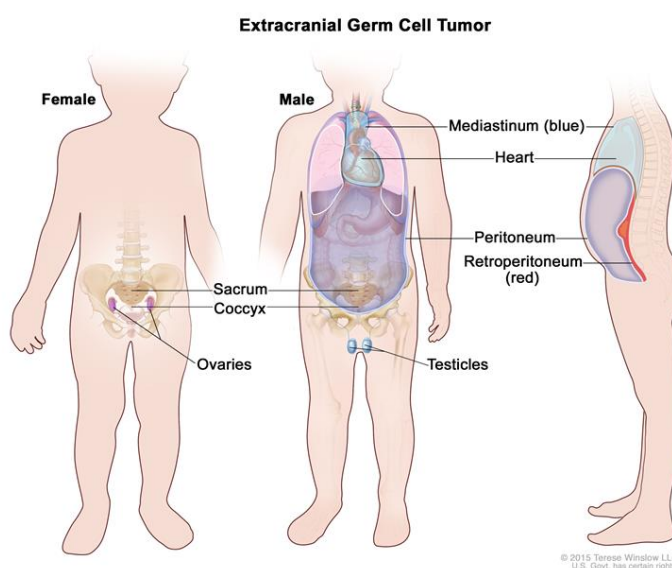
Επιβίωση

Για το μελάνωμα το πενταετές ποσοστό επιβίωσης είναι 92% . Η 5ετής επιβίωση σε παιδιατρικά μελανώματα αναφέρεται γενικά σε 74% έως 80% (Strouse JJ et al., 2005).

2.5 Βλαστικά γεννητικά, τροφοβλαστικά και άλλα γοναδικά νεοπλάσματα.

Εισαγωγή – Ορισμός – τύποι

Αυτή η κατηγορία αντιπροσωπεύει το 7% των παιδικών καρκίνων. Οι όγκοι των γεννητικών κυττάρων αναπτύσσονται από κύτταρα όρχεων ή ωοθηκών. Τα GCT χαρακτηρίζονται από μια μεταβλητότητα όσον αφορά τον τόπο παρουσίασης.



Εικόνα 32: όγκοι εξωγοναδικών γεννητικών κυττάρων

<https://www.cancer.gov/types/extracranial-germ-cell/patient/germ-cell-treatment-pdq>

Μερικές φορές αυτά τα κύτταρα μετακινούνται και μπορούν να μετατραπούν σε σπάνιο τύπο καρκίνου που ονομάζεται **όγκος εξωγοναδικών γεννητικών κυττάρων** (Hewitt M., et al., 2003).

- Οι εξωγοναδικές θέσεις είναι ο εγκέφαλος, ο λαιμός, το μεσοθωράκιο, το οπισθοπεριτόναιο και η ιεροκοκκυγική περιοχή (sacro-coccyx)
- Οι γοναδικές θέσεις είναι οι ωοθήκες και οι όρχεις.

Οι εξωκρανιακοί όγκοι των γεννητικών κυττάρων ομαδοποιούνται σε **ώριμα τερατώματα, ανώριμα τερατώματα και κακοήθεις όγκοι γεννητικών κυττάρων**.

Το τεράτωμα είναι η συνηθέστερη ομάδα νεοπλασμάτων με καλοήγη ώριμα ή ανώριμα ιστολογικά χαρακτηριστικά στις περισσότερες περιπτώσεις, αλλά και με κακοήγη χαρακτηριστικά σπανιότερα (Billmire DF., 2006). Συνήθως

εμφανίζονται στο ιερό ή το κόκαλο (κάτω μέρος της σπονδυλικής στήλης) στα νεογνά ή στις ωοθήκες των κοριτσιών στην αρχή της εφηβείας (NCI PMID: 26389180). Αποτελούνται από ιστούς οι οποίοι είναι «ξένοι» προς τα όργανα που ανατομικά τα φιλοξενούν και οι οποίοι προέρχονται από 3 βλαστικά δέρματα (Gonzales Crussi F., 1982, Mathair GH., et al.,1978). Σε κάθε όγκο δεν είναι απαραίτητες και οι 3 βλαστικές στιβάδες, αλλά μερικοί εμβρυϊκοί ιστοί σε αποδιοργάνωση, όπως επίσης και σε διαφορετικό στάδιο ωρίμανσης (Mathair GH., et al.,1978). Έτσι ταξινομούνται σαν:

- **Ωριμο τεράτωμα** εάν αποτελείται από υψηλής διαφοροποίησης ιστό από ένα ή περισσότερα εμβρυϊκά βλαστικά δέρματα.
- **Ανώριμο τεράτωμα** όταν περιέχει ώριμο ιστό και ανώριμο επιθηλιακό ή στρωματικό ιστό (Billmire DF., 2006).
- **Κακοήθεις όγκοι γεννητικών κυττάρων**, οι οποίοι χωρίζονται σε δυο κατηγορίες:

Γερμινώματα: Όγκοι που παράγουν μια ορμόνη που ονομάζεται βήτα-ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (β-hCG). Υπάρχουν τρεις τύποι γερμινωμάτων:

- Τα **δυσγερμινώματα** εμφανίζονται στις ωοθήκες στα κορίτσια.
- Τα **σεμινώματα** εμφανίζονται στους όρχεις στα αγόρια.
- Τα **γερμινώματα** που εμφανίζονται σε περιοχές του σώματος που δεν είναι ωοθήκη ή όρχις.

Μη - Γερμινώματα : Υπάρχουν τέσσερις τύποι μη-γερμινωμάτων:

- Οι όγκοι του **λεκιθικού ασκού** (YCT), δημιουργούν μια ορμόνη που ονομάζεται άλφα-φετοπρωτεΐνη (AFP). Μπορούν να σχηματιστούν στις ωοθήκες, τους όρχεις ή σε άλλες περιοχές του σώματος.
- Τα **χοριοκαρκινώματα** σχηματίζονται στις ωοθήκες, τους όρχεις ή σε άλλες περιοχές του σώματος (NCI PMID: 26389180). Τα τροφοβλαστικά στοιχεία που περιλαμβάνονται στο χοριοκαρκίνωμα μπορούν να εκκρίνουν έναν συγκεκριμένο δείκτη ορού, την β-ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (βHCG), που έχει ημιζωή 16 ωρών (Rescorla FJ., 2008).

- Τα **εμβρυϊκά καρκινώματα** μπορούν να παράγουν την ορμόνη που ονομάζεται β-hCG και / ή την ορμόνη που ονομάζεται AFP. Μπορούν να σχηματίσουν στους όρχεις ή σε άλλα μέρη του σώματος, αλλά όχι στην ωοθήκη.
- Οι **μικτοί όγκοι των γεννητικών κυττάρων** αποτελούνται τόσο από κακοήθεις όγκους γεννητικών κυττάρων όσο και από τερατώματα. Μπορούν να σχηματιστούν στις ωοθήκες, τους όρχεις ή σε άλλες περιοχές του σώματος (NCI PMID: 26389180).

Οι πιο κοινοί κακοήθεις όγκοι στα παιδιά είναι: το δυσγερμίνωμα που είναι συχνό κατά την εφηβεία και είναι αμφοτερόπλευρο στο 10% των περιπτώσεων και οι όγκοι του λεκιθικού ασκού (YST).

Τα **δυσγερμινώματα**, σπάνιοι όγκοι των ωοθηκών, είναι συχνότεροι σε έφηβες, αντιπροσωπεύοντας το 5-10% όλων των κακοήθων ωοθηκικών όγκων τις δύο πρώτες δεκαετίες ζωής. Εμφανίζονται από τα γεννητικά κύτταρα εντός των γονάδων και αντιπροσωπεύουν το ωοθηκικό αντίστοιχο του σεμινώματος των όρχεων (Ulbright TM. 2005). Ιστολογικά και κλινικά τα δυσγερμινώματα ταξινομούνται ως όγκοι γεννητικών κυττάρων τύπου II (GCT)). Όλα τα δυσγερμινώματα θεωρούνται κακοήθη, αλλά μόνο το ένα τρίτο των δυσγερμινωμάτων συμπεριφέρονται επιθετικά.

Ο όγκος του **λεκιθικού ασκού** περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Teilum το 1959 (Teilum G. 1959). Εμφανίζονται κυρίως στις ωοθήκες και τους όρχεις των νεαρών ασθενών και συνήθως σχετίζονται με τις δομές της μέσης γραμμής. Μόνο 10% -15% αναπτύσσονται εκτός γονάδων. Οι όγκοι του λεκιθικού ασκού είναι εξαιρετικά σπάνιοι, εξαιρετικά κακοήθεις GCTs και αφορούν αποκλειστικά παιδιά κάτω των 3 ετών. Η κλινική παρουσίαση περιλαμβάνει ιστορικό αιματηρής κοιλιακής απόρριψης που συχνά συνοδεύεται από πολυποειδική μάζα που προεξέχει από τον κόλπο. Μόνο λίγες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία. (Ahmed Alhumidi et al., 2015, Hwang EH. et al., 1996, Einhorn LH. and Donahue J. 1977). Είναι η πιο συχνή και επιθετική κακοήθης οντότητα σε μικρά παιδιά που μπορεί να βρεθεί σε όλες τις θέσεις και μπορεί να μετασταθεί σε περιφερειακούς λεμφαδένες (LNs), στο ήπαρ, και στον εγκέφαλο. Χαρακτηρίζεται από την έκκριση α-εμβρυϊκής πρωτεΐνης (αPP), α1-σφαιρίνης με ημιζωή 5 ημερών, που αντιπροσωπεύει έναν πολύ σημαντικό δείκτη ορού κατά τη διάγνωση, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία (Rescorla FJ., 2008).

Το **εμβρυϊκό καρκίνωμα** και το **χοριοκαρκίνωμα** είναι σπάνιες διαφοροποιημένες μορφές στην παιδιατρική ηλικία και είναι συχνά ένα χαρακτηριστικό μικτών ιστολογικών υποτύπων. Είναι σημαντικό να υπογραμμιστεί ότι διαφορετικά ιστολογικά σχήματα (καλοήγη ανώριμα και κακοήγη) μπορεί να συνυπάρχουν στο ίδιο GCT.

Στατιστικά εμφάνισης

Οι όγκοι των παιδικών γεννητικών κυττάρων (GCT) είναι σπάνιοι όγκοι: 80% είναι καλοήθεις, 20% κακοήθεις (2-3% όλων των κακοήθων παιδιατρικών όγκων) (Rescorla FJ.2012).

Οι όγκοι αυτοί είναι σπάνιοι σε παιδιά ηλικίας κάτω των 15 ετών, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 3% των καρκίνων αυτής της ηλικιακής ομάδας. Η επίπτωση των εξωκρανιακών GCTs μετά την έναρξη της εφηβείας αντιπροσωπεύει περίπου το 14% των καρκίνων σε εφήβους ηλικίας 15 έως 19 ετών.

Οι εξωγοναδικές θέσεις αντιπροσωπεύουν περίπου το 60% των περιπτώσεων. (Rescorla FJ., 2008, Schneider DT. et al 2012, Parida L., 2014).

Οι γοναδικές θέσεις (ωοθήκες και όρχεις) αντιπροσωπεύουν το 40% των περιπτώσεων (Giovanni Cecchetto 2014).

Γοναδικοί καρκινικοί όγκοι των ωοθηκών (GCTs): Αντιπροσωπεύουν το 30% των GCTs και το 70% των νεοπλαστικών μαζών των ωοθηκών, που είναι τα πιο κοινά νεοπλάσματα των ωοθηκών σε παιδιά και εφήβους. Οι καλοήθεις και ανώριμες μορφές (τερατώματα) αποτελούν περίπου το 80% όλων των GCT των ωοθηκών, οι δε κακοήθεις μορφές που εκδηλώνονται κατά την εφηβεία αντιπροσωπεύουν το 20%. Μερικές φορές εμφανίζονται ανώριμα τερατώματα, δυσγερμίνωματα, λεκιθικός ασκός και μικτοί όγκοι γεννητικών κυττάρων (NCI PMID: 26389180).

Γοναδικοί καρκινικοί ορχικοί όγκοι (GCTs): Αντιπροσωπεύουν το 10% του παιδιατρικού GCT και περίπου το 30% των κακοήθων GCT. Οι όγκοι των όρχεων των γεννητικών κυττάρων χωρίζονται σε δύο κύριους τύπους, το σεμίνωμα και το μη σεμίνωμα. Το μη σεμίνωμα έχει την τάση να

αναπτύσσεται και να εξαπλώνεται πιο γρήγορα από ό,τι σεμίνωμα. Οι όγκοι των όρχεων των γεννητικών κυττάρων συνήθως εμφανίζονται πριν από την ηλικία των 4 ετών ή σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες. Οι όγκοι των όρχεων των γεννητικών κυττάρων σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες είναι διαφορετικοί από αυτούς που σχηματίζονται στην πρώιμη παιδική ηλικία (NCI PMID: 26389180).

Τα παιδιά ηλικίας <3 ετών μπορεί να εμφανίσουν ώριμο τεράτωμα και κακοήθεις γοναδικούς καρκίνους, που αντιπροσωπεύονται σχεδόν αποκλειστικά από τους όγκους του λεκιθικού ασκού (YST), ενώ οι έφηβοι μπορούν επίσης να παρουσιάσουν σεμινώματα ή άλλους μικτούς όγκους. Το κύριο κλινικό χαρακτηριστικό είναι μια ανώδυνη ψηλαφητή μάζα. (Cecchetto G., 2014).

Προέλευση

Η βιολογία παιδικών κακοήθων όγκων γεννητικών κυττάρων (MGCTs), μιας ποικίλης ομάδας, θεωρείται ότι έχει ένα κοινό κύτταρο προέλευσης, το πρωτογενές κύτταρο των γεννητικών οργάνων. Τα υπόλοιπα που βρίσκονται σε εξωγοναδικές θέσεις, θεωρείται ότι οφείλονται σε ανώμαλη μετανάστευση των αρχέγονων γεννητικών κυττάρων κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης (R D Palmer, et. al. 2009). Η ακριβής αιτιολογία των δυσγερμινωμάτων δεν έχει προσδιοριστεί, αν και οι πρόσφατες μοριακές μελέτες έχουν εμπλέξει την απώλεια της λειτουργίας του ογκοκατασταλτικού γονιδίου TRC8 / RNF139 ως πιθανή αιτιολογία (Gimelli s. et al., 2009). Τα θηλυκά γενετικά κύτταρα εισέρχονται στη διαδικασία της μείωσης κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ανάπτυξης (11-12 εβδομάδες κύησης), ενώ για τα αρσενικά γεννητικά κύτταρα αυτό συμβαίνει μόνο μετά την έναρξη της εφηβείας. Αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει τη διαφορά στην επίπτωση των γεννητικών GCT τύπου II μεταξύ των θηλυκών και των αρσενικών και τη μέση ηλικία της κλινικής εκδήλωσης. Στην πραγματικότητα, ο αριθμός των κυττάρων-στόχων (PGC / γονοκύτταρα) για έναρξη είναι σημαντικά χαμηλότερος στα θηλυκά συγκριτικά με τα αρσενικά (Oosterhuis JW. and Looijenga LH. 2005).

Θεραπεία

Τα τερατώματα σε παιδιά, ώριμα ή ανώριμα, θεωρούνται καλοήθη και αντιμετωπίζονται μόνο με χειρουργική επέμβαση (Palmer et al, 2003). Η

χημειοθεραπεία προορίζεται για τις κακοήθεις ιστολογίες και τη σπάνια εμφάνιση του ανώριμου τερατώματος με εκτεταμένη καρκινωμάτωση (συνήθως περιτοναϊκή), όπου χρησιμοποιείται σε μια προσπάθεια να μειωθεί η περαιτέρω εξάπλωση και να διευκολυνθεί η χειρουργική επέμβαση. Αυτά τα προγράμματα θεραπείας είναι διαφορετικά από αυτά που χρησιμοποιούνται σε ενήλικες, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα GCTs ενηλίκων και παιδιών είναι πιθανό να διαφέρουν βιολογικά (R D Palmer, et. al. 2009). Η χημειοθεραπεία έχει βελτιώσει σημαντικά την έκβαση των κακοηθών μορφών από την εισαγωγή των σκευασμάτων με βάση την πλατίνα. Η πρωτοπαθής χειρουργική επέμβαση εξακολουθεί να αντιπροσωπεύει μια κύρια αντιμετώπιση για τα GCT των ωοθηκών και των όρχεων. Η χειρουργική επέμβαση περιλαμβάνει ενδοεγχειρητικές διαδικασίες σταδιοποίησης και απαιτεί ωοθηκεκτομή ή ωοθηκοσαλπινγεκτομή για κακοήθεις βλάβες, αλλά μπορεί να είναι συντηρητική σε επιλεγμένους καλοήθεις όγκους. Δεδομένου ότι τα κακοήθη GCTs είναι πολύ χημειοευαίσθητα, η πρωτοπαθής χημειοθεραπεία συνιστάται σε μεταστατικούς ή τοπικά προχωρημένους όγκους (Giovanni Cecchetto 2014). (Cecchetto G., 2014)

Πρόγνωση

Η μορφολογία είναι παρόμοια σε κακοήθεις και καλοήθεις αλλοιώσεις ενώ ο κοιλιακός πόνος (70-80%) και η κατώτερη κοιλιακή μάζα είναι κοινά συμπτώματα. Η αξιολόγηση της α-εμβρυϊκής πρωτεΐνης (αPP) ή της β-χοριακής γοναδοτροπίνης (β-HCG) είναι απαραίτητη για την αντιμετώπιση της φύσης των όγκων. Η αύξησή τους σημαίνει παρουσία κακοήθειας.

Οι επιλογές πρόγνωσης και θεραπείας εξαρτώνται από τα ακόλουθα:

- Τον τύπο του όγκου των γεννητικών κυττάρων.
- Που ξεκίνησε ο όγκος για πρώτη φορά.
- Το στάδιο του καρκίνου (εάν έχει εξαπλωθεί σε κοντινές περιοχές είτε σε άλλα μέρη του σώματος).
- Πόσο καλά ο όγκος αποκρίνεται στη θεραπεία (χαμηλότερα επίπεδα AFP και β-hCG).
- Εάν ο όγκος μπορεί να αφαιρεθεί εντελώς με χειρουργική επέμβαση.
- Η ηλικία και η γενική υγεία του ασθενούς.
- Εάν ο καρκίνος έχει μόλις διαγνωσθεί ή έχει υποτροπιάσει (επανέλθει).

Η πρόγνωση για τους εξωκρανιακούς όγκους των γεννητικών κυττάρων της παιδικής ηλικίας, ιδιαίτερα των όγκων των ωοθηκών, είναι καλή (NCI PMID: 26389180).

Επιβίωση

Τα ποσοστά εμφάνισης και η διάρκεια επιβίωσης για αυτούς τους καρκίνους αυξήθηκαν μεταξύ του 1975 και του 1997 με το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης να κυμαίνεται πλέον μεταξύ 75 και 94% για τους όγκους των γεννητικών κυττάρων (Hewitt M.,et al.,2003). Οι ασθενείς με γοναδικές MGCTs είναι καλύτεροι από αυτούς με εξωγοναδικές μορφές MGCTs και ο ρυθμός επιβίωσης υπερβαίνει το 90% σε τοπικές μορφές.

2.6 Σαρκώματα μαλακών μορίων.

Εισαγωγή – Ορισμός -- τύποι

Το **σάρκωμα** είναι το είδος του καρκίνου που αναπτύσσεται σε συνδετικό ιστό, όπως τα οστά, οι χόνδροι αρθρώσεων ή οι μύες. Τα σαρκώματα μαλακών ιστών αντιπροσωπεύουν περίπου το 7% των παιδικών καρκίνων.

- Το **ραβδομυοσάρκωμα (rhabdomyosarcoma)**, μια ασθένεια στην οποία τα κακοήγη κύτταρα προέρχονται από μυϊκούς ιστούς, είναι ο συνηθέστερος όγκος μαλακών μορίων μεταξύ των παιδιών ηλικίας κάτω των 15 ετών.
- Άλλα **σαρκώματα μαλακών μορίων μη RMS (NRSTS)** είναι πιο συνηθισμένα μεταξύ των ηλικιών 15 έως 19.

Το ποσοστό επιβίωσης 5 ετών για τα σαρκώματα μαλακών μορίων είναι 71% ποσοστό που δεν έχει αλλάξει πολύ από την δεκαετία 1975-1984 (Hewitt M.,et al.,2003).

Στατιστικά εμφάνισης

Τα σαρκώματα μαλακών μορίων στα παιδιά είναι σχετικά σπάνια. Περίπου 850 έως 900 παιδιά και έφηβοι διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο με ραβδομυοσάρκωμα (RMS) ή ένα από τα σαρκώματα μαλακών μορίων μη RMS (NRSTS). Από αυτά, 350 είναι περιπτώσεις RMS. Το RMS είναι το πιο συνηθισμένο σάρκωμα μαλακών μορίων στα παιδιά ηλικίας 14 ετών και νεότερων με συχνότητα 4,6 ανά εκατομμύριο ετησίως.

Αυτό αντιπροσωπεύει το 50% όλων των σαρκωμάτων μαλακών μορίων σε αυτό το ηλικιακό εύρος. Είναι λίγο πιο κοινό στα αγόρια παρά στα κορίτσια, με αναλογία 1,1 : 1. Το RMS είναι λίγο πιο κοινό στα λευκά παιδιά από τα μαύρα παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών (1,1: 1), αλλά είναι συχνότερο στα μαύρα παιδιά από τα λευκά παιδιά ηλικίας 5 ετών και άνω (1,2 : 1). Τα τελευταία 30 χρόνια, η επίπτωση του RMS στην παιδιατρική ηλικιακή ομάδα ήταν σταθερή (Gurney J, et al.,1999). Το NRSTS είναι συχνότερο σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες. Τα βρέφη εμφανίζουν επίσης NRSTS, αλλά οι όγκοι τους αποτελούνται από ένα σύνολο διακριτών ιστών, συμπεριλαμβανομένου του παιδικού ινοσαρκώματος και του κακοήθους αιμαγγειοπερικυττώματος, που δεν παρατηρείται στους εφήβους. Η χειρουργική επέμβαση είναι μια σημαντική θεραπευτική μέθοδος για όλα τα παιδιατρικά σαρκώματα μαλακών μορίων καθώς και η ακτινοβολία που μπορεί να διαδραματίσει κάποιο ρόλο στην τοπική θεραπεία για αυτούς τους όγκους. Το RMS αντιμετωπίζεται πάντοτε με ανοσοενισχυτική χημειοθεραπεία ενώ η χημειοθεραπεία προορίζεται για το υποσύνολο των NRSTS που είναι υψηλού βαθμού ή μη αναστρέψιμα (Loeb DM., et al.,2014).

(α) Ραβδομυοσάρκωμα (RMS)

Το ραβδομυοσάρκωμα είναι ένας καρκίνος που δημιουργείται από κύτταρα που αναπτύσσονται κανονικά σε σκελετικούς μύες. Το σώμα έχει 3 κύριους τύπους μυών:

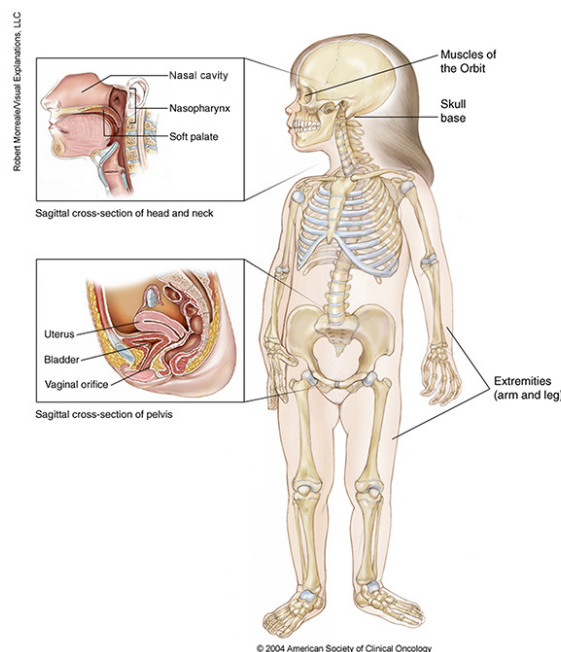
- Οι *σκελετικοί μύες* είναι μύες που ελέγχουμε για να μετακινήσουμε μέρη του σώματός μας.
- Ο *λείος μυς* είναι ο κύριος τύπος μυός στα εσωτερικά όργανα (εκτός από την καρδιά). Για παράδειγμα, οι λείοι μύες στο στομάχι και στα έντερα ωθούν τα τρόφιμα κατά μήκος της χώνεψής τους. Δεν ελέγχουμε αυτή την κίνηση.
- Ο *καρδιακός μυς* είναι ο κύριος τύπος μυός στην καρδιά.

Περίπου στις 7 εβδομάδες της ανάπτυξης ενός εμβρύου, αρχίζουν να σχηματίζονται κύτταρα που ονομάζονται ραβδομυοβλάστες (που τελικά σχηματίζουν σκελετικούς μύες). Αυτά είναι τα κύτταρα που μπορούν να αναπτυχθούν σε RMS. Επειδή πρόκειται για καρκίνο εμβρυϊκών κυττάρων, είναι πολύ πιο συνηθισμένο στα παιδιά, αν και συμβαίνει μερικές φορές σε ενήλικες. Μπορούμε να σκεφτούμε ότι οι σκελετικοί μύες μας είναι κυρίως στα χέρια και τα πόδια μας, αλλά οι καρκίνοι των

σκελετικών μυών μπορούν να ξεκινήσουν σχεδόν οπουδήποτε στο σώμα, ακόμη και σε ορισμένα μέρη του σώματος που κανονικά δεν έχουν σκελετικούς μύες.

Οι πιο συχνές εμφανίσεις του RMS είναι:

- Το κεφάλι και ο λαιμός (όπως κοντά στο μάτι, στο εσωτερικό των ρινικών κόλπων ή στο λαιμό ή κοντά στην σπονδυλική στήλη του λαιμού)
- Τα ουροποιητικά και αναπαραγωγικά όργανα (ουροδόχος κύστη, προστατικό αδένα ή οποιοδήποτε από τα θηλυκά όργανα)
- Τα χέρια και τα πόδια
- Ο κορμός (στήθος και κοιλία)



Εικόνα 33: ραβδομυοσάρκωμα

<https://lazoithelife.wordpress.com/2017/04/20/rhabdomyosarcoma-rms-information-on-symptoms-diagnosis-and-treatment/>

Προέλευση

Λίγα είναι γνωστά για την αιτιολογία του RMS. Μερικές περιπτώσεις συσχετίζονται με το σύνδρομο Li-Fraumeni (που προκαλείται από γενετικές μεταλλάξεις του p53) (Malkin D., et al., 1990) ή με νευροϊνώματωση (που προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο της περιφερικής νευροϊνώματωσης τύπου 1- NF1) (Pizzo PA. and Poplack DG., 2002). Υπάρχει επίσης ασθενής συσχέτιση με συγγενείς ανωμαλίες, ειδικά σε αγόρια (Yang P, et al. 1995). Αυτοί οι όγκοι μερικές φορές θεωρούνται ως δευτερογενή κακοήγη νεοπλάσματα μετά από ακτινοθεραπεία (Loeb DM., et

al.,2014). Υπάρχουν δύο κύριες ιστολογικές παραλλαγές του RMS-εμβρυϊκός και κυψελιδικός.

- Το **εμβρυονικό RMS** ονομάζεται έτσι για την ομοιότητά του με τους ανώριμους σκελετικούς μύες, αντιπροσωπεύει το 60% των περιπτώσεων RMS σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 20 ετών και τείνει να εμφανίζεται στην περιοχή της κεφαλής και του λαιμού, στις τροχιές και στην ουρογεννητική περιοχή (συμπεριλαμβανομένης της ουροδόχου κύστης και του προστάτη) .
- Το **κυψελιδικό RMS**, που ονομάζεται έτσι για την ομοιότητά του με το φυσιολογικό πνευμονικό παρέγχυμα, εμφανίζεται κυρίως στην περιοχή της κεφαλής, του τραχήλου και των άκρων (Pizzo PA. and Poplack DG., 2002).
- Άλλοι, δευτερεύοντες, ιστολογικοί τύποι περιλαμβάνουν: το spindle cell σάρκωμα (ατρακτοκυτταρικό), το βοτρυοειδές και το πλειομορφικό.

Θεραπεία

Ιστολογικά, το RMS είναι ένας μικρός στρογγυλός κυανός κυτταρικός όγκος, που χαρακτηρίζεται από έκφραση ειδικών μυϊκών αντιγόνων, όπως δεσμίνη και MyoD, και από την παρουσία ηωσινοφιλικών ραβδομυοβλαστών. Όπως και με άλλους υψηλού βαθμού διαφοροποίησης συμπαγείς όγκους, η επιτυχής αντιμετώπιση του RMS απαιτεί συστηματική χημειοθεραπεία, η οποία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία απομακρυσμένων μεταστάσεων ή για την πρόληψη της εξέλιξης των μικρομεταστάσεων σε εμφανή κλινικά νόσο. Οι ιδιαιτερότητες της συστηματικής χημειοθεραπείας διαφέρουν ανάλογα με τη διαστρωμάτωση του κινδύνου (Loeb DM., et al.,2014). Οι πρωτογενείς όγκοι της κεφαλής και του τραχήλου αντιπροσωπεύουν το 29% των περιπτώσεων εμβρυϊκού RMS και το 22% του κυψελιδικού RMS. Οι ασυνήθιστοι πρωτογενείς όγκοι αντιπροσωπεύουν το 39% των περιπτώσεων κυψελιδικού RMS αλλά μόνο το 6% των περιπτώσεων εμβρυονικού RMS. Αντίθετα, 28% των περιπτώσεων εμβρυϊονικού RMS εμφανίζεται στα γεννητικά όργανα, στην ουροδόχο κύστη και στον προστάτη, ενώ μόνο το 3% των κυψελιδικών περιπτώσεων εμφανίζεται σε αυτές τις περιοχές (McDowell HP., 2003).

Πρόγνωση

Χρησιμοποιούνται τρεις τρόποι θεραπείας:

- Χειρουργική επέμβαση
- Ακτινοθεραπεία
- Χημειοθεραπεία

(Δοκιμάζονται νέοι τύποι θεραπείας σε κλινικές δοκιμές).

Η πιθανότητα αποκατάστασης και θεραπείας εξαρτάται από τα εξής:

- Την ηλικία του ασθενούς.
- Το σημείο του σώματος που ξεκίνησε ο όγκος.
- Το μέγεθος του όγκου κατά τη στιγμή της διάγνωσης.
- Εάν ο όγκος έχει απομακρυνθεί εντελώς με χειρουργική επέμβαση.
- Τον τύπο του ραβδομυοσαρκώματος (εμβρυϊκό, κυψελιδικό ή αναπλαστικό).
- Εάν υπάρχουν ορισμένες αλλαγές στα γονίδια.
- Εάν ο όγκος είχε εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος, τη στιγμή της διάγνωσης.
- Εάν ο όγκος ήταν στον λεμφαδένα τη στιγμή της διάγνωσης.
- Εάν ο όγκος ανταποκρίνεται σε χημειοθεραπεία και / ή ακτινοθεραπεία.

Για τους ασθενείς με υποτροπιάζοντα καρκίνο, η πρόγνωση και η θεραπεία εξαρτώνται επίσης από τα ακόλουθα:

- Που στο σώμα ο όγκος επανεμφανίστηκε (επανέλθει).
- Πόσο χρονικό διάστημα πέρασε μεταξύ του τέλους της θεραπείας για τον καρκίνο και της επανεμφάνισης του καρκίνου.
- Εάν ο όγκος υποβλήθηκε σε θεραπεία με ακτινοθεραπεία.

Επιβίωση

Τα αποτελέσματα που ακολουθούν, βασίζονται σε ομάδες κινδύνου. Αυτοί οι αριθμοί προέρχονται από μεγάλες κλινικές δοκιμές που έγιναν σε παιδιά με RMS τη δεκαετία του 1980 και τη δεκαετία του 1990.

- **Ομάδα χαμηλού κινδύνου**

Συνολικά, το ποσοστό επιβίωσης 5 ετών για τα παιδιά χαμηλού κινδύνου είναι πάνω από 90%. Τα περισσότερα από αυτά τα παιδιά θα θεραπευτούν.

- **Ομάδα ενδιάμεσου κινδύνου**

Για όσους βρίσκονται στην ενδιάμεση ομάδα κινδύνου, τα ποσοστά επιβίωσης 5 ετών κυμαίνονται από περίπου 60% έως περίπου 80%. Ο ρυθμός ποικίλει ανάλογα με την τοποθεσία του όγκου, το στάδιο και την ηλικία του παιδιού (τα παιδιά ηλικίας 1 έως 9 τείνουν να πηγαίνουν καλύτερα από τα μεγαλύτερα ή τα μικρότερα παιδιά).

- **Ομάδα υψηλού κινδύνου**

Εάν ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί ευρέως, το 5ετές ποσοστό επιβίωσης είναι γενικά γύρω στο 20% έως 40%. Και πάλι, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι άλλοι παράγοντες, όπως η ηλικία του ασθενούς και ο τόπος και ο τύπος του όγκου, θα επηρεάσουν αυτούς τους αριθμούς. Για παράδειγμα, τα παιδιά με εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα (ERMS) και περιορισμένη εξάπλωση (μόνο σε 1 ή 2 απομακρυσμένες περιοχές) έχουν υψηλότερο ποσοστό επιβίωσης 5 ετών. Επίσης, τα παιδιά ηλικίας 1 έως 9 ετών τείνουν να έχουν καλύτερη εικόνα από τους νεότερους ή τους μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς.

(β) Μη- ραβδοσαρκώματα μαλακών μορίων (NRSTS)

Η συχνότητα εμφάνισης σαρκωμάτων μαλακών μορίων σε παιδιά ηλικίας κάτω των 20 ετών είναι 11.0 ανά εκατομμύριο, αντιπροσωπεύοντας το 7,4% των περιπτώσεων καρκίνου σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Περίπου το 60% αυτών είναι NRSTS. Οι όγκοι αυτοί είναι σπάνιοι στα νεότερα παιδιά και γίνονται πιο συνηθισμένοι με την αύξηση της ηλικίας των ασθενών, ενώ σε μεγαλύτερους εφήβους αυτοί οι όγκοι είναι συνηθέστεροι από τους RMS, αν και καμία ιστολογία δεν αντιπροσωπεύει περισσότερο από το 15% όλων των περιπτώσεων (Gurney J, et al.,1999). Υπάρχει μεγάλη ποικιλία ιστολογικών τύπων όγκων που κατηγοριοποιούνται υπό τον όρο NRSTS (παρουσιάζονται στον πίνακα που ακολουθεί). Αυτοί αντιστοιχούν σε διάφορους φυσιολογικούς κυτταρικούς τύπους που αναπτύσσονται από μεσεγχυματικά κύτταρα.

Histology	Normal counterpart	Incidence
Fibrosarcoma	Fibroblast	0.6
Infantile fibrosarcoma	Fibroblast	0.2
Malignant fibrous histiocytoma	Fibroblast	0.8
Dermatofibrosarcoma protuberans	Fibroblast	1.0
Malignant peripheral nerve sheath tumor	Schwann cell	0.6
Kaposi's sarcoma	Blood vessels	0.1
Liposarcoma	Adipocyte	0.1
Leiomyosarcoma	Smooth muscle	0.3
Synovial sarcoma	Synovial cells	0.7
Hemangiosarcoma	Blood vessels	0.2
Malignant hemangiopericytoma	Vessel pericytes	0.1
Alveolar soft part sarcoma		0.1
Chondrosarcoma	Chondrocytes	0.1

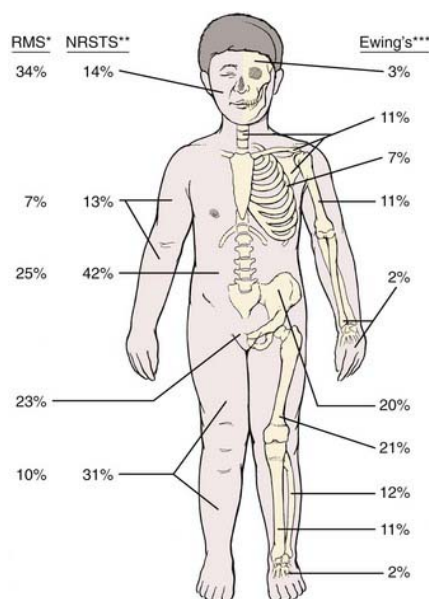
Εικόνα 34: ιστολογικοί υπότυποι μη- ραβδομυοσαρκώματος

Incidence is age-adjusted rate per million for patients less than 20 years old.

From Gurney J, Young JL Jr, Roffers SD, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995. Vol NIH Pub. 99-4649. Bethesda (MD): National Cancer Institute, SEER Program; 1999.

Προέλευση

Δεν υπάρχουν γνωστές αιτίες, ούτε καν παράγοντες κινδύνου, για την ανάπτυξη NRSTS σε παιδιά ή εφήβους. Τα NRSTS είναι συνήθως σποραδικά, ωστόσο, παρατηρείται γενετική προδιάθεση σε ορισμένους ασθενείς, π.χ. Σύνδρομο Li-Fraumeni, κληρονομικό αμφιβληστροειδοβλάστωμα, σύνδρομο Gorlin, νευροϊνωμάτωση τύπου 1, σύνδρομο Werner. Η κυτταρική προέλευση διαφόρων τύπων NRSTS δεν είναι αρκετά ξεκάθαρη εν τούτοις, έχουν προταθεί τα αποδιαφοροποιημένα μεσεγχυματικά κύτταρα ή προγονικά ή βλαστοκύτταρα. Παρόλο που τα σαρκώματα μαλακών μορίων ιστών μπορούν να αναπτυχθούν σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος, αυτά εμφανίζονται συχνότερα στον κορμό και στα άκρα. νεοπλάσματα μπορεί να παρουσιάσει αρχικά ως ένα ασυμπτωματικό στερεή μάζα, ή μπορεί να είναι συμπτωματική, λόγω της τοπικής εισβολής των παρακείμενων ανατομικών δομών.



Εικόνα 35: κατανομή σημείων ραβδομυοσαρκώματος

<https://clinicalgate.com/pediatric-bone-and-soft-tissue-tumors/>

Θεραπεία

Η θεραπεία ασθενών με NRSTS δεν είναι σταθερή. Χρησιμοποιούνται κυρίως τρεις μέθοδοι:

- Χειρουργική επέμβαση
- Ακτινοθεραπεία
- Χημειοθεραπεία

Η χειρουργική επέμβαση παραμένει η βασική θεραπεία για το NRSTS. Αν και έχει αποδειχθεί η σημασία της ακτινοθεραπείας, η βέλτιστη δόση και χρόνος δεν έχει προσδιορισθεί. Επιπροσθέτως, ο ρόλος της χημειοθεραπείας στη θεραπεία παιδιών με NRSTS μαλακών ιστών παραμένει ασαφής.

Πρόγνωση

Η πρόγνωση του μη ραβδομυοσαρκώματος μαλακών μορίων ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό ανάλογα με τους ακόλουθους παράγοντες:

- Θέση του πρωτογενούς όγκου.
- Μέγεθος όγκου.
- Βαθμός όγκου.
- Ιστολογία του όγκου.

- Βάθος της εισβολής του όγκου.
- Παρουσία μεταστάσεων.
- Επαναληψιμότητα του όγκου.
- Χρήση ακτινοθεραπείας.

Επιβίωση

- Οι όγκοι χαμηλού κινδύνου είναι όγκοι υψηλής ποιότητας και μικρότεροι από 5 cm σε διάμετρο ή χαμηλής ποιότητας οποιουδήποτε μεγέθους. Η επιβίωση είναι περίπου 90%.
- Ο ενδιάμεσος κίνδυνος αντιστοιχεί σε μη ανιχνεύσιμο όγκο ή όγκο που είναι υψηλής ποιότητας και μεγαλύτερο από 5 cm σε μέγιστη διάμετρο. Η επιβίωση σε αυτή την ομάδα είναι περίπου 50%.
- Η κατηγορία υψηλού κινδύνου δείχνει μεταστατική νόσο με επιβίωση περίπου 15%

2.7 Κακοήθεις όγκοι των οστών.

Εισαγωγή – Ορισμός -- τύποι

Οι κακοήθεις όγκοι των οστών αντιπροσωπεύουν το 6% των παιδικών καρκίνων. Η κύρια αιχμή στην ανάπτυξη του όγκου είναι στην ηλικία των 15 ετών, μια τάση που συμπίπτει με την ανάπτυξη των εφήβων.

- Το **οστεοσάρκωμα** είναι ο πιο συνηθισμένος καρκίνος σε αυτή την κατηγορία, που συχνά εμφανίζεται στα παιδιά στα οστά γύρω από το γόνατο.
- Το **σάρκωμα του Ewing** είναι ένας σπάνιος καρκίνος των οστών που εμφανίζεται συνήθως στην εφηβεία και είναι πιο συχνός στα κορίτσια απ' ό,τι στα αγόρια.

Τα ποσοστά επιβίωσης σε βάθος πενταετίας βελτιώθηκαν σημαντικά με την πάροδο του χρόνου, σε 65 τοις εκατό για το οστεοσάρκωμα και 59 τοις εκατό για το σάρκωμα του Ewing (Hewitt M., et al., 2003)

Στατιστικά εμφάνισης

- (α) Το οστεοσάρκωμα προέρχεται από μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα που διαφοροποιούνται σε οστεοπρογονικά και οστεοβλάστες και είναι η πιο κοινή

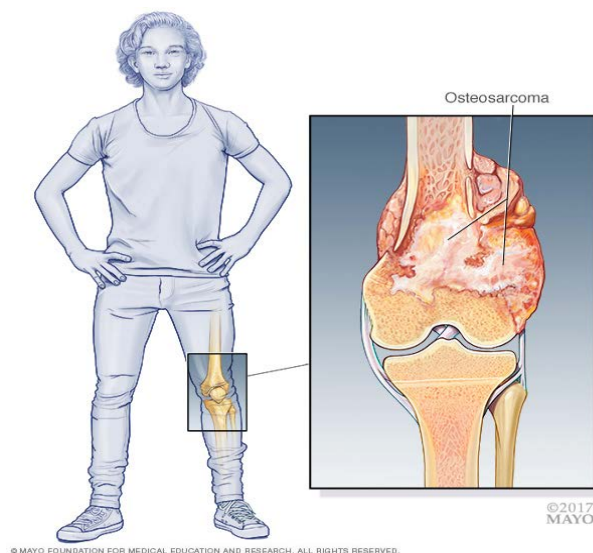
πρωτογενής οστική κακοήθεια. Τα ποσοστά επίπτωσης του οστεοσαρκώματος με διαστήματα εμπιστοσύνης 95% για όλες τις φυλές και για τα δύο φύλα είναι 4,0 (3,5-4,6) για τις ηλικίες 0-14 ετών και 5,0 (4,6-5,6) για τις ηλικίες 0-19 ετών ετησίως ανά εκατομμύριο ατόμων (Ottaviani G. and Jaffe N., 2009).

Το οστεοσάρκωμα είναι ο συνηθέστερος κακοήθης όγκος των οστών σε παιδιά και εφήβους, με συχνότητα 4,4 ανά εκατομμύριο (Mirabello L. et al., 2009). Η συχνότητα εμφάνισης είναι μεγαλύτερη στη δεύτερη δεκαετία της ζωής, με μικρότερη συχνότητα εμφάνισης στους μεγαλύτερους ενήλικες.

(β) Το σάρκωμα Ewing / PNET είναι ο δεύτερος συνηθέστερος κακοήθης όγκος των οστών, με συχνότητα 2,9 ανά εκατομμύριο (Esiashvili N. et al, 2008) και εμφανίζεται επίσης και σε μαλακούς ιστούς.

(Α) Οστεοσάρκωμα

Το σάρκωμα είναι το είδος του καρκίνου που αναπτύσσεται σε συνδετικό ιστό, όπως τα οστά, οι χόνδροι αρθρώσεων ή οι μύες. Ονομάζεται οστεοσάρκωμα, όταν πρωτοεμφανίζεται στα οστά.



Εικόνα 36: Οστεοσάρκωμα

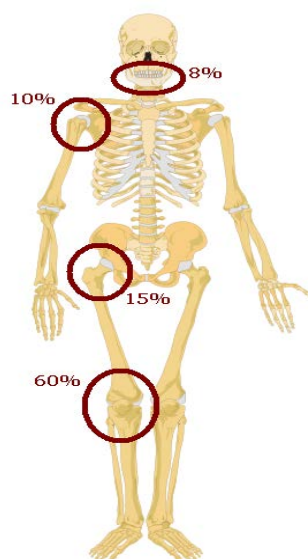
<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/osteosarcoma/symptoms-causes/syc-20351052>

Επηρεάζει/εμφανίζεται συνήθως στα επιμήκη οστά, των χεριών ή των ποδιών. Συμβαίνει συνήθως στα άκρα των οστών, δηλαδή στα μέρη των οποίων συμβαίνει

ταχύτερα η ανάπτυξη τους. Τα οστά και οι περιοχές τους στα οποία εμφανίζεται πιο συχνά είναι:

- Μηριαίο οστό κοντά στο γόνατο (femur)
- Οστό της κνήμης (Tibia) (shin bone) κοντά στο γόνατο.
- Βραχίονας humerus (upper arm bone) κοντά στον ώμο.

Λιγότερο συχνές περιοχές εμφάνισης είναι η λεκάνη, το κρανίο και οι σιαγόνες (τα ποσοστά εμφάνισης ανά περιοχή φαίνονται στο παρακάτω σχήμα).



Εικόνα 37: μέρη σώματος και συχνότητα εμφάνισης οστεοσαρκώματος

<https://en.wikipedia.org/wiki/Osteosarcoma>

Δεν είναι από τους συνηθείς τύπους καρκίνου (π.χ. 800-900 κρούσματα εμφανίζονται στις Η.Π.Α.κάθε χρόνο, 50% από αυτά είναι σε παιδιά και εφήβους). (Α.Σ)

Προέλευση

Το υψηλού βαθμού οστεοσάρκωμα προέρχεται πιθανότατα από μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα με τουλάχιστον μερική καταγωγή από την οστεοβλαστική γραμμή, αν και το ακριβές κύτταρο προέλευσης είναι ασαφές (Mohseny A.B et al., 2009). Οι ασθενείς με κληρονομικό ρετινοβλάστωμα, σύνδρομο Rothmund-Thomson, σύνδρομο Li-Fraumeni και σύνδρομο Werner εμφανίζουν προδιάθεση ανάπτυξης οστεοσαρκώματος. Μεταλλάξεις που σχετίζονται με τα γονίδια RB1, RECQL4, TP53, and WRN, μπορεί να διαδραματίσουν κάποιο ρόλο στην ανάπτυξη του OS (Gorlick R., 2009). Ωστόσο, η συντριπτική πλειοψηφία των OS εμφανίζεται σε ασθενείς με μη γνωστές ανωμαλίες της βλαστικής γραμμής. Σε κυτταρογενετικό

επίπεδο, τα OS έχουν πολύπλοκους καρυότυπους με πολλές αριθμητικές και δομικές ανωμαλίες, δεν έχει αναγνωριστεί όμως μια σταθερή κυτταρογενετική ανωμαλία (Guillou L., and Aurias A., 2010). Αναγνωρίζονται τρεις κύριοι υπότυποι συμβατικού OS: οστεοβλαστικό, χονδροβλαστικό και ινοβλαστικό, αντανακλώντας την κυρίαρχη μορφή του καρκινικού ιστού (Folpe A.L. and Inwards C.Y., 2010). Η θεραπεία και η έκβαση αυτών των υποτύπων δεν διαφέρουν. Το παροστικό OS, το κεντρικό OS χαμηλού βαθμού και το περιοστικό OS είναι μορφολογικά και κλινικά διακριτοί υπότυποι OS με καλύτερη πρόγνωση (Folpe A.L. and Inwards C.Y., 2010) και αποτελούν λιγότερο από το 5% των περιπτώσεων OS. Η ηλικία εμφάνισης του παροστικού και περιοστικού OS είναι συνήθως στην τέταρτη και πέμπτη δεκαετία της ζωής (οι ασθενείς είναι συνήθως στην ηλικιακή ομάδα ηλικίας 30 έως 40 ετών). Αυτοί οι υπότυποι OS σχετίζονται με πολύ μικρότερο κίνδυνο απομακρυσμένων μεταστάσεων (εκτός από την περίπτωση χαμηλής διαφοροποίησης παροστικού OS) και η χημειοθεραπεία γενικά δεν χρησιμοποιείται σε αυτούς τους τύπους OS (Carola A.S. Arndt et al., 2012).

Θεραπεία

Παρά τις αρκετές δεκαετίες κλινικών δοκιμών χημειοθεραπείας σε OS, οι πρότυποι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του OS παραμένουν μεθοτρεξάτη, doxorubicin (Adriamycin) και σισπλατίνη (MAP) με ή χωρίς ifosfamide. Η χειρουργική αφαίρεση όλων των όγκων (πρωτογενών και μεταστατικών) απαιτείται για τη θεραπεία. Οι περισσότεροι ασθενείς λαμβάνουν ανοσοενυχυτική χημειοθεραπεία που ακολουθείται από χειρουργική διάσωσης των άκρων. Με τη χημειοθεραπεία και τη χειρουργική επέμβαση, η συνολική επιβίωση και επιβίωση χωρίς εκδήλωση (EFS-event-free survival) για ασθενείς με μη μεταστατική νόσο μπορεί να αναμένεται να είναι περίπου 75% και 65% τουλάχιστον 5 ετούς επιβίωσης (Bielack S. et al., 2009, Meyers P.A. et al., 2008).

Η μεγάλη χειρουργική εκτομή παραμένει ο βασικός πυλώνας της χειρουργικής θεραπείας για το OS. Οι πρόοδοι στην απεικόνιση, οι χειρουργικές τεχνικές και τα ενδοπροθέματα έχουν μειώσει δραματικά την ανάγκη ακρωτηριασμού κατά τις τελευταίες 3 δεκαετίες (Ayerza M.A. and Farfalli G.L., 2010). Το οστεοσάρκωμα θεωρείται ιστορικά ως ένας ακτινοθεραπευτικός όγκος. Οι πρόοδοι στην ακτινοθεραπεία που επιτρέπουν την ασφαλή χορήγηση υψηλών δόσεων ακτινοβολίας

επιτρέπουν την αισιοδοξία για ασθενείς με μη αναστρέψιμο ή ελλιπώς εξαιρεσίμο αξονικό σκελετικό OS (Carola A.S. Arndt et al.,2012).

Επιβίωση

Τα ποσοστά επιβίωσης σε βάθος (τουλάχιστον μιας) πενταετίας ποικίλουν και εξαρτώνται από παράγοντες όπως μέρος εμφάνισης του όγκου, εάν ο όγκος είναι μεταστατικός ή όχι, η ηλικία του ασθενή, ο χρόνος διάγνωσης κ.α.

(α) Εντοπισμένο οστεοσάρκωμα (localized osteosarcomas)

Εντοπισμένο χαρακτηρίζεται ένα οστεοσάρκωμα όταν ο όγκος εστιάζεται μόνον στο οστό (και πιθανώς στους ιστούς δίπλα στο οστό, όπως είναι οι μύες, οι τένοντες ή τα λίπη). Τα ποσοστά επιβίωσης σε βάθος πενταετίας για άτομα με εντοπισμένο οστεοσάρκωμα είναι της τάξης του 60-80%. Αυτό το είδος καρκίνου είναι πιθανό να ιαθεί, εάν όλος ο ορατός όγκος μπορεί να αφαιρεθεί κατά τη διάρκεια μιάς εγχείρησης (resectable).

(β) Μεταστατικό οστεοσάρκωμα

Εάν κατά τη στιγμή της 1ης διάγνωσης, υπάρχει μετάσταση τότε η πιθανότητα επιβίωσης (πενταετής) είναι 15% με 30%.. Το ποσοστό αυτό αυξάνεται σε 40% εάν έχει συμβεί μετάσταση μόνο στους πνεύμονες ή αν όλος ο όγκος (ακόμα και ο μεταστατικός) μπορεί να αφαιρεθεί χειρουργικά. Ποσοστό 1 στα 5 οστεοσαρκώματα είναι μεταστατικό.

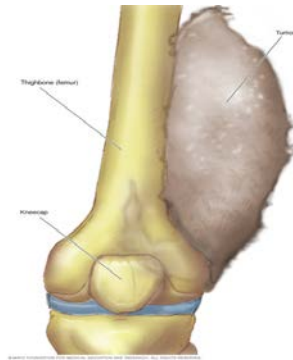
Υπάρχουν ακόμα και άλλοι παράγοντες που συνδέονται με τα ποσοστά επιβίωσης νέων με οστεοσάρκωμα. Τέτοιοι παράγοντες (που έχουν σαν αποτέλεσμα καλύτερα ποσοστά επιβίωσης) είναι:

- η ηλικία (νέοι σε σχέση με ηλικιωμένους)
- φύλο (κορίτσια σε σχέση με αγόρια)
- Ο όγκος εμφανίστηκε στα άκρα (σε αντίθεση με τα οστά της λεκάνης)
- εάν ο όγκος είναι πλήρως ανιχνεύσιμος
- Ανταπόκριση του όγκου στη χημειοθεραπεία

(B) Σάρκωμα Ewing / Πρωτογενής νευροεκτοδερμικός όγκος ES / PNET.

Ορισμός --είδη

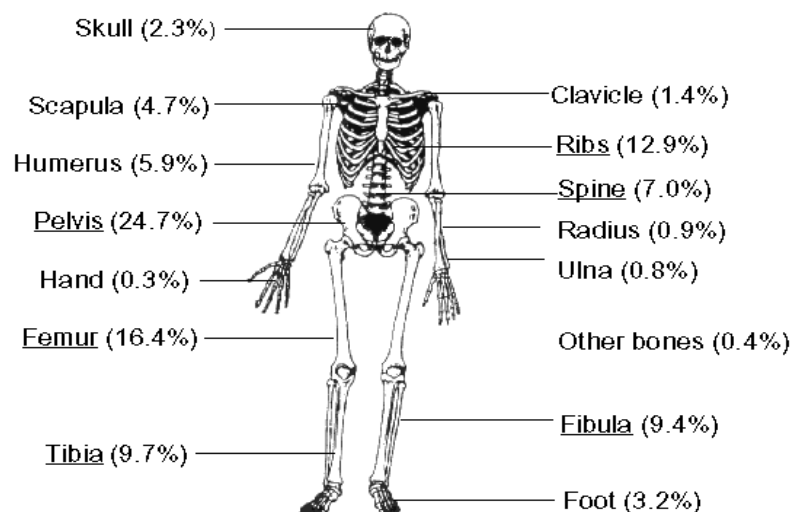
Το σάρκωμα Ewing (ES) είναι ένας εξαιρετικά κακοήθης όγκος οστών μακρών οστών που εμφανίζεται σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες και περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον James Ewing το 1921.



Εικόνα 38: Σάρκωμα Ewing

www.onclive.com/web-exclusives/expert-discusses-factors-associated-with-local-control-in-ewing-sarcoma

Ωστόσο, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κακοήθων όγκων μαλακών μορίων που δεν διακρίνονται από ES και έχουν χαρακτηριστεί εξωσκελετικοί ES (EES). Οι όγκοι αυτοί ταξινομούνται τώρα ως ES οικογένεια όγκων (ESFT) και περιλαμβάνουν το ES, το EES και τον πρωτογενή νευροεκτοδερμικό όγκο (PNET), που εμφανίζει περισσότερη νευρική διαφοροποίηση από το ES (Avcu S. et al., 2010, Isefuku S. et al., 2006).



Εικόνα 39: μέρη σώματος και συχνότητα εμφάνισης σαρκώματος Ewing

<http://www.cancerindex.org/ccw/faq/ewings.htm>

Το EES είναι ένας σπάνιος, επιθετικός, κακοήθης μαλακός ιστός όγκου με υψηλό ποσοστό υποτροπής και εμφανίζεται κυρίως σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες ηλικίας μεταξύ 10 και 30 ετών (Shin JH. et al., 2001).

Το ES σάρκωμα εμφανίζεται συχνότερα σε λευκούς (Ισπανόφωνους ή μη) και λιγότερο συχνά σε άτομα ασιατικής καταγωγής ενώ είναι πολύ σπάνιο ανάμεσα σε άτομα της μαύρης φυλής. Είναι ακόμα λίγο περισσότερο συχνό στα αγόρια απ' ό τι στα κορίτσια. Εμφανίζεται συχνότερα στους νέους σε σχέση με τους εφήβους και είναι σπάνιο στους ενήλικες.

Προέλευση

Η οικογένεια των όγκων του σαρκόματος Ewing (ESFT) περιλαμβάνει όγκους που εμφανίζονται σε οστά ή μαλακούς ιστούς και μπορεί να έχουν διαφορετικά ιστολογικά χαρακτηριστικά. Αυτοί οι όγκοι όμως μοιράζονται μια κοινή υποκείμενη μοριακή παθογένεση (χρωμοσωμικές μετατοπίσεις που εμπλέκουν το γονίδιο EWS και ένα από τα πολλά μέλη της οικογένειας των μεταγραφικών παραγόντων του ETS) (Khoury JD., 2008). Το ES δεν μπορεί να προληφθεί, δεν κληρονομείται και δεν υπάρχουν (γνωστές) συσχετίσεις με τον τρόπο διαβίωσης, όπως και με περιβαλλοντικούς παράγοντες. (Mayo Clinic)

Θεραπεία

Ο ρυθμός θεραπείας για ασθενείς με μη μεταστατικό ES / PNET έχει αυξηθεί σημαντικά με την εμφάνιση αποτελεσματικών αγωγών χημειοθεραπείας και μια σειρά τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που ξεκινούν από τη δεκαετία του 1970. Οι ασθενείς με μεταστατικό ES / PNET, ειδικά με μεταστάσεις εκτός του πνεύμονα, παρουσιάζουν δυσμενή πρόγνωση. Ο τοπικός έλεγχος σε ασθενείς με ES / PNET μπορεί να είναι μέσω χειρουργικής επέμβασης, ακτινοβολίας ή και των δύο. Καμία προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη δεν αξιολόγησε τα πλεονεκτήματα των διαφορετικών τοπικών τρόπων ελέγχου. Παρόλο που σχεδόν όλες οι προοπτικές μελέτες υποδηλώνουν βελτίωση του τοπικού ελέγχου και των αποτελεσμάτων του EFS για ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση, οι ασθενείς που λαμβάνουν ακτινοθεραπεία γενικά έχουν δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες όπως το μεγάλο μέγεθος του όγκου, που πιθανόν να συμβάλλουν στα φτωχότερα αποτελέσματά τους (Carola A.S. Arndt et al., 2012).

Πρόγνωση

Η κακή συνολική επιβίωση σε ασθενείς με μεταστατική νόσο δεν έχει αλλάξει σημαντικά παρά τις δεκαετίες έρευνας και έντονης θεραπείας. Λόγω της κακής επιβίωσης αυτής της ομάδας, η ακτινοθεραπεία είναι συχνά η θεραπεία επιλογής για τοπικό έλεγχο, επειδή οι μακροπρόθεσμοι κίνδυνοι για τη δεύτερη κακοήθεια και νοσηρότητα είναι λιγότερο ανησυχητικοί. Επιπλέον, η βραχυπρόθεσμη ή οξεία τοξικότητα είναι συχνά λιγότερη με ακτινοθεραπεία παρά με χειρουργική επέμβαση. Η εξαίρεση είναι για ασθενείς με μεταστάσεις μόνον των πνευμόνων που μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργική εκτομή. Τα τρέχοντα πρωτόκολλα συνιστούν τοπική θεραπεία για όλες τις γνωστές περιοχές μεταστατικής νόσου, αν είναι δυνατόν. Πρόσφατα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η προσέγγιση της επιθετικής τοπικής θεραπείας μπορεί να συσχετιστεί με βελτιωμένο EFS σε αυτή την ομάδα ασθενών (Liu A.K. et al., 2011, Haeusler J. et al., 2010).

(α) Εντοπισμένο σάρκωμα Ewing

Με τις μέχρι τώρα υπάρχουσες θεραπείες, η πιθανότητα επιβίωσης (πενταετής) για ασθενείς με εντοπισμένο (κατά τη στιγμή της διάγνωσης) σάρκωμα Ewing είναι γύρω στο 70%.

(β) Μεταστατικό σάρκωμα Ewing

Όταν κατά της στιγμής της διάγνωσης ο όγκος είναι ήδη μεταστατικός, η πιθανότητα επιβίωσης (πενταετής) είναι περίπου 15% με 30%. Η πιθανότητα αυτή είναι λίγο μεγαλύτερη εάν η μετάσταση είναι μόνον στους πνεύμονες (σε αντίθεση με άλλα όργανα) (A.C.S.).

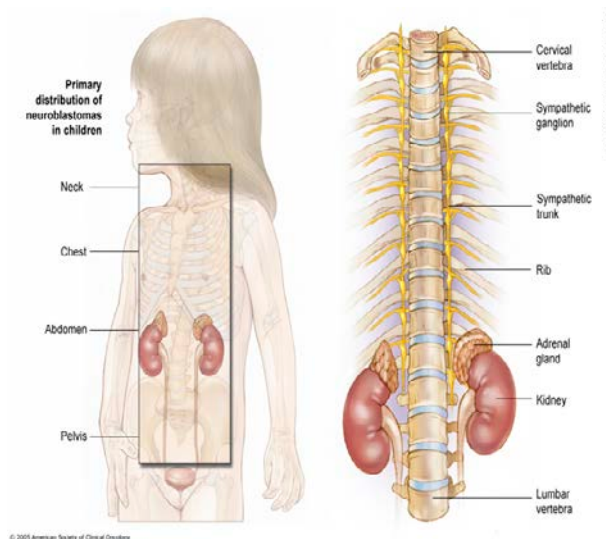
Υπάρχουν και άλλοι παράγοντες, πέρα από το στάδιο του όγκου, που συνδέονται με τα ποσοστά επιβίωσης νέων με σάρκωμα Ewing. Τέτοιοι παράγοντες (που έχουν σαν αποτέλεσμα καλύτερα ποσοστά επιβίωσης) είναι:

- μέγεθος του όγκου (μικρός)
- ο κύριος όγκος είναι στο πόδι ή το χέρι (σε αντίθεση με το θώρακα ή τη λεκάνη)
- Κανονικά επίπεδα LDH
- Ανταπόκριση του όγκου στη χημειοθεραπεία
- Ηλικία μικρότερη των 10 ετών

2.8 Συμπαγείς όγκοι του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.

Εισαγωγή – Ορισμός -- τύποι

Οι καρκίνοι αυτής της κατηγορίας αντιπροσωπεύουν το 5% των παιδικών καρκίνων και αποτελούν τους συνηθέστερους καρκίνους που η διάγνωσή τους γίνεται κατά το πρώτο έτος της ζωής. Το **νευροβλάστωμα** αντιπροσωπεύει σχεδόν όλες τις περιπτώσεις καρκίνου σε αυτή την κατηγορία. Το νευροβλάστωμα είναι ένας συμπαγής καρκινικός όγκος που ξεκινά από το νευρικό ιστό του λαιμού, του θώρακος, της κοιλίας ή της λεκάνης, αλλά συνήθως απαντάται στην κοιλιά στους ιστούς των επινεφριδίων.



Εικόνα 40: νευροβλάστωμα

<http://inrgdb.org/neuroblastoma-information/>

Μέχρι τη στιγμή που διαγιγνώσκεται, ο καρκίνος έχει συνήθως μεταστάσεις, συνηθέστερα στους λεμφαδένες, το ήπαρ, τους πνεύμονες, τα οστά και το μυελό των οστών. Τα δύο τρίτα των παιδιών με νευροβλάστωμα διαγιγνώσκονται όταν είναι ηλικίας κάτω των 5 ετών. Παρόλο που το νευροβλάστωμα μπορεί να εμφανιστεί κατά τη γέννηση, δεν προχωρεί πάντοτε σε διηθητική κακοήθεια, μια περίπτωση σπάνιας κακοήθειας. Σε αντίθεση με τις κακοήθειες του ΚΝΣ, η επιβίωση είναι υψηλότερη μεταξύ των βρεφών ηλικίας κάτω του 1 έτους και μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας. Συνολικά, το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης για παιδιά με συμπαθητικούς και συμπαγείς όγκους έχει βελτιωθεί σε 66% (Hewitt M., et al., 2003).

Στατιστικά εμφάνισης

Το νευροβλάστωμα είναι ο συνηθέστερος εξω-κρανιακός συμπαγής όγκος σε βρέφη και παιδιά αντιπροσωπεύοντας το 8% -10% όλων των όγκων της παιδικής ηλικίας. Θεωρείται υπεύθυνο για το 15% περίπου όλων των θανάτων που σχετίζονται με τον καρκίνο στον παιδιατρικό πληθυσμό (Park JR et al., 2010). Η επίπτωση του νευροβλαστώματος είναι 10,2 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο παιδιά κάτω των 15 ετών (Maris JM.,2010) και περίπου 500 νέα κρούσματα αναφέρονται ετησίως. Ενώ το 90% των περιπτώσεων διαγιγνώσκεται πριν από την ηλικία των 5 ετών, το 30% αυτών είναι εντός του πρώτου έτους. Η μέση ηλικία διάγνωσης είναι 22 μήνες (Esiashvili N. et al., 2009). Σπάνια παρουσιάζεται στην εφηβεία και την ενηλικίωση, αλλά η πρόγνωση είναι πολύ χειρότερη σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα. Δεν φαίνεται να υπάρχει αυξημένη επικράτηση μεταξύ των φύλων, αλλά υπάρχει μια μικρή προτίμηση στα αγόρια (1,2: 1) (Park JR et al., 2010).

Προέλευση

Με οικογενειακό ιστορικό που παρατηρείται στο 1-2% των διαγνώσεων, υπάρχουν αναφορές για αυτοσωματικά κυρίαρχα πρότυπα κληρονομικότητας (Esiashvili N. et al., 2009). Με τέτοιο ιστορικό, οι ασθενείς διαγιγνώσκονται συχνά σε νεότερη ηλικία (μέση ηλικία 9 μηνών) από εκείνους με σποραδική νόσο και είναι περισσότερες οι πιθανότητες να υπάρχει σύνδεση με πολλαπλούς πρωτογενείς καρκίνους. Το νευροβλάστωμα έχει επίσης διαγνωσθεί σε συνδυασμό με άλλες συγγενείς καταστάσεις όπως η νόσος του Hirschsprung, το σύνδρομο συγγενούς κεντρικού υποαερισμού και η νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (Park JR et al., 2010). Υπήρξε πρώιμο ενδιαφέρον για την ταυτόχρονη εμφάνιση νευροβλαστώματος και νευροϊνωμάτωσης, καθώς και οι δύο αφορούν διαταραχές κυττάρων της νευρικής ακρολοφίας. Ωστόσο, αυτό μπορεί να αντιπροσωπεύει σύμπτωση παρά πραγματική συσχέτιση (Brodeur GM., 2003).

Το νευροβλάστωμα ανήκει σε μια ομάδα που είναι συλλογικά γνωστή ως περιφερειακοί νευροβλαστικοί όγκοι, η οποία περιλαμβάνει επίσης το μικτό γαγγλιονευροβλάστωμα, το γαγγλιονεύρωμα και το οζώδες γαγγλιονευροβλάστωμα. Το νευροβλάστωμα μπορεί περαιτέρω να κατηγοριοποιηθεί με βάση τον βαθμό της νευροβλαστικής διαφοροποίησης (αδιαφοροποίητα, κακώς διαφοροποιημένα και

διαφοροποιημένα) και του πολλαπλασιαστικού δείκτη (MKI) (χαμηλό, ενδιάμεσο ή υψηλό) (Goto S. et al., 2001).

Η Διεθνής Ταξινόμηση Παθολογίας Νευροβλαστώματος έχει χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη της εξέλιξης της ασθένειας με βάση την ιστοπαθολογία του όγκου και την ηλικία του ασθενούς. Αυτό το σύστημα λαμβάνει υπόψη το βαθμό διαφοροποίησης των κυττάρων, το MKI και την παρουσία των κυττάρων Schwann. Σύμφωνα με αυτές τις κατευθυντήριες γραμμές, η δυσμενής ομάδα περιλαμβάνει ασθενείς άνω των 60 μηνών με οποιοδήποτε όγκο, αδιαφοροποίητους όγκους με υψηλό MKI σε οποιαδήποτε ηλικία και αδιαφοροποίητους ή φτωχά διαφοροποιημένους όγκους με ενδιάμεσο ή υψηλό MKI σε παιδιά ηλικίας άνω των 18 μηνών (Janoueix-Lerosey I, et al., 2010).

Από την άποψη του γονιδιώματος το νευροβλάστωμα οφείλεται σε λάθη κατά την ρύθμιση των χρωμοσωμικών ελλειμάτων και προσθηκών. Οι μεταλλάξεις του DNA υπόκεινται σε δύο κατηγορίες: προσθήκες ή ελλείψεις ολόκληρου χρωμοσώματος και τμηματικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Οι αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες που οδηγούν σε υπερδιπλοειδία στην περίπτωση του νευροβλαστώματος σχετίζονται με μια ευνοϊκή πρόγνωση, ενώ οι τμηματικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες (απώλεια ή αύξηση τμήματος χρωμοσωμάτων) τείνουν να σχετίζονται με χειρότερα προγνωστικά αποτελέσματα (Nadja C. Colon, and Dai H. Chung, 2011).

Το ογκογονίδιο MYCN είναι γνωστός γενετικός παράγοντας του νευροβλαστώματος και αυξημένα επίπεδά του έχουν παρατηρηθεί στο ένα τρίτο των ασθενών με νευροβλάστωμα. Συνδέεται με την επιθετική δημιουργία όγκων και κακή κλινική έκβαση. Η απώλεια γονιδίων στο χρωμόσωμα 1 ή στο χρωμόσωμα 11 αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου από καρκίνο του νευροβλαστώματος των παιδιών (Miller Huang and William A. Weiss 2013).

Πρόγνωση

Για την παιδιατρική βιολογία του καρκίνου, το νευροβλάστωμα παραμένει ένα ογκολογικό αίνιγμα, δεδομένης της κλινικής εμβέλειας την οποία παρουσιάζει. Η πρόγνωση συσχετίζεται με την ηλικία και το βαθμό διαφοροποίησης και έτσι τα αποτελέσματα ποικίλλουν από τα υψηλά ποσοστά επιβίωσης (με ακόμη και πιθανή

υποχώρηση του όγκου) στην υποτροπή και τη θνησιμότητα. Οι παρακάτω δείκτες χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό της πρόγνωσης:

- *Ηλικία*: Τα μικρότερα παιδιά (ηλικίας κάτω των 12-18 μηνών) είναι πιο πιθανό να θεραπευθούν από τα μεγαλύτερα παιδιά.
- *Ιστολογία του όγκου*: Η ιστολογία του όγκου βασίζεται στο πώς φαίνονται τα κύτταρα του νευροβλαστώματος κάτω από το μικροσκόπιο. Οι όγκοι που περιέχουν περισσότερα κανονικά κύτταρα και ιστούς τείνουν να έχουν καλύτερη πρόγνωση και λέγεται ότι έχουν ευνοϊκή ιστολογία. Οι όγκοι των οποίων τα κύτταρα και οι ιστοί φαίνονται πιο ανώμαλοι κάτω από ένα μικροσκόπιο τείνουν να έχουν φτωχή πρόγνωση και λέγεται ότι έχουν δυσμενή ιστολογία.
- *Πλοειδία του DNA*: Η ποσότητα του DNA σε κάθε κύτταρο, γνωστή ως πλοειδία ή δείκτης DNA, μπορεί να μετρηθεί χρησιμοποιώντας ειδικές εργαστηριακές εξετάσεις, όπως κυτταρομετρία ροής ή κυτταρομετρία απεικόνισης. Τα κύτταρα νευροβλαστώματος με περίπου την ίδια ποσότητα DNA όπως τα φυσιολογικά κύτταρα (δείκτης DNA 1) ταξινομούνται ως διπλοειδή. Τα κύτταρα με αυξημένες ποσότητες DNA (δείκτης DNA μεγαλύτερο από 1) ονομάζονται υπερδιπλοειδή. Τα κύτταρα του νευροβλαστώματος με περισσότερα DNA συσχετίζονται με καλύτερη πρόγνωση, ιδιαίτερα για παιδιά κάτω των 2 ετών.
- *Ενισχύσεις γονιδίων MYCN*: Το MYCN είναι ένα ογκογονίδιο, ένα γονίδιο που βοηθά στη ρύθμιση της κυτταρικής ανάπτυξης. Οι μεταβολές στα ογκογονίδια μπορούν να κάνουν τα κύτταρα να αναπτυχθούν και να χωριστούν πολύ γρήγορα, ομοίως και τα καρκινικά κύτταρα. Τα νευροβλαστώματα με πάρα πολλά αντίγραφα του ογκογονιδίου MYCN τείνουν να αναπτύσσονται γρήγορα και μπορεί να είναι πιο δύσκολο να θεραπευτούν.
- *Τροποποιήσεις χρωμοσωμάτων*: Τα κύτταρα όγκου που δεν έχουν ορισμένα τμήματα των χρωμοσωμάτων 1 ή 11 (γνωστά ως διαγραφές 1p ή 11q διαγραφές) μπορεί να προβλέψουν μια λιγότερο ευνοϊκή πρόγνωση. Επίσης χειρότερη πρόγνωση γίνεται έχοντας ένα επιπλέον τμήμα του χρωμοσώματος 17.

- *Υποδοχείς νευροτροφίνης* (νευρικός αυξητικός παράγοντας): Πρόκειται για ουσίες στην επιφάνεια των κανονικών νευρικών κυττάρων και σε ορισμένα κύτταρα νευροβλαστώματος. Συνήθως επιτρέπουν στα κύτταρα να αναγνωρίζουν τις νευροτροφίνες - ορμόνες - σαν χημικά προϊόντα που βοηθούν τα νευρικά κύτταρα να ωριμάσουν. Τα νευροβλαστώματα που έχουν περισσότερους ορισμένους υποδοχείς νευροτροφίνης, ειδικά τον υποδοχέα του νευρικού αυξητικού παράγοντα που ονομάζεται TrkA, μπορεί να έχουν καλύτερη πρόγνωση.
- Τα επίπεδα ορισμένων ουσιών στο αίμα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να βοηθήσουν στην πρόγνωση. Τα κύτταρα του νευροβλαστώματος απελευθερώνουν φερριτίνη. Οι ασθενείς με υψηλά επίπεδα φερριτίνης τείνουν να έχουν χειρότερη πρόγνωση. Η ειδική νευρωνική ενολάση (NSE) και η γαλακτική αφυδρογονάση (LDH) παράγονται από μερικούς τύπους φυσιολογικών κυττάρων καθώς και από κύτταρα νευροβλαστώματος. Αυξημένα επίπεδα NSE και LDH στο αίμα συχνά συνδέονται με χειρότερη προοπτική σε παιδιά με νευροβλάστωμα. Μια ουσία στην επιφάνεια πολλών νευρικών κυττάρων γνωστή ως γαγγλιοσίδη GD2 είναι συχνά αυξημένη στο αίμα των ασθενών με νευροβλάστωμα. Η χρησιμότητα του GD2 στην πρόγνωση είναι άγνωστη, έχει όμως αποδειχθεί σημαντική για τη θεραπεία του νευροβλαστώματος.

Θεραπεία

Ο προσδιορισμός της πρόγνωσης είναι ιδιαίτερα δύσκολος, όπως και η αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Οι προσπάθειες επικεντρώνονται στο συνδυασμό βιολογικών, ιστολογικών και γενετικών παραγόντων μαζί με πυρηνικές μελέτες προκειμένου να αξιολογηθεί η ανταπόκριση στη θεραπεία. Οι στρατηγικές θεραπείας έχουν γίνει όλο και περισσότερο στοχευμένες στον κίνδυνο και τείνουν να μειώνουν τη χρήση της κυτταροτοξικής θεραπείας σε βρέφη και σε μερικά από τα μεγαλύτερα παιδιά. Σε ασθένειες υψηλού κινδύνου, η προηγμένη χημειοθεραπεία, η εξελιγμένη χειρουργική επέμβαση και η ακτινοθεραπεία φαίνονται αποτελεσματικές σε αυξημένο αριθμό ασθενών με ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο και στο μέλλον αναμένεται παράταση της επιβίωσης χωρίς την εμφάνιση αυτής της ομάδας.

Ενώ το πρότυπο θεραπείας είναι η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία και η χειρουργική εκτομή, υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι τα επιθετικά νευροβλαστώματα είναι ανθεκτικά στις θεραπείες των ερευνητών. Για το σκοπό αυτό, νέες ανοσοθεραπευτικές τεχνικές και στοχευμένες θεραπείες πυρηνικής ιατρικής έχουν αναδυθεί και φέρουν πολλά υποσχόμενα ποσοστά ανταπόκρισης για ασθενείς με υψηλό κίνδυνο. Η έρευνα επικεντρώθηκε στους μοριακούς μηχανισμούς πίσω από τη διαφοροποίηση, την επιβίωση των κυττάρων και την απόπτωση, την αγγειογένεση και τη μετάσταση για να διασαφηνιστεί πού η διαδικασία πάει στραβά. Η βάση αυτής της έρευνας οδήγησε στην ανάπτυξη καινοτόμων θεραπειών που απευθύνονται σε βασικούς στόχους, μερικές από τις οποίες είναι αρκετά ελπιδοφόρες (Nadja C. Colon, and Dai H. Chung, 2011).

Επιβίωση

Τα αποτελέσματα σε ασθενείς με νευροβλάστωμα βελτιώθηκαν σταθερά τα τελευταία 30 χρόνια με τα ποσοστά 5 ετούς επιβίωσης να αυξάνονται από 52% σε 74% (Maris JM.,2010). Η βελτίωση είναι πιθανώς δευτερεύουσα σε σχέση με τα ποσοστά θεραπείας στην ομάδα χαμηλού κινδύνου, οι οποίοι έχουν ποσοστά επιβίωσης σε 92%. Εκτιμάται ότι το 50-60% των ασθενών της ομάδας υψηλού κινδύνου υποτροπίασαν (Maris JM.,2010), και ως εκ τούτου, οι ερευνητές έχουν δει μόνο μια μέτρια μείωση στη θνησιμότητα.

Σε μια μελέτη της International Neuroblastoma Risk Group, ο μέσος χρόνος υποτροπής ήταν 13,2 μήνες και το 73% των βρεφών που υποτροπίασαν ήταν 18 μηνών και άνω. Έτσι, τα συνολικά ποσοστά επιβίωσής τους παραμένουν αρκετά χαμηλά (~ 20% σε 5 χρόνια) παρά τις πιο επιθετικές θεραπείες που ακολουθήθηκαν (London WB, et al., 2010).

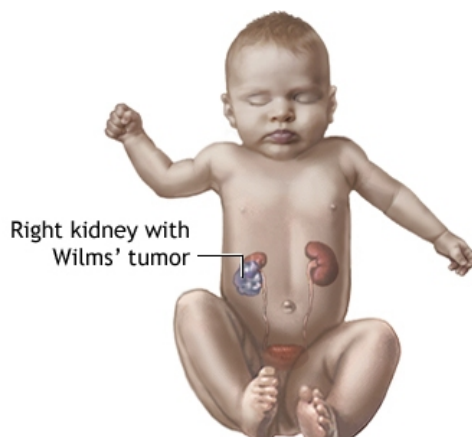
2.9 Νεφρικά νεοπλάσματα.

Εισαγωγή – Ορισμός -- τύποι

Οι όγκοι των νεφρών αντιπροσωπεύουν το 4% των παιδικών καρκίνων.

- Οι **όγκοι του Wilms** αντιπροσωπεύουν περισσότερο από το 90% των κακοηθειών του νεφρού μεταξύ των παιδιών και των εφήβων, αλλά συνήθως

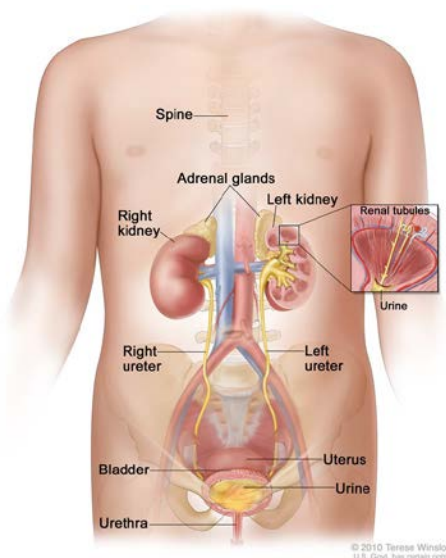
πλήττουν άτομα κάτω της ηλικίας των 5 ετών (Hewitt M.,et al.,2003). Η συχνότητα αιχμής είναι μεταξύ 2 και 3 ετών (Royer-Pokora B., 2013).



Εικόνα 41: Δεξιός νεφρός με όγκο Wilms

emediprolhpsygeias.blogspot.com/2013/07/wilms.html

- Άλλοι νεφρικοί όγκοι, μη-Wilms, που εμφανίζονται λιγότερο συχνά είναι: **νεφροκυτταρικό καρκίνωμα της παιδικής ηλικίας, συγγενές μεσοβλαστικό νέφρωμα, κακοήθης ραβδοειδής όγκος νεφρού, διαυγοκυτταρικό σάρκωμα, δεσμοπλαστικοί μικροκυτταρικοί όγκοι, νεφρικό μυελικό καρκίνωμα και αρθρικό σάρκωμα του νεφρού.**



Εικόνα 42: ανατομία του γυναικείου ουροποιητικού συστήματος

<https://www.cancer.gov/types/kidney/patient/wilms-treatment-pdq>

Στατιστικά εμφάνισης

Ο όγκος του Wilms είναι ο συχνότερος νεφρολογικός όγκος της παιδικής ηλικίας που επηρεάζει ένα στα 10.000 παιδιά. Περισσότερο από το 80% των παιδιών διαγιγνώσκονται με όγκο Wilms κάτω από την ηλικία των πέντε ετών και η μέση ηλικία διάγνωσης είναι 3,5 έτη (E.Szycho, 2014). Η αναλογία αρσενικού προς θηλυκό σε μονομερείς περιπτώσεις του όγκου Wilms είναι 0.92 έως 1.00, αλλά σε διμερείς περιπτώσεις, είναι 0.60 έως 1.00 (Breslow N., 1993 και Horner MJ., 2009 και Scott RH, 2006). Εμφανίζεται σε σποραδικές και συγγενείς μορφές, οι οποίες συχνά εμφανίζονται πριν από την ηλικία των 1 έτους. Η συχνότητα εμφάνισης μειώνεται με την ηλικία και σπανιότατα παρατηρείται σε ενήλικες. Η μέση ηλικία στη διάγνωση είναι 44 μήνες σε μονομερείς περιπτώσεις και 31 μήνες σε διμερείς περιπτώσεις όγκου Wilms. Περίπου το 10% των παιδιών με όγκο Wilms έχουν ένα συγγενές σύνδρομο συγγενούς δυσπλασίας (Breslow N., 1993 και Horner MJ., 2009 και Scott RH., 2006). Ο όγκος Wilms είναι ένας από τους λίγους καρκίνους της παιδικής ηλικίας με μικρή γυναικεία υπεροχή στους καυκάσιους ασθενείς. Αντίθετα, η ασθένεια στα παιδιά της Ασίας έχει κορυφωθεί κατά το δεύτερο έτος της ζωής τους και παρατηρείται μεγαλύτερη συχνότητα μεταξύ αγοριών από κοριτσιών στον πληθυσμό της Ανατολικής Ασίας. Παρόλο που έχουν αποδειχθεί τοπογραφικές αποκλίσεις στην εμφάνιση αυτού του όγκου, η συχνότητα εμφάνισης του όγκου ποικίλλει σχεδόν αποκλειστικά κατά μήκος των εθνοτικών ομάδων και όχι των γεωγραφικών περιοχών. Τα υψηλότερα ποσοστά που αναφέρθηκαν είναι εκείνα της μαύρης αφρικανικής καταγωγής και τα χαμηλότερα σε αυτά της ασιατικής καταγωγής. Αυτή η παραλλαγή υποδηλώνει ότι οι γενετικοί παράγοντες παίζουν τον σημαντικότερο ρόλο. Είναι επίσης μία από τις επιτυχίες της ογκολογίας με μακροχρόνια επιβίωση άνω του 90% για εντοπισμένη νόσο και 75% για τη μεταστατική νόσο (E.Szycho, , 2014).

Οι κακοήθεις επιθηλιακοί όγκοι που εμφανίζονται στα νεφρά των παιδιών αντιπροσωπεύουν περισσότερο από το 5% των νέων παιδικών νεφρικών όγκων. Ως εκ τούτου, είναι πιο συνηθισμένοι από το διαυγοκυτταρικό σάρκωμα ή τον ραβδοειδή όγκο. Η ετήσια συχνότητα εμφάνισης είναι περίπου 4 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο παιδιά και σε σύγκριση με την εμφάνιση όγκου Wilms είναι 29 φορές χαμηλότερη (Akhavan A., 2015). Το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, η πιο κοινή κακοήθεια των

νεφρών σε ενήλικες, είναι σπάνιο σε παιδιά ηλικίας κάτω των 15 ετών. Στην ηλικιακή ομάδα των εφήβων (ηλικίας 15-19 ετών), περίπου τα δύο τρίτα των νεφρικών κακοηθειών είναι RCC (Bernstein L., 1999). Η κατανομή των φύλων είναι σχεδόν ίση σε αντίθεση από το RCC ενηλίκων, όπου εμφανίζεται συχνότερα στους άντρες (Geller JL, 2004).

Το μεσοβλαστικό νέφρωμα περιλαμβάνει περίπου το 5% των παιδικών νεφρικών όγκων. Περισσότερο από το 90% των περιπτώσεων εμφανίζονται μέσα στο πρώτο έτος της ζωής, ενώ περισσότερο από το 15% των περιπτώσεων εντοπίζονται προγεννητικά. Είναι ο συνηθέστερος όγκος νεφρού που βρίσκεται σε βρέφη μικρότερα των 3 μηνών. Η μέση ηλικία διάγνωσης είναι 1 έως 2 μήνες. Η κατανομή αγοριών – κοριτσιών είναι 2:1 αντίστοιχα. Η διάγνωση πρέπει να τίθεται υπό αμφισβήτηση όταν εφαρμόζεται σε άτομα ηλικίας άνω των 2 ετών (England R.J., 2011).

Το διαυγοκυτταρικό σάρκωμα (CCSK) θεωρείται επίσης μια σπάνια νεφρική παιδική κακοήθεια, που αντιπροσωπεύει περίπου το 3% των παιδικών νεφρικών όγκων και σχετίζεται με μια δυσμενή πρόγνωση. Προσβάλλει κυρίως τα αγόρια 2:1 και παρουσιάζει μια τάση για μακρινή μετάσταση, ειδικά στα οστά (M. Kourti, 2012). Το CCSK είναι εξαιρετικά σπάνιο σε βρέφη μικρότερα των 6 μηνών και σε νέους ενήλικες (Nirupma Lal., 2011).

Ο κακοήθης ραβδοειδής όγκος νεφρού αντιπροσωπεύει το 2% των παιδικών νεφρικών όγκων που επηρεάζουν κυρίως παιδιά, κυρίως αγόρια, ηλικίας κάτω των δύο ετών.

Pediatric Renal Tumors by Age		
0-2 years	2-10 years	10+ years
Rhabdoid Tumor	Wilms Tumor	Renal Cell Carcinoma
Mesoblastic Nephroma	Non-Hodgkin's Lymphoma	Hodgkin's Lymphoma
Nephroblastomatosis	Clear Cell Sarcoma	Renal Medullary Carcinoma
*Multilocular Cystic Nephroma		Angiomyolipoma

Εικόνα 43: παιδικοί νεφρικοί όγκοι ανά ηλικία

<http://slideplayer.com/slide/6174265/>

(A) ‘Όγκοι του Wilms

Στον όγκο Wilms, ένας ή περισσότεροι όγκοι μπορεί να βρεθούν σε έναν ή και στους δύο νεφρούς. Ο όγκος Wilms μπορεί να εξαπλωθεί στους πνεύμονες, το ήπαρ, τα οστά, τον εγκέφαλο ή τους κοντινούς λεμφαδένες (**NCI**). Ο όγκος Wilms τυπικά αναπτύσσεται σε υγιή παιδιά χωρίς προδιάθεση για ανάπτυξη καρκίνου. Ωστόσο, περίπου το 10% των παιδιών με όγκους Wilms έχουν αναφερθεί ότι έχουν συγγενή ανωμαλία (**NCI**). Οι όγκοι Wilms, όπως και άλλα εμβρυϊκά νεοπλάσματα, εμφανίζονται συνήθως μετά από περιορισμένο αριθμό γενετικών ανωμαλιών. Μια μελέτη έδειξε ότι οι όγκοι Wilms:

- συνήθως προκύπτουν από περισσότερα από ένα γενετικά γεγονότα.
- παρουσιάζουν διαφορές στη γονιδιακή έκφραση και στα πρότυπα μεθυλίωσης με διαφορετικές γενετικές ανωμαλίες.
- έχουν μεγάλο αριθμό υποψήφιων γονιδίων, τα περισσότερα από τα οποία μεταλλάσσονται σε λιγότερο από 5% των όγκων Wilms.
- έχουν επαναλαμβανόμενες μεταλλάξεις σε γονίδια με κοινές λειτουργίες, με τα περισσότερα εμπλεκόμενα είτε στην πρόιμη νεφρική ανάπτυξη είτε στην επιγενετική ρύθμιση (π.χ. τροποποιήσεις χρωματίνης, επιμήκυνση μεταγραφής και miRNA) (Gadd S, 2017).

Προέλευση

Ο WT είναι ένας εμβρυϊκός όγκος του νεφρού που προκαλείται από ανώμαλο πολλαπλασιασμό πρόιμων μετανεφρικών κυττάρων νεφρού. Μπορεί να προκύψει από περισσότερα από ένα αναπτυξιακά σφάλματα και επομένως μπορούν να οριστούν διάφοροι υποτύποι. Ο WT1 είναι ένας παράγοντας μεταγραφής δακτύλου ψευδαργύρου που αναγνωρίστηκε ως το πρώτο γονίδιο WT. Άλλα γονίδια που συχνά μεταβάλλονται σωματικά σε υποσύνολα WT είναι το CTNNB1 και το WTX. Και τα δύο γονίδια επηρεάζουν την οδό σηματοδότησης Wnt. Χρωμοσωμικές ανωμαλίες στο 11p15 παρατηρείται επίσης σε ένα υπότυπο WT. Στους περισσότερους όγκους, έχουν εντοπιστεί χαρακτηριστικές γενετικές τροποποιήσεις που βοηθούν στη σαφή διάγνωση των παιδικών καρκίνων του νεφρού που είναι συχνά δύσκολο να διακριθούν (Royer-Pokora B., 2013). Αν και ο όγκος Wilms είναι η πιο κοινή

νεφρική κακοήθεια, συχνά δεν διακρίνεται από άλλες σπάνιες αλλά πιο επιθετικές μάζες όπως το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα και ο κακοήθης ραβδοειδής όγκος. Η απεικόνιση και ο ιστολογικός χαρακτηρισμός είναι ζωτικής σημασίας για την αποφυγή της καθυστέρησης στη διαχείριση. Τα νέα θεραπευτικά σχήματα συνεχίζουν να βελτιώνουν τα ποσοστά επιβίωσης, ωστόσο περαιτέρω έρευνα και πρόοδος στη γνώση είναι ακόμα απαραίτητες για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων και τη μείωση των μακροπρόθεσμων επιπλοκών που συνδέονται με τη θεραπεία (Lee SJ. et al. 2015).

Θεραπεία

Η συνήθης θεραπεία στους περισσότερους ασθενείς είναι ένας συνδυασμός χειρουργικής επέμβασης και χημειοθεραπείας, με την προσθήκη ακτινοθεραπείας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Σημαντική πρόοδος στη θεραπεία του όγκου του Wilms κατά τις τελευταίες δεκαετίες έχει γίνει με τη βελτίωση της διαστρωμάτωσης κινδύνου και με τη χρήση των υφιστάμενων προγραμμάτων χημειοθεραπείας (E.Szycho, 2014). Οι δύο μεγαλύτερες συνεργατικές ομάδες που έχουν μελετήσει τη βέλτιστη διαχείριση του όγκου του Wilms είναι η Παιδική Ογκολογική Ομάδα (COG) και η Διεθνής Εταιρεία Παιδιατρικής Ογκολογίας (SIOP). Το COG συνιστά πρωτογενή χειρουργική επέμβαση πριν από την ανοσοενισχυτική θεραπεία εκτός από ειδικές περιπτώσεις. Αντίθετα, η προσέγγιση SIOP ευνοεί την προεγχειρητική χημειοθεραπεία για όλες τις περιπτώσεις εκτός από τα πολύ μικρά βρέφη (ηλικίας < 6 μηνών). Τα κλινικά αποτελέσματα είναι εξαιρετικά και στις δύο ομάδες και υπάρχει διαρκής συζήτηση σχετικά με τα πλεονεκτήματα κάθε προσέγγισης (E.Szycho, 2014).

- Η θεραπεία του όγκου Wilms στο στάδιο I μπορεί να περιλαμβάνει: Νεφρεκτομή με απομάκρυνση των λεμφαδένων, ακολουθούμενη από χημειοθεραπεία. Μια κλινική δοκιμή μόνο για νεφρεκτομή. Νεφρεκτομή με απομάκρυνση των λεμφογαγγλίων ακολουθούμενη από χημειοθεραπεία και θεραπεία ακτινοβολίας στην περιοχή των πλευρών (κάθε πλευρά του σώματος μεταξύ των πλευρών και του ισχίου).
- Η θεραπεία του όγκου Wilms του όγκου II μπορεί να περιλαμβάνει: Νεφρεκτομή με απομάκρυνση των λεμφαδένων, ακολουθούμενη από

χημειοθεραπεία. Νεφρεκτομή με αφαίρεση λεμφαδένων, ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία στην κοιλιακή χώρα και χημειοθεραπεία.

- Η θεραπεία του όγκου III Wilms μπορεί να περιλαμβάνει: Νεφρεκτομή με αφαίρεση λεμφαδένων, ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία στην κοιλιακή χώρα και χημειοθεραπεία / Χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από νεφρεκτομή με αφαίρεση λεμφαδένων, ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία στην κοιλιακή χώρα.
- Η θεραπεία του όγκου Wilms του όγκου IV μπορεί να περιλαμβάνει: Νεφρεκτομή με αφαίρεση λεμφαδένων, ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία στην κοιλιακή χώρα και χημειοθεραπεία. Εάν ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος, οι ασθενείς λαμβάνουν επίσης ακτινοθεραπεία σε αυτές τις περιοχές. Χημειοθεραπεία χορηγούμενη πριν από τη νεφρεκτομή με απομάκρυνση των λεμφαδένων, ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία στην κοιλιακή χώρα.
- Η θεραπεία του όγκου Wilms του σταδίου V μπορεί να είναι διαφορετική για κάθε ασθενή και μπορεί να περιλαμβάνει: Χημειοθεραπεία για τη συρρίκνωση του όγκου, ακολουθούμενη από επαναλαμβανόμενη απεικόνιση στις 4 έως 8 εβδομάδες για να αποφασιστεί περαιτέρω θεραπεία (μερική νεφρεκτομή, βιοψία, συνεχιζόμενη χημειοθεραπεία και / ή ακτινοθεραπεία). Μια βιοψία των νεφρών ακολουθείται από χημειοθεραπεία για τη συρρίκνωση του όγκου. Μια δεύτερη χειρουργική επέμβαση γίνεται για την απομάκρυνση όσο το δυνατόν περισσότερου καρκίνου. Αυτό μπορεί να ακολουθείται από περισσότερη χημειοθεραπεία και / ή ακτινοθεραπεία εάν ο καρκίνος παραμένει μετά τη χειρουργική επέμβαση (NCI).

Πρόγνωση

Η πρόγνωση και η θεραπεία του όγκου Wilms εξαρτώνται από τα ακόλουθα:

- Πόσο διαφορετικά είναι τα κύτταρα του όγκου από τα φυσιολογικά νεφρικά κύτταρα όταν εξετάζονται με μικροσκόπιο.
- Το στάδιο του καρκίνου.
- Ο τύπος του όγκου.
- Η ηλικία του παιδιού.
- Εάν ο όγκος μπορεί να αφαιρεθεί εντελώς με χειρουργική επέμβαση.

- Εάν υπάρχουν ορισμένες αλλαγές στα χρωμοσώματα ή στα γονίδια.
- Εάν ο καρκίνος έχει μόλις διαγνωσθεί ή έχει υποτροπιάσει (επανέλθει) (NCI)

Επιβίωση

Μεταξύ του 1975 και του 1997, τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης βελτιώθηκαν για τον όγκο του Wilm's, αυξανόμενα από 81% σε 91% (Hewitt M., et al., 2003). Η Εθνική Μελέτη Όγκου Wilms (NWTs) και η Societe Internationale D' Oncologie Pediatrique (SIOP) έχουν συμβάλει σημαντικά στη σύγχρονη πολυτροπική θεραπεία, η οποία συνίσταται σε χειρουργική εκτομή, ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία. Η ελάχιστη επεμβατική λαπαροσκοπική χειρουργική έχει επίσης αυξηθεί στη δημοτικότητα. Αυτές οι ογκολογικές θεραπείες επιτυγχάνουν ένα αξιοσημείωτο μακροχρόνιο συνολικό ποσοστό επιβίωσης 90%, ωστόσο το 25% των επιζώντων έχουν σοβαρές χρόνιες παθήσεις που συνδέονται με τη θεραπεία έως και 25 χρόνια αργότερα (Justin Scott Lee, 2015).

B) Μη-Wilms

Το καρκίνωμα των νεφρικών κυττάρων (ή αλλιώς αδενοκαρκίνωμα του νεφρού) είναι σπάνιο σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 15 ετών. Είναι πολύ πιο κοινό στους εφήβους μεταξύ 15 και 19 ετών. Τα παιδιά και οι έφηβοι είναι πιο πιθανό να διαγνωστούν με μεγάλο όγκο νεφρικών κυττάρων ή καρκίνο που έχει εξαπλωθεί. Οι καρκίνοι των νεφρικών κυττάρων μπορεί να εξαπλωθούν στους πνεύμονες, το ήπαρ ή τους λεμφαδένες (NCI).

Τα μεσοβλαστικά νεφρώματα εμφανίζονται ως μοναχικές μονομερείς μάζες που δεν διακρίνονται από το νεφροβλάστωμα. Μικροσκοπικά, αποτελούνται από μεσεγχυματικά κύτταρα. Το μεσοβλαστικό νέφρωμα μπορεί να χωριστεί σε τρεις ιστολογικούς υποτύπους:

- Κλασικό.
- Κυτταρικό. Ο κυτταρικός υπότυπος είναι πανομοιότυπος με το παιδικό ινοσάρκωμα
- Μικτό. Ο μικτός υπότυπος (<10%) είναι ένα μείγμα κλασικών και κυτταρικών υποτύπων. (NCI)

Κατά το χρόνο ανίχνευσης, σχεδόν όλα τα **μεσοβλαστικά νεφρώματα** εντοπίζονται κυρίως στο νεφρικό και περιγεννητικό ή μαλακό ιστό. Οι μελέτες απεικόνισης δείχνουν μια μεγάλη, σταθερή ενδογενή μάζα που περιλαμβάνει τον κόλπο, παρουσιάζοντας γενικά κυστικές, αιμορραγικές και νεκρωτικές περιοχές (F. Tibor Dénes, 2013)

Το **διαυγοκυτταρικό σάρκωμα του νεφρού (CCSK)** αντιπροσωπεύει μια άλλη σπάνια νεφρική παιδική κακοήθεια (M. Kourti, 2012). Είναι ένα είδος όγκου του νεφρού που μπορεί να εξαπλωθεί στους πνεύμονες, τα οστά, τον εγκέφαλο ή το μαλακό ιστό. Όταν επανέρχεται μετά τη θεραπεία, εμφανίζεται συχνά στον εγκέφαλο ή στους πνεύμονες. Συχνά απαντάται σε αγόρια με μέγιστη συχνότητα εμφάνισης ηλικίας 1-4 ετών και συνήθως παρουσιάζεται ως κοιλιακή μάζα. Δείχνει μια τάση για μετάσταση στα οστά.

Ο κακοήθης **ραβδοειδής όγκος νεφρού (MRTK)** είναι μια σπάνια και επιθετική παιδιατρική κακοήθεια. Κατονομάστηκε για πρώτη φορά το 1978 ως ένας δυσμενής ιστολογικός υποτύπος του όγκου Wilms και τελικά διακρίθηκε ως ξεχωριστή παθολογική οντότητα το 1981 (M. Kourti, 2012). Ο ραβδοειδής όγκος των νεφρών είναι ένας τύπος καρκίνου του νεφρού που εμφανίζεται κυρίως σε βρέφη και μικρά παιδιά. Αναπτύσσεται και εξαπλώνεται γρήγορα, συχνά στους πνεύμονες ή στον εγκέφαλο (NCI).

Προέλευση

Η βιολογία του νεφροκυτταρικού καρκινώματος (RCC) της παιδικής ηλικίας, διαφέρει από τον αντίστοιχο ενήλικα. Ενώ η συντριπτική πλειονότητα των RCC ενηλίκων έχει σαφή κυτταρική ιστολογία που σχετίζεται με μεταλλάξεις VHL, αυτός ο τύπος RCC είναι πολύ σπάνιος σε παιδιά και εφήβους. Ο συνηθέστερος τύπος παιδικού RCC είναι ο υπότυπος μετατόπισης, ο οποίος φιλοξενεί μετατοπίσεις που περιλαμβάνουν γονίδια που κωδικοποιούν το μεταγραφικό παράγοντα που σχετίζεται με τη μικροφθalmία. Το συνηθέστερα εμπλεκόμενο γονίδιο είναι το TFE3 στο χρωμόσωμα Xp11, το οποίο μπορεί να συγχωνευθεί με διάφορους εταίρους, συμπεριλαμβανομένων των ASPL (17q25), PRCC (1q21), PSF (1p34), NonO (Xq12) και CLTC (17q23). Κατά την ενηλικίωση, πρόσφατες εκτιμήσεις υποδηλώνουν ότι η

μετατόπιση RCC αντιπροσωπεύει περίπου το 1-5% του ενήλικου καρκίνου του νεφρού (Jeffrey S. Dome, 2013).

Δύο σημαντικές γενετικές παραλλαγές έχουν εντοπισθεί στο συγγενές μεσοβλαστικό νεφρό: t (12; 15) (q13; q25), με αποτέλεσμα τη σύντηξη των ETV6 και NTRK3 και την τρισωμία 11. Αυτές οι γενετικές ανωμαλίες βρέθηκαν μόνο στους κυτταρικούς και (λιγότερο συχνά) στους μεικτούς υπότυπους συγγενούς μεσοβλαστικού νεφρώματος και καθόλου στην κλασική μορφή. Ο κίνδυνος επανεμφάνισης ασθενών με μεσοβλαστικό νέφρωμα συνδέεται στενά με την παρουσία ενός κυτταρικού υπότυπου και με ασθένεια του σταδίου III (NCI).

Το κύτταρο προέλευσης του CCSK είναι άγνωστο και τα δεδομένα σχετικά με τις μοριακές μεταβολές που προκαλούν το CCSK είναι σπάνια. Αυτό παρεμπόδισε την αναγνώριση των θετικών διαγνωστικών δεικτών και την ανάπτυξη μοριακά στοχοθετημένων πρωτοκόλλων θεραπείας για το CCSK. (Karlsson J, ,2014). Πρόκειται για μονόπλευρους και μονοκεντρικούς όγκους που προέρχονται από τη μυελική περιοχή του νεφρού με βλεννώδη υφή, εστίες νέκρωσης και σχηματισμούς κύστεων. Ονομάζεται διαυγές κύτταρο λόγω της παρουσίας πολλών ενδοκυτταροπλασματικών κυστιδίων. Το CCSK έχει μια τάση να διαπερνά το νεφρικό και το περιφερικό αγγειακό σύστημα (Nirupma Lal,, 2011).

Οι ραβδοειδείς όγκοι σε όλες τις θέσεις έχουν μια κοινή γενετική ανωμαλία-απώλεια της λειτουργίας του γονιδίου SMARCB1 / INI1 / SNF5 / BAF47 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 22q11.2. Το SMARCB1 κωδικοποιεί ένα συστατικό του SWItch / Sucrose NonFermentable (SWI / SNF) σύμπλοκο αναδιαμόρφωσης χρωματίνης που έχει σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της γονιδιακής μεταγραφής (Imbalzano AN, et. al. 2005 και Eaton KW, , 2011). Η απώλεια της λειτουργίας συμβαίνει με διαγραφές οι οποίες οδηγούν σε απώλεια μέρους ή του συνόλου του SMARCB1 και με μεταλλάξεις που είναι κοινές μεταλλάξεις αναγνωστικού πλαισίου που οδηγούν σε πρόωρη αποκοπή της πρωτεΐνης SMARCB1 (Eaton KW, , 2011 και Versteeg I, , 1998). Οι μεταλλάξεις της SMARCB1 έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με έναν ή περισσότερους πρωτογενείς όγκους του εγκεφάλου ή / και των νεφρών, σύμφωνα με μια γενετική προδιάθεση για την ανάπτυξη όγκων ραβδοειδών (Biegel JA,, 1999 και Schneppenheim R, 2010). Ένα μικρό ποσοστό όγκων ραβδοειδών προκαλούνται από

μεταβολές στο SMARCA4 (Schneppenheim R, , 2010. και Hasselblatt M, , 2011) [16,17] Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι μεταλλάξεις δεν κληρονομούνται (Geller JL, , 2015).

Θεραπεία

Διαφορετικοί τύποι θεραπείας είναι διαθέσιμοι για παιδιά με Wilms και άλλους όγκους νεφρών παιδικής ηλικίας. Ορισμένες θεραπείες είναι καθιερωμένες (τρέχουσες θεραπείες που χρησιμοποιούνται) και μερικές εξετάζονται σε κλινικές δοκιμές. Κλινική δοκιμή είναι μια ερευνητική μελέτη που αποσκοπεί στη βελτίωση της τρέχουσας θεραπείας ή στη λήψη πληροφοριών σχετικά με νέες θεραπείες για ασθενείς με καρκίνο. Όταν οι κλινικές δοκιμές δείχνουν ότι μια νέα θεραπεία είναι καλύτερη από την τρέχουσα θεραπεία, η νέα θεραπεία μπορεί να γίνει η καθιερωμένη θεραπεία. Ορισμένες κλινικές δοκιμές είναι ανοικτές μόνο σε ασθενείς που δεν έχουν ξεκινήσει θεραπεία (NCI).

- Η θεραπεία του καρκινώματος των νεφρικών κυττάρων περιλαμβάνει συνήθως: χειρουργική επέμβαση, η οποία μπορεί να είναι: νεφρεκτομή με απομάκρυνση των λεμφαδένων ή μερική νεφρεκτομή με απομάκρυνση των λεμφαδένων. Βιολογική θεραπεία (ιντερφερόνη και ιντερλευκίνη-2) για καρκίνο που έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος. Στοχευμένη θεραπεία (αναστολείς κινάσης της τυροσίνης) για καρκίνο που έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος.
- Η θεραπεία ασθενών με συγγενές μεσοβλαστικό νεφρώμα για τα στάδια I, II καθώς και ορισμένων ασθενών σταδίου III μπορεί να περιλαμβάνει: Χειρουργική επέμβαση. Η θεραπεία στο στάδιο III μπορεί ακόμη να περιλαμβάνει: χειρουργική επέμβαση και χημειοθεραπεία.
- Η θεραπεία του διανογκυτταρικού σαρκώματος του νεφρού μπορεί να περιλαμβάνει: Νεφρεκτομή με απομάκρυνση των λεμφαδένων ακολουθούμενη από χημειοθεραπεία και θεραπεία ακτινοβολίας στην κοιλιακή χώρα. Κλινική δοκιμή μιας νέας θεραπείας.
- Δεν υπάρχει καθιερωμένη θεραπεία για το ραβδοειδή όγκο του νεφρού. Η θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει: ένα συνδυασμό χειρουργικής επέμβασης,

χημειοθεραπείας και / ή ακτινοθεραπείας. Μια κλινική δοκιμή της στοχοθετημένης θεραπείας.

Πρόγνωση

Οι μη-Wilms όγκοι έχουν τη χειρότερη πρόγνωση μεταξύ όλων των νεοπλασμάτων που αφορούν το νεφρό στην πρώιμη ζωή. Η ηλικία είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας και οι ασθενείς κάτω από την ηλικία των δύο ετών έχουν τη χειρότερη πρόγνωση. Το χαμηλό στάδιο και η έκταση της χειρουργικής εκτομής είναι επίσης σημαντικοί καθοριστικοί παράγοντες για μακροχρόνια επιβίωση (M. Kourti, 2012).

Η πρόγνωση του ραβδοειδή όγκου του νεφρού εξαρτάται από τα ακόλουθα:

- Την ηλικία του παιδιού κατά τη στιγμή της διάγνωσης.
- Το στάδιο του καρκίνου.

Η πρόγνωση για το καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων εξαρτάται από τα ακόλουθα:

- Το στάδιο του καρκίνου.
- Εάν ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί στους λεμφαδένες.
- Εάν ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί στον εγκέφαλο ή στο νωτιαίο μυελό.

Η πρόγνωση για το διφυλοκυτταρικό σάρκωμα του νεφρού εξαρτάται από τα ακόλουθα:

- Την ηλικία του παιδιού κατά τη στιγμή της διάγνωσης.
- Το στάδιο του καρκίνου (NCI).

Η πρόγνωση στο μεσοβλαστικό νεφρώμα είναι συνήθως καλή, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που υποβλήθηκαν σε θεραπεία πριν από τον έκτο μήνα ζωής. Οι μεταστάσεις εμφανίζονται σε περίπου 5-10% όλων των όγκων (F. Tibor Dénes, 2013).

Επιβίωση

Τα 5ετή ποσοστά επιβίωσης για παιδιά με RCC είναι 90% ή υψηλότερα για το στάδιο I, υψηλότερα από 80% για το στάδιο II, 70% για το στάδιο III και χαμηλότερα από 15% για το στάδιο IV (NCI).

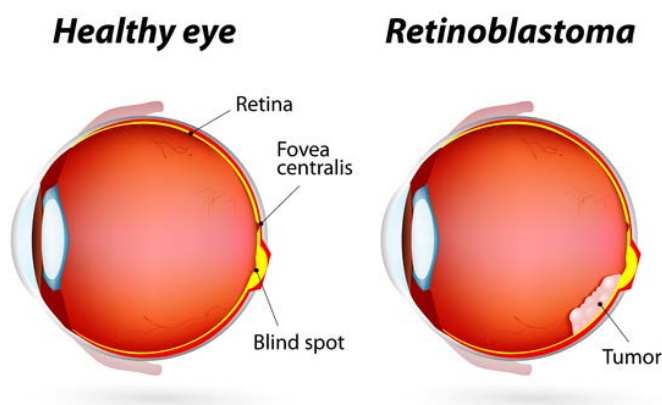
Στο συγγενές μεσοβλαστικό νέφρωμα όταν οι ασθενείς διαγιγνώσκονται στους πρώτους 7 μήνες της ζωής τους, το ποσοστό επιβίωσης χωρίς περιστατικό 5 ετών είναι 94% και το ποσοστό επιβίωσης συνολικά είναι 96%.

Η συνολική επιβίωση για το διαυγοκυτταρικό σάρκωμα είναι 69% (Nirupma Lal, 2011).

Ο κακοήθης ραβδοειδής όγκος νεφρού συχνά διαγιγνώσκεται στο στάδιο ΙΙΙ ή σε υψηλότερο επίπεδο, έχει κακή πρόγνωση, και 5ετή επιβίωση 33% (J.E Heck, 2012).

2.10 Ρετινοβλάστωμα.

Εισαγωγή – Ορισμός – τύποι



Εικόνα 44: Ρετινοβλάστωμα.

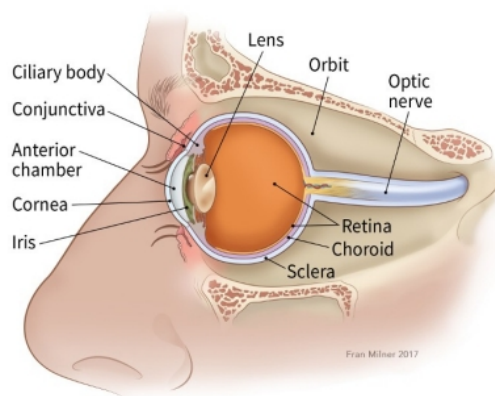
<https://www.news-medical.net/health/Retinoblastoma-Malignant-Tumor-of-the-Retina.aspx>

Το **ρετινοβλάστωμα** (Rb) είναι ένας σπάνιος καρκίνος που αρχίζει στο τμήμα του ματιού που ονομάζεται αμφιβληστροειδής. Ο αμφιβληστροειδής είναι ένα λεπτό στρώμα νευρικού ιστού που καλύπτει το πίσω μέρος του ματιού και επιτρέπει στο μάτι να βλέπει. Τις περισσότερες φορές, το αμφιβληστροειδοβλάστωμα εμφανίζεται μόνο σε έναν οφθαλμό, μπορεί όμως να υπάρχει και στα δύο μάτια. Μπορεί να εξαπλωθεί στους λεμφαδένες, τα οστά ή το μυελό των οστών. Σπάνια, περιλαμβάνει το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ, εγκέφαλο και νωτιαίο μυελό). Τα παιδιά μπορεί να γεννηθούν με αμφιβληστροειδο-βλάστωμα, αλλά είναι σπάνια η διάγνωση της νόσου κατά τη γέννηση. Τα περισσότερα παιδιά που αρχίζουν τη θεραπεία πριν το

αμφιβληστροειδοβλάστωμα εξαπλωθεί πέρα από το μάτι, θεραπεύονται. Ένας σημαντικός στόχος της θεραπείας είναι η διατήρηση της όρασης (cancer.net).

Στατιστικά εμφάνισης

Υπολογίζοντας στο 2% των παιδικών καρκίνων, το αμφιβληστροειδοβλάστωμα είναι ένας σπάνιος όγκος που εμπλέκει τον αμφιβληστροειδή χιτώνα του οφθαλμού ή μερικές φορές τον αδένα της επίφυσης. Παρόλο που μπορεί να εμφανιστεί αμφιβληστροειδοβλάστωμα σε οποιαδήποτε ηλικία, εμφανίζεται συχνότερα σε μικρότερα παιδιά, συνήθως πριν την ηλικία των 5 ετών (Hewitt M., et al., 2003), με εκτιμώμενη επίπτωση 1:20.000 γεννήσεις παιδιών ηλικίας κάτω των 5 ετών (Kalsoom S. et al., 2015). Περίπου 200 με 300 παιδιά διαγιγνώσκονται με αμφιβληστροειδοβλάστωμα κάθε χρόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες. Η μέση ηλικία των παιδιών που διαγιγνώσκεται είναι 2.



Εικόνα 45: οφθαλμός και μέρη του

<https://www.cancer.org/cancer/eye-cancer/about/what-is-eye-cancer.html>

Σπάνια εμφανίζεται σε παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών (ACS). Ο όγκος μπορεί να εμφανισθεί στον ένα ή και στους δύο οφθαλμούς (περίπου 3 στα 4 παιδιά με αμφιβληστροειδοβλάστωμα). Το ρετινοβλάστωμα εμφανίζεται εξίσου στα αγόρια και τα κορίτσια και σε διαφορετικές φυλές και εθνικότητες. Εμφανίζεται επίσης εξίσου στο δεξί ή το αριστερό μάτι (ACS). Μπορεί να είναι κληρονομικό ή μη κληρονομικό. Η κληρονομική μορφή μπορεί να εμφανιστεί στον έναν ή και στους δύο οφθαλμούς και γενικά επηρεάζει τα μικρότερα παιδιά. Οι περισσότερες περιπτώσεις αμφιβληστροειδοβλαστώματος που εμφανίζονται μόνο στον ένα οφθαλμό δεν είναι κληρονομικές και απαντώνται συχνότερα στα μεγαλύτερα παιδιά. Όταν η ασθένεια

εμφανίζεται και στους δύο, είναι πάντα κληρονομική. Συνολικά, περισσότερα από 9 στα 10 παιδιά με ρετινοβλάστωμα θεραπεύονται, αλλά η προοπτική δεν είναι τόσο καλή αν ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί έξω από το μάτι (ACS).

Προέλευση

Το RB1 είναι ογκοκατασταλτικό γονίδιο και η απενεργοποίηση αυτού του γονιδίου λόγω μεταλλάξεων είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη του ρετινοβλαστώματος κατά τη διάρκεια της πρώιμης παιδικής ηλικίας (Kalsoom S. et al., 2015). Για την εμφάνιση της ασθένειας είναι απαραίτητες οι μεταλλάξεις και στα δύο αλληλόμορφα RB1 μέσα στο πρόδρομο κύτταρο του αμφιβληστροειδούς, με τη μία μετάλλαξη να είναι γενετική ή σωματική και τη δεύτερη να είναι πάντα σωματική. Η αναγνώριση της θέσης του RB1 στη βλαστική σειρά ενός ασθενούς επιτρέπει τη διαφοροποίηση μεταξύ σποραδικών και κληρονομικών παραλλαγών του ρετινοβλαστώματος. Η εφαρμογή αυτής της γνώσης είναι ζωτικής σημασίας για την αξιολόγηση της βραχυπρόθεσμης πρόγνωσης (κίνδυνος επιπρόσθετων όγκων στο ίδιο μάτι και στο άλλο μάτι) και της μακροπρόθεσμης πρόγνωσης (κίνδυνος μη οφθαλμικών κακοήθων όγκων). Οι γενετικές εξετάσεις και η γενετική συμβουλευτική είναι επομένως βασικά συστατικά της περίθαλψης για όλα τα παιδιά που διαγιγνώσκονται με ρετινοβλάστωμα. Η American Joint Committee για τον καρκίνο αναγνώρισε τη σημασία της ανίχνευσης αυτού του κληρονομικού χαρακτηριστικού και εισήγαγε το γράμμα "H" για να υποδηλώσει ένα κληρονομικό χαρακτηριστικό όλων των μορφών καρκίνου, ξεκινώντας με το ρετινοβλάστωμα (Mallipatna A, et al., 2016). Η πλειοψηφία των ατόμων με Rb δεν έχουν οικογενειακό ιστορικό της διαταραχής. Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητη η ταυτοποίηση μιας παθογόνου παραλλαγής της ετεροζυγωτικής βλαστικής σειράς RB1 σε μοριακές γενετικές εξετάσεις προκειμένου να προσδιοριστεί εάν το Rb είναι κληρονομικό και να επιτρέψει την έγκαιρη διάγνωση και τον έλεγχο για συγγενείς που διατρέχουν κίνδυνο Rb. Το κληρονομικό ρετινοβλάστωμα κληρονομείται με αυτοσωμικό κυρίαρχο τρόπο. Τα άτομα με κληρονομικό ρετινοβλάστωμα έχουν ετερόζυγο παθογόνο παραλλαγή RB1 de novo ή κληρονομική. Οι απόγονοι των ατόμων που έχουν προσβληθεί έχουν 50% πιθανότητα να κληρονομήσουν την παθογόνο παραλλαγή. Οι προγεννητικές εξετάσεις σε εγκυμοσύνες με αυξημένο κίνδυνο μπορεί να ζητηθούν εάν έχει εντοπιστεί η παθογόνος παραλλαγή RB1 σε ένα μέλος της οικογένειας που έχει προσβληθεί.

Θεραπεία

Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία του Rb μπορεί να μειώσει τη νοσηρότητα και να αυξήσει τη μακροζωία. Η φροντίδα παρέχεται καλύτερα από πολυεπιστημονικές ομάδες ειδικών όπως η οφθαλμολογία, η παιδιατρική ογκολογία, η παθολογία και η ακτινοθεραπεία (Lohmann RD., and Gallie LB., 2015). Οι επιλογές για τη θεραπεία του Rb περιλαμβάνουν: χημειοθεραπεία (η οποία μπορεί να χορηγηθεί τοπικά μέσω ενός λεπτού καθετήρα που περνάει μέσα από τη βουβωνική κοιλότητα μέσω της αορτής και του λαιμού στα οπτικά αγγεία), κρυοθεραπεία, ραδιενεργές πλάκες, θεραπεία με λέιζερ, εξωτερική ακτινοθεραπεία και χειρουργική επέμβαση. Οποιοσδήποτε συνδυασμός αυτών των θεραπειών μπορεί να πραγματοποιηθεί. Οι ασθενείς με εμπλοκή στο ΚΝΣ παραμένουν ανίατοι (Jun Yun,1 Yang Li). Περιορισμός της έκθεσης σε παράγοντες που βλάπτουν το DNA (ακτινοβολία, καπνό και υπεριώδη ακτινοβολία) μπορεί να μειώσει τον υπερβολικό κίνδυνο για καρκίνο στους ασθενείς με κληρονομικό αμφιβληστροειδοβλάστωμα (Lohmann DR1, Gallie BL).

Πρόγνωση.

Η πρόγνωση και οι επιλογές θεραπείας εξαρτώνται από τα ακόλουθα:

- Εάν ο καρκίνος είναι στο ένα ή και στα δύο μάτια.
- Το μέγεθος και ο αριθμός των όγκων.
- Εάν ο όγκος έχει εξαπλωθεί στην περιοχή γύρω από το μάτι, στον εγκέφαλο, ή σε άλλα μέρη του σώματος.
- Εάν υπάρχουν συμπτώματα κατά τη στιγμή της διάγνωσης, για αμφιβληστροειδοβλάστωμα.
- Η ηλικία του παιδιού.
- Πόσο πιθανό είναι ότι η όραση μπορεί να σωθεί σε ένα ή και στα δύο μάτια.
- Εάν έχει δημιουργηθεί ένας δεύτερος τύπος καρκίνου (National Cancer Institute)

Επιβίωση

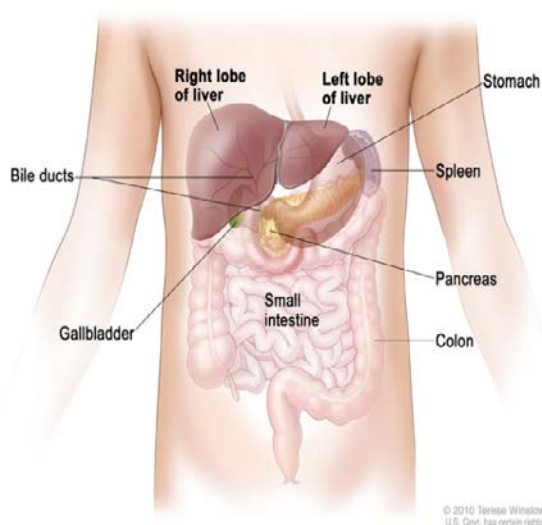
Το πενταετές ποσοστό επιβίωσης είναι περίπου 94% και δεν έχει αλλάξει τις τελευταίες δύο δεκαετίες (Hewitt M.,et al.,2003). Ωστόσο, το ποσοστό αυτό

εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του κατά πόσο ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί από το μάτι σε άλλα μέρη του σώματος (ACS publ. 2017).

2.11 Ηπατικοί όγκοι.

Εισαγωγή – Ορισμός – τύποι

Μια σπάνια κακοήθεια στην παιδική ηλικία, οι **όγκοι του ήπατος** αντιπροσωπεύουν λίγο περισσότερο από το 1% των παιδικών καρκίνων (Hewitt M.,et al.,2003)



Εικόνα 46: ήπαρ

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMHT0018957/>

Περισσότερο από τα δύο τρίτα των ηπατικών όγκων στα παιδιά είναι **ηπατοβλαστώματα (HB)**, τα περισσότερα από τα οποία εμφανίζονται κατά τους πρώτους 18 μήνες της ζωής και μπορεί να προκληθούν από ένα μη φυσιολογικό γονίδιο. Οι υπόλοιπες περιπτώσεις ηπατικών όγκων αποτελούνται κυρίως από **ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC)**, το οποίο συνήθως δεν εμφανίζεται πριν την ηλικία των 15.

Στατιστικά εμφάνισης

Το ηπατοβλάστωμα (HB) είναι ο πιο συνηθισμένος πρωτοπαθής όγκος του ήπατος που έχει διαγνωσθεί στην παιδική ηλικία (Khaderi S et al., 2014), με περίπου 100 περιπτώσεις στις ΗΠΑ ετησίως (Johnson KJ et al.,2013). Αντιπροσωπεύει πάνω από

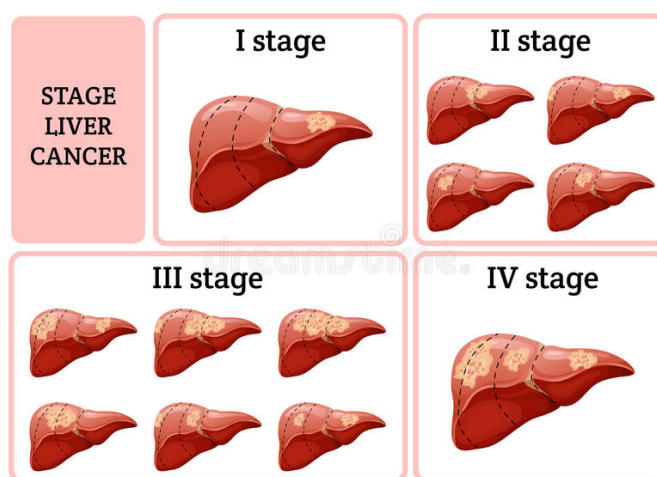
το 65% του συνόλου του καρκίνου του ήπατος που διαγνώστηκε σε παιδιά ηλικίας κάτω των 15 ετών. Πρόσφατες δημοσιεύσεις δείχνουν ότι τα ποσοστά επίπτωσης της HB αυξήθηκαν τις τελευταίες δεκαετίες (Fernandez-Pineda, R. Cabello-Laureano, 2014). Συγκεκριμένα, στις Ηνωμένες Πολιτείες φαίνεται ότι έχει διπλασιαστεί, από 0,8 (1975-1983) σε 1,6 (2002-2009) περιπτώσεις ανά 1 εκατομμύριο παιδιά ηλικίας 19 ετών και νεότερους. (Bulterys M, et. al 1999 και Howlader N, et. al 2012), εξαιτίας μιας μεγάλης ομάδας ατόμων που έχουν μολυνθεί από τον ιό της ηπατίτιδας C, τον ιό της ηπατίτιδας B ή και τα δύο (Marín-Hargreaves, et. al). Τα παιδιά που έχουν μολυνθεί από ηπατίτιδα B ή C είναι πιο πιθανό από τα άλλα παιδιά να αναπτύξουν καρκίνο του ήπατος. Η ανοσοποίηση έναντι της ηπατίτιδας B μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Η HCC είναι σπάνια στην παιδική ηλικία στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική και είναι πιο συνηθισμένη σε περιοχές όπου υπάρχουν και υψηλά ποσοστά σε ενήλικες, δηλαδή στην Αφρική, Ανατολική και Νοτιοανατολική Ασία. (Wu et al., 1987). Η μαζική ανοσοποίηση κατά της ηπατίτιδας B στην Ταϊβάν ακολουθείται από μείωση της συχνότητας εμφάνισης HCC στην παιδική ηλικία (C. Stiller). Η ετήσια επίπτωση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος στις Ηνωμένες Πολιτείες είναι 0,8 περιπτώσεις ανά 1 εκατομμύριο παιδιά ηλικίας μεταξύ 0 και 14 ετών και 1,5 περιπτώσεις ανά 1 εκατομμύριο εφήβους ηλικίας 15 έως 19 ετών (Howlader N, et. al., 2012). Η εμφάνιση του HB είναι ελαφρώς υψηλότερη στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες και στους μαύρους σε σύγκριση με τους λευκούς (Egler R., et al.). Τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης είναι 54% για όλους τους ηπατικούς όγκους, αλλά κάπως υψηλότερα (63%) για το ηπατοβλάστωμα (Hewitt M., et al., 2003).

(Α) Ηπατοβλαστώματα (HB)

Προέλευση

Το μητρικό κάπνισμα και η γενετική ευαισθησία (γονίδιο MPO, NQ01, SULT, IGF-2 κ.ο.κ.) έχουν συσχετιστεί με HB και πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος HB σε χαμηλού (1500-2500 g) και πολύ χαμηλού (<1500 g) βάρους γέννησης βρεφών, όπου η HB διαγιγνώσκεται σε μεγαλύτερες ηλικίες και σε πιο προχωρημένα στάδια από τις περιπτώσεις HB κανονικού βάρους γέννησης. Οι νεογνικές θεραπείες που περιλαμβάνουν συμπληρωματικό οξυγόνο, φωτοθεραπεία, χορήγηση πολυάριθμων φαρμάκων, ολική παρεντερική διατροφή και μεταγγίσσεις

αίματος μπορεί να διαδραματίσουν κάποιο ρόλο στην ανάπτυξη του HB. Ένα βρέφος με HB παρουσιάζει συνήθως κοιλιακή μάζα. Η θρομβοκυττάρωση είναι ένα τυπικό εύρημα στον εργαστηριακό έλεγχο ενός HB ασθενούς λόγω ενός παρανεοπλασματικού αποτελέσματος σχετιζόμενου με την παραγωγή όγκου της ιντερλευκίνης-6, ενός ισχυρού παράγοντα ανάπτυξης για τα μεγακαρυοκύτταρα. Η μέτρηση του επιπέδου AFP είναι ένα χρήσιμο τεστ σε βρέφη με μάζα στο ήπαρ και είναι αυξημένο σε τουλάχιστον το 70% των παιδιών με HB. Επιπλέον, οι ασθενείς με χαμηλό επίπεδο AFP στη διάγνωση (<100 ng / mL) τείνουν να έχουν μια πιο επιθετική βιολογική συμπεριφορά του όγκου και τελικά ένα δυσμενές κλινικό αποτέλεσμα. Το AFP είναι επίσης ένας εξαιρετικά χρήσιμος δείκτης της απόκρισης του όγκου στη θεραπεία και στην έγκαιρη ανίχνευση της υποτροπής του όγκου.



Εικόνα 47: στάδια του καρκίνου του ήπατος

<https://www.dreamstime.com/stock-illustration-cartoon-internal-human-organ-disease-concept-four-stages-liver-cancer-vector-illustration-image90902272>

Παρά το υψηλό ποσοστό θεραπείας για εκείνα τα παιδιά των οποίων ο όγκος είναι ανιχνεύσιμος, παραμένει μια ομάδα παιδιών για τα οποία η θεραπεία δεν είναι εφικτή (Khaderi S et al., 2014). Οι ιστολογικοί υπότυποι του ηπατοβλαστώματος είναι εμβρυονικός, εμβρυϊκός, μικτός επιθηλιακός-μεσεγχυματικός και μικροκυτταρικός αδιαφοροποίητος (Cairo S et al., 2008). Ωστόσο, υπάρχει σήμερα έλλειψη κατανόησης όσον αφορά την προέλευση και την παθοφυσιολογία αυτών των διαφορετικών υποτύπων του ηπατοβλαστώματος (Rikhi R.R., et al.2016). Εθνικές και Διεθνείς Ομάδες Συνεργασίας, όπως η Rare Tumor Committee of the Children's Oncology Group, η Rare Tumors in Pediatric Age Project, και η European

Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors, ανέπτυξαν διάφορες πρωτοβουλίες για την προώθηση των γνώσεων σχετικά με τους σπάνιους παιδικούς καρκίνους. Ωστόσο, τα προγράμματα αυτά ήταν μόνο μερικώς αποτελεσματικά, καθιστώντας αναγκαία την ανάπτυξη εναλλακτικών μηχανισμών για τη μελέτη αυτών των προκλητικών ασθενειών. Εκτός από τον προσδιορισμό στόχων για νέους παράγοντες, τέτοιες προσπάθειες μπορεί να προσδιορίσουν βασικά βιολογικά χαρακτηριστικά του όγκου που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη βελτίωση του συστήματος ταξινόμησης του κινδύνου (Pappo AS. et al. 2015).

Θεραπεία

Χειρουργική επέμβαση

Η πλήρης εκτομή του όγκου παραμένει η καλύτερη ελπίδα για μακροπρόθεσμη επιβίωση. Ωστόσο, εάν κατά την αρχική λαπαροτομία ο όγκος είναι ανιχνεύσιμος, θα πρέπει να γίνονται ασφαλείς προσπάθειες για την απομάκρυνση του όγκου. Εάν ο όγκος θεωρηθεί μη ανιχνεύσιμος και ο ασθενής βρίσκεται σε υψηλό κίνδυνο για επιπλοκές, λαμβάνεται βιοψία και ενδείκνυται χημειοθεραπεία. Μετά την αρχική χημειοθεραπεία, η συρρίκνωση του όγκου επιτρέπει την ευκολότερη εκτομή με λιγότερη απώλεια αίματος και νοσηρότητα. Πριν από τη χρήση της προεγχειρητικής χημειοθεραπείας, περίπου τα μισά από τα νεοδιαγνωσθέντα ηπατοβλαστώματα θεωρήθηκαν ότι μπορούν να αποφευχθούν. Σε πιο πρόσφατες αναφορές, μόνο το 30% θεωρήθηκε ότι μπορεί να επιλυθεί στη διάγνωση, καθώς οι όγκοι που πιθανόν να έχουν σημαντική χειρουργική νοσηρότητα με εκτομή θεωρούνται τώρα μη ανιχνεύσιμοι. Η χρήση μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας είχε ως αποτέλεσμα τα περισσότερα μη μεταστατικά ηπατοβλαστώματα να είναι ανιχνεύσιμα. Για εκείνους τους όγκους που παραμένουν μη ανιχνεύσιμοι μετά από χημειοθεραπεία ή υποτροπιάζουν, η μεταμόσχευση ήπατος μπορεί να είναι μια επιλογή (C. E. Herzog, et. al.). Κλινικά, οι εμπειρικά προωθούμενες εξελίξεις στη μετεγχειρητική χημειοθεραπεία και στη χειρουργική, συμπεριλαμβανομένης της επιστημονικής προσέγγισης που καθορίστηκε μέσω των κατευθυντήριων γραμμών για την πρόληψη της νόσου έχουν βελτιώσει τα αποτελέσματα για το ηπατοβλάστωμα (Khaderi S et al., 2014). Όμως παρά τις κλινικές εξελίξεις, οι πιο επιθετικές μορφές του ηπατοβλαστώματος παραμένουν δύσκολες στην αντιμετώπισή τους (Pappo AS. et al. 2015).

Πρόγνωση

Οι επιλογές θεραπείας για νεοδιαγνωσμένο ηπατοβλάστωμα εξαρτώνται από τα ακόλουθα:

- Εάν ο καρκίνος μπορεί να επιλυθεί στη διάγνωση.
- Την ιστολογία του όγκου.
- Πώς αντιδρά ο καρκίνος στη χημειοθεραπεία.
- Εάν ο καρκίνος έχει κάνει μεταστάσεις.

Η πρόγνωση για τη θεραπεία του ηπατοβλαστώματος που μπορεί να εντοπιστεί κατά τη διάγνωση εξαρτάται από τον ιστολογικό τύπο (NCI).

Η πρόγνωση για τους ασθενείς με όγκους που μπορούν να ελεγχθούν είναι αρκετά καλή σε συνδυασμό με τη χημειοθεραπεία. Ωστόσο, το αποτέλεσμα για όσους έχουν μη ανιχνεύσιμη ή υποτροπιάζουσα ασθένεια παραμένει φτωχό και απαιτούνται νέες θεραπείες (C. E. Herzog, et. al.).

Επιβίωση

Το συνολικό ποσοστό επιβίωσης των 5 ετών για τα παιδιά με ηπατοβλάστωμα είναι 70% (Perilongo G, Malogolowkin, 2012 και Trobaugh-Lotrario AD, Katzenstein HM 2012). Τα νεογνά με ηπατοβλάστωμα έχουν αποτελέσματα συγκρίσιμα με τα μεγαλύτερα παιδιά μέχρι την ηλικία των 5 ετών (Trobaugh-Lotrario AD, et. Al 2013). Οι ασθενείς με καλά διαφοροποιημένη εμβρυϊκή ιστολογία (4% των ηπατοβλαστωμάτων) έχουν ρυθμό OS των 3 έως 5 ετών 100% με ελάχιστη ή καθόλου ανοσοενισχυτική χημειοθεραπεία. Ασθενείς με μη διαφοροποιημένη εμβρυϊκή ιστολογία, ηπατοβλαστώματα μη μικρών κυττάρων με αδιαφοροποίητα κύτταρα έχουν ένα 3 έως 4-χρόνιο ρυθμό OS 90% έως 100% με χημειοθεραπεία ανοσοενισχυτικού. Αν υπάρχουν μικρά κυτταρικά αδιαφοροποίητα στοιχεία, το τριετές ποσοστό επιβίωσης είναι 40% έως 70% (NCI).

(B) Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC)

Προέλευση

Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC) είναι ένας όγκος με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης που συνήθως εμφανίζεται στο ήπαρ του ήπατος. Δεν έχει γίνει θεραπεία, η πρόγνωση είναι ζοφερή και η μόνη θεραπευτική αγωγή είναι η χειρουργική εκτομή.

Η πρακτική εφαρμογή τμηματικής χειρουργικής στο ήπαρ μαζί με τη χρήση υπερήχων και άλλων τεχνικών απεικόνισης, τα κριτήρια επιλογής ασθενών και οι βελτιώσεις στην περιεγχειρητική τεχνική και η μετεγχειρητική φροντίδα έχουν συμβάλει σε καλύτερα αποτελέσματα στην ηπατική χειρουργική (Marín-Hargreaves, et. al). Τα κύτταρα του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος εμφανίζονται επιθηλιακά. Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα εμφανίζεται συνήθως στον δεξιό λοβό του ήπατος (NCI). Σε σχέση με τους ενήλικες, στην πλειοψηφία των παιδιών ή των εφήβων, δεν μπορούν να εντοπιστούν οι αιτιολογικοί παράγοντες. Ωστόσο, σε περιοχές με υψηλό επιπολασμό του ποσοστού μόλυνσης από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV), ο κίνδυνος της HCC σε χρόνιους φορείς HBV κατά τη διάρκεια ζωής εκτιμάται ότι είναι 10% - 25% . Για παράδειγμα, στην Ταϊβάν και το Χονγκ Κονγκ, το 100% και το 64%, αντίστοιχα, όλων των παιδιών με HCC ήταν χρόνιοι φορείς HBV. Μόνο μια μειοψηφία περιστατικών HCC σχετίζεται με κίρρωση ή άλλες χρόνιες ηπατικές ασθένειες όπως ασθένεια αποθήκευσης γλυκογόνου τύπου III, τυροσιναιμία τύπου I, Wilson ασθένεια ή χολική αθησία. Αυτό δείχνει ότι η παθογένεση της HCC στην παιδική ηλικία είναι διαφορετική σε σύγκριση με αυτή των ενηλίκων (I. Schmid, et al. 2017).

Θεραπεία

Οι επιλογές θεραπείας για ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα που μπορεί να εντοπιστεί κατά τη διάγνωση περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- Πλήρης χειρουργική εκτομή του όγκου ακολουθούμενη από χημειοθεραπεία.
- Χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από πλήρη χειρουργική εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου.
- Πλήρης χειρουργική εκτομή χωρίς χημειοθεραπεία.

Η χειρουργική εκτομή και η χημειοθεραπεία είναι οι βασικοί τρόποι θεραπείας για το ανιχνεύσιμο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (NCI).

Οι επιλογές θεραπείας για μη μεταστατικό ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα που δεν μπορεί να εντοπιστεί κατά τη διάγνωση περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- Χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από επαναξιολόγηση της χειρουργικής εκτομής. Εάν ο πρωτογενής όγκος είναι αφαιρέσιμος, πλήρης χειρουργική εκτομή.
- Χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από επαναξιολόγηση της χειρουργικής εκτομής. Εάν ο πρωτογενής όγκος παραμένει μη αναστρέψιμος: Ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος. Προσωρινή TACE ακολουθούμενη από πλήρη εκτομή ή μεταμόσχευση ήπατος. Μόνο TACE (NCD).

Επιλογές θεραπείας για ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα με μεταστάσεις στη διάγνωση:

- Καμία ειδική θεραπεία δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματική για το μεταστατικό ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα στην παιδική ηλικιακή ομάδα

Πρόγνωση

Η πρόγνωση των ασθενών με HCC που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία είναι ανεπαρκής, αν και η έγκαιρη ανίχνευση μέσω χρήσης υπερηχογραφήματος (US) και η βελτιωμένη διαχείριση των ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία έχουν βελτιώσει ελαφρώς το αποτέλεσμα (Marín-Hargreaves, et. al).

Οι επιλογές θεραπείας για νεοδιαγνωσμένο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα εξαρτώνται από τα ακόλουθα:

- Το αν ο καρκίνος μπορεί να επιλυθεί στη διάγνωση.
- Πώς αντιδρά ο καρκίνος στη χημειοθεραπεία.
- Εάν ο καρκίνος έχει μετασταθεί.
- Εάν ο καρκίνος σχετίζεται με HBV

Οι παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση περιλαμβάνουν τα εξής:

- Συντελεστές που σχετίζονται με τη θεραπεία: Η θεραπεία του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος απαιτεί εκτομή όγκου. Ωστόσο, το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα είναι συχνά εκτεταμένα διηθητικό ή πολυκεντρικό και λιγότερο από το 30% των όγκων είναι ανιχνεύσιμοι. Η ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος ήταν επιτυχής σε επιλεγμένα παιδιά με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.
- Η προ-θεραπεία. Η ομάδα EXText της νόσου (PRETEXT) (δυνατότητα εκτομής) είναι επίσης ένας προγνωστικός παράγοντας.

- Ιστολογία όγκου (NCI)

Επιβίωση

Το ποσοστό συνολικής επιβίωσης 5 ετών είναι 42% για τα παιδιά και τους εφήβους με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Η 5ετής επιβίωση για ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα μπορεί να εξαρτάται από το στάδιο (Allan BJ, et. al. 2014). Σε μη μεταστατικούς ασθενείς με πλήρη εκτομή εκ των προτέρων, η 5ετής επιβίωση χωρίς περιστατικό και η συνολική επιβίωση φτάνει το 80% -90% (I. Schmid, et al. 2017).

2.12 Άλλες και απροσδιόριστες μορφές παιδικών καρκίνων.

Λιγότερο από το 1% των παιδικών καρκίνων εμπίπτουν σε αυτή την κατηγορία.

Κεφάλαιο 3: Στατιστικές του παιδικού καρκίνου

3.1 Εισαγωγή

Ο καρκίνος δεν είναι μια (νέα) ασθένεια της σύγχρονης εποχής, αλλά είναι τόσο παλιά όσο και η ίδια η ανθρωπότητα. Η παλαιότερη τεκμηριωμένη περίπτωση καρκίνου προέρχεται από την αρχαία Αίγυπτο σε 3000 π.Χ. (8 περιπτώσεις καρκίνου του μαστού καταγράφηκαν σε πάπυρο).

Τα αίτια του καρκίνου στα παιδιά είναι κατανοητά σε πολύ μικρό βαθμό, αν και πιστεύεται ότι διαφορετικές μορφές καρκίνου έχουν διαφορετικές αιτίες. Σύμφωνα με έρευνες οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του παιδικού καρκίνου περιλαμβάνουν το οικογενειακό ιστορικό, ειδικά γενετικά σύνδρομα (όπως το σύνδρομο Down), υψηλά επίπεδα ακτινοβολίας και ορισμένους φαρμακευτικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται στη χημειοθεραπεία. Ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι περιβαλλοντικές ουσίες/ρύποι (π.χ. παρασιτοκτόνα, διαλύτες) μπορεί να διαδραματίσουν κάποιο ρόλο στην ανάπτυξη παιδικών καρκίνων. Η πλειοψηφία αυτών των μελετών έχει επικεντρωθεί σε, όπως το βενζόλιο.

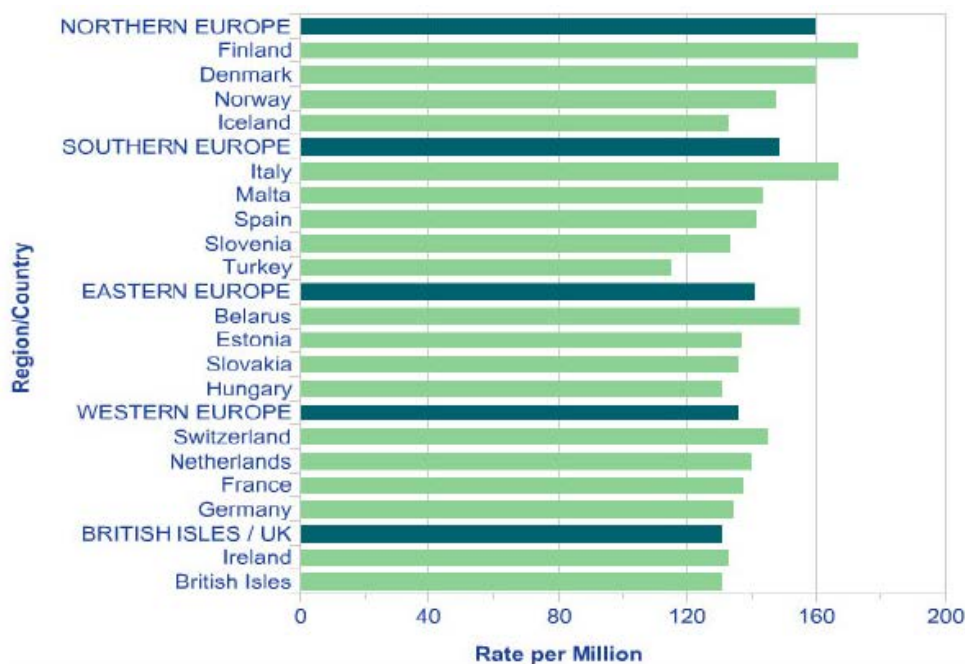
3.2 Χώρα ή ήπειρος

Ο καρκίνος της παιδικής ηλικίας αποτελεί λιγότερο από το 1,2% όλων των μορφών καρκίνου στον πληθυσμό που διαγιγνώσκεται κάθε χρόνο, οι δε θάνατοι από καρκίνο αποτελούν το 1% των συνολικών θανάτων από καρκίνο. Τα παγκόσμια περιστατικά (συχνότητα εμφάνισης) καρκίνου σε άτομα ηλικίας 0-14 έτη κυμαίνονται συνήθως από 70-160 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο παιδιά ετησίως, αλλά τα περιστατικά επίπτωσης και θνησιμότητας των παιδικών καρκίνων διαφέρουν σημαντικά παγκόσμια.

Υπάρχουν γεωγραφικές διαφορές στις συχνότητες εμφάνισης των παιδικών καρκίνων, ανάλογα με την ήπειρο αλλά και τη χώρα. Οι διαφορές αυτές εξαρτώνται:

- (α) από τον τρόπο με τον οποίο καταγράφονται (εκτενώς) τα δεδομένα. Π.χ.
 - στις Ηνωμένες Πολιτείες: η συνολική επίπτωση παιδικού καρκίνου είναι περίπου 125 ανά εκατομμύριο
 - στο Ηνωμένο Βασίλειο η επίπτωση είναι περίπου 130 ανά εκατομμύριο
 - στην Ευρώπη: τα ποσοστά επίπτωσης ήταν τα υψηλότερα στη Βόρεια Ευρώπη (Φινλανδία, Δανία) και Ιταλία, περίπου 170-180 ανά εκατομμύριο.

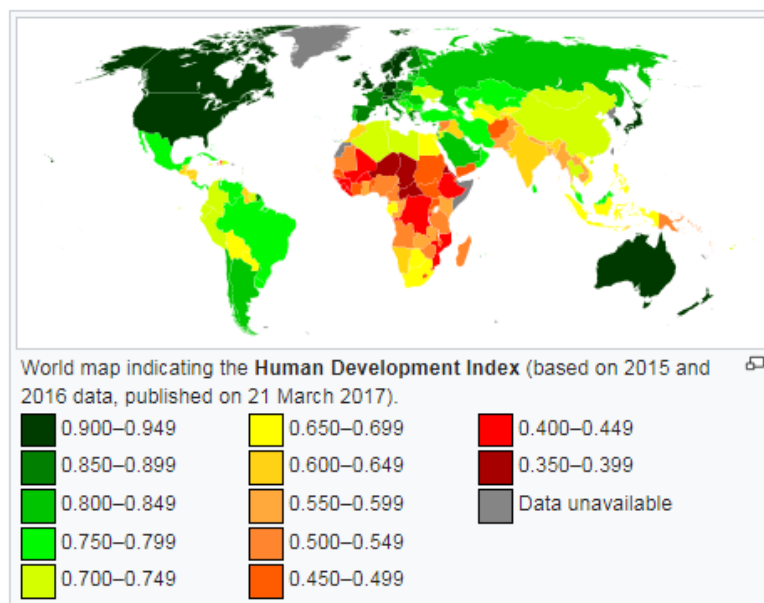
- (β) από τους διαφορετικούς παράγοντες κινδύνου (π.χ. το λεμφικό παιδικό Burkitt στην υποσαχάρια Αφρική συνδέεται με τη λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr σε συνδυασμό με ελονοσία, ενώ το λέμφωμα Burkitt στις εκβιομηχανισμένες χώρες δεν συνδέεται με αυτές τις μολυσματικές συνθήκες)
- (γ) από τις διαφορές στον κίνδυνο μεταξύ διαφορετικών εθνικών ή φυλετικών υποομάδων. (Scott C.H., 2007).



Εικόνα 48: επίπτωση παιδικών καρκίνων ανά χώρα (Ευρώπη)

<http://telemedicina.med.muni.cz/pediatric-oncology/res/photogallery/1-pediatric-cancer-03.jpg>

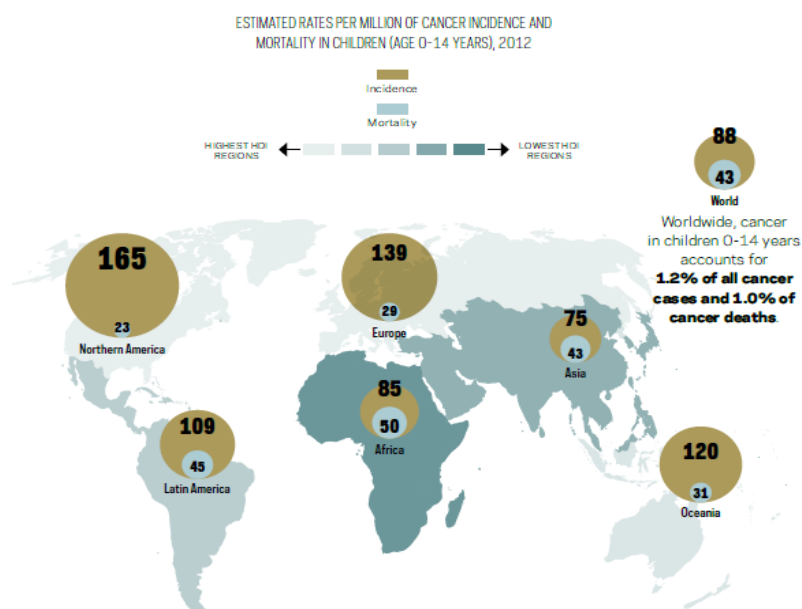
Οι περιπτώσεις καρκίνων και θνησιμότητας, αναφορικά με την ήπειρο φαίνονται στο παρακάτω σχήμα. Ο χρωματισμός των ηπείρων έχει γίνει σε σχέση με το λεγόμενο **Δείκτη ανθρώπινης ανάπτυξης ΔΑΑ (Human Development Index, HDI)**. Ο ΔΑΑ είναι στατιστικός δείκτης ο οποίος χρησιμοποιείται για να κατατάσσει τις χώρες με βάση την "ανθρώπινη ανάπτυξη". Λαμβάνει για τον υπολογισμό του υπόψη τρεις επί μέρους δείκτες οι οποίοι σχετίζονται: (I) με το προσδόκιμο ζωής (II) το βαθμό εκπαίδευσης και (III) την ποιότητα ζωής/ΑΕΠ. Με βάση το δείκτη μια χώρα χαρακτηρίζεται: υπανάπτυκτη, αναπτυσσόμενη ή αναπτυγμένη.



Εικόνα 49: Δείκτης ανθρώπινης Ανάπτυξης ανα χώρα

https://en.wikipedia.org/wiki/Human_Development

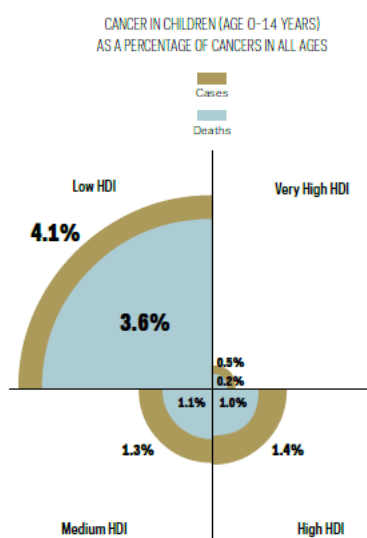
Από τον πίνακα είναι φανερό ότι όσο μεγαλύτερο ΔΑΑ έχει μια ήπειρος, τόσο περισσότερες περιπτώσεις καρκίνων καταγράφονται. Υπάρχει όμως μια αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στο δείκτη και τη θνησιμότητα (όσο μεγαλύτερος ο δείκτης τόσο μικρότερη είναι η θνησιμότητα). Έτσι, η Αφρική εμφανίζει τις λιγότερες περιπτώσεις παιδικού καρκίνου, αλλά και τη μεγαλύτερη θνησιμότητα.



Εικόνα 50: επίπτωση και θνησιμότητα παιδικού καρκίνου ανά ήπειρο σχετικά με το ΔΑΑ

http://canceratlas.cancer.org/assets/uploads/2014/10/13_CancerInChildren_rev_2.pdf

Υπάρχει ισχυρή σημαντική στατιστική (γραμμική) συσχέτιση ανάμεσα στο ποσοστό των παιδικών καρκίνων (σαν ποσοστό του συνολικού αριθμού των καρκίνων) και το αντίστοιχο ποσοστό των θανάτων από παιδικό καρκίνο αναφορικά με το ΔΑΑ. Διαπιστώνεται (παρακάτω εικόνα) ότι, όσο μεγαλύτερος είναι ο δείκτης ΔΑΑ τόσο λιγότερες περιπτώσεις καρκίνου έχουμε και τόσο μικρότερο είναι το ποσοστό των θανάτων.

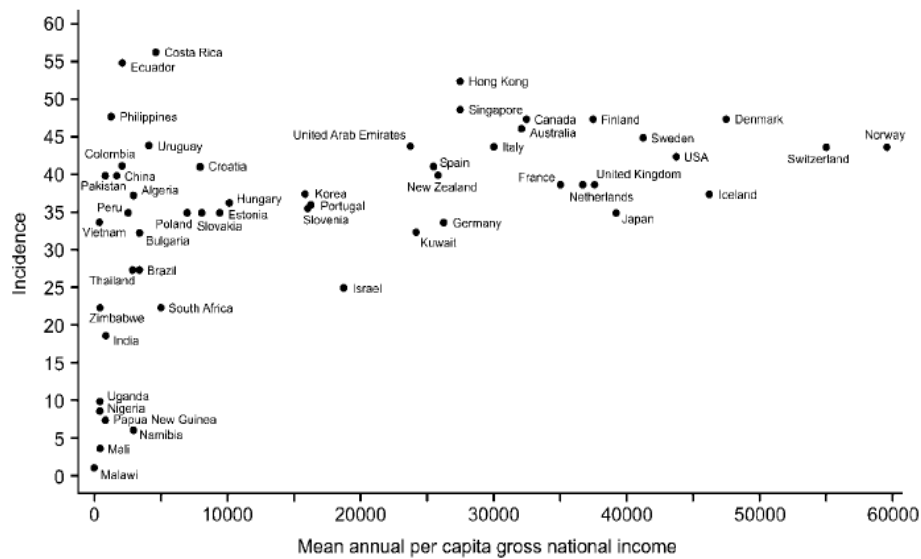


Εικόνα 51: επίπτωση και θνησιμότητα παιδικού καρκίνου αναφορικά με το δείκτη ΔΑΑ

Σε έρευνα που έγινε αναφορικά με τη συσχέτιση τύπων παιδικού καρκίνου και το μέσο κατά κεφαλήν εισόδημα (μ.κ.ε) μια χώρας, πήραμε τα παρακάτω αποτελέσματα:

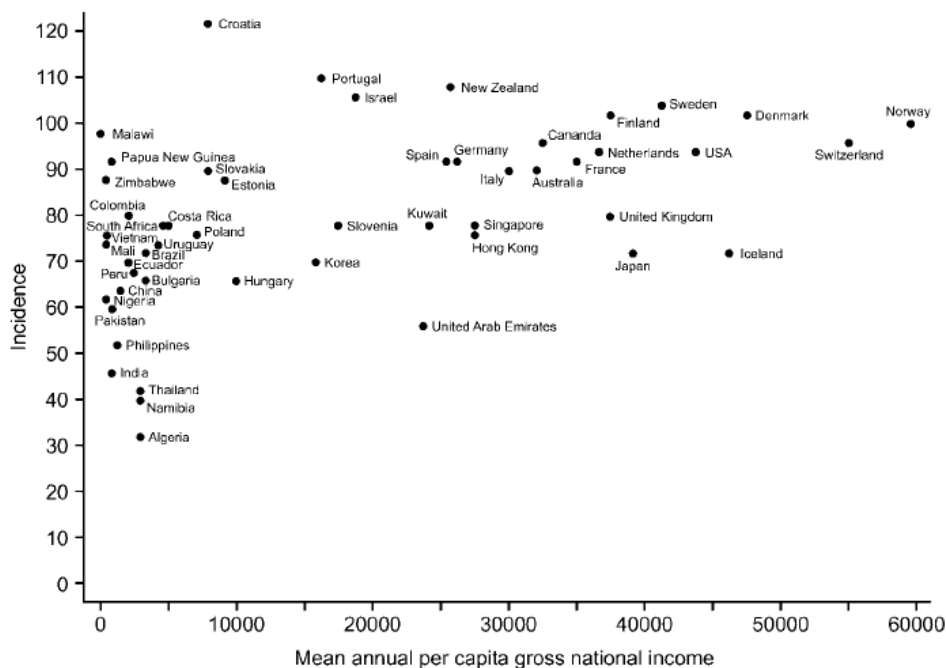
- (α) φαίνεται να υπάρχει σχέση ανάμεσα στο ποσοστό επίπτωσης της παιδικής λευχαιμίας και το μέσο κατά κεφαλήν εισόδημα μιάς χώρας. Οι χώρες ταξινομήθηκαν σε: χαμηλού μέσου κατά κεφαλήν εισοδήματος (ετήσιο εισόδημα μικρότερο από \$825), σε μέσου κ.κ. εισοδήματος (μέσο εισόδημα από \$825 μέχρι \$3255) και σε υψηλού μέσου κ.κ. εισοδήματος (από μέχρι \$10.065) Στις χώρες με χαμηλό εισόδημα υπάρχει ευρύ φάσμα ποσοστών επιπτώσεων λευχαιμίας. Το εύρος αυτό είναι πολύ στενότερο στις χώρες με ανώτερο μεσαίο εισόδημα, οι οποίες αναφέρουν κατά μέσο όρο 37 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο παιδιά ετησίως και υψηλό εισόδημα χώρες, οι οποίες αναφέρουν κατά μέσο όρο 41 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο ετησίως. Στις χώρες με χαμηλό εισόδημα, ο αναφερόμενος αριθμός εμφάνισης λευχαιμίας συσχετίζεται ασθενώς με μ.κ.ε

($r=0,56$, $P=0,12$), αλλά λιγότερο στις μεσαίες ($r = -0,05$, $P=0,83$) και υψηλού εισοδήματος χώρες ($r=0,38$, $P= 0,06$).



Εικόνα 52: διάγραμμα διασποράς μ.κ.ε και συχνότητας λευχαιμίας

(β) Υπάρχει ακόμα μια ασθενής (γραμμική) σημαντική στατιστική συσχέτιση, ανάμεσα στις περιπτώσεις παιδικού καρκίνου (αφού έχουμε εξαιρέσει την λευχαιμία) και στο ΑΕΠ μια χώρας ($r = -0,31$, $P=0,02$).



Εικόνα 53: διάγραμμα διασποράς μ.κ.ε και συχνότητας παιδικών καρκίνων (εκτός λευχαιμίας)

Country	Cancer incidence	Leukemia incidence	Nonleukemia incidence	Gross National income ^a	Total healthcare spending ^a	Under 5-y mortality rates
Low-income countries (n = 9)	102	16	85	491	21	128
Malawi	100.0	1.1	98.9	160	13	175
Uganda	183.5	10.3	173.2 ²	280	18	138
Zimbabwe	111.2	22.8	88.4 ¹	340	40	129
Mali	77.4	4.0	73.4	380	9	219
Nigeria	71.2	8.6	62.6	560	22	197
Vietnam	108.4	33.4	75.0	620	26	19
Papua New Guinea	100.0	8.1	91.9	660	23	93
Pakistan	100.0	40.5	59.5	680	13	101
India	64.4	19.2	45.2	730	27	85
Middle-income countries (n = 18)	107	37	70	4537	241	25
Lower middle-income countries (n = 8)	93	37	56	2324	93	33
Philippines	100.4	47.9	52.5	1300	31	33
China	104.8	40.2	64.6	1740	61	31
Ecuador	124.4	55.4	69.0	2180	109	26
Colombia	121.8	41.7	80.1	2290	138	21
Peru	104.4	35.6	68.8	2610	98	29
Algeria	69.6	37.3	32.3	2730	89	40
Thailand	70.1	28.1	42.0	2750	76	21
Namibia	45.6	6.2	38.4	2990	145	63
Upper middle-income countries (n = 10)	118	37	81	6307	358	18
Bulgaria	98.6	32.0	66.6	3450	191	15
Brazil	100.0	27.8	72.2	3460	212	34
Uruguay	117.4	43.2	74.2	4360	323	14
Costa Rica	134.0	56.5	77.5	4590	305	13
South Africa	100.0	22.0	78.0	4960	295	67
Poland	111.0	35.0	76.0	7110	354	8
Slovakia	125.6	35.0	90.6	7950	360	9
Croatia	162.6	41.5	121.1	8060	494	7
Estonia	123.5	35.6	87.9	9100	366	8
Hungary	103.4	36.5	66.9	10030	684	6
High-income countries (n=25)	130	41	89	32872	2516	5
Korea	106.4	36.9	69.5	15830	705	6
Portugal	146.7	36.0	110.7	16170	1348	5
Slovenia	113.5	36.3	77.2	17350	1218	4
Israel	131.0	25.2	105.8	18620	1514	6
United Arab Emirates	100.0	43.7	56.3	23770	661	8
Kuwait	109.7	32.3	77.4	24040	580	12
Spain	132.3	40.8	91.5	25360	1541	5
New Zealand	147.6	39.5	108.1	25960	1618	6
Germany	125.9	34.2	91.7	26220	3204	5
Singapore	125.3	48.2	77.1	27490	964	3
Hong Kong	128.9	52.4	76.5	27670	-	3
Italy	134.1	44.3	89.8	30010	2139	5
Australia	137.0	46.7	90.3	32220	2519	6
Canada	144.2	48.1	96.1	32600	2629	6
France	129.8	38.2	91.6	34810	2981	5
Netherlands	132.8	38.6	94.2	36620	3089	5
Finland	148.6	47.3	101.3	37460	2307	4
United Kingdom	118.2	38.6	79.6	37600	2428	6
Japan	107.6	35.5	72.1	38980	2662	4
Sweden	149.4	45.6	103.8	41060	3149	4
USA	137.9	43.1	94.8	43740	5711	8
Ireland	109.0	37.2	71.8	46320	3821	3

Εικόνα 54: μ.κ.ε χώρας και συχνότητα λευχαιμίας

Στη χώρα μας, 280-300 παιδιά προσβάλλονται κάθε χρόνο από καρκίνο, με συχνότερη τη λευχαιμία. Ωστόσο, στην Ελλάδα υπάρχει επάρκεια φαρμάκων, ογκολογικά νοσοκομεία και καταρτισμένοι επιστήμονες με αποτέλεσμα περίπου 7 στα 10 παιδιά να θεραπεύονται (σε αντίθεση με τις χώρες του τρίτου κόσμου όπου τα ποσοστά θνησιμότητας είναι πολύ υψηλά).

3.3 Παράγοντες κινδύνου

Παρά το γεγονός ότι έχουν ενοχοποιηθεί (για τη συμβολή τους στην εμφάνιση παιδικού καρκίνου) και μελετηθεί πολλοί παράγοντες, τα στοιχεία που υπάρχουν, εξηγούν την αιτιολογία του παιδικού καρκίνου σε λιγότερο από 5% των περιπτώσεων. Αναφέρουμε παρακάτω συσχετίσεις μεταξύ παραγόντων και της συχνότητας εμφάνισης παιδικών καρκίνων.

(α) Ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία / Ηλεκτρομαγνητικά πεδία.

Τριετής έρευνα από το Ινστιτούτο Έρευνας για τον Καρκίνο της Μ. Βρετανίας, το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου των ΗΠΑ και το Ινστιτούτο Καρολίνσκα της Σουηδίας, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει χρόνια ασθένεια που να σχετίζεται με την παρατεταμένη έκθεση σε ηλεκτρομαγνητικά πεδία (πυλώνες υψηλής τάσης), αλλά υπάρχουν ενδείξεις για σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο για λευχαιμία σε παιδιά τα οποία εκτίθενται σε υψηλά επίπεδα ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας.

Στον αντίποδα, μελέτη που έγινε από Βρετανούς ερευνητές έδειξε ότι η έκθεση σε οποιασδήποτε μορφής ηλεκτρομαγνητικά πεδία (ΗΜΠ) δεν συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο παιδικής λευχαιμίας ή οποιασδήποτε άλλης μορφής καρκίνου.

Σε άλλη έρευνα Βρετανών γιατρών, εξετάστηκε η σχέση ανάμεσα στην απόσταση μεταξύ των ηλεκτροφόρων συρμάτων υψηλής τάσης και του σπιτιού των παιδιών κατά τη γέννηση του και τον κίνδυνο ανάπτυξης λευχαιμίας. Οι ερευνητές υπολόγισαν ότι για κάθε 400-420 περιπτώσεις παιδικής λευχαιμίας που καταγράφονται ετησίως στην Αγγλία, περίπου 5 πιθανόν να σχετίζονται με σύρματα υψηλής τάσης του δικτύου διανομής που βρίσκονται κοντά στα σπίτια τους. Τονίζουν όμως ότι ο συσχετισμός αυτός, μπορεί να είναι τυχαίος οπότε χρειάζονται περισσότερες έρευνες για να διαπιστωθεί κατά πόσο υπάρχει πράγματι αιτιολογική σχέση. Επίσης τονίζουν ότι βιολογικά δεν μπορεί να εξηγηθεί το γεγονός ότι τα μαγνητικά πεδία μπορούν να προκαλούν λευχαιμία στα παιδιά τόσο μακριά, σε απόσταση μέχρι και 200 μέτρων.

Ακόμα, η έκθεση σε ακτινοβολία σε ορισμένες ιατρικές εξετάσεις/θεραπείες είναι γνωστό ότι αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ορισμένων παιδικών καρκίνων. Οι διαγνωστικές ακτίνες Χ, (στη μήτρα) κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης

παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο οξείας λεμφοβλαστική λευχαιμία (Andrieu N et al., 2006).

(β) παθητικό κάπνισμα

Σε έρευνες εξετάστηκαν: (α) οι επιδράσεις των τοξικών ουσιών του καπνού που απορροφούνται από τις εγκύους, διαπερνούν τον πλακούντα και συσσωρεύονται στο έμβρυο (β) οι επιδράσεις των ουσιών αυτών όταν εισέρχονται στον οργανισμό του παιδιού μέσα από το μητρικό θηλασμό όταν η μητέρα καπνίζει ή υποβάλλεται σε παθητικό κάπνισμα.

Βρέθηκε ότι το γάλα μητέρων που καπνίζουν περιέχει ψηλές συγκεντρώσεις νικοτίνης. Ακόμα, στα ούρα των βρεφών των οποίων η μητέρα κατά την εγκυμοσύνη ή το θηλασμό κάπνιζε, η συγκέντρωση της νικοτίνης ήταν ισοδύναμη με αυτήν που παρατηρείται σε ενήλικες καπνιστές. Ανάλογη ήταν η κατάσταση και σε μητέρες που δεν καπνίζουν, υποβάλλονται όμως σε παθητικό κάπνισμα. Τα παιδιά που υποβλήθηκαν στις επιδράσεις του καπνού κατά την εμβρυϊκή τους ζωή ή δια μέσου του μητρικού θηλασμού, κινδυνεύουν περισσότερο από καρκίνους της ουροδόχου κύστης και των νεφρών (όταν θα ενηλικιωθούν).

Σε άλλη έρευνα, Σουηδοί ερευνητές εξέτασαν βάσεις δεδομένων οικογενειών από το 1958 έως το 2002. Στόχος ήταν να εξεταστεί κατά πόσο παιδιά γονέων που κάπνιζαν και προσβλήθηκαν από καρκίνο του πνεύμονα, προσβάλλονταν τα ίδια από κακοήθεις νόσους.

Είναι γνωστό ότι η πλειοψηφία των περιπτώσεων καρκίνου των πνευμόνων (σε ενήλικες) εκδηλώνονται σε ασθενείς που καπνίζουν. Για αυτό η ύπαρξη καρκίνου πνευμόνων στους γονείς και το κάπνισμα από αυτούς, θεωρήθηκαν ως δείκτες υποβολής των παιδιών σε παθητικό κάπνισμα. Εξετάστηκαν οι περιπτώσεις 17.693 μητέρων και 41.838 πατέρων που προσβλήθηκαν από καρκίνο του πνεύμονα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα παιδιά των γυναικών με καρκίνο, είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο να προσβληθούν από καρκίνο της μύτης, της ουροδόχου κύστης, των νεφρών και του πνεύμονα, ενώ τα παιδιά των ανδρών με καρκίνο του πνεύμονα, είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο να προσβληθούν από καρκίνο της μύτης και του πνεύμονα. Ακόμα μεγαλύτερο κίνδυνο είχαν παιδιά των οποίων και οι δύο γονείς κάπνιζαν και είχαν προσβληθεί από καρκίνο του πνεύμονα. Στις περιπτώσεις αυτές ο καρκίνος από

τον οποίο κινδύνευαν περισσότερο τα παιδιά ήταν ο καρκίνος της μύτης (αδενοειδές κυστικό καρκίνωμα της μύτης).

Παλαιότερες έρευνες σχετικά με τις επιδράσεις του παθητικού καπνίσματος στα παιδιά έδειξαν ότι αυτό αυξάνει τον κίνδυνο προσβολής τους από λευχαιμία, κακώθες λέμφωμα.

(γ) Μολύνσεις από ιούς.

Μέρος των ερευνητικών εργασιών εξετάζουν το αν οι **μολύνσεις από ιούς**, παίζουν σημαντικό ρόλο στη γένεση και ανάπτυξη λευχαιμίας και άλλων συμπαγών καρκίνων.

Σε ερευνητική εργασία (με βάση στοιχεία από το αρχείο παιδικού καρκίνου του Μάντσεστερ, καταγραφή δεδομένων από το 1954) εξετάστηκε η χρονική στιγμή και η γεωγραφική περιοχή κατά τις οποίες εκδηλώθηκαν καρκίνοι σε παιδιά, από το 1954 έως το 1998. Διαπιστώθηκε ότι για τις λευχαιμίες (ALL) και τους εγκεφαλικούς όγκους (αστροκύτωμα), καταγράφονταν αυξημένα περιστατικά σε συγκεκριμένες χρονικές περιόδους και σε ορισμένες γεωγραφικές περιοχές. Τα νέα αυτά στοιχεία ενισχύουν τη θεωρία ότι η συνάθροιση στο χρόνο και στο γεωγραφικό χώρο περιστατικών παιδικού καρκίνου, οφείλεται σε εξάρσεις μεταδοτικών μολυσματικών ασθενειών λόγω ιών.

Οι επιστήμονες θεωρούν ότι τα στοιχεία, υποστηρίζουν την άποψη ότι ιώσεις που προσβάλλουν τη μητέρα και το παιδί κατά την εγκυμοσύνη, πιθανόν να είναι η αιτία έναρξης των παθολογικών μηχανισμών που οδηγούν τελικά στη λευχαιμία ή το αστροκύτωμα στα παιδιά. Επισημαίνουν όμως ότι, ο κίνδυνος από τις μολύνσεις δεν είναι ο ίδιος για όλα τα παιδιά, αλλά η μόλυνση από ιούς πιθανόν να οδηγεί στη γένεση καρκίνων μόνο σε άτομα που έχουν ήδη μια γενετική προδιάθεση που τα καθιστά πιο ευάλωτα στο να προσβληθούν από καρκίνο. Ανωμαλίες γονιδίων στο DNA των ατόμων αυτών, δημιουργούν αυξημένο κίνδυνο προσβολής τους από καρκίνο.

Το 2005 έρευνα σε 10.000 παιδιά στο Ηνωμένο Βασίλειο, έδειξε ότι τα βρέφη που κατά τους πρώτους μερικούς μήνες της ζωής τους πηγαίνουν σε νηπιαγωγεία τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα, έχουν 50% χαμηλότερο κίνδυνο να προσβληθούν από λευχαιμία. Το συμπέρασμα τότε των ερευνητών ήταν ότι η έκθεση των παιδιών, πολύ νωρίς στη ζωή τους, κατά τη βρεφική ηλικία, σε μολύνσεις θα

μπορούσε να βοηθήσει το αμυντικό τους σύστημα να αναπτυχθεί και να τα προστατεύει από λευχαιμία αργότερα στη ζωή τους.

(δ) Επάγγελμα γονέων

Σε πολλά επαγγέλματα οι γονείς εκτίθενται σε παράγοντες όπως χημικές ουσίες, ακτινοβολία, εντομοκτόνα, ηλεκτρομαγνητικά πεδία, ατμοσφαιρικοί ρύποι κ.α. Η έκθεση των γονιών, μπορεί να γίνεται πριν από τη σύλληψη, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή μετά από τη γέννηση του παιδιού. Η έκθεση των γονιών ίσως αλλοιώνει το γενετικό τους υλικό (στα σπερματοζώαρια ή στα ωάρια), είναι δυνατόν να οδηγεί σε τροποποιήσεις του DNA του εμβρύου.

Σε έρευνα στο Ηνωμένο Βασίλειο από το UKCCSG (United Kingdom Children Cancer Study Group) εξετάστηκαν τα στοιχεία των γονιών υπό 3.835 παιδιά με καρκίνο και 7.629 παιδιά χωρίς καρκίνο. Έγινε ανάλυση για 31 ομάδες επαγγελμάτων των γονιών τους. Εξετάστηκε η σχέση ανάμεσα στο επάγγελμα που είχαν οι γονείς κατά την περίοδο λίγο πριν και λίγο μετά από τη σύλληψη και την ύπαρξη ή όχι καρκίνου στα παιδιά.

Τα ευρήματα στις περισσότερες περιπτώσεις, έδειξαν ότι δεν υπήρχε σημαντική στατιστική συσχέτιση ανάμεσα στην επαγγελματική έκθεση των γονιών σε διάφορους παράγοντες και την εμφάνιση καρκίνου στα παιδιά τους (ο κίνδυνος για να παρουσιάσει ένα παιδί λευχαιμία αυξανόταν λίγο εάν ο πατέρας του, λόγω επαγγέλματος υποβαλλόταν σε εξαιτίσεις των αυτοκινήτων λόγω ίσως εισπνοής βενζόλιο σε υψηλές συγκεντρώσεις σε χώρους εργασίας). Παλαιότερα όταν το βενζόλιο χρησιμοποιούταν ως διαλύτης στις μπογιές, ήταν αιτία πρόκλησης λευχαιμίας στους ελαιοχρωματιστές.

(ε) Διατροφή της μητέρας

Άγγλοι ερευνητές διαπίστωσαν ότι τα παιδιά τα οποία όταν βρίσκονταν στη μήτρα της μητέρας τους, είχαν στη διάθεσή τους περισσότερο φυλλικό οξύ, διατρέχουν σημαντικά λιγότερο κίνδυνο για να εκδηλώσουν λευχαιμία (τα επίπεδα του φυλλικού οξέως εξαρτώνται από τη διατροφή της μητέρας και από το βιοχημικό μεταβολισμό). Το φυλλικό οξύ προστατεύει το DNA των κυττάρων.

Όμως το φυλλικό οξύ υποβάλλεται σε ένα χημικό μεταβολισμό, ο δε μεταβολισμός αυτός εξαρτάται από το ένζυμο MTHFR. Το ένζυμο αυτό το καθιστά ανενεργό. Ορισμένα άτομα έχουν μια διαφορετική μορφή του ενζύμου MTHFR, η οποία όμως δεν το απενεργοποιεί. Έρευνα από το Leukemia Research Fund του Ηνωμένου Βασιλείου έδειξε ότι τα παιδιά που διαθέτουν τη μορφή του ενζύμου MTHFR έχουν πολύ λιγότερο κίνδυνο για λευχαιμία. Αυτό δείχνει επιπρόσθετα ότι όταν τα έμβρυα έχουν στη διάθεση τους περισσότερο φυλλικό οξύ, τότε το DNA τους προστατεύεται περισσότερο από βλάβες. Λιγότερες βλάβες στο εμβρυϊκό DNA, ισοδυναμεί με λιγότερο κίνδυνο για καρκίνο και λευχαιμία στην παιδική ηλικία.

Ακόμα, γιατροί από το Cancer Foundation of Western Australia, εξέτασαν τη σχέση που έχει γενικότερα η διατροφή της μητέρας με τον κίνδυνο εκδήλωσης λευχαιμίας στο παιδί της. Η έρευνα έδειξε ότι τα παιδιά μητέρων οι οποίες είχαν μια διατροφή πλούσια σε φυλλικό οξύ κατά την εγκυμοσύνη, είχαν 50% λιγότερο κίνδυνο για να πάθουν λευχαιμία.

(στ) Ηλικία των γονιών

Έρευνα που έκαναν Άγγλοι γιατροί (Childhood Cancer Research Group) έδειξε ότι:

- Όταν η ηλικία της μητέρας είναι μεγαλύτερη των 40 ετών, οι πιθανότητες να παρουσιάσει ένα παιδί λευχαιμία, αυξάνονται κατά 80% σε σύγκριση με παιδιά των οποίων η μητέρα είναι μεταξύ 25 και 29 ετών. Όταν η μητέρα είναι μεταξύ 30 και 39 ετών, ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται κατά 30%. Ανάλογη αύξηση του κινδύνου παρατηρήθηκε και με την αύξηση της ηλικίας του πατέρα.
- Το πρώτο παιδί μιας οικογένειας έχει μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάσει λευχαιμία σε σύγκριση με τα παιδιά που ακολουθούν. Κάθε νέο παιδί που γεννιέται μετά από το πρώτο έχει λιγότερο κίνδυνο από το προηγούμενο για λευχαιμία. Το δεύτερο παιδί έχει 8% λιγότερο κίνδυνο ενώ το έκτο παιδί έχει 50% λιγότερο κίνδυνο από το πρώτο για λευχαιμία

Σύμφωνα με τους ερευνητές, όταν η ηλικία αυξάνεται, οι πιθανότητες να δημιουργηθούν γενετικές βλάβες στο DNA των ωαρίων της μητέρας και των σπερματοζωαρίων του πατέρα, αυξάνονται σημαντικά. Οι αλλοιώσεις αυτές δημιουργούν τις προϋποθέσεις, εκδήλωσης λευχαιμίας στα παιδιά.

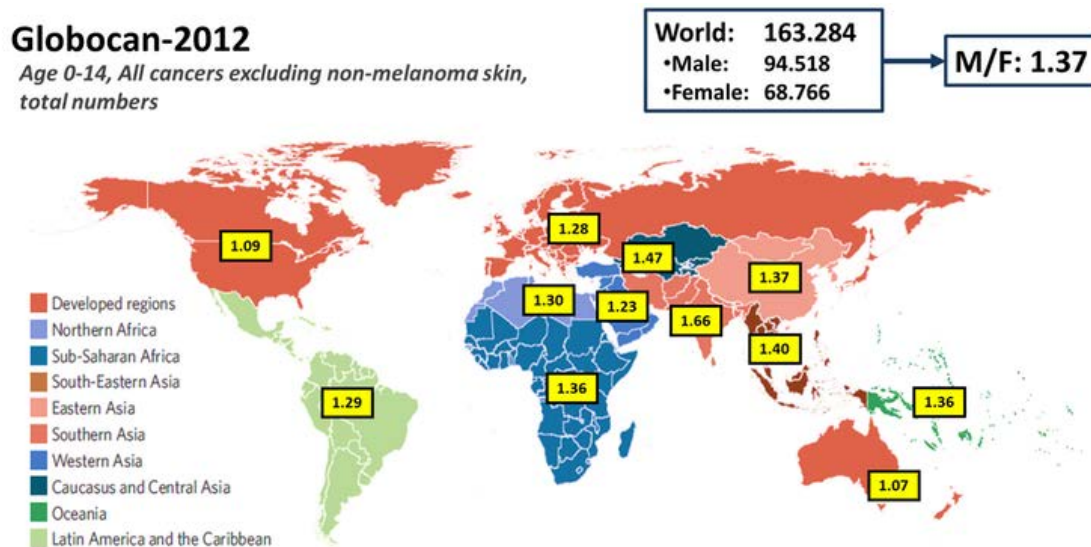
3.4 Φύλο

Επειδή οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου είναι παρόμοιοι σε αγόρια και κορίτσια, θα περιμέναμε να δούμε παρόμοιες συχνότητες εμφάνισης παιδικού καρκίνου μεταξύ των δύο φύλων (δηλαδή αναμενόμενη αναλογία περιπτώσεων αγοριών προς περιπτώσεων κοριτσιών κοντά στο ένα). Δεν φαίνεται να συμβαίνει όμως αυτό σύμφωνα με μελέτες, που δείχνουν ότι περισσότερα αγόρια από τα κορίτσια διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο με καρκίνο, παγκοσμίως. Πιο συγκεκριμένα: στους ενήλικες, οι ορμόνες, οι διατροφικές συνήθειες, η έκθεση σε καρκινογόνους παράγοντες, το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ είναι μερικές αιτίες για τις οποίες περισσότεροι άνδρες από τις γυναίκες διαγιγνώσκονται με καρκίνο. Σε παγκόσμιο επίπεδο κάθε χρόνο, 7,4 εκατομμύρια περιπτώσεις καρκίνων διαγιγνώσκονται στους άνδρες και 6,6 εκατομμύρια στις γυναίκες. Ο καρκίνος του πνεύμονα, του προστάτη και του παχέος εντέρου είναι ο πιο συνηθισμένος τύπος μεταξύ των ανδρών, ενώ ο καρκίνος του μαστού, του παχέος εντέρου και του καρκίνου του πνεύμονα μεταξύ των γυναικών. Αλλά οι παράγοντες που οδηγούν σε αυτή τη διαφορά μεταξύ των φύλων μας επηρεάζουν αργότερα στη ζωή και δεν φαίνεται να ισχύουν στα παιδιά.

Δεν υπάρχει προφανής λοιπόν λόγος για διαφοροποίηση στις συχνότητες εμφάνισης καρκίνου στην παιδική ηλικία. Τα αγόρια και τα κορίτσια παρουσιάζουν παρόμοιο γενετικό κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου, εκτός εάν πρόκειται για φυλετικά χρωμοσώματα. Τα αγόρια και τα κορίτσια συνήθως μοιράζονται το ίδιο περιβάλλον και καταναλώνουν το ίδιο φαγητό. Ακόμα, δεν υπάρχει έκθεση σε εξωτερικούς καρκινογόνους παράγοντες (λόγω επαγγελματικών ασχολιών) σε αυτές τις ηλικίες και η κατανάλωση καπνού ή αλκοόλ είναι χαμηλή ή ανύπαρκτη. Οι ορμόνες δεν παίζουν σημαντικό ρόλο μέχρι την εφηβεία, δηλαδή ο καρκίνος του μαστού ή ο καρκίνος του προστάτη, είναι εξαιρετικά σπάνιοι μεταξύ των παιδιών. Τα παιδιά επηρεάζονται περισσότερο από λευχαιμία, λέμφωμα, όγκους του εγκεφάλου και εμβρυογενείς όγκους όπως νευροβλάστωμα, αμφιβληστροειδοβλάστωμα, όγκος Wilms και ραβδομυοσάρκωμα.

Το International Agency for Research on Cancer (IARC) εκτιμά ότι κάθε χρόνο, 163.000 παιδιά ηλικίας 0 έως 14 ετών διαγιγνώσκονται με καρκίνο παγκοσμίως. Από αυτά, 94.000 είναι αγόρια και 68.000 κορίτσια. Αυτό οδηγεί σε μια παγκόσμια

αναλογία (αγοριών/κοριτσιών) **1,37**. Αναλογίες αναφορικά με περιοχές της γης φαίνονται στο παρακάτω διάγραμμα.



Εικόνα 55: Λόγος συχνότητας παιδικών καρκίνων αγοριών / κοριτσιών

<https://discardstudies.com/2016/12/05/more-boys-are-diagnosed-with-cancer-than-girls-worldwide-why/>

Στο διάγραμμα αξιοσημείωτα είναι τα εξής:

- (α) Ο λόγος εμφάνισης περιστατικών καρκίνων αγοριών προς κοριτσιών είναι σχεδόν ένα στις περιοχές **υψηλού εισοδήματος**, συμπεριλαμβανομένης της Αμερικής και της Αυστραλίας. Στην Ευρώπη, τη Μέση Ανατολή και τη Λατινική Αμερική είναι μικρότερη από 1,3. Οι φτωχότερες δηλαδή χώρες τείνουν να έχουν περισσότερες ανισορροπίες μεταξύ των φύλων σε παιδικούς καρκίνους. Οι λόγοι της ανισορροπίας μεταξύ των φύλων δεν είναι ακόμη γνωστοί.
- (β) Οι αναλογίες αυτές αντιστοιχούν επίσης σε επίπεδα **ισότητας των φύλων**. Οι διεθνείς κατατάξεις για την ισότητα των φύλων δείχνουν ότι στη Βόρειο Αμερική, την Αυστραλία και την Ευρώπη, οι γυναίκες και οι άνδρες είναι πιο ίσες από ότι, για παράδειγμα, στη Νότια Ασία. Μια προηγούμενη μελέτη, που δημοσιεύτηκε το 2001, βρήκε ανάλογα αποτελέσματα. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα: «Οι αυξημένες αναλογίες φύλων στις αναπτυσσόμενες χώρες αντανακλούν το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο της κοινωνίας περισσότερο από τη φύση και την αιτιολογία της νόσου».

Έτσι, ο πιο πιθανός λόγος για το χάσμα/διαφορά σε πολλές χώρες είναι ότι τα κορίτσια είναι λιγότερο πιθανό από τα αγόρια να αναφερθούν σε γιατρό όταν αρρωστήσουν.

Φυσικά υπάρχουν πολλοί γενετικές διαφορές σχετιζόμενες με το φύλο, οι οποίες μπορεί να παίζουν ρόλο στην εμφάνιση παιδικών καρκίνων.

3.5 Ηλικία

Κατά τα τελευταία 30 χρόνια έχει καταγραφεί στην Ευρώπη, μια σημαντική αύξηση του αριθμού των περιπτώσεων καρκίνου σε παιδιά και σε έφηβους. Παράλληλα έχει σημειωθεί μια επιτάχυνση της τάσης αυτής.

Από το 1970 έως το 1999, σε παιδιά ηλικίας από 0 έως 14 ετών, έχει καταγραφεί μια αύξηση 1% ενώ στους έφηβους ηλικίας από 15 έως 19 ετών μια αύξηση της τάξης του 1,5% ετησίως. Οι αυξήσεις περιπτώσεων καρκίνου στα παιδιά, υπήρξαν για όλες τις μορφές. Στους έφηβους, οι σημαντικότερες αυξήσεις παρατηρήθηκαν για τα καρκινώματα, τα λεμφώματα και τους όγκους των γεννητικών κυττάρων.

Δεν είναι σαφές όμως γιατί ορισμένοι όγκοι κορυφώνονται σε ορισμένες ηλικίες. Το γεγονός αυτό μπορεί να σχετίζεται με την ενδογενή έκθεση σε ορμονών εντός του σώματος ή σε περιβαλλοντικές εκθέσεις που σχετίζονται με δραστηριότητες σε ορισμένες ηλικίες.

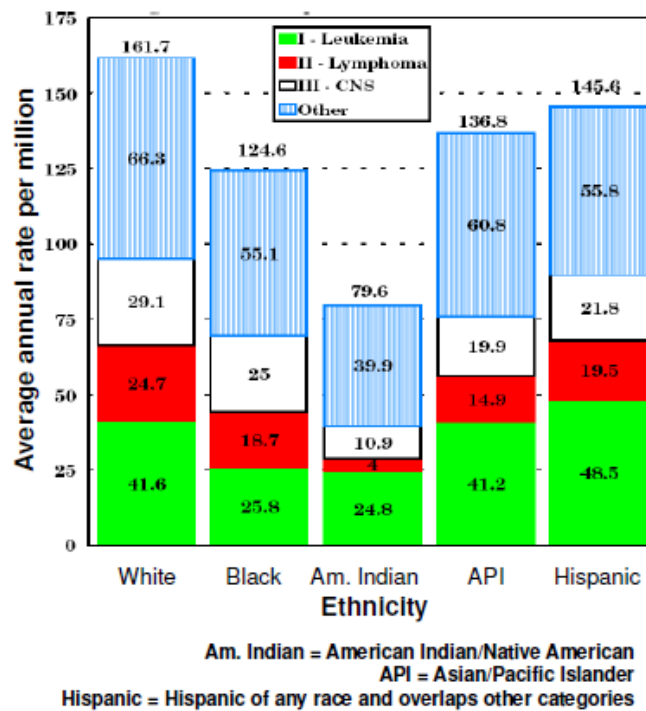
Οι κακοήθειες της παιδικής ηλικίας, ιδιαίτερα του όγκου του Wilms, του νευροβλαστώματος και των όγκων του εγκεφάλου (που κορυφώνονται στην παιδική ηλικία) και της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (η οποία εμφανίζεται συχνότερα στην ηλικία 2-4 ετών) μπορεί να σχετίζονται με τις προγεννητικές εκθέσεις. Θεωρείται ότι για τους όγκους που κορυφώνονται στην εφηβεία (π.χ., νεφρικό κυτταρικό καρκίνωμα), μπορεί να σχετίζονται με τις ορμονικές επιρροές και αλλαγές που εμφανίζονται στο σώμα ενός εφήβου. Αυτοί οι παράγοντες χρειάζονται περαιτέρω μελέτη. (Linnet MS, 2003).

3.6 Εθνικότητα – Φυλή

Φαίνεται να υπάρχουν διαφορές στον κίνδυνο ανάπτυξης ορισμένων παιδικών καρκίνων αναφορικά με την εθνικότητα ή τη φυλή του παιδιού.

Σε μια μελέτη στις ΗΠΑ, παρηγήθηκε:

- (α) μικρότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου συμπαθητικού νευρικού συστήματος, σάρκωμα του Ewing και οξείας λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL) σε μαύρους Αμερικανούς.
- (β) η συχνότητα εμφάνισης νεφρικών όγκων ήταν χαμηλότερη σε παιδιά από την Ασία.
- (γ) Τα ποσοστά εμφάνισης παιδικού καρκίνου ήταν πολύ χαμηλότερα στους Αμερικανούς Ινδιάνους από οποιαδήποτε άλλη φυλετική ομάδα. (Buka I., 2007).



Εικόνα 56: Συχνότητα τύπων παιδικών καρκίνων ανά φυλή

Τέτοιες διαφορές μπορεί να συνδέονται με γενετικούς παράγοντες ή εξωγενείς εκθέσεις που διαφέρουν αναφορικά με τη φυλετική ή εθνοτική ομάδα. Για παράδειγμα, η ΟΛΛ στις ΗΠΑ παρουσιάζει μεγαλύτερη συχνότητα στους λευκούς στην ηλικία 2 έως 3 ετών ενώ είναι πολύ χαμηλότερη η συχνότητά της σε μαύρους. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες, αλλά η απουσία τέτοιας υψηλής συχνότητας (μεταξύ των λευκών) στις αρχές του 20ου αιώνα (τόσο στην ΗΠΑ όσο και στη Βρετανία) συνεπάγεται ίσως την επίδραση αγνώστων εξωγενών ή περιβαλλοντικών εκθέσεων.

Η συχνότητα παιδικής λευχαιμίας στην Κόστα Ρίκα περιγράφηκε ως η υψηλότερη στον κόσμο μεταξύ 1981 και 1996. Σύμφωνα με άλλες μελέτες, παρατηρήθηκε

ακόμα, υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης όλων των παιδικών καρκίνων σε παιδιά της Νότιας Ασίας (Ινδία, Πακιστάν και Μπαγκλαντές) στο Μπράντφορντ του Ηνωμένου Βασιλείου σε σχέση με παιδιά που δεν κατοικούσαν στη Νότια Ασία. Ακόμα παρατηρήθηκαν υψηλότερα ποσοστά οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (AML) στα παιδιά της Νότιας Ασίας. (McKinney PA, 2003, και Monge P, et al., 2002).

Οι επιστήμονες αναρωτιούνται αν ορισμένες φυλές φέρουν γενετικούς πολυμορφισμούς που τους προδιαθέτουν σε διάφορους καρκίνους παιδικής ηλικίας ή αν ορισμένες ομάδες παιδιών εξ αιτίας των περιβαλλοντικών εκθέσεων τους είναι πιο ευάλωτες σε συγκεκριμένου τύπου παιδικό καρκίνο.

Κεφάλαιο 4 Παιδικός καρκίνος στην Ελλάδα

4.1. Εισαγωγή

Τις τελευταίες δεκαετίες, υπάρχει έντονη ανησυχία σχετικά:

- (I) με (αυξητικές) τάσεις που εμφανίζονται στα ποσοστά επίπτωσης ορισμένων τύπων παιδικών καρκίνων,
- (II) με την ύπαρξη περιοχών με μεγαλύτερη συχνότητα ορισμένων τύπων καρκίνων (συσπειρώσεων/clusters),
- (III) με την έκθεση των παιδιών σε ορισμένους περιβαλλοντικούς παράγοντες (πιθανή αιτία παιδικών καρκίνων).

Διεξάγονται αρκετές επιδημιολογικές μελέτες, οι περισσότερες με κύριο στόχο:

- (α) να καθοριστεί εάν μια συγκεκριμένη έκθεση ή παράγοντας (π.χ. ιονίζουσα ακτινοβολία) είναι πιθανό να προκαλέσει μια δεδομένη ασθένεια και
- (β) να ποσοτικοποιηθεί ο βαθμός της (πιθανής) σχέσης αυτής.

Κρίσιμοι παράγοντες στις μελέτες αυτές είναι ο καθορισμός του πληθυσμού μελέτης και η επιλογή δειγμάτων/περιπτώσεων του ενδιαφέροντός μας. Υπάρχουν σημαντικά προβλήματα που αντιμετωπίζει κανείς προσπαθώντας να πραγματοποιήσει μια τέτοιου είδους μελέτη. Προβλήματα όπως:

- (α) δεν υπάρχουν τις περισσότερες φορές αρχεία καταγραφής παιδικών καρκίνων (registries), οπότε είναι δύσκολη η συλλογή δεδομένων
- (β) ακόμα και αν υπάρχουν, τα δεδομένα στα αρχεία αυτά εισάγονται μέρες μετά τα συμβάντα με αποτέλεσμα μεροληψία στα δεδομένα
- (γ) ο παιδικός καρκίνος είναι σπάνιος, οπότε είναι δύσκολο πολλές φορές να υπάρξουν περιπτώσεις για μελέτη μερικών τύπων καρκίνων.
- (δ) επειδή οι κύριες αιτίες για τα περισσότερα είδη παιδικών καρκίνων είναι άγνωστες, είναι δύσκολο να αντιστοιχιστεί και να διερευνηθεί σχέση ανάμεσα σε μια (κύρια) αιτία καρκίνου και ένα αντίστοιχο είδος καρκίνου
- (ε) οι μειονότητες (όπως και απομακρισμένες περιοχές) συνήθως αντιπροσωπεύονται σε μικρότερο βαθμό (από τον πραγματικό) στις έρευνες αυτές.

Τα προβλήματα αυτά εμφανίζονται έντονα και στην Ελλάδα. Εδώ δεν υπάρχει οργανωμένο (εθνικό/κρατικό) αρχείο καταγραφής καρκίνων. Μια προσπάθεια δημιουργίας τέτοιου είδους αρχείου ξεκίνησε στο Ογκολογικό Τμήμα του Νοσοκομείου Παίδων Α. & Μ. Κυριακού, το 2009. Το αρχείο καταγραφής είναι ακόμα στα αρχικά στάδια, χρειάζεται επίπονη προσπάθεια αποφυγής μεροληψίας κατά την καταγραφή των δεδομένων, και μεγαλύτερη ευελιξία στον τρόπο χρήσης και επεξεργασίας των δεδομένων. Παρουσιάζουμε παρακάτω ορισμένα αποτελέσματα από το αρχείο αυτό, μετά από σχετική άδεια της υπεύθυνης του αρχείου του Ογκολογικού Τμήματος (ΟΤΑΚ), ογκολόγου κας Μπάκα (παρουσίαση αρχείου ΕΜΠΝΑ). Εδώ θα πρέπει να σημειώσει κανείς ότι δεν είναι δυνατή η εξαγωγή συμπερασμάτων, αναφορικά με τον Ελληνικό πληθυσμό, αφού τα δεδομένα μας αφορούν παιδιά ενός μόνον νοσοκομείου. Είναι όπως αναφέρεται στη Στατιστική ένα *δείγμα ευκολίας* (μη πιθανοτικό). Τα περισσότερα αποτελέσματα είναι με τη μορφή συχνοτήτων και αναφέρονται με σκοπό να διαπιστωθεί αν ήδη γνωστά αποτελέσματα (από τη διεθνή βιβλιογραφία) και συσχετίσεις για παιδικού καρκίνους ισχύουν και στην Ελληνική επικράτεια.

4.2 Φύλο – φυλή – υπηκοότητα – τύπος καρκίνου

Τα δεδομένα αφορούν παιδιά που διαγνώστηκαν έως την ηλικία των 16 ετών από 1/1/2009 έως 31/12/2014. Τα δεδομένα παρακολούθησης είναι μέχρι τον Ιούλιο του 2015. Υπεύθυνη της καταγραφής και μεγάλου μέρους της επεξεργασίας ήταν η κα Μαργαρίτα Μπάκα, ογκολόγος στο Ογκολογικό Τμήμα του Νοσοκομείου Παίδων Π & Α Κυριακού. Η Καταγραφή των παιδιών με καρκίνο έγινε στα πλαίσια του Empna 2009-2014 (Εθνικό Μητρώο Παιδιών με Νεοπλασματική Ασθένεια).

Στην Ελλάδα, σύμφωνα με στοιχεία της απογραφής, υπάρχουν 1.800.000 παιδιά ηλικίας κάτω των 15 ετών (15,6% του πληθυσμού). Η ετήσια συχνότητα παιδικού καρκίνου είναι:

14 /100.000 ηλικίας μικρότερης των 15 ετών

ή κάθε χρόνο εμφανίζουν καρκίνο:

255 περίπου παιδιά ηλικίας κάτω των 15 ετών.

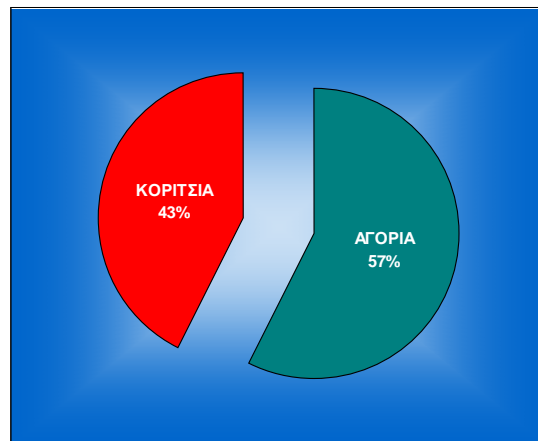
Από αυτά:

70-75 έχουν ΟΛΛ.

Τα παραπάνω στοιχεία αποτελούν εκτίμηση και δεν είναι αποτέλεσμα της καταγραφής.

Από 1/1/2009 έως 31/12/2014 κατεγράφησαν συνολικά 1675 παιδιά διαγνωσμένα με καρκίνο. Επαρκή δεδομένα για επεξεργασία υπήρχαν σε 1482 παιδιά.

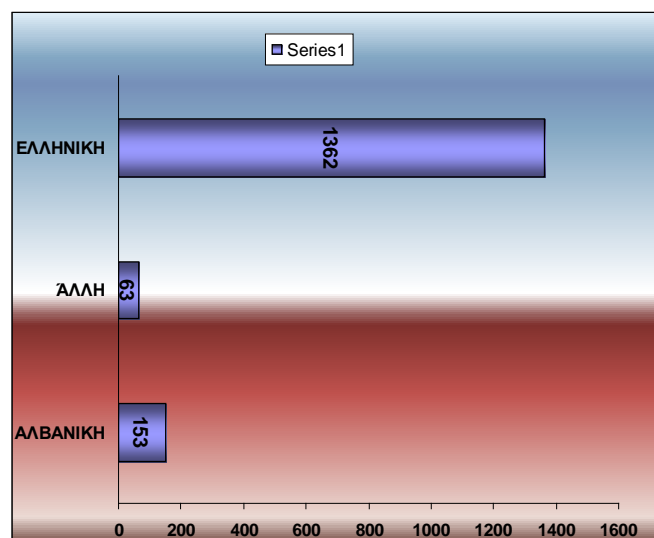
(α) Το 57% των παιδικών καρκίνων εμφανίστηκε σε αγόρια και το 43% σε κορίτσια (συμφωνεί με έρευνες που θέλουν ο παιδικός καρκίνος να είναι συχνότερος στ' αγόρια απ' ότι στα κορίτσια)



Εικόνα 57: ποσοστά αγοριών κοριτσιών διεγνωσμένα με καρκίνο, έτη 2009-14

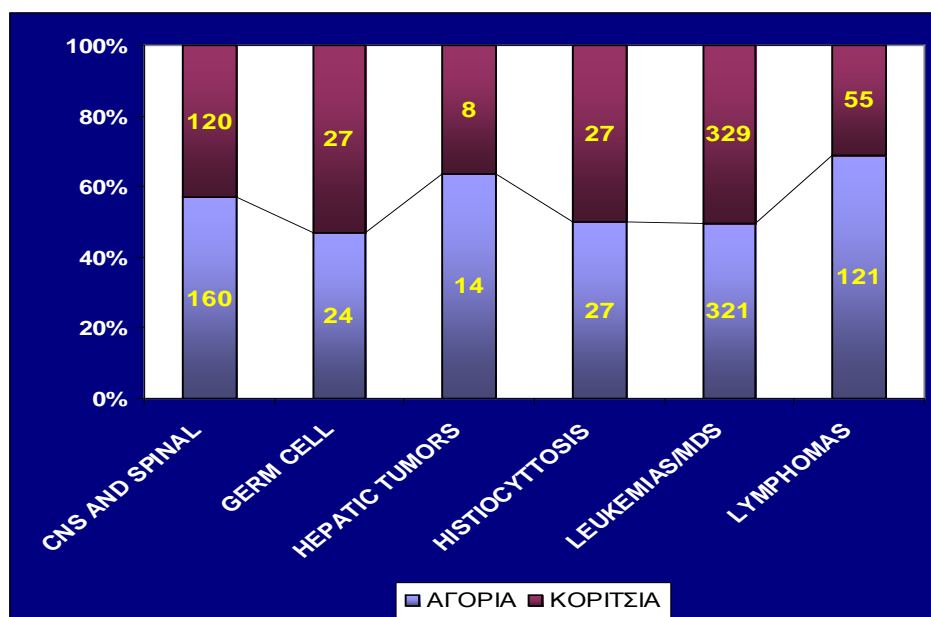
(β) Το 98% των περιπτώσεων ήταν παιδιά λευκής φυλής και το 2% αθίγγανοι.

(γ) Ακόμα, το 86,3% είχαν Ελληνική υπηκοότητα, το 9,7% Αλβανική και το 4% υπηκοότητα άλλου κράτους

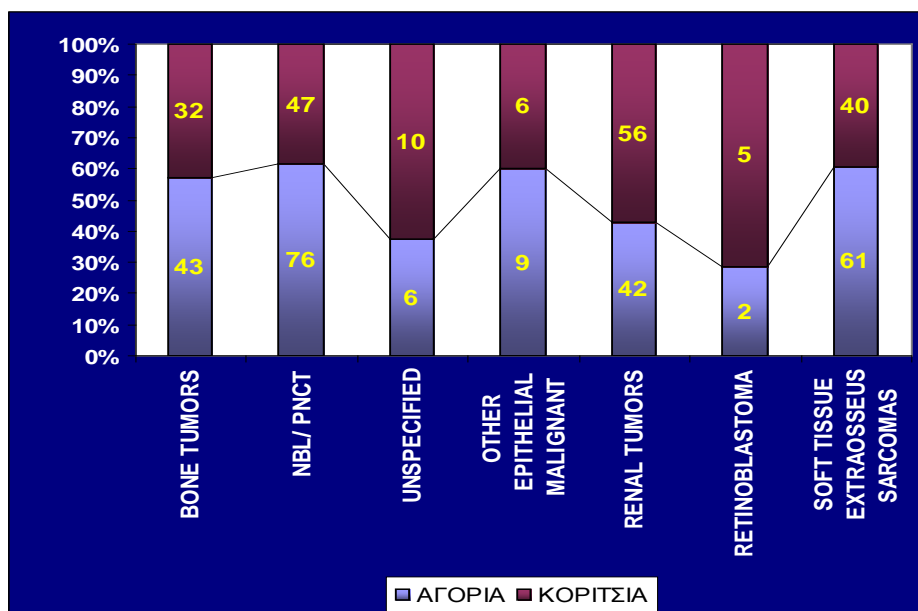


Εικόνα 58: υπηκοότητα παιδιών με καρκίνο

(δ) Στα παρακάτω διαγράμματα φαίνεται η συχνότητα ανά φύλο και ανά τύπο καρκίνου

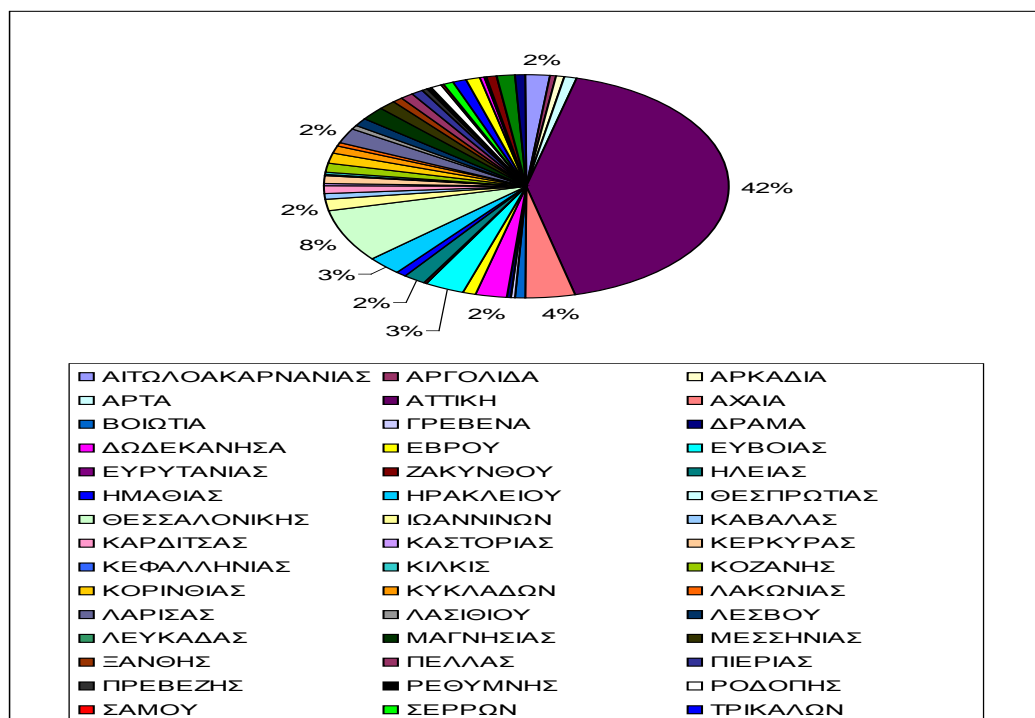


Εικόνες 59 &60: Συχνότητα παιδιών με καρκίνο ανά νόσημα ανά φύλο /έτη 2009-14



Από τα διαγράμματα φαίνεται ότι τα αγόρια διαφέρουν σημαντικά (ως προς την συχνότητα εμφάνισης) στα λεμφώματα, στους καρκίνους του κεντρικού νευρικού συστήματος και αυτών των μαλακών μορίων. Τα κορίτσια φαίνεται να παρουσιάζουν συχνότερα νεφρικούς καρκίνους.

(ε) Ποσοστό 42% των παιδικών καρκίνων εμφανίζεται στο Ν.Αττικής, 8% στο νομό Θεσσαλονίκης, 3% στο Ν.Αχαΐας κ.ο.κ, γεγονός που αναμενόταν αφού η Αθήνα, η Θεσσαλονίκη και η Πάτρα είναι οι πόλεις με το μεγαλύτερο πληθυσμό στην Ελλάδα.



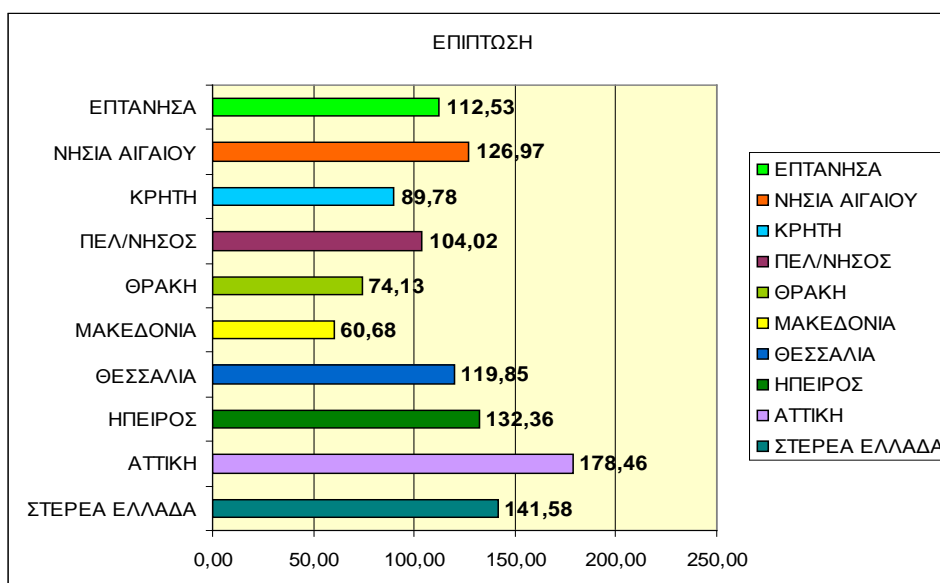
Εικόνα 61: Ποσοστά παιδικών καρκίνων ανά νομό (σε σχέση με το σύνολο)

Αντιπροσωπευτικότεροι δείκτες της εμφάνισης των παιδικών καρκίνων είναι οι επιπτώσεις που παρουσιάζονται στην επόμενη παράγραφο.

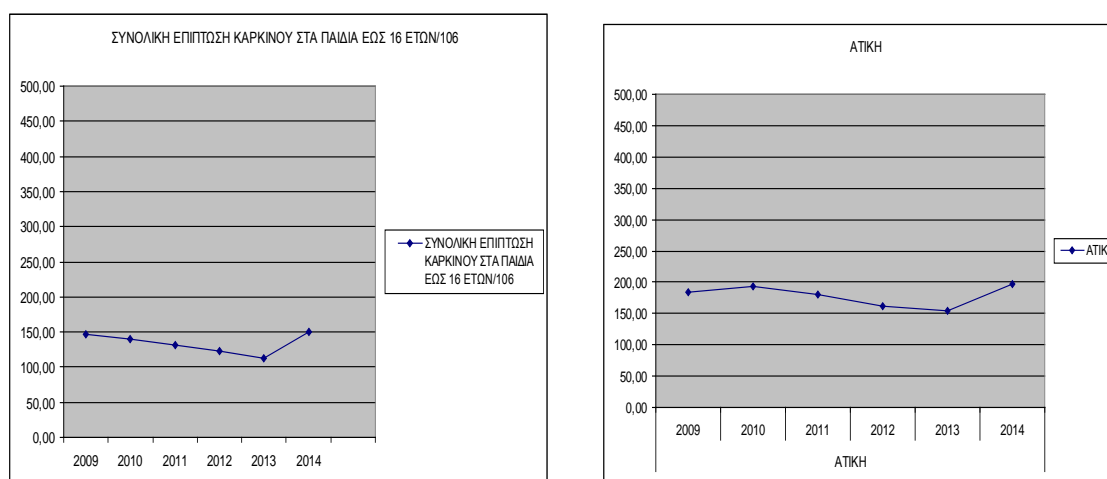
4.3 Επίπτωση αναφορικά με περιφέρεια – ηλικία - νόσο

Η ετήσια επίπτωση έχει υπολογισθεί ανά 10^6 παιδιών της αντίστοιχης ηλικίας και όταν αναφερόμαστε στο σύνολο είναι έως την ηλικία των 16 ετών.

Τη μεγαλύτερη επίπτωση περιπτώσεων παιδικού καρκίνου εμφανίζει η περιφέρεια Αττικής (178,46), η περιφέρεια Στερεάς Ελλάδας (141,58) και η Ήπειρος (132,36), ενώ τη μικρότερη οι περιφέρειες Μακεδονίας (60,68), Θράκης (74,13) και Κρήτης (89,78).



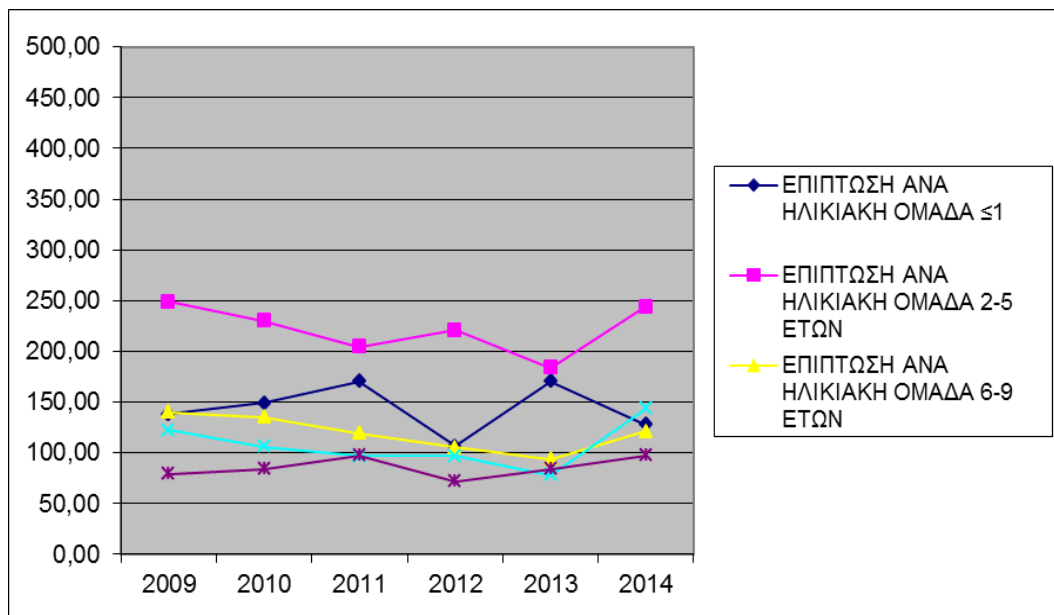
Εικόνα 62: Μέσος όρος επίπτωσης ανά γεωγραφική περιφέρεια



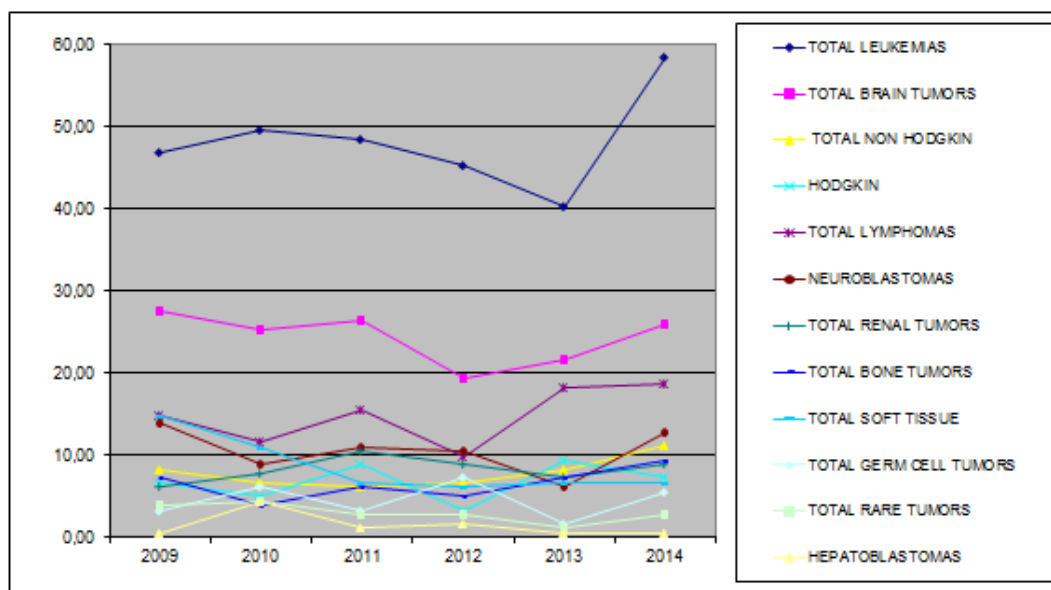
Εικόνα 63: Μέσος όρος επίπτωσης συνολικά (αριστερά), στην περιφέρεια Αττικής (δεξιά)

Ακόμα, η Περιφέρεια Αττικής παρουσιάζει επίπτωση μεγαλύτερη από το μέσο όρο (στην Ελλάδα).

Αναφορικά με την επίπτωση ανά ηλικιακή ομάδα, τη μεγαλύτερη εμφανίζει η ηλικιακή ομάδα 2-5 (συχνότερος ο παιδικός καρκίνος σε αυτή την ηλικία), ακολουθεί η ομάδα παιδιών ηλικίας μικρότερης των 2 ετών. Μετά την ηλικία των 6 ετών όσο μεγαλύτερος είναι κάποιος τόσο λιγότερο πιθανό είναι να προσβληθεί από παιδικό καρκίνο.



Εικόνα 64: Ετήσια επίπτωση του καρκίνου στα παιδιά ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα



Εικόνα 65: Ετήσια επίπτωση καρκίνου στα παιδιά ανάλογα με τον τύπο

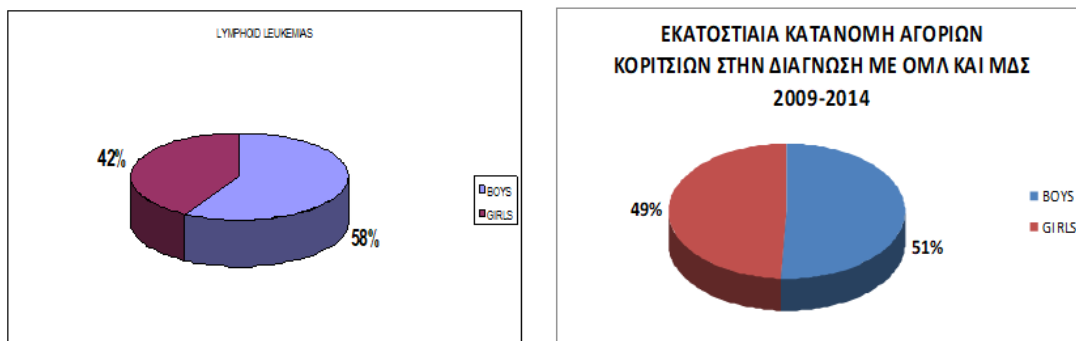
Ως προς την επίπτωση αναφορικά με τον τύπο καρκίνου παρατηρούμε ότι: μεγαλύτερη επίπτωση εμφανίζουν οι λευχαιμίες, οι όγκοι εγκεφάλου και τα λεμφώματα (γεγονός που συμφωνεί με έρευνες εκτός Ελλάδας).

ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ ΕΤΗΣΙΑΣ ΕΠΙΠΤΩΣΗΣ ΑΝΑ ΝΟΣΟ			
TOTAL LEUKEMIAS	48,10	NEUROBLASTOMAS	10,48
TOTAL ALL	41,40	TOTAL RENAL	8,10
TOTAL AML/MDS	6,73	NEPHROBLASTOMAS	7,63
TOTAL BRAIN TUMORS	24,30	TOTAL BONE TUMORS	6,46
EMBRYONAL	7,53	OSTEOSARCOMAS	3,71
ASTROCYTOMAS	6,25	EWING SARCOMAS	2,75
GLIOMAS	4,30	TOTAL SOFT TISSUE	8,63
EPENDYMOMAS	2,78	RMS	5,25
OTHER CNS NEOPLASMS	1,58	NON RMS	3,41
TOTAL LYMPHOMAS	14,78	TOTAL GERM CELL	4,51
HODGKIN	7,85	GONADAL TUMORS	2,86
TOTAL NHL	6,71	HEPATOBLASTOMAS	1,50
BURKITT	4,61	TOTAL RARE TUMORS	2,29
NHL EXCEPT BURKITT	3,23		

Εικόνα 66: Ετήσια επίπτωση (αναλυτικά) καρκίνου στα παιδιά ανάλογα με τον τύπο καρκίνου.

4.4. Κατανομή ανά τύπο καρκίνου

(α) Λευχαιμία



Εικόνα 67: Κατανομή αγοριών / κοριτσιών αναφορικά με τύπο λευχαιμίας

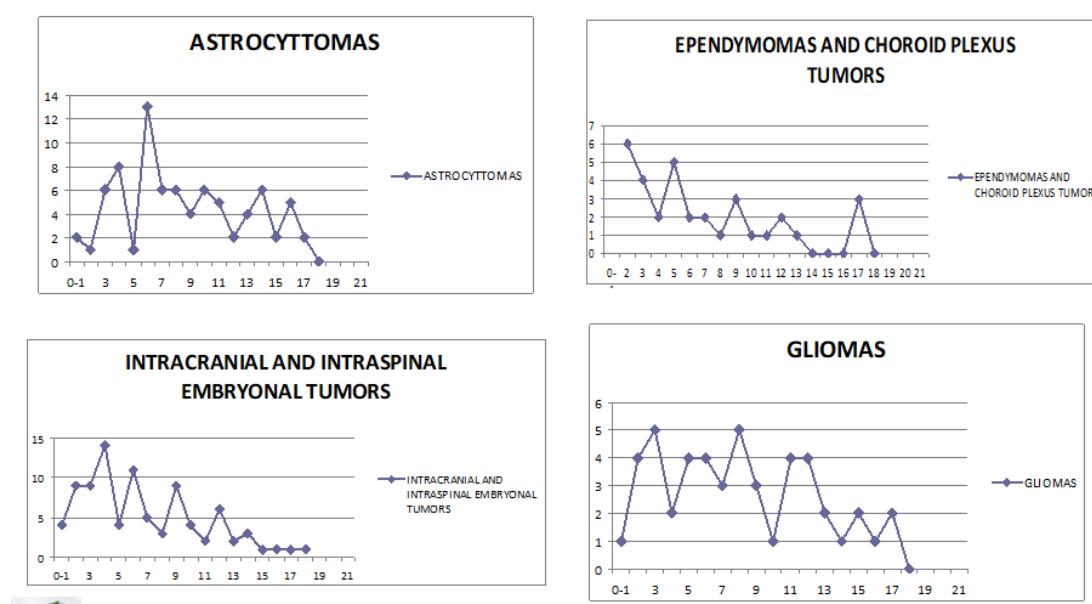
Η λευχαιμία εμφανίζεται συχνότερα στ' αγόρια από ότι στα κορίτσια (η ΟΛΛ σε ποσοστό 58% αγόρια και 42% κορίτσια, ενώ η ΟΜΛ σε ποσοστό 51% και 49% αντίστοιχα).

(β) Όγκοι εγκεφάλων



Εικόνα 68: Κατανομή αγοριών / κοριτσιών αναφορικά με όγκους εγκεφάλου

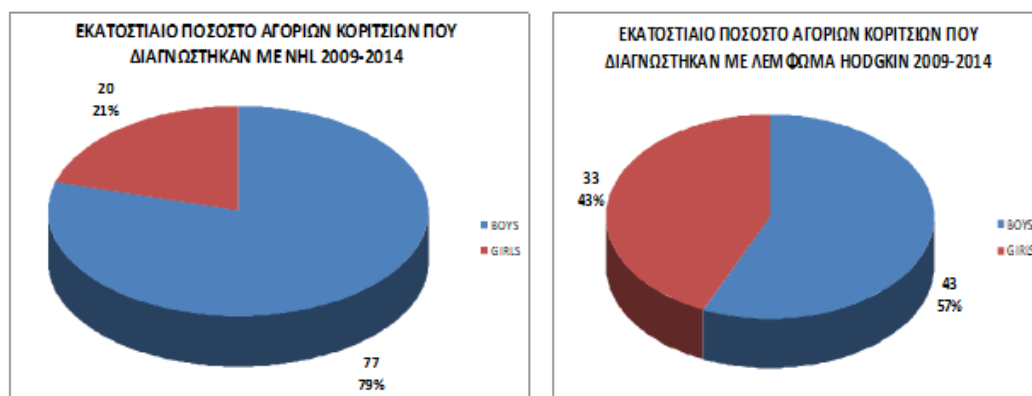
Και οι όγκοι εγκεφάλου εμφανίζονται συχνότερα στ' αγόρια από ότι στα κορίτσια (σε ποσοστό 57% αγόρια και 43% κορίτσια).



Εικόνα 69: Ηλικιακή κατανομή ανάλογα με τον ιστολογικό υπότυπο των όγκων εγκεφάλου

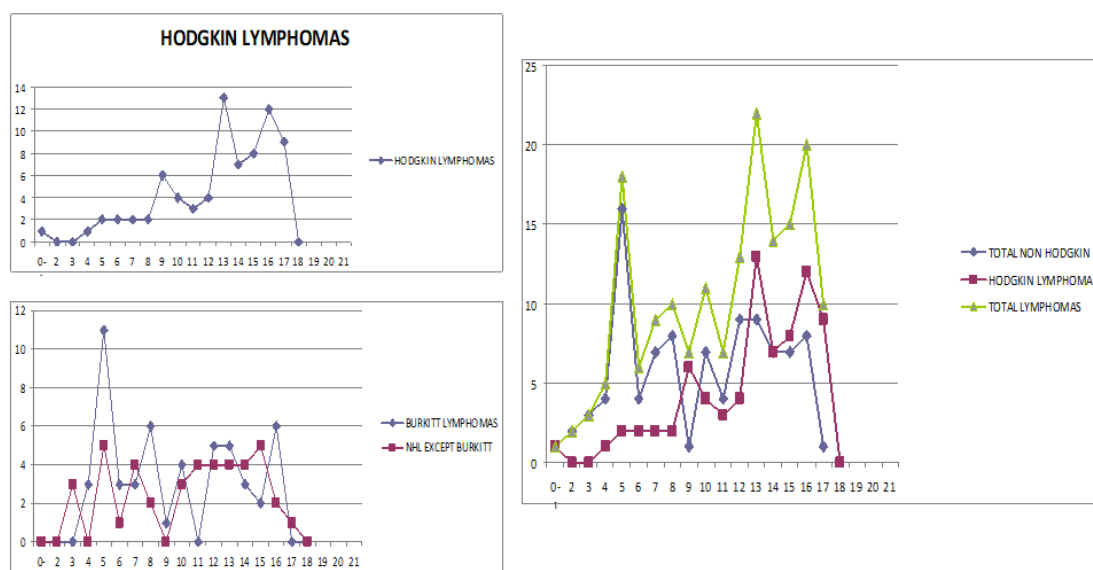
Από την εικόνα 69 είναι φανερό, ότι όσο μεγαλύτερο ηλικιακά είναι ένα παιδί τόσο μικρότερη είναι η πιθανότητα να προσβληθεί από κάποιο τύπο όγκου εγκεφάλου. Ποιό συχνά φαίνεται να είναι τα ενδοκρανιακά και ενδομυελικά (νωτιαίου μυελού) νεοπλάσματα.

(γ) Λεμφώματα



Εικόνα 70: κατανομή αγοριών κοριτσιών αναφορικά με λεμφώματα

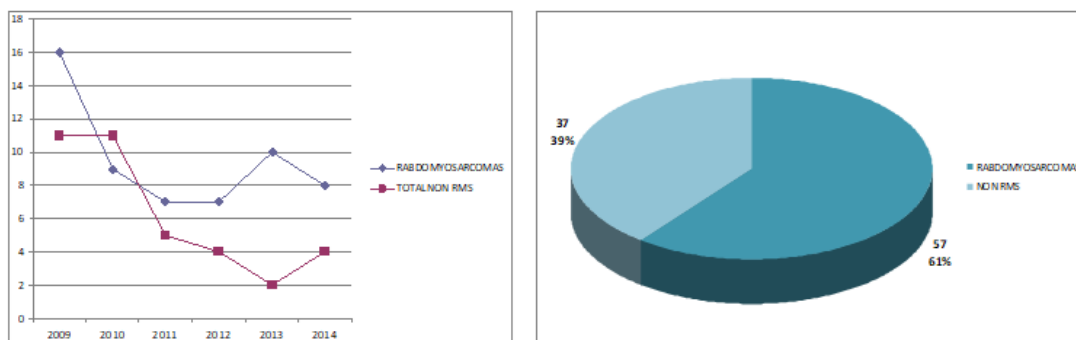
Στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων το Μη-Hodgkin λέμφωμα εμφανίζεται στ' αγόρια απ' ότι στα κορίτσια (ποσοστά 79% και 21% αντίστοιχα), ενώ για το λέμφωμα Hodgkin η συχνότητα εμφάνισης είναι 57% και 43% αντίστοιχα.



Εικόνα 71: Ηλικιακή κατανομή Hodgkin, Non Hodgkin και συνολικών λεμφωμάτων

Η συχνότητα εμφάνισης λεμφώματος Hodgkin σχετίζεται με την ηλικία και είναι υψηλότερη μεταξύ εφήβων ηλικίας 15 έως 19 ετών, ενώ σε παιδιά ηλικίας έως 14 ετών τα περισσότερα λεμφώματα είναι μη-Hodgkin λεμφώματα (γεγονός που συμφωνεί με έρευνες που έχουν γίνει παγκόσμια).

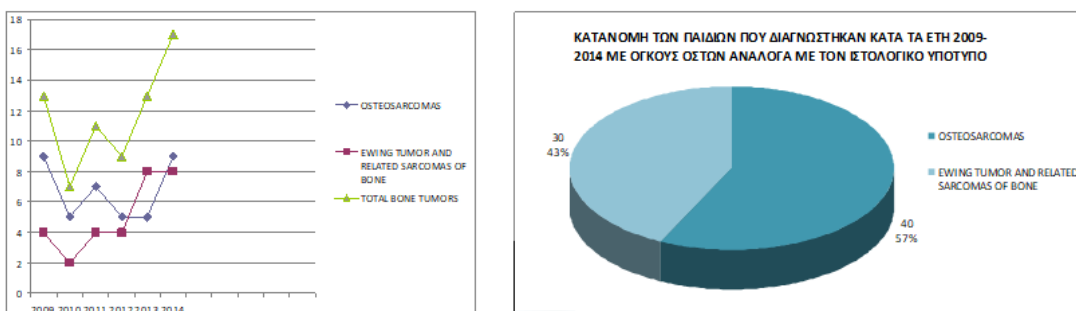
(δ) Όγκοι μαλακών μορίων



Εικόνα 72: κατανομή παιδιών με όγκους μαλακών μορίων ανάλογα με τον ιστολογικό υπότυπο.

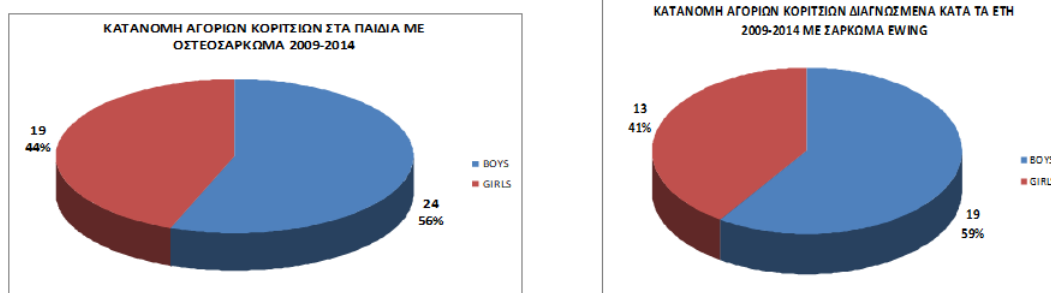
Το ραβδομυοσάρκωμα είναι ο πιο συχνός (υπό) τύπος καρκίνου μαλακών μορίων με ποσοστό 61%.

(ε) Όγκοι οστών



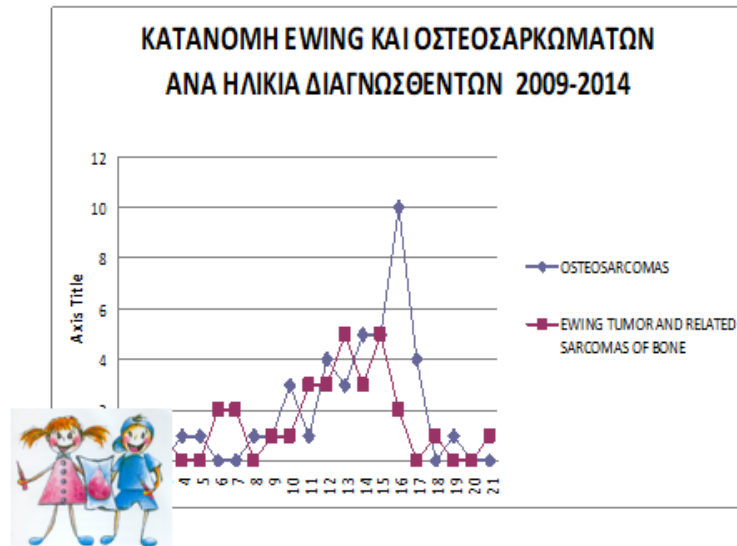
Εικόνα 73: κατανομή παιδιών με όγκους οστών ανάλογα με τον ιστολογικό υπότυπο

Το οστεοσάρκωμα είναι ο πιο συχνός καρκίνος των οστών, με ποσοστό 57% των περιπτώσεων, ενώ το σάρκωμα του Ewing εμφανίζεται στο 43% των περιπτώσεων.



Εικόνα 74: κατανομή αγοριών, κοριτσιών με όγκους οστών ανάλογα με τον ιστολογικό υπότυπο

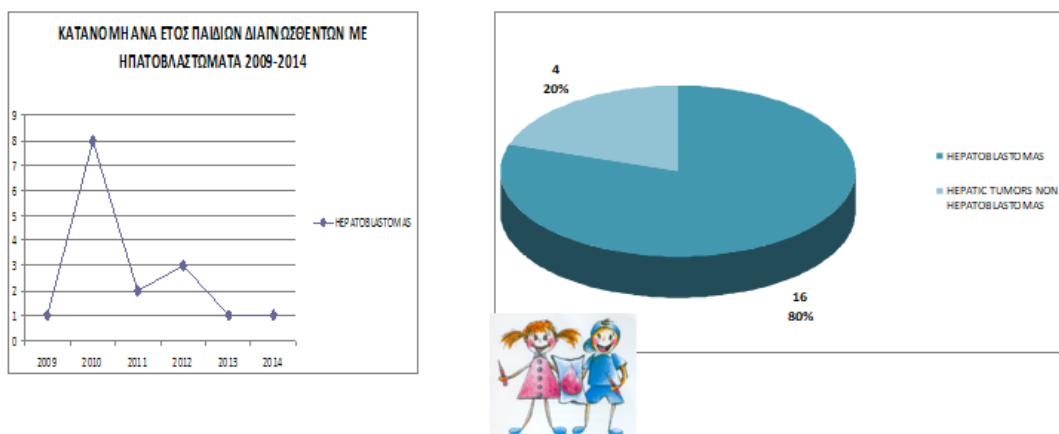
Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων οι όγκοι των οστών εμφανίζονται στ' αγόρια (το οστεοσάρκωμα σε ποσοστό 56% έναντι 44% στα κορίτσια και το σάρκωμα Ewing με ποσοστά 59% και 41% αντίστοιχα).



Εικόνα 75: ηλικιακή κατανομή παιδιών με όγκους οστών

Αιχμή στην εμφάνιση των όγκων οστών (όπως παρατηρήθηκε και στο 2^ο κεφάλαιο) είναι η ηλικία των 15-16 χρονών.

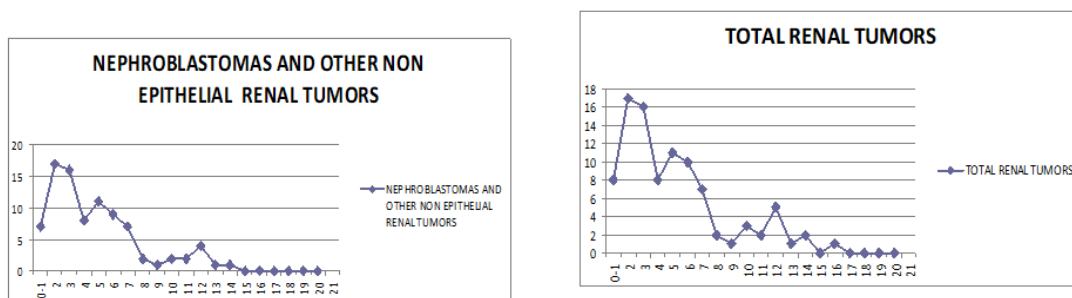
(στ) Ηπατοβλαστώματα



Εικόνα 76: κατανομή παιδιών με ηπατικούς όγκους ανάλογα με τον ιστολογικό υπότυπο

Το 80% των ηπατικών όγκων στα παιδιά είναι ηπατοβλαστώματα (HB) (πάνω από 2/3 των ηπατικών όγκων είναι ηπατοβλαστώματα σε άλλες έρευνες ανά την υφήλιο).

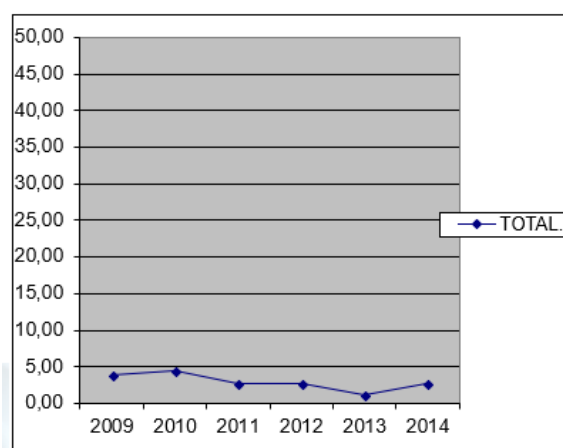
(ζ) Νεφρικά νεοπλάσματα



Εικόνα 77: ηλικιακή κατανομή παιδιών με νεφρικά νεοπλάσματα

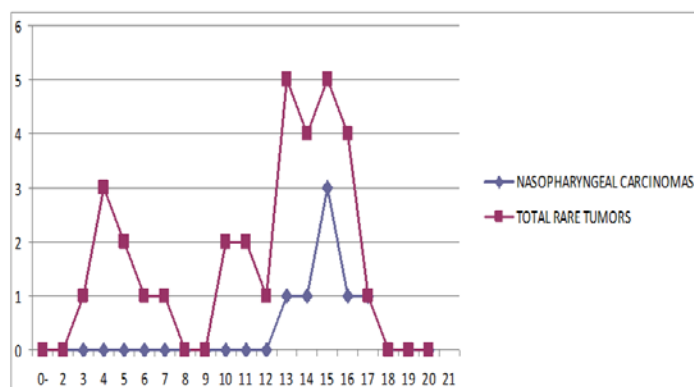
Έχουμε δει σε προηγούμενο κεφάλαιο ότι τα νεφρικά νεοπλάσματα συνήθως πλήττουν άτομα κάτω της ηλικίας των 5 ετών, γεγονός που φαίνεται να επιβεβαιώνεται και εδώ (στα δεδομένα που αφορούν την Ελλάδα)

(η) Σπάνιοι όγκοι



Εικόνα 78: κατανομή σπάνιων όγκων ανά έτος

Είναι φανερό, ότι η συχνότητα των σπάνιων όγκων είναι πολύ μικρή (λιγότερα από 4 παιδιά ανά έτος), με αιχμή την ηλικία των 12-16.



Εικόνα 79: κατανομή σπάνιων όγκων ηλικία

Επιβίωση-υποτροπή σε παιδιά ηλικίας <16, στην Ελλάδα τα έτη 2009-2014

	Επιβίωση				Λόγος διαγώνιων γινομένων (OR)	Διάστημα εμπ/νης 95%	Κίνδυνος (risk) με παράγοντα %	Κίνδυνος (risk) χωρίς παράγοντα %	Σχετικός κίνδυνος
Υποτροπή		Όχι	Ναι	Σύνολο					
AML AND MDS	Ναι	13	3	16	14.16	(12.79-15.53)	81.25	23.44	3.47
	Όχι	15	49	64					
	Σύνολο	28	52	80					
ALL	Ναι	13	18	31	9.03	(8.23-9.83)	41.93	7.41	5.65
	Όχι	34	425	459					
	Σύνολο	47	443	490					
ASTROCYTOMAS	Ναι	2	1	3	24.33	(21.78-26.88)	66.67	7.59	8.78
	Όχι	6	73	79					
	Σύνολο	8	74	82					
EPENDYMOMAS AND CHOROID PLEXUS TUMORS	Ναι	0	3	3	0		0	9.68	0
	Όχι	3	28	31					
	Σύνολο	3	31	34					
INTRACRANIAL AND INTRASPINAL EMBRYONAL TUMORS	Ναι	7	5	12	4.27	(3.02-5.52)	58.33	24.69	2.36
	Όχι	20	61	81					
	Σύνολο	27	66	93					
GLIOMAS	Ναι	0	0	0	-		-	32.65	-

	Όχι	16	33	49					
	Σύνολο	16	33	49					
OTHER SPECIFIED INTRACRANIAL INTRASPINAL NEOPLASMS	Ναι	1	0	1	-		100	5.56	17.9
	Όχι	1	17	18					
	Σύνολο	2	17	19					
UNSPECIFIED INTRACRANIAL INTRASPINAL NEOPLASMS	Ναι	0	0	0	-		-	12.5	-
	Όχι	1	7	8					
	Σύνολο	1	7	8					
BURKITT LYMPHOMAS	Ναι	0	1	1	0		0	5.66	0
	Όχι	3	50	53					
	Σύνολο	3	51	54					
NHL	Ναι	2	3	5	25.33	(22.66-28)	40	2.56	15.63
	Όχι	1	38	39					
	Σύνολο	3	41	44					
HODGKIN	Ναι	0	5	5	-		0	0	0
	Όχι	0	71	71					
	Σύνολο	0	76	76					
NEUROBLASTOMA	Ναι	8	9	17	5.51	(4.94-6.08)	47.06	13.89	3.39
	Όχι	15	93	108					
	Σύνολο	23	102	125					
NEPHROBLASTOMA	Ναι	12	5	17	63.2	(61.65-64.75)	70.59	3.66	19.29
	Όχι	3	79	82					
	Σύνολο	15	84	99					
OSTEOSARCOMATA	Ναι	6	5	11	7.2	(5.69-8.71)	54.55	14.29	3.82
	Όχι	5	30	35					

	Σύνολο	11	35	46					
EWING SARCOMAS	Ναι	3	3	6	8	(6.03-9.97)	50	11.11	4.5
	Όχι	3	24	27					
	Σύνολο	6	27	33					
RMS	Ναι	1	4	5	1.53	(-0.78-3.84)	20	14.04	1.24
	Όχι	8	49	57					
	Σύνολο	9	53	62					
NON RMS	Ναι	5	1	6	27	(24.65-29.35)	83.33	15.63	5.33
	Όχι	5	27	32					
	Σύνολο	10	28	38					
GONADAL TUMORS	Ναι	1	0	1	-		100	0	-
	Όχι	0	30	30					
	Σύνολο	1	30	31					
MALIGNANT EXTRACRANIA L EXTRAGONADA L GCT	Ναι	0	0	0	-		-	40	-
	Όχι	2	3	5					
	Σύνολο	2	3	5					
INTRACRANIAL INTRASPINAL GCT	Ναι	3	1	4	27	(23.94-30.06)	75	10	7.5
	Όχι	1	9	10					
	Σύνολο	4	10	14					
RARE TUMORS	Ναι	2	0	2	-		100	16.67	6
	Όχι	5	25	30					
	Σύνολο	7	25	32					

Από τον παραπάνω πίνακα συμπεραίνουμε ότι η σχετική πιθανότητα (odds) θανάτου στο τέλος της εξαετίας ενός παιδιού με AML και MDS με υποτροπή, είναι 14.16-

πλάσια από τη σχετική πιθανότητα (odds) θανάτου στο τέλος της εξαετίας ενός παιδιού χωρίς υποτροπή, με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (-11.07, 15.72). Η μεγαλύτερη διαφορά σχετικών πιθανοτήτων θανάτου παρατηρείται στο νεφροβλάστωμα, όπου η σχετική πιθανότητα θανάτου ενός παιδιού με υποτροπή είναι 63.2-πλάσια από τη σ.π.θ ενός παιδιού χωρίς υποτροπή. Ο υψηλότερος κίνδυνος θανάτου παιδιού με υποτροπή, με ποσοστό 100% παρατηρείται στα άλλα καθορισμένα ενδοκρανιακά, εντός σπονδυλικής στήλης νεοπλάσματα, στους γοναδιακούς και στους σπάνιους όγκους. Ενώ χωρίς υποτροπή κίνδυνος θανάτου είναι υψηλότερος στα παιδιά με κακοήγη εξωκρανιακά, εξωγοναδικά GCT, με ποσοστό 40%. Ο υψηλότερος σχετικός κίνδυνος βρίσκεται στο νεφροβλάστωμα, με όπου ο κίνδυνος θανάτου παιδιού με υποτροπή είναι 19.29-πλάσιος από τον κίνδυνο χωρίς υποτροπή. Ομοίως συμπεραίνουμε και για τις υπόλοιπες ασθένειες.

(H_0 : η πιθανότητα επιβίωσης στα παιδιά με υποτροπή = πιθανότητα επιβίωσης στα παιδιά χωρίς υποτροπή). Επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=5\%$. Βαθμός ελευθερίας = 1. Παρατηρούμε ότι το p-value σε όλες τις ασθένειες είναι μικρότερο από 0.05, συνεπώς απορρίπτουμε τη μηδενική υπόθεση. Από τις τιμές των μέτρων συνάφειας συμπεραίνουμε ότι υπάρχει μέτρια συσχέτιση μεταξύ επιβίωσης και υποτροπής, στις περισσότερες ασθένειες.

Επιβίωση-υποτροπή σε παιδιά ηλικίας <16, στην Ελλάδα τα έτη 2009-2014									
	Επιβίωση				X^2	p- value	Φ Pearson	C Pearson	V Cramer
Υποτροπή		Όχι	Ναι	Σύνολο					
AML AND MDS	Ναι	13	3	16	22.74		0.53	0.47	0.53
	Όχι	15	49	64		0.0001			
	Σύνολο	28	52	80					
ALL	Ναι	13	18	31	39.98		0.28	0.27	0.28
	Όχι	34	425	459		0.0001			
	Σύνολο	47	443	490					
ASTROCYTTOMAS	Ναι	2	1	3	11.58		0.38	0.35	0.38
	Όχι	6	73	79		0.0007			
	Σύνολο	8	74	82					
INTACRANIAL AND INTRASPINAL EMBRYONAL TUMORS	Ναι	7	5	12	6.83		0.27	0.26	0.27
	Όχι	20	61	81		0.009			
	Σύνολο	27	66	93					
OTHER SPECIFIED INTRACRANIAL INTRASPINAL NEOPLASMS	Ναι	1	0	1	9.5		0.32	0.304	0.32
	Όχι	1	17	18		0.0021			
	Σύνολο	2	17	19					

NHL	Ναι	2	3	5	9.8		0.47	0.43	0.47
	Όχι	1	38	39		0.0017			
	Σύνολο	3	41	44					
NEUROBLASTOMA	Ναι	8	9	17	10.8		0.29	0.28	0.29
	Όχι	15	93	108		0.001			
	Σύνολο	23	102	125					
NEPHROBLASTOMA	Ναι	12	5	17	49.05		0.703	0.331	0.703
	Όχι	3	79	82		0.0001			
	Σύνολο	15	84	99					
OSTEOSARCOMATA	Ναι	6	5	11	7.44		0.39	0.36	0.39
	Όχι	5	30	35		0.0064			
	Σύνολο	11	35	46					

**Αριθμός ασθενών, θανάτου, ρυθμός θνησιμότητας, OS, στην Ελλάδα, παιδιών
ηλικίας (0-16) για τα έτη 2009-2014**

Νόσος	Αριθμός ασθενών	Θάνατος	Θάνατος %	Σύνολο Επιβιώσαντων (OS)	Σύνολο Επιβιώσαντων (OS)%	Ρυθμός θνησιμότητας ανά 100.000 (age-specific mortality)
AML and MDS	80	28	35	52	66	1.55
ALL	490	47	9.6	443	90.4	2.61
Σύνολο λευχαιμία	570	75	13.1	495	86.8	4.16
Astrocytomas	82	8	9.8	74	90.2	0.44
Ependymomas and choroid plexus tumors	34	3	8.8	31	91.2	0.16
Intracranial and intraspinal embryonal tumors	93	27	29	66	71	1.5
Gliomas	49	16	32.7	33	67.3	0.88
Other specified intracranial intraspinal neoplasms	19	2	10.5	17	89.5	0.11
Unspecified intracranial intraspinal neoplasms	8	1	12.5	7	87.5	0.05
Σύνολο ΚΝΣ διάφορα ενδοκρανιακά, ενδομυελικά νεοπλάσματα	285	57	20	228	80	3.16
Burkitt lymphomas	54	3	5.5	51	94.5	0.16
NHL	44	3	6.8	41	93.1	0.16
Hodgkin	76	0	0	76	100	0
Σύνολο λέμφωμα	174	6	3.4	168	96.6	0.33

Νευροβλάστωμα	125	23	18.4	102	81.6	1.27
Νεφροβλάστωμα	99	15	15.2	84	84.8	0.83
Osteosarcomata	46	11	23.9	35	76.1	0.61
<i>Ewing Sarcomas</i>	33	6	18.2	27	81.8	0.33
Σύνολο όγκοι οστών	79	17	21.5	62	78.5	0.94
RMS	62	9	14.5	53	85.5	0.5
Non RMS	38	10	26.3	28	73.7	0.55
Σύνολο σαρκώματα μαλακών μορίων	100	19	19	81	81	1.05
Gonadal tumors	31	1	3.2	30	96.8	0.05
Malignant Extracranial Extragonadal GCT	5	2	40	3	60	0.11
Intracranial Intraspinal GCT	14	4	28.6	10	71.4	0.22
Σύνολο GCT	50	7	14	43	86	0.38
Σπάνιοι όγκοι	32	7	21.9	25	78.1	0.38
Σύνολο	1514	211	14.58	1288	83.7	11.72

Ο ρυθμός θνησιμότητας, ο ποσοστιαίος αριθμός θανάτων και το σύνολο επιβιώσαντων (και ποσοστιαία), υπολογίστηκαν κατά προσέγγιση, με βάση το συνολικό αριθμό παιδιών ηλικίας <16 (απογραφή 2010 ΕΛΣΤΑΤ), τον αριθμό ασθενών και θανάτων (ΕΜΠΙΝΑ).

**Αριθμός ασθενών, θανάτου, ρυθμός θνησιμότητας, OS, στις Η.Π.Α, παιδιών
ηλικίας (0-14)**

Νόσος	Αριθμός ασθενών	Θάνατος	Θάνατος %	Ρυθμός θνησιμότητας ανά 100.000 (age-specific mortality)	Σύνολο Επιβιώσαντων(OS) % (2008-2014)
Λευχαιμία	13000	1756	13.5	2.58	86.5
ΚΝΣ και διάφορα ενδοκρανιακά και ενδομυελικά νεοπλάσματα	7985	2164	27.1	3.18	72.9
Μη Hodgkin λέμφωμα	418	41	9.8	0.06	90.2
Καρκινώματα και άλλα κακοήγη επιθηλιακά νεοπλάσματα	9493	693	7.3	1.01	92.7
Σαρκώματα μαλακών μορίων	1764	441	25	0.64	75.0
Κακοήθεις όγκοι των οστών	1236	324	26.2	0.47	73.8
Νεφρικά νεοπλάσματα	888	72	8.1	0.1	91.9
Ηπατικοί όγκοι	392	77	19.6	0.11	80.4
Hodgkin Λέμφωμα			2.2		97.8
Βλαστικά γεννητικά, τροφοβλαστικά και άλλα γοναδικά νεοπλάσματα			8.4		91.6
Συμπαγείς όγκοι του συμπαθητικού νευρικού			19.8		80.2

συστήματος					
Ρετινοβλάστωμα			4.8		95.2
Σύνολο			14.32		85.68

Ο αριθμός ασθενών και ο ρυθμός θνησιμότητας υπολογίστηκαν κατά προσέγγιση, με βάση την απογραφή πληθυσμού στις Η.Π.Α.(United States census 2010), το ποσοστιαίο σύνολο επιβιώσαντων και τους θανάτους (Seer, NCI).

Νόσος	Πληθυσμός στην Ελλάδα ηλικίας (0-16)	Θάνατοι Η.Π.Α (0-16)	Ειδική κατά ηλικία θνησιμότητα ανά νόσημα στον πληθυσμό των Η.Π.Α ανά 100.000 (πρότυπος πληθυσμός)	Αναμενόμενος αριθμός θανάτων Ελλάδα	Πραγματικός αριθμός θανάτων Ελλάδα	Τυποποιημένοι Δείκτες Θνησιμότητας (SMR)
Λευχαιμία	1.800.000	2051	3.32	60	75	120
ΚΝΣ και διάφορα ενδοκρανιακά και ενδομυελικά νεοπλάσματα	1.800.000	2393	3.88	70	57	81
Μη Hodgkin λέμφωμα	1.800.000	93	0.15	3	3	100
Σαρκώματα μαλακών μορίων	1.800.000	545	0.88	16	19	119
Κακοήθεις όγκοι των οστών	1.800.000	509	0.82	15	17	113

Παρατηρούμε ότι ο SMR του πληθυσμού μελέτης, για τη λευχαιμία, είναι 120, αυτό σημαίνει ότι το ποσοστό θνησιμότητας στην Ελλάδα είναι 20% υψηλότερο από αυτό του πληθυσμού των Η.Π.Α. Ομοίως για τα σαρκώματα μαλακών μορίων και τους κακοήθεις όγκους των οστών, τα ποσοστά θνησιμότητας είναι υψηλότερα στην Ελλάδα κατά 19% και 13% αντίστοιχα. Το ΚΝΣ και τα διάφορα ενδοκρανιακά και ενδομυελικά νεοπλάσματα το ποσοστό είναι 19% χαμηλότερο στην Ελλάδα, ενώ για το μη Hodgkin λέμφωμα το ποσοστό είναι ίδιο.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

A

Aggleton, P. *Health*, (1990). London, Routledge.

Ahmed Alhumidi, Safa Al Shaikh, Abdullah Alhammadi “*Yolk sac tumor of vagina: a case report*” *Int J Clin Exp Pathol*. **2015**; 8(2): 2183–2185. Published online **2015**.

Akhavan A, Richards M, Shnorhavorian M, et al.: “*Renal cell carcinoma in children, adolescents and young adults: a National Cancer Database study*”. *J. Urol* 193 (4): 1336-41, **2015**.

Albers AC, Gutmann D.H.: “*Gliomas in patients with neurofibromatosis type 1*”. *Expert Rev Neurother* 9 (4): 535-9, **2009**

Aldridge, A. and Levine, K. *Surveying the Social World: Principles and Practice in Survey Research*, Buckingham, (2001) Open University Press.

Alessandri A.J., Goddard K.J, Blair G.K., Fryer C.J., Schultz K.R.. “*Age is the major determinant of recurrence in pediatric differentiated thyroid carcinoma*”. *Med Pediatr Oncol* 35:41–46, **2000**.

Allan B.J, Wang B, Davis J.S., et al.: “*A review of 218 pediatric cases of hepatocellular carcinoma*”. *J Pediatr Surg* 49 (1): 166-71; discussion 171, **2014**.

Allen C.E., Kamdar K.Y., Bollard C.M., Gross T.G. “*Malignant non-Hodgkin lymphomas in children*”. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 7th ed. Philadelphia Pa: Lippincott Williams & Wilkins: 587–603, **2016**.

American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2018*. Atlanta, Ga: American Cancer Society; **2018**.

Amirian E.S., Armstrong T.S., Aldape K.D., et al.: “*Predictors of survival among pediatric and adult ependymoma cases: a study using Surveillance, Epidemiology, and End Results data from 1973 to 2007*”. *Neuroepidemiology* 39 (2): 116-24, **2012**. PUBMED.

Armstrong, D. *An Outline of Sociology as Applied to Medicine*, (1983) Bristol, John Wright.

Austin M.T., Xing Y, Hayes-Jordan AA, et al. “*Melanoma incidence rises for children and adolescents: an epidemiologic review of pediatric melanoma in the United States*”. J Pediatr Surg **2013**; 48:2207.

Avcu S, Akdeniz H, Bora A, Arslan H, Unal O. “*Primary extraskeletal ewing sarcoma originating from chest wall in a child*”. Eur J Gen Med. **2010**; 7:101–3.

Averbook BJ, Lee SJ, Delman KA, et al. “*Pediatric melanoma: analysis of an international registry*”. Cancer **2013**; 119:4012.

Ayerza M.A., Farfalli G.L., Aponte-Tinao L., Muscolo D.L. “*Does increased rate of limb-sparing surgery affect survival in osteosarcoma?*” Clin Orthop Relat Res. **2010**; 468(11):2854–2859.

B

Bailey, L., Vardulaki, K., Langhan, J. and Chandramoha, D. *Introduction to Epidemiology*, (2005), Maidenhead, Open University Press

Bal C.S., Padhy A.K., Kumar A. “*Clinical features of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents from a sub-Himalayan iodine-deficient endemic zone*”. Nucl Med Commun **2001**, 22:881–887.

Bandyopadhyay D, Panda S. “*Basal cell carcinoma occurring in a lesion of lichen planus: coincidence or causation?*” Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology. **2008**; 74(6):662–664.

Bartlett NL, Foyil KV. Chapter 105: “*Hodgkin lymphoma*”. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Dorshow JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 5th ed. Philadelphia, Pa. Elsevier: **2014**.

Belson M, Kingsley B, Holmes A. “*Risk factors for acute leukemia in children: a review*”. Environ Health Perspect. **2007**;115(1):138–145. doi: 10.1289/ehp.9023.

Bernstein L, Linet M, Smith M.A., et al.: Renal tumors. In: Ries LA, Smith M.A., Gurney JG, et al., eds.: “*Cancer incidence and survival among children and adolescents*”: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, Md: National Cancer Institute, SEER Program, **1999**. NIH Pub.No. 99-4649, pp 79-90.

Bhopal, R. *Concepts of Epidemiology: An Integrated Introduction to the Ideas, Theories, Principles and Methods of Epidemiology*, (2002), Oxford, Oxford University Press

Biegel J.A., Zhou J.Y., Rorke L.B., et al.: “*Germ-line and acquired mutations of INI1 in atypical teratoid and rhabdoid tumors*”. *Cancer Res* 59 (1): 74-9, **1999**.

Biegel J.A.: “*Molecular genetics of atypical teratoid/rhabdoid tumor*”. *Neurosurg Focus* 20 (1): E11, **2006**.

Bielack S., Jürgens H., Jundt G. “*Osteosarcoma: the COSS experience*”. *Cancer Treat Res*. **2009**; 152:289–308.

Billmire D.F. “*Malignant germ cell tumors in childhood*”. *Semin Pediatr Surg*. **2006**; 15:30–6.

Borson-Chazot F, Causeret S, Lifante J.C., Augros M, Berger N, Peix J.L.. “*Predictive factors for recurrence from a series of 74 children and adolescents with differentiated thyroid cancer*”. *World J Surg*, **2004**, 28:1088–1092.

Breslow N, Olshan A, Beckwith J.B., et al.: “*Epidemiology of Wilms tumor*”. *Med Pediatr Oncol* 21 (3): 172-81, **1993**.

Brignardello E, Corrias A, Isolato G, Palestini N, Cordero di Montezemolo L, Fagioli F, Boccuzzi G. “*Ultrasound screening for thyroid carcinoma in childhood cancer survivors: a case series*”. *J Clin Endocrinol Metab* **2008**, 93:4840–4843.

Brodeur G.M. “*Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma*”. *Nat Rev Cancer*. **2003**; 3:203–216.

Broniscer A, Laningham F.H., Sanders RP, et al.: “*Young age may predict a better outcome for children with diffuse pontine glioma*”. *Cancer* 113 (3): 566-72, **2008**.

Bulterys M, Goodman MT, Smith M.A., et al.: “*Hepatic tumors*”. In: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al., eds.: “*Cancer incidence and survival among children and adolescents*”. United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, Md: National Cancer Institute, SEER Program, **1999**. NIH Pub.No. 99-4649, pp 91-98.

C

Cairo S, Armengol C, De Reynies A, Wei Y, Thomas E, Renard C.A., et al. “*Hepatic stem-like phenotype and interplay of Wnt/beta-catenin and Myc signaling in aggressive childhood liver cancer*”. *Cancer Cell* (2008) 14(6):471–84.10.1016/j.ccr.2008.11.002.

Carola A.S. Arndt, Peter S. Rose, Andrew L. Folpe, and Nadia N. Laack “*Common Musculoskeletal Tumors of Childhood and Adolescence*” doi: 10.1016/j.mayocp., **2012**; 01.015 PMCID: PMC3538469 Mayo Clin Proc. 2012 May; 87(5): 475–487.

Chamdine O, Broniscer A, Wu S, et al.: “*Metastatic Low-Grade Gliomas in Children: 20 Years' Experience at St. Jude Children's Research Hospital*”. *Pediatr Blood Cancer* 63 (1): 62-70, **2016**

Charles N.C., Nelson L, Brookner A.R., Lieberman N, Breinin G.M.: “*Pilocytic astrocytoma of the optic nerve with hemorrhage and extreme cystic degeneration*”. *Am J Ophthalmol* **1981**, 92:691– 695.

Christensen S.R., Leffell D.J. “*Cancer of the skin*”. DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA. (2015). *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. (10th Edition). Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 92:1314-1336.

Chuba PJ, Zamarano L, Hamre M, Bhambhani K, Canady A, Guys M.B., et al. “*Permanent I-125 brain stem implants in children*”. *Childs Nerv Syst.* **1998**; 14:570–577.

Coggon, D., Rose, G. and Barker, D.J.P. *Epidemiology for the Uninitiated*, (2003), London, British Medical Journal Books.

Cohen K.J., Pollack I.F., Zhou T, et al.: “*Temozolomide in the treatment of high-grade gliomas in children: a report from the Children's Oncology Group*”. *Neuro Oncol* 13 (3): 317-23, **2011**.

Corrias A, Cassio A, Weber G, Mussa A, Wasniewska M, Rapa A, Gastaldi R, Einaudi S, Baronio F, Vigone MC, Messina MF, Bal M, Bona G, de Sanctis C. “*Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by autoimmune thyroiditis*”. *Arch Pediatr Adolesc* **2008**; Med 162:526–531.

Cowen E.W., Nguyen J.C., Miller D.D., et al. “*Chronic phototoxicity and aggressive squamous cell carcinoma of the skin in children and adults during treatment with voriconazole*”. *J Am Acad Dermatol*. **2010**; 62(1):31-37.

Crayford, T., Hooper, R. and Evans, S. ‘*Death rates of characters in soap operas on British television: is a government health warning required?*’, *British Medical Journal*, (1997) vol. 315, pp. 20–7.

D

de la Luz Orozco-Covarrubias M, Tamayo-Sanchez L, Duran-McKinster C, Ridaura C, Ruiz-Maldonado R. “*Malignant cutaneous tumors in children: twenty years of experience at a large pediatric hospital*”. *Journal of the American Academy of Dermatology*. **1994**;30(2):243–249.

DeLellis R.A., Lloyd R.V., Heitz P.U., Eng C. “*Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs World Health Organization Classification of Tumours*”, **2004**; Volume 8 IARC Press, Lyon, France.

Demidchik Y.E., Demidchik E.P., Reiners C, Biko J, Mine M, Saenko V.A., Yamashita S. “*Comprehensive clinical assessment of 740 cases of surgically treated thyroid cancer in children of Belarus*”. *Ann Surg* **2006**; 243:525–532.

Demidchik Y.E., Saenko V.A., Yamashita S. “*Childhood thyroid cancer in Belarus, Russia, and Ukraine after Chernobyl and at present*”. *Arq Bras Endocrinol Metabol* **2007**; 51:748–762.

Dénes F.T, Duarte R.J., Cristófani L.M., and Lopes R.I. “*Pediatric Genitourinary Oncology*”. *Front Pediatr*. **2013**; 1: 48. Published online 2013 Dec 16. Prepublished online 2013 Oct 28. doi: 10.3389/fped.2013.00048

Dhall G. “*Medulloblastoma*”. *J Child Neurol*. **2009**; Nov;24(11):1418-30. doi: 10.1177/0883073809341668.

Dmytro Starenki and Jong-In Park, “*Pediatric Medullary Thyroid Carcinoma*” *J Pediatr Oncol*. **2015**; 3(2): 29–37.doi: 10.14205/2309-3021.2015.03.02.1 PMID: 27014708.

Doll, R. and Hill, A.B. '*Smoking and carcinoma of the lung*', Preliminary Report, British Medical Journal, (1950), vol. 2, pp. 739–48.

Doll, R. and Peto, R. '*Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors*', British Medical Journal, (1976), vol. 2, pp. 1525–36.

Doll, R., Peto, R., Wheatley, K., Gray, R. and Sutherland, I. '*Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors*', British Medical Journal, (1994), vol. 309, pp. 901–11.

Dome J.S., Fernandez C.V., Mullen E.A.,. "*On behalf of the COG Renal Tumors Committee Children's Oncology Group's 2013 Blueprint for Research*". Renal Tumors Pediatr Blood Cancer. **2013** Jun;60(6):994–1000. [PubMed]

Duffner P.K., Horowitz M.E., Krischer J.P., et al.: "*Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors*". N Engl J Med 328 (24): 1725-31, **1993**.

E

Eaton K.W., Tooke L.S., Wainwright L.M., et al.: "*Spectrum of SMARCB1/INI1 mutations in familial and sporadic rhabdoid tumors*". Pediatr Blood Cancer 56 (1): 7-15, **2011**.

Einhorn L.H., Donahue J. "*Cis diaminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer*". Ann Int Med. **1977**; 87:293–298.

Elis B.D.: "*Optic pathway gliomas*" in Tasman W, Jaeger EA (eds): Duane's Ophthalmology. **2006**; Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

England R.J., Haider N, Vujanic G.M., et al.: "*Mesoblastic nephroma: a report of the United Kingdom Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG)*". Pediatr Blood Cancer **2011** May; 56 (5): 744-8. doi: 10.1002/pbc.22871. Epub 2011 Jan 16.

Erens, B., Primatesta, P. and Prior, G. (eds) *Health Survey for England 1999: The Health of Minority Ethnic Groups '99*, (2001), London, The Stationery Office.

Esiashvili N., Goodman M., Marcus R.B., Jr “*Changes in incidence and survival of Ewing sarcoma patients over the past 3 decades: Surveillance, Epidemiology, and End Results data*”. J Pediatr Hematol Oncol. **2008**;30(6):425–430.

Esiashvili N, Anderson C, Katzenstein HM. “*Neuroblastoma*”. Curr Probl Cancer. **2009**; 33:333–360.

F

Feinmesser R, Lubin E, Segal K, Noyek A. 1997. *Carcinoma of the thyroid in children—a review*. J Pediatr Endocrinol Metab 10:561–568

Fernandez-Pineda I. and Cabello-Laureano R. “*Differential diagnosis and management of liver tumors in infants*” World J Hepatol. **2014** Jul 27; 6(7): 486–495.

Ferrari A, “*Rare Tumors in Children and Adolescent*”. Germany: Springer Berlin Heidelberg; **2012**. Chap 39. pp. 327–402.

Folpe A.L., Inwards C.Y. “*Bone and Soft Tissue Pathology*”. Saunders / Elsevier; Philadelphia, PA: **2010**.

Francis G.L., Steven G. Waguespack, Andrew J. Bauer, Peter Angelos, Salvatore Benvenga, Janete M. Cerutti, Catherine A. Dinanuer, Jill Hamilton, Ian D. Hay, Markus Luster, Marguerite T. Parisi, Marianna Rachmiel, Geoffrey B. Thompson, and Shunichi Yamashita “*Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer*” The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Pediatric Thyroid CancerThyroid. **2015** Jul 1; 25(7): 716–759. doi:10.1089/thy.2014.0460 **PMC4854274**

Frankenthaler R.A, Sellin R.V., Cangir A, Goepfert H. “*Lymph node metastasis from papillary-follicular thyroid carcinoma in young patients*”. Am J Surg **1990**; 160:341–343.

Freeman C.R., Krischer J.P., Sanford R.A., Cohen M.E., Burger P.C., del Carpio R, et al. “*Final results of a study of escalating doses of hyperfractionated radiotherapy in brain-stem tumors in children: a Pediatric Oncology Group study*”. Int J Radiat Oncol Biol Phys. **1993**; 27:197–206.

Friedman D.L., Chen L, Wolden S, et al.: “*Dose-intensive response-based chemotherapy and radiation therapy for children and adolescents with newly diagnosed intermediate-risk hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group Study AHOD0031*”. J Clin Oncol 32 (32): 3651-8, **2014**.

G

Gadd S, Huff V, Walz A.L., et al.: “*A Children's Oncology Group and TARGET initiative exploring the genetic landscape of Wilms tumor*”. Nat Genet 49 (10): 1487-1494, **2017**.

Garnett M.R., Puget S, Grill J, et al.: “*Craniopharyngioma*”. Orphanet J Rare Dis 2: 18, **2007**.

Gaspari AA, Sauder DN. “*Immunotherapy of basal cell carcinoma: evolving approaches*”. Dermatologic Surgery. **2003**;29(10):1027–1034.

Geller J.I., Dome J.S. “*Local lymph node involvement does not predict poor outcome in pediatric renal cell carcinoma*”. Cancer. **2004** Oct 1; 101(7):1575-83.

Geller J.I., Roth J.J., Biegel J.A.: “*Biology and Treatment of Rhabdoid Tumor*”. Crit Rev Oncog 20 (3-4): 199-216, **2015**.

Gharib H, Papini E, Valcavi R, Baskin H.J., Crescenzi A, Dottorini M.E., Duick D.S., Guglielmi R, Hamilton CR, Jr, Zeiger MA, Zini M. “*American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules*”. Endocr Pract. **2006**.12:63–102.

Gimelli s., Beri S., Harry A Drabkin, Claudio Gambini, Andrea Gregorio, Patrizia Fiorio, Orsetta Zuffardi, Robert M Gemmill, Roberto Giorda, and Giorgio Gimelli. “*The tumor suppressor gene TRC8/RNF139 is disrupted by a constitutional balanced translocation t(8;22) (q24.13;q11.21) in a young girl with dysgerminoma*” Mol Cancer. 2009; 8: 52. Published online 2009 Jul 30. doi: 10.1186/1476-4598-8-52 PMCID: PMC2727492.

Gnekow A.K., Walker DA, Kandels D, et al.: *A European randomised controlled trial of the addition of etoposide to standard vincristine and carboplatin induction as part*

of an 18-month treatment programme for childhood (≤ 16 years) low grade glioma - A final report. Eur J Cancer 81: 206-225, 2017.

Gonzales Crussi F: “*Extragonadal teratomas*”. In Atlas of Tumor Pathology, 2nd series, Fascicle 18, Washington DC **1982**, Armed Forces Institute of Pathology.

Greaves MF. “*Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia*”. Leukemia **1988**; 2(2):120–125.

Greaves M. “*Molecular genetics, natural history and the demise of childhood leukaemia*”. Eur J Cancer. **1999**; 35(2):17385.

Greaves M. Cancer. “*The evolutionary legacy*”. Oxford: Oxford University Press; **2000**.

Greaves M. “*Childhood leukaemia*”. BMJ. **2002**; 324(7332):283–287. doi: 10.1136/bmj.324.7332.283.]

Giovanni Cecchetto “*Gonadal germ cell tumors in children and adolescents*” J Indian Assoc Pediatr Surg. **2014** Oct-Dec; 19(4): 189–194. doi: 10.4103/0971-9261.141995 PMCID: PMC4204242

Gorlick R. “*Current concepts on the molecular biology of osteosarcoma*”. Cancer Treat Res. **2009**;152: 467–478.

Griffin J.R., Cohen P.R., Tschen J.A., et al. “*Basal cell carcinoma in childhood: case report and literature review*”. Journal of the American Academy of Dermatology. **2007**;57(5): S97–S102.

Goto S, Umehara S, Gerbing R. B., et al. “*Histopathology (International Neuroblastoma Pathology Classification) and MYCN status in patients with peripheral neuroblastic tumors: a report from the Children's Cancer Group*”. Cancer. **2001**;92: 2699–2708.

Guillou L., Aurias A. “*Soft tissue sarcomas with complex genomic profiles*”. Virchows Arch. **2010**; 456(2):201–217.

Gupta A, Ly S, Castroneves LA, Frates M.C., Benson C.B., Feldman H.A., Wassner AJ, Smith JR, Marqusee E, Alexander E.K., Barletta J, Doubilet P.M., Peters H.E., Webb S, Modi B.P., Paltiel H.J., Kozakewich H, Cibas ES, Moore F.D., Jr, Shamberger R.C., Larsen P.R., Huang S.A. “*A standardized assessment of thyroid nodules in children confirms higher cancer prevalence than in adults*”. J Clin Endocrinol Metab **2013**. 98:3238–3245

Gupta A, Dwivedi T. “*A Simplified Overview of World Health Organization Classification Update of Central Nervous System Tumors*” **2016**. J Neurosci Rural Pract. 2017 Oct-Dec;8(4):629-641. doi: 10.4103/jnrp.jnrp_168_17.

Gurney J, Young JL, Jr, Roffers S.D., et al. “*Cancer incidence and survival among children and adolescents*”: United States SEER Program 1975–1995. Bethesda (MD): National Cancer Institute; SEER Program; **1999**. Vol NIH Pub 99-4649.

Gutiérrez M.I., Bhatia K, Barriga F, et al.: “*Molecular epidemiology of Burkitt's lymphoma from South America: differences in breakpoint location and Epstein-Barr virus association from tumors in other world regions*”. Blood 79 (12): 3261-6, **1992**.

H

Haeusler J., Ranft A., Boelling T. “*The value of local treatment in patients with primary, disseminated, multifocal Ewing sarcoma*” (PDMES) Cancer. **2010**; 116(2) : 443–450.

Handkiewicz-Junak D, Wloch J, Roskosz J, Krajewska J, Kropinska A, Pomorski L, Kukulska A, Prokurat A, Wygoda Z, Jarzab B. “*Total thyroidectomy and adjuvant radioiodine treatment independently decrease locoregional recurrence risk in childhood and adolescent differentiated thyroid cancer*”. J Nucl Med. **2007**; 48:879–888.

Hamilton A.M., Garner A, Tripathi RC, Sanders M.D.: “*Malignant optic nerve glioma. Report of a case with electron microscope study*”. Br J Ophthalmol. **1973**; 57:253–264,

Hamm H., Höger H.P., “*Skin Tumors in Childhood*” Dtsch Arztebl Int. **2011** May; 108(20): 347–353. Published online 2011 May 20. doi: 10.3238/arztebl.2011.0347
PMCID: **PMC3109276**

Hanahan D, Weinberg RA. «*The hallmarks of cancer*». Cell. **2000**; 100:57–70.

Hasselblatt M, Gesk S, Oyen F, et al.: “*Nonsense mutation and inactivation of SMARCA4 (BRG1) in an atypical teratoid/rhabdoid tumor showing retained SMARCB1 (INI1) expression*”. Am J Surg Pathol 35 (6): 933-5, **2011**

Hayashida N, Imaizumi M, Shimura H, Okubo N, Asari Y, Nigawara T, Midorikawa S, Kotani K, Nakaji S, Otsuru A, Akamizu T, Kitaoka M, Suzuki S, Taniguchi N, Yamashita S, Takamura N; “*Thyroid ultrasound findings in children from three Japanese prefectures: Aomori, Yamanashi and Nagasaki*”. Investigation Committee for the Proportion of Thyroid Ultrasound Findings. PLoS One **2013**; **8**: e83220.

Heck J.E., Lombardi CA, Cockburn M, Meyers T.J., Wilhelm M. and Ritz B. “*Epidemiology of Rhabdoid Tumors of Early Childhood*” Pediatr Blood Cancer. **2013**;60(1):77–81. doi: 10.1002/pbc.24141.

Herbst, A.L. and Scully, R.E. ‘*Adenocarcinoma of the vagina in adolescence: a report of seven cases including six clear-cell carcinomas (so-called mesonephromas)*’, Cancer, (1980), vol. 25, pp. 754–755

Herbst, A.L., Ulfelder, H. and Poskaner, D.C. ‘*Adenocarcinoma of the vagina associated with maternal stilboestrol therapy with tumor appearance in young women*’, New England Journal of Medicine, (1971) vol. 284, pp. 878–81.

Herzog C.E., Andrassy R.J. and Eftekhari F “*Childhood Cancers: Hepatoblastoma*” Oncologist. **2000**;5(6):445-53.

Hewitt M., Weiner L. Susan, and. Simone V. Joseph “*Childhood Cancer Survivorship: Improving Care and Quality of Life*”. The Epidemiology of Childhood Cancer (**2003**). Washington (DC): National Academies Press (US); **2003**.ISBN-10: 0-309-08898-4ISBN-10: 0-309-50581-X.

Hirayama, T., Waterhouse, J.H. and Fraumeni, J.F. *Cancer Risk by Site*, (1980), UICC Technical Report Series No. 41, Geneva, Union Internationale Contra Le Cancer.

Hogan A.R, Zhuge Y, Perez E.A., Koniaris L.G., Lew J.I., Sola J.E. “*Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients*”. J Surg Res **2009**;156:167–172.

Holman J.D., Dyer J.A. “*Genodermatoses with malignant potential*”. Curr Opin Pediatr. **2007**; 19:446–454.

Horner M.J., Ries L.A., Krapcho M, et al.: “*SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006*”. Bethesda, Md: National Cancer Institute, **2009**.

Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA, (eds) “*SEER Cancer Statistics Review*”, **1975–2010**. Available at http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/ (updated June 14, 2013; accessed November 18, **2013**)

Hwang E.H, Han S.J., Lee M.K. “*Clinical experience with conservative surgery for vaginal endodermal sinus tumor*”. J Pediatr Surg. **1996**; 31:219–222.

I

Imbalzano A.N., Jones S.N.: “*Snf5 tumor suppressor couples chromatin remodeling, checkpoint control, and chromosomal stability*”. Cancer Cell 7 (4): 294-5, **2005**

Isefuku S, Seki M, Tajino T, Hakozaki M, Asano S, Hojo H, et al. “*Ewing's sarcoma in the spinal nerve root: A case report and review of the literature*”. Tohoku J Exp Med. **2006**; 209:369–77.

Ito M, Yamashita S, Ashizawa K, Namba H, Hoshi M, Shibata Y, Sekine I, Nagataki S, Shigematsu I. “*Childhood thyroid diseases around Chernobyl evaluated by ultrasound examination and fine needle aspiration cytology*”. Thyroid **1995**. 5:365–368

J

Johnson D.L, McCabe M.A., Nicholson H.S., et al.: “*Quality of long-term survival in young children with medulloblastoma*”. J Neurosurg 80 (6): 1004-10, **1994**.

Johnson K.J., Williams K.S., Ross J.A., Krailo M.D., Tomlinson G.E., Malogolowkin M.H., et al. “*Parental tobacco and alcohol use and risk of hepatoblastoma in offspring: a report from the children’s oncology group*”. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (2013) 22(10):1837–43.10.1158/1055-9965.EPI-13-0432.

Jonhson J.K, Cullen J., Barnholtz-Sloan S.J., Ostrom T.Q., Langer E.C., Turner C.M., McKean-Cowdin R., Fisher L.J., Lupo J.P., Partap S., Schwartzbaum A.J., and Scheurer E.M. “*Childhood Brain Tumors: Accomplishments and Ongoing Challenges* *Cancer Epidemiol Biomarkers*” *Prev.* 2014 Dec; 23(12): 2716–2736. Published online 2014 Sep 5. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0207

Janoueix-Lerosey I, Schleiermacher G, Delattre O. “*Molecular pathogenesis of peripheral neuroblastic tumors*”. *Oncogene.* 2010; 29:1566–1579.

Jun Yun, Yang Li, Chang-Tai Xu, and Bo-Rong Pan “*Epidemiology and Rb1 gene of retinoblastoma*” *Int J Ophthalmol.* 2011; 4(1): 103–109. Published online 2011 Feb 18. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2011.01.24

K

Kalkan E, Waguespack SG. “*Endocrine tumors associated with neurofibromatosis type 1, Peutz-Jeghers syndrome and other familial neoplasia syndromes*”. *Front Horm Res* 2013. 41:166–181

Kalsoom S, Wasim M, Afzal S, Shahzad MS, Ramzan S, Awan AR, Anjum AA, Ramzan K. “*Alterations in the Rb1 gene in Pakistani patients with retinoblastoma using direct sequencing analysis*”. *Mol Vis.* 2015 Sep 17;21: 1085-92. eCollection 2015.

Kamdar K.Y., Sandlund J.T., Bollard C.M. “*Malignant lymphomas in childhood*”. In: Hoffman R, Benz E.J., Silberstein L.E., Heslop H.E., Weitz J.I., Anastasi J, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice.* 6th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2013 :1255–1266.

Kaplan A.M., Albright A.L., Zimmerman R.A., Rorke L.B., Li H, Boyett J.M., et al. “*Brainstem gliomas in children. A Children's Cancer Croup review of 119 cases*”. *Pediatr Neurosurg.* 1996; 24:185–192.

Karavitaki N, Wass JA: “*Craniopharyngiomas*”. *Endocrinol Metab Clin North Am* 37 (1): 173-93, ix-x, **2008**.

Karlsson J, Holmquist Mengelbier L, Ciornei C.D., Naranjo A, O'Sullivan M.J., Gisselsson D. “*Clear cell sarcoma of the kidney demonstrates an embryonic signature indicative of a primitive nephrogenic origin*”. *Genes Chromosomes & Cancer*. **2014** May;53(5):381-91. doi: 10.1002/gcc.22149. Epub 2014 Feb 1

Kersey J.H. “*Fifty years of studies of the biology and therapy of childhood leukemia*”. *Blood*. **1997**; 90:4243–4251.

Khaderi S, Guiteau J, Cotton R.T., O'Mahony C, Rana A, Goss J.A. “*Role of liver transplantation in the management of hepatoblastoma in the pediatric population*”. *World J Transplant* (**2014**) 4(4):294–8.10.5500/wjt.v4.i4.294

Khoury J.D. “*Ewing sarcoma family of tumors: a model for the new era of integrated laboratory diagnostics*” *Expert Rev Mol Diagn*. **2008** Jan;8(1):97-105. PMID:18088234 DOI:10.1586/14737159.8.1.97 [PubMed]

Kinlen L. “*Evidence for an infective cause of childhood leukaemia: comparison of a Scottish new town with nuclear reprocessing sites in Britain*”. *Lancet*. **1988**; 2(8624):1323–1327. doi: 10.1016/S0140-6736(88)90867-7.

Kinlen L, Balkwill A. “*Infective cause of childhood leukaemia and wartime population mixing in Orkney and Shetland, UK*”. *Lancet*. **2001**; 357(9259):858. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04208-2.

Klimo P Jr, Pai Panandiker AS, Thompson CJ, et al.: “*Management and outcome of focal low-grade brainstem tumors in pediatric patients: the St. Jude experience*”. *J Neurosurg Pediatr* 11 (3): 274-81, **2013**.

Knight PJ, Reiner CB. “*Superficial lumps in children: what, when, and why?*” *Pediatrics*. **1983**; 72:147–153.

Koo J.S., Hong S, Park C.S. “*Diffuse sclerosing variant is a major subtype of papillary thyroid carcinoma in the young*”. *Thyroid* **2009**.19:1225–1231

Korshunov A, Golanov A, Sycheva R, et al.: *“The histologic grade is a main prognostic factor for patients with intracranial ependymomas treated in the microneurosurgical era: an analysis of 258 patients”*. Cancer 100 (6): 1230-7, **2004**. PUBMED

Korshunov A, Ryzhova M, Hovestadt V, et al.: *“Integrated analysis of pediatric glioblastoma reveals a subset of biologically favorable tumors with associated molecular prognostic markers”*. Acta Neuropathol 129 (5): 669-78, **2015**.

Kotwal A., Watt D. *“Cutaneous squamous cell carcinoma in a child”*. J Plast Reconstr Aesthet Surg. **2009**; 62(7):e194-e195.

Kourti M., Hatzipantelis E., Zaramboukas T., Tragiannidis A., Petrakis G. and Athanassiadou-Piperopoulou F. *“Rare non-Wilms' tumors in children”* Rare Tumors. **2012** Jan 2; 4(1): e6. Published online 2012 Jan 31 doi: 10.4081/rt.2012.e6

Küppers R, Hansmann M.L. *“The Hodgkin and Reed/Sternberg cell”*. Int J Biochem Cell Biol. **2005** Mar;37(3):511-7.

L

Landmann E, Oschlies I, Zimmermann M, et al.: *“Secondary non-Hodgkin lymphoma (NHL) in children and adolescents after childhood cancer other than NHL”*. Br J Haematol 143 (3): 387-94, **2008**.

Landman-Parker J, Pacquement H, Leblanc T, et al.: *“Localized childhood Hodgkin's disease: response-adapted chemotherapy with etoposide, bleomycin, vinblastine, and prednisone before low-dose radiation therapy-results of the French Society of Pediatric Oncology Study MDH90”*. J Clin Oncol 18 (7): 1500-7, **2000**

Lee S.J., Sanchez R.T., and Wootton-Gorges S. *“Malignant renal tumors in children”* J Kidney Cancer VHL. **2015**; 2(3): 84–89. Published online 2015 May 10. doi: 10.15586/jkcvhl.2015.29

Lena G, Pech-Gourg G, Scavarda D, Klein O, Paz-Paredes A. *“Optic nerve glioma in children”*. Neurochirurgie. **2010** Apr-Jun;56(2-3):249-56. PUBMED

LeSueur BW, Silvis NG, Hansen RC. “*Basal cell carcinoma in children: report of 3 cases*”. *Archives of Dermatology*. **2000**;136(3):370–372.

Liu A.K., Stinauer M., Albano E., Greffe B., Tello T., Maloney K. “*Local control of metastatic sites with radiation therapy in metastatic Ewing sarcoma and rhabdomyosarcoma*”. *Pediatr Blood Cancer*. **2011**;57(1):169–171.

LiVolsi V.A., Abrosimov AA., Bogdanova T, Fadda G, Hunt JL, Ito M, Rosai J, Thomas G.A., Williams E.D. “*The Chernobyl thyroid cancer experience: pathology*”. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* **2011**; 23:261–267.

Lo C.Y, Lam KY, Wan K.Y. “*Insular thyroid carcinoma in adolescents*”. *Eur J Surg* **2000**.166:585–588.

Loeb DM, Thornton K. Shokek,O.: “*Pediatric Soft Tissue Sarcomas*” *Surg Clin North Am*. Author manuscript; available in PMC **2014** Dec 22. Published in final edited form as: *Surg Clin North Am*. 2008 Jun; 88(3): 615–vii. doi: 10.1016/j.suc.2008.03.008 PMCID: **PMC4273573** NIHMSID: NIHMS646294

Lohmann R.D. and Gallie L.B., “*Retinoblastoma*” Initial Posting: July 18, 2000; Editors In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Stephens K, Amemiya A, editors. SourceGeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018 Last Update: November 19, **2015**

Louis D.N, Perry A, Reifenberger G, et al.: “*The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary*”. *Acta Neuropathol* **2016**; 131 (6): 803-20,

M

Macfarlane G.J., Evstifeeva T, Boyle P, et al.: “*International patterns in the occurrence of Hodgkin's disease in children and young adult males*”. *Int J Cancer* **1995**; 61 (2): 165-9, [

Malkin D, Li FP, Strong LC, et al. “*Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms*”. *Science*. **1990**;250(4985):1233–8.

Mallipatna A, Marino M, Singh AD. “*Genetics of Retinoblastoma*”. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). **2016** Jul-Aug;5(4):260-4. doi: 10.1097/APO.0000000000000219.

Mandell LR, Kadota R, Freeman C, Douglass EC, Fontanesi J, Cohen ME, et al. “*There is no role for hyperfractionated radiotherapy in the management of children with newly diagnosed diffuse intrinsic brainstem tumors: results of a Pediatric Oncology Group phase III trial comparing conventional vs. hyperfractionated radiotherapy*”. Int J Radiat Oncol Biol Phys. **1999**; 43:959–964.

Marín-Hargreaves G., Azoulay D, Bismuth H. “*Hepatocellular carcinoma: surgical indications and results*”. Oncology Hematology 47 (**2003**) 13-27

Maris J.M. “*Recent advances in neuroblastoma*”. N Engl J Med. **2010**; 362:2202–2211.

Marmot, M.G., Syme, S.L., Kagen, A., Kato, H., Cohen, J.B. and Belsky, J. ‘*Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: prevalence of coronary and hypertensive heart disease and associated risk factors*’, American Journal of Epidemiology, (1975), vol. 102, pp. 514–25.

Massimino M, Miceli R, Giangaspero F, et al.: “*Final results of the second prospective AIEOP protocol for pediatric intracranial ependymoma*”. Neuro Oncol 18 (10): 1451-60, **2016**. PUBMED

Mathair G.H, Landing H.B, Wooley M.M.: “*Teratomas in Children: Clinicopathologic studies in 133 patients*”. Z Kinderchir **1978**; 23: 365,

May, T. *Social Research: Issues, Methods and Process*, (1997), Buckingham, Open University Press.

Mazzaferri E.L. “*Management of a solitary thyroid nodule*”. N Engl J Med. **1993**; 328:553–559

McAbee J.H., Modica J, Thompson C.J, et al.: “*Cervicomedullary tumors in children*”. J Neurosurg Pediatr 16 (4): 357-66, **2015**

- McArthur G.A, Demetri G.D, van Oosterom A, et al. “*Molecular and clinical analysis of locally advanced dermatofibrosarcoma protuberans treated with imatinib: Imatinib Target Exploration Consortium Study B2225*”. J Clin Oncol. **2005**;23(4):866–73.
- McDowell H.P. “*Update on childhood rhabdomyosarcoma*”. Arch Dis Child. **2003**;88(4):354–7.
- McHenry CR, Phitayakorn R. “*Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland*”. Oncologist **2011**; 16: 585–593
- McLeod D.S, Watters K.F, Carpenter A.D, Ladenson P.W, Cooper D.S, Ding E.L. “*Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis*”. J Clin Endocrinol Metab. **2012**; 97:2682–2692.
- Meadows A.T, Friedman .DL, Neglia J.P, Mertens A.C, Donaldson S.S, Stovall M, Hammond S, Yasui Y, Inskip P.D. “*Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort*”. J Clin Oncol **2009**; 27: 2356–2362
- Merchant T.E, Jenkins J.J, Burger P.C, et al.: “*Influence of tumor grade on time to progression after irradiation for localized ependymoma in children*”. Int J Radiat Oncol Biol Phys 53 (1): 52-7, **2002**. PUBMED
- Metzger M.L, Howard S.C, Hudson M.M, Gow K.W, Li C.S, Krasin M.J, Merchant T, Kun L, Shelso J, Pui C.H, Shochat SJ, McCarville M.B. “*Natural history of thyroid nodules in survivors of pediatric Hodgkin lymphoma*”. Pediatr Blood Cancer **2006**; 46:314–319.
- Meyers P.A., Schwartz C.L., Krailo M.D., “*Children's Oncology Group Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival—a report from the Children's Oncology Group*”. J Clin Oncol. **2008**;26(4):633–638.
- Millennium Cohort Study Millennium Cohort Study: First Survey, 2001–2003 (2006), (5th edn) [online], <http://nesstar.esds.ac.uk/> (Accessed 31 October 2006).

Miller, R.E. *Epidemiology for Health Promotion and Disease Prevention Professionals*, (2002), New York, The Haworth Press.

Miller P. Tamara “*All About Pediatric Gliomas*” The Children's Hospital of Philadelphia OncoLink **2016**, Last Modified: June 7, (Low and High Grade <https://www.oncolink.org/.../all-about-pediatric-gliomas>).

Miller P. Tamara “*All About Pediatric Ependymoma*” The Children's Hospital of Philadelphia, OncoLink **2017** Last Modified: March 31. <https://www.oncolink.org/.../all-about-pediatric-gliomas>.

Miller Huang and William A. Weiss “*Neuroblastoma and MYCN*” Cold Spring Harb Perspect Med. **2013** Oct; 3(10): a014415.

Mills O, Messina J.L. “*Pediatric melanoma: a review*”. Cancer Control. **2009**; 16:225–233.

Minute M, Cozzi G, Plotti C, Montanari G, Pecile P, Zanazzo G.A, Ventura A, Barbi E. “*Children with cancer: a survey on the experience of Italian primary care pediatricians*”. Ital J Pediatr. **2017**; May 25;43(1):48. doi: 10.1186/s13052-017-0365-9.

Mirabello L., Troisi R.J., Savage S.A. “*Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*”. Cancer. **2009**;115(7):1531–1543.

Mirow C, Pietsch T, Berkefeld S, et al.: “*Children <1 year show an inferior outcome when treated according to the traditional LGG treatment strategy: a report from the German multicenter trial HIT-LGG 1996 for children with low grade glioma (LGG)*”. Pediatr Blood Cancer 61 (3): 457-63, 2014.

Mohseny A.B., Szuhai K., Romeo S. “*Osteosarcoma originates from mesenchymal stem cells in consequence of aneuploidization and genomic loss of Cdkn2*”. J Pathol. **2009**;219(3):294–305.

Mori H, Colman S.M, Xiao Z, Ford A.M, Healy L.E, Donaldson C, et al. “*Chromosome translocations and covert leukemic clones are generated during*

normal fetal development". Proc Natl Acad Sci. **2002**;99(12):8242–8247. doi: 10.1073/pnas.112218799.

N

Nadja C. Colon, and Dai H. Chung, "*Neuroblastoma*" Adv Pediatr: Author manuscript; available in PMC **2013**; May 31.. Published in final edited form as Adv Pediatr. 2011; 58(1): 297– 311. doi: 10.1016/j.yapd.2011.03.011

Nachman J.B, Sposto R, Herzog P, et al.: "*Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy*". J Clin Oncol 20 (18): 3765-71, **2002**.

National Cancer Institute at the National Institutes of Health **2017**

Naing S, Collins BJ, Schneider AB. "*Clinical behavior of radiation-induced thyroid cancer: factors related to recurrence*". Thyroid **2009**. 19:479–485

Niedziela M, Korman E, Breborowicz D, Trejster E, Harasymczuk J, Warzywoda M, Rolski M, Breborowicz J. "*A prospective study of thyroid nodular disease in children and adolescents in western Poland from 1996 to 2000 and the incidence of thyroid carcinoma relative to iodine deficiency and the Chernobyl disaster*". Pediatr Blood Cancer **2004**; 42:84–92

Niedziela M. "*Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children*". Endocr Relat Cancer **2006**; 13:427–453

Nirupma Lal and Atin Singhai "*Clear cell sarcoma of kidney: A rare entity*" Indian J Med Paediatr Oncol. **2011** Jul-Sep; 32(3): 157–159.

Nuri Uslu, M.D., Ebru Karakaya, M.D., Aysen Dizman, M.D., Dincer Yegen, M.S., and Yildiz Guney, M.D., Ph.D. "*Optic nerve glioma treatment with fractionated stereotactic radiotherapy*" J. Neurosurg Pediatrics **2013**; 11:596–599, 2013 596 J Neurosurg: Pediatrics / Volume 11 / May

O

Oertel J.E, Klinck G.H. “*Structural changes in the thyroid glands of healthy young men*”. Med Ann Dist Columbia **1965**; 34:75–77

Ognjanovic S., Linabery A.M., Charbonneau B., Ross J.A. “*Trends in childhood rhabdomyosarcoma incidence and survival in the United States, 1975-2005*”. Cancer. **2009**;115(18):4218–4226.

O’Gorman C.S, Hamilton J, Rachmiel M, Gupta A, Ngan B.Y, Daneman D. “*Thyroid cancer in childhood: a retrospective review of childhood course*”. Thyroid **2010**; 20:375–380

Oh M.C, Sayegh E.T, Safaee M, et al.: “*Prognosis by tumor location for pediatric spinal cord ependymomas*”. J Neurosurg Pediatr 11 (3): 282-8, **2013**. [PUBMED Abstract]

Oosterhuis J.W, Looijenga L.H. “*Testicular germ-cell tumors in a broader perspective*”. Nat Rev Cancer. **2005**; 5:210–222. doi: 10.1038/nrc1568.

Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, et al.: “*CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010*”. Neuro Oncol **2013**; 15 (Suppl 2): ii1-56,

Ottaviani G., Jaffe N. “*The epidemiology of osteosarcoma*”. Cancer Treat Res. **2009**; 152:3-13. doi: 10.1007/978-1-4419-0284-9_1.

Otto K.J, Lam JS, MacMillan C, Freeman J.L. 2010. *Diminishing diagnosis of follicular thyroid carcinoma*. Head Neck 32:1629–1634

P

Packer R.J, Sutton L.N, Atkins T.E, et al.: “*A prospective study of cognitive function in children receiving whole-brain radiotherapy and chemotherapy: 2-year results*”. J Neurosurg 70 (5): 707-13, **1989**

Packer R.J, Sutton L.N, Goldwein JW, et al.: “*Improved survival with the use of adjuvant chemotherapy in the treatment of medulloblastoma*”. J Neurosurg 74 (3): 433-40, **1991**.

Pajtler K.W, Witt H, Sill M, et al.: “*Molecular Classification of Ependymal Tumors across All CNS Compartments, Histopathological Grades, and Age Groups*”. Cancer Cell 27 (5): 728-43, **2015**

Palmer R.D, Foster N A, Vowler S L, Roberts I, Thornton C M, Hale J P, Schneider D T, Nicholson J C, and Coleman N “*Malignant germ cell tumours of childhood: new associations of genomic imbalance*” Br J Cancer. **2007** Feb 26; 96(4): 667–676. Published online 2007 doi: 10.1038/sj.bjc.6603602

Papaioannou G. and McHugh K. “*Neuroblastoma in childhood: review and radiological findings*” Cancer Imaging. **2005**; 5(1): 116–127. Published online 2005 Sep 30. doi: 10.1102/1470-7330.2005.0104

Pappo S. Alberto,. Furman L. Wayne, . Schultz A. Kris, Ferrari Andrea, Helman Lee, and . KrailoRare D. Mark “*Tumors in Children: Progress Through Collaboration*” J Clin Oncol. **2015** Sep 20; 33(27): 3047–3054. Published online 2015 Aug 24. doi: 10.1200/JCO.2014.59.3632

Paradela S, Fonseca E, Pita-Fernández S, et al.: “*Prognostic factors for melanoma in children and adolescents: a clinicopathologic, single-center study of 137 Patients*”. Cancer 116 (18): 4334-44, **2010**

Parida L. “*Nonurological malignancies in children*”. J Indian Assoc Pediatr Surg. **2014**; 19:31–7.

Park J.R, Eggert A, Caron H. “*Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment*”. Hematol Oncol Clin North Am. **2010**; 24: 65–86.

Pateva .IB., Egler R.A. and Stearns D.S., “*Hepatoblastoma in an 11-year-old: Case report and a review of the literature. Epidemiology and genetics of childhood cancer*”. Medicine (Baltimore). **2017** Jan; 96(2): e5858. Published online 2017 Jan 13. doi: 10.1097/MD.0000000000005858

Percy C.L, Smith M.A, Linet M, et al.: “*Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms*”. In: Ries L.A, Smith M.A, Gurney J.G, et al., eds.: “*Cancer incidence and survival among children and adolescents*”: United States SEER Program 1975-

1995. Bethesda, Md: National Cancer Institute, SEER Program, **1999**. NIH Pub.No. 99-4649, pp 35-50. Also available online. Last accessed August 02, 2017.

Perilongo G, Malogolowkin M, Feusner J: “*Hepatoblastoma clinical research: lessons learned and future challenges*”. *Pediatr Blood Cancer* 59 (5): 818-21, **2012**.

Pizzo PA, Poplack DG. “*Principles and practice of pediatric oncology*”. 4. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; **2002**.

Porceddu S.V. “*Prognostic factors and the role of adjuvant radiation therapy in non-melanoma skin cancer of the head and neck*”. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. **2015**:e513-8. doi: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.e513.

R

Rabin K.R, Margolin J.F, Kamdar K.Y, Poplack D.G. “*Leukemias and lymphomas of childhood*”. In: DeVita V.T, Lawrence T.S, Rosenberg S.A, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg’s Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 10th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; **2015**:1500–1510.

Rakotonjanahary J, De Carli E, Delion M, et al.: “*Mortality in Children with Optic Pathway Glioma Treated with Up-Front BB-SFOP Chemotherapy*”. *PLoS One* 10 (6): e0127676, **2015**.

Raquel da Rocha Paiva Maia and Victor Wünsch, Filho “*Infection and childhood leukemia: review of evidence*” *Rev Saude Publica*. **2013** Dec; 47(6): 1172–1185. doi: 10.1590/S0034-8910.2013047004753

Raval M.V, Bentrem D.J, Stewart .AK, Ko C.Y, Reynolds M. “*Utilization of total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer in children*”. *Ann Surg Oncol* **2010**; 17:2545–2553.

Reigel DH, Scarff TB, Woodford JE. “*Biopsy of pediatric brainstem tumors*”. *Childs Brain*. **1979**; 5:329–340.

Rescorla F.J. Malignant germ cell tumors. In: Carachi R, Grosfeld JL, Azmy AF, editors. “*The Surgery of Childhood Tumors*”. 2nd ed. Heidelberg: Springer-Verlag; **2008**. pp. 261–73.

- Rescorla FJ. «*Pediatric germ cell tumors*». Semin Pediatr Surg. **2012**;21:51–60.
- Ribas A, Slingluff Cl Jr, Rosenberg S.A. “*Cutaneous melanoma*”. DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA. (2015). Cancer: Principles and Practice of Oncology. (10th Edition). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 94:1346-1394.
- Ries LAG, Eisner M.P, Kosary CL, Hankey B.F, Miller B.A, Clegg L, Edwards B.K, Editors. “*SEER Cancer Statistics Review 1973-1999*”. Bethesda, MD: National Cancer Institute. **2002**.
- Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, et al.: “*SEER Cancer Statistics Review, 1975-2003*”. Bethesda, Md: National Cancer Institute, **2006**. Also available online. Last accessed August 30, 2017.
- Rishi Raj Rikhi,* Kimberlee K. Spady, Ruth I. Hoffman, Michael S. Bateman, Max Bateman, and Lisa Easom Howard² “*Hepatoblastoma: A Need for Cell Lines and Tissue Banks to Develop Targeted Drug Therapies*” Front Pediatr. **2016**; 4: 22. Published online 2016 Mar 21. doi: 10.3389/fped.2016.00022
- Ron E, Lubin J.H, Shore R.E, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, Schneider AB, Tucker MA, Boice JD., “*Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies*”. Radiat Res **1995**; 141:259–277
- Ronckers C.M., Sigurdson A.J., Stovall M, Smith S.A, Mertens A.C, Liu Y, Hammond S, Land C.E, Neglia JP, Donaldson SS, Meadows AT, Sklar CA, Robison L.L, Inskip P.D. “*Thyroid cancer in childhood cancer survivors: a detailed evaluation of radiation dose response and its modifiers*”. Radiat Res **2006**; 166:618–628.
- Roy R, Kouniavsky G, Schneider E, Allendorf JD, Chabot JA, Logerfo P, Dackiw AP, Colombani P, Zeiger MA, Lee JA. “*Predictive factors of malignancy in pediatric thyroid nodules*”. Surgery **2011**; 150:1228–1233.
- Royer-Pokora B. “*Genetics of pediatric renal tumors*”. Pediatr Nephrol. **2013** Jan;28(1):13-23. doi: 10.1007/s00467-012-2146-4. Epub 2012 Mar 30.

Rühl U, Albrecht M, Dieckmann K, et al.: “*Response-adapted radiotherapy in the treatment of pediatric Hodgkin's disease: an interim report at 5 years of the German GPOH-HD 95 trial*”. Int J Radiat Oncol Biol Phys 51 (5): 1209-18, **2001**.

S

Saiyed F.K., Hamilton E.C, and Austin M.T., “*Pediatric melanoma: incidence, treatment, and prognosis*” Pediatric Health Med Ther. **2017** Apr 18;8:39-45. doi: 10.2147/PHMT.S115534 PUBMED.

Sandlund J.T., Downing J.R., Crist W.M: “*Non-Hodgkin's lymphoma in childhood*”. N Engl J Med **1996**; 334 (19): 1238-48,

Sandlund J.T, Onciu M. “*Childhood lymphoma*”. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. Abeloff's Clinical Oncology. 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; **2014**; 1873–1889.

Sapijaszko M, Zloty D, Bourcier M, Poulin Y, Janiszewski P, Ashkenas J. “*Non-melanoma skin cancer in Canada chapter 5: management of squamous cell carcinoma*”. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery. (**2015**). 19(3):249-259.

Schmid Irene and Dietrich von Schweinitz . “ *Pediatric hepatocellular carcinoma: challenges and solutions*”. J Hepatocell Carcinoma. **2017**; 4: 15–21..Published online 2017 Jan 16. doi: 10.2147/JHC.S94008

Schneider DT, Terenziani M, Cecchetto G, Olson TA. “*Gonadal and extragonadal germ cell tumors, sex cord stromal and rare gonadal tumors*”. In: Schneider DT, Brecht IB, Olson TA, Shin JH, Lee HK, Rhim SC, Cho KJ, Choi CG, Suh DC. “*Spinal epidural extraskelatal Ewing sarcoma: MR findings in two cases*”. AJNR Am J Neuroradiol. **2001**; 22:795–8.

Schneppenheim R, Frühwald MC, Gesk S, et al.: “*Germline nonsense mutation and somatic inactivation of SMARCA4/BRG1 in a family with rhabdoid tumor predisposition syndrome*”. Am J Hum Genet 86 (2): 279-84, **2010**.

Schüz J, Erdmann F. “*Environmental Exposure and Risk of Childhood Leukemia: An Overview*” , Arch Med Res. **2016** Nov;47(8):607-614. doi: 10.1016/j.arcmed. 2016. 11.017.

Scott R.H, Stiller C.A, Walker L, et al.: “*Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumour*”. J Med Genet 43 (9): 705-15, **2006**.

Semie Hong, M.D., II Han Kim, M.D., and Kyu Chang Wang, M.D. “*Outcome and Prognostic Factors of Childhood Diffuse Brainstem Glioma*” Cancer Res Treat. **2005** Apr; 37(2): 109–113. Published online 2005 Apr 30. doi: 10.4143/crt.2005.37.2.109

Sherief, MD, Usama R. Elsafy, MD, Elhamy R. Abdelkhalek, MD, Naglaa M. Kamal, MD, Rabab Elbehedy, MD, Tamer H. Hassan, MD, Hanan S. Sherbiny, MD, Mohamed R. Beshir, MD, and Safaa H. Saleh, MD “*Hodgkin Lymphoma in Childhood. Clinicopathological features and therap outcome at 2 Centers From a Developing Country*” Medicine (Baltimore). **2015** Apr; 94(15):e670. doi: 10.1097/MD.0000000000000670.PUBMED.

Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. “*A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals*”. J Acquir Immune Defic Syndr. **2009**; 52:611–622.

Shurtleff S.A, Buijs A, Behm F.G, Rubnitz J.E, Raimondi S.C, Hancock ML, et al. “*TEL/AML1 fusion resulting from a cryptic t(12;21) is the most common genetic lesion in pediatric ALL and defines a subgroup of patients with an excellent prognosis. Leukemia*”. **1995**;9(12):1985–1989.

Sklar C, Whitton J, Mertens A, Stovall M, Green D, Marina N, Greffe B, Wolden S, Robison L. “*Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study*”. J Clin Endocrinol Metab **2000**; 85:3227–3232

Smith M. “*Considerations on a possible viral etiology for B-precursor acute lymphoblastic leukemia of childhood*”. J Immunother. **1997**;20(2):89–100.

Smith MA, Altekruse SF, Adamson PC, et al.: “*Declining childhood and adolescent cancer mortality*”. Cancer 120 **2014**; (16): 2497-506

Smith RS, Chen Q, Hudson MM, et al.: “*Prognostic factors for children with Hodgkin's disease treated with combined-modality therapy*”. J Clin Oncol 21 (10): 2026-33, **2003**.

Son E.J, Nose V. “*Familial follicular cell-derived thyroid carcinoma*”. Front Endocrinol (Lausanne) **2012**; 3:61.

Spoudeas HA. “*Paediatric Endocrine Tumours: A Multi-Disciplinary Consensus Statement of Best Practice from a Working Group Convened Under the Auspices of the The British Society of Paediatric Endocrinology & Diabetes and the United Kingdom Children's Cancer Study Group*”. Novo Nordisk Ltd, **2005**. West Sussex, United Kingdom.

Stamatakis, E., Primatesta, P., Chinn, S., Rona, R. and Falaschetic, E. ‘*Overweight and obesity trends from 1974 to 2005 in English children: what is the role of socioeconomic factors?*’, Archive of Disease in Childhood, (2005), vol. 90, no. 10, pp. 999–1004. 270 Promoting public health: skills, perspectives and practice

Stewart, A. *Basic Statistics and Epidemiology: A Practical Guide*, (2002), Oxford, Radcliffe Medical Press.

Stokland T, Liu J.F, Ironside J.W, et al.: *A multivariate analysis of factors determining tumor progression in childhood low-grade glioma: a population-based cohort study* (CCLG CNS9702). Neuro Oncol 12 (12): 1257-68, **2010**

Strouse J.J, Fears T.R, Tucker M.A, Wayne A.S. “*Pediatric melanoma: risk factor and survival analysis of the surveillance, epidemiology and end results database*”. J Clin Oncol **2005**; 23:4735.

Swift C.C., Eklund M.J., Kraveka J.M., Alazraki A.L. “*Updates in Diagnosis, Management, and Treatment of Neuroblastoma*”. Radiographics **2018** Mar-Apr;38(2):566-580. doi: 10.1148/rg.2018170132

Szychot E., Apps J. and Pritchard-Jones K. “*Wilms' tumor: biology, diagnosis and treatment*”. Transl Pediatr. **2014** Jan; 3(1): 12–24

T

Tamburrini G, D'Ercole M, Pettorini BL, et al.: “*Survival following treatment for intracranial ependymoma: a review*”. Childs Nerv Syst 25 (10): 1303-12, **2009**. PUBMED

Tannahill, A. *Health Education and Health Promotion: From Priorities to Programmes*, (1994), World Health Organization Regional Office for Europe/Health Education Board for Scotland.

Teilum G. “*Endodermal sinus tumors of the ovary and testis*”. Cancer. **1959**; 12: 1092–1105.

Tihan T, Zhou T, Holmes E, et al.: “*The prognostic value of histological grading of posterior fossa ependymomas in children: a Children's Oncology Group study and a review of prognostic factors*”. Mod Pathol 21 (2): 165-77, **2008**.

Tones, K. and Tilford, S. *Health Education: Effectiveness, Efficiency and Equity*, (1994), London, Chapman and Hall.

Toro JR, Hamouda RS, Bale S. “*Basal cell carcinoma*”. In: Manfred S, editor. *Encyclopedia of SCancer*. Berlin, Germany: Springer; **2009**. pp. 297–299.

Trobaugh-Lotrario A.D, Katzenstein HM: “*Chemotherapeutic approaches for newly diagnosed hepatoblastoma: past, present, and future strategies*”. Pediatr Blood Cancer 59 (5): 809-12, **2012**.

Trobaugh-Lotrario A.D, Chaiyachati BH, Meyers R.L, et al.: “*Outcomes for patients with congenital hepatoblastoma*”. Pediatr Blood Cancer 60 (11): 1817-25, **2013**

U

United Nations *Health and Mortality: A Concise Report*, (1998) New York, United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division.

Ulbright T.M. “*Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues*”. Mod Pathol. **2005**; 18: S61–79. doi: 10.1038/modpathol.3800310.

V

van den Heuvel-Eibrink M.M, Grundy P, Graf N, et al.: “*Characteristics and survival of 750 children diagnosed with a renal tumor in the first seven months of life: A collaborative study by the SIOP/GPOH/SFOP, NWTSG, and UKCCSG Wilms tumor study groups*”. *Pediatr Blood Cancer* 50 (6): 1130-4, **2008**.

Varan A, Gököz A, Akyüz C, et al. “*Primary malignant skin tumors in children: etiology, treatment and prognosis*”. *Pediatrics International*. **2005**;47(6):653–657. [PubMed]

Vassilopoulou-Sellin R, Klein MJ, Smith TH, Samaan NA, Frankenthaler RA, Goepfert H, Cangir A, Haynie TP. “*Pulmonary metastases in children and young adults with differentiated thyroid cancer*”. *Cancer* **1993**; 71:1348–1352.

Vergamini L.B, Frazier A.L, Abrantes F.L, Ribeiro K.B, Rodriguez-Galindo C. “*Increase in the incidence of differentiated thyroid carcinoma in children, adolescents, and young adults: a population-based study*”. *J Pediatr* **2014**; 164:1481–1485.

Versteeg I, Sévenet N, Lange J, et al.: “*Truncating mutations of hSNF5/INI1 in aggressive paediatric cancer*”. *Nature* 394 (6689): 203-6, **1998**.

W

Wada N, Sugino K, Mimura T, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, Ohkuwa K, Nakayama H, Hirakawa S, Yukawa N, Rino Y, Masuda M, Ito K. “*Treatment strategy of papillary thyroid carcinoma in children and adolescents: clinical significance of the initial nodal manifestation*”. *Ann Surg Oncol* **2009**; 16: 3442–3449

Waguespack S, Wells S, Ross J, Bleyer A. “*Thyroid cancer*”. In: Bleyer A, editor; , O’Leary M, editor; , Barr R, editor; , Ries L, editor. (eds) “*Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival 1975–2000*”. **2006**; Vol NIH Pub. No. 06-5767. National Cancer Institute, Bethesda, MD, pp 143–154

Warren K.E: “*Diffuse intrinsic pontine glioma: poised for progress*”. *Front Oncol* 2: 205, **2012**

Welch Dinauer CA, Tuttle RM, Robie DK, McClellan DR, Svec RL, Adair C, Francis GL. “*Clinical features associated with metastasis and recurrence of differentiated thyroid cancer in children, adolescents and young adults*”. Clin Endocrinol **1998**; 49:619–628

World Medical Organisation ‘*Declaration of Helsinki*’, British Medical Journal, (1996), vol. 313, pp. 1448–9.

Wu XC, Chen VW, Steele B, Roffers S, Klotz JB, Correa CN, Carozza SE. “*Cancer incidence in adolescents and young adults in the United States, 1992–1997*”. J Adolesc Health **2003**; 32:405–415.

Y

Yang P, Grufferman S, Khoury M.J, et al. “*Association of childhood rhabdomyosarcoma with neurofibromatosis type I and birth defects*”. Genet Epidemiol. **1995**;12(5):467–74.

Younes A, Carbone A, Johnson P, Dabaja B, Ansell S, Kuruvilla J. Chapter 102: “*Hodgkin’s lymphoma*”. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg’s “*Cancer: Principles and Practice of Oncology*”. **2015**; 10th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins;

Yusuf K, Reyes-Mugica M, Carpenter TO. “*Insular carcinoma of the thyroid in an adolescent: a case report and review of the literature*”. Curr Opin Pediatr **2003**; 15:512–515

Z

Zimmerman R.A. «*Neuroimaging of pediatric brain stem diseases other than brain stem glioma*». Pediatr Neurosurg. **1996**; 25:83–92.

Zloty D, Guenther LC, Sapijaszko M et al. “*Non-melanoma skin cancer in Canada chapter 4: management of basal cell carcinoma*”. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery. (**2015**). 19(3):239-248.

Ελληνική

Μπάκα Μ., Παρουσίαση αρχείου ΕΜΠΝΑ

Σαχλάς Α. , Μπερσίμης Σ., Εφαρμοσμένη Στατιστική με Έμφαση στις Επιστήμες Υγείας, .

Τζωρτζάτου, Κοσμίδη, Μοσχόβη, Πολυχρονοπούλου, Κολιούσκας , Αθανασιάδου, Καλμαντή, Σακελλάρη, Γραφάκος. *Η συχνότητα και η αντιμετώπιση του παιδικού καρκίνου στην Ελλάδα Παιδιατρική* , **2007**; 70:464-466

Ιστοσελίδες

https://www.google.gr/search?q=cancer&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjOi7jl3orbAhXkF5oKHfsID08Q_AUICigB&biw=1280&bih=637#imgrc=_

<http://illuminati.wikia.com/wiki/Cancer>

<https://www.drugs.com/mcp/needle-biopsy>

https://www.researchgate.net/publication/264833234_Minimally_invasive_surgical_instruments_with_an_accessory_channel_capable_of_integrating_fibre-optic_cable_for_optical_biopsy_A_review_of_the_state_of_the_art/figures?lo=1&utm_source=google&utm_medium=organic

<https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/bone-marrow-biopsy/multimedia/bone-marrow-biopsy/img-20007021>

<https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/lumbar-puncture/about/pac-20394631>

<https://gr.pinterest.com/pin/862509766106007739/>

<https://gr.pinterest.com/pin/509540145320669406/>

<https://www.nbcnews.com/healthmain/9-million-smokers-should-get-yearly-lung-screening-task-force-6C10786786>

http://www.scienceindia.in/home/view_blog/33

<http://pubs.sciepub.com/jbet/1/3/3/index.html>

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444534859000118>

http://www.aboutcancer.com/pet_scan.htm

<https://www.health.harvard.edu/medical-tests-and-procedures/bone-scan>

https://en.wikipedia.org/wiki/TNM_staging_system

<https://www.slideshare.net/internalmed/gastric-cancer>

<https://www.pinterest.com/craftybopp/cancer-registry/>

<https://www.therapies.com/chemotherapy-dangers.html>

<http://rachelbouncingback.blogspot.gr/2012/10/the-hickman-line.html>
<http://www.cityofphysics.com/blog/2015/10/21/how-physics-is-helping-to-fight-cancer/>
<https://lungevity.org/for-patients-caregivers/lung-cancer-101/treatment-options/radiation-therapy>
<http://www.explorehealth.com.np/bonemarrow-research.php>
 Distribution of childhood cancers (age 0-19), by ICCC category, 1975-1995.
 SOURCES: ACS, 2000; Ries et al., 1999. Data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER), Division of Cancer Control and Population Sciences, National Cancer Institute.
 Major molecular subsets of acute lymphoblastic leukaemia in infants (<1 year old), children (2-10 years old), and adults
 Mel Greaves, professor of cell biology BMJ. 2002 Feb 2; 324(7332): 283–287.
<https://www.cancer.gov/types/brain/hp/adult-brain-treatment-pdq>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65781/>
<http://www.stanfordchildrens.org/en/topic/default?id=childhood-non-hodgkin-lymphoma-treatment-pdq-37-CDR0000258002>
<https://www.anatomynote.com/human-anatomy/endocrinology-human-anatomy/anatomy-of-the-thyroid-gland-and-parathyroid-glands-diagram/>
<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/clark-level-iv-skin-cancer>
<https://www.cancer.gov/types/extracranial-germ-cell/patient/germ-cell-treatment-pdq>
<https://lazoithelife.wordpress.com/2017/04/20/rhabdomyosarcoma-rms-information-on-symptoms-diagnosis-and-treatment/>
 ncidence is age-adjusted rate per million for patients less than 20 years old.
From Gurney J, Young JL Jr, Roffers SD, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995. Vol NIH Pub. 99-4649. Bethesda (MD): National Cancer Institute, SEER Program; 1999.
<https://clinicalgate.com/pediatric-bone-and-soft-tissue-tumors/>
<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/osteosarcoma/symptoms-causes/syc-20351052>
<https://en.wikipedia.org/wiki/Osteosarcoma>
www.onclive.com/web-exclusives/expert-discusses-factors-associated-with-local-control-in-ewing-sarcoma
<http://www.cancerindex.org/ccw/faq/ewings.htm>
<http://inrgdb.org/neuroblastoma-information/>
emediprolhpsygeias.blogspot.com/2013/07/wilms.html
<https://www.cancer.gov/types/kidney/patient/wilms-treatment-pdq>

<http://slideplayer.com/slide/6174265/>
<https://www.news-medical.net/health/Retinoblastoma-Malignant-Tumor-of-the-Retina.aspx>
<https://www.cancer.org/cancer/eye-cancer/about/what-is-eye-cancer.html>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMHT0018957/>
<https://www.dreamstime.com/stock-illustration-cartoon-internal-human-organ-disease-concept-four-stages-liver-cancer-vector-illustration-image90902272>
<http://telemedicina.med.muni.cz/pediatric-oncology/res/photogallery/1-pediatric-cancer-03.jpg>
https://en.wikipedia.org/wiki/Human_Development
http://canceratlas.cancer.org/assets/uploads/2014/10/13_CancerInChildren_rev_2.pdf
<https://discardstudies.com/2016/12/05/more-boys-are-diagnosed-with-cancer-than-girls-worldwide-why/>

Παράρτημα: Ερωτηματολόγιο καταγραφής ασθενούς (ΕΜΠΝΑ)

Ελληνικό Μητρώο Παιδιών με Νεοπλασματική Ασθένεια	
Στοιχεία Ασθενούς	
Ταυτότητα Ασθενούς	
* Επίθετο	3 πρώτα γράμματα
* Όνομα	2 πρώτα γράμματα
* Όνομα Πατέρα	1 πρώτο γράμμα
* Όνομα Μητέρας	1 πρώτο γράμμα
Αριθμός αρχείου Νοσοκομείου	
Τόπος Μόνιμης Κατοικίας κατά την διάγνωση	
* Νομός	52 νομοί
Ταχ. Κώδικας	
Δημογραφικά Στοιχεία	
* Φύλο	
* Φυλή	Λευκός / έγχρωμος / αθίγγανος / άλλος
* Ημερομηνία Γέννησης	ηη/μμ/εεεε
* Τόπος Γέννησης	Ελλάδα / νομός
Χώρα (default Ελλάδα)	
Νομός (μόνο για την Ελλάδα)	
Καταγωγή	
προσδιορισμός (σε περίπτωση "άλλη")	
Τρόπος σύλληψης	
εξωσωματική (επί υποβοηθούμενου)	
ναι / όχι	
Διάγνωση	
* Ημερομηνία Διάγνωσης	ηη/μμ/εεεε (ΠΡΩΤΗ διάγνωση (ιστολογία / ΜΟ / απεικόνιση κλπ))
Λεπτομέρειες Νόσου	
* ICC 03 Diagnostic Group	κατάλογος από ICC (πρώτη στήλη I-XII)
* ICC 03 Diagnostic Sub-Group	
* ICC 03 Diagnostic Extended Classification	
Histological Type ICCD 03	
Primary Site	
Κέντρο Πρώτης Εγγραφής	
Τμήμα (restricted by login)	
ημερομηνία εισαγωγής στο τμήμα	
ηη/μμ/εεεε	
Αγωγή πρώτης γραμμής	
ημερομηνία έναρξης θεραπείας	
είδος θεραπείας	
κατάσταση υγείας μετά τη θεραπεία πρώτης γραμμής	
πλήρης ύφεση / υπολειμματική μη ενεργός νόσος / ενεργός σταθερή	
Παρακολούθηση	
Συνεχιζόμενη θεραπεία	
ναι / όχι	
ημερομηνία τέλους κάθε θεραπείας	
ημερομηνία τελευταίας επαφής	
(αυτόματη υπενθύμιση ανα εξάμηνο)	
κατάσταση υγείας κατά την τελευταία επαφή	
πλήρης ύφεση / υπολειμματική μη ενεργός νόσος / ενεργός σταθερή	
δευτέρα κακοήθης νόσος	
ναι / όχι	
εν ζωή	
ναι / όχι (στο όχι: νόσος - τοξικότητα - άλλη αιτία)	
ΑΥΤΟΜΑΤΗ ΥΠΕΝΘΥΜΗΣΗ ΑΝΑ ΕΞΑΜΗΝΟ	

Ταυτότητα Ασθενούς	
*	Επίθετο
*	Όνομα
*	Όνομα Πατέρα
*	Όνομα Μητέρας
	Αριθμός αρχείου Νοσοκομείου
	Τόπος Μόνιμης Κατοικίας κατά την διάγνωση
*	Νομός
	Ταχ. Κώδικας

Δημογραφικά Στοιχεία	
*	Φύλο
*	Φυλή
*	Ημερομηνία Γέννησης
*	Τόπος Γέννησης
	χώρα (default Ελλάδα)
	νομός (μόνο για την Ελλάδα)
	καταγωγή
	προσδιορισμός (σε περίπτωση "άλλη")
	Τρόπος σύλληψης
	εξωσωματική (επί υποβοηθούμενου)

Διάγνωση	
*	Ημερομηνία Διάγνωσης
	Λεπτομέρειες Νόσου
*	ICCC 03 Diagnostic Group
*	ICCC 03 Diagnostic Sub-Group
*	ICCC 03 Diagnostic Extended Classification
	Histological Type ICCD 0 3
	Primary Site

Κέντρο Πρώτης Εγγραφής	
	Τμήμα (restricted by login)
	ΑΚ / ΤΑΟ / ΚΕΘ / Ιπποκρ / ΑΧΕΠΑ / ΠΕΠΑΓΝΗ / ΜΜΟ / άλλο
	ημερομηνία εισαγωγής στο τμήμα
	ηη/μμ/εεεε

Αγωγή πρώτης γραμμής	
	ημερομηνία έναρξης θεραπείας
	είδος θεραπείας
	ΧΘ/ΑΘ/Χ/ΜΜΟ/Ανσθ/άλλο (multiple selections)
	κατάσταση υγείας μετά τη θεραπεία πρώτης γραμμής
	πλήρης ύφεση / υπολειμματική μη ενεργός νόσος / ενεργός σταθερή

Παρακολούθηση	
	Συνεχιζόμενη θεραπεία
	ναι / όχι
	ημερομηνία τέλους κάθε θεραπείας
	ημερομηνία τελευταίας επαφής
	(αυτόματη υπενθύμιση ανα εξάμηνο)
	κατάσταση υγείας κατά την τελευταία επαφή
	πλήρης ύφεση / υπολειμματική μη ενεργός νόσος / ενεργός σταθερή
	δεύτερη κακοήγηση νόσος
	ναι / όχι
	εν ζωή
	ναι / όχι (στο όχι: νόσος - τοξικότητα - άλλη αιτία)