



ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Προηγμένη κλινική πρακτική στις επιστήμες υγείας»

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
**«Καθυστέρηση διάγνωσης νεοπλασιών σε παιδιά και εφήβους. Εμπειρία 5ετίας
στην κλινική Αιματολογίας-Ογκολογίας Παίδων ΠΑΓΝΗ»**

Μεταπτυχιακή φοιτήτρια:

Ταταράκη Αθηνά
Νοσηλεύτρια Τ.Ε.

Επιβλέπων καθηγητής:

Κωνσταντινίδης Θεοχάρης

Επίκουρος καθηγητής
Τμήμα Νοσηλευτικής
Ελληνικό Μεσογειακό Πανεπιστήμιο

ΗΡΑΚΛΕΙΟ, ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2020



ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«Προηγμένη κλινική πρακτική στις επιστήμες υγείας»

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Καθυστέρηση διάγνωσης νεοπλασιών σε παιδιά και εφήβους. Εμπειρία 5ετίας στην κλινική Αιματολογίας-Ογκολογίας Παιδων ΠΑΓΝΗ»

Μεταπτυχιακή φοιτήτρια:

Ταταράκη Αθηνά
Νοσηλεύτρια Τ.Ε.

Επιβλέπων καθηγητής:

Κωνσταντινίδης Θεοχάρης
Επίκουρος καθηγητής
Τμήμα Νοσηλευτικής
Ελληνικό Μεσογειακό Πανεπιστήμιο

Τριμελής επιτροπή:

Δρ Κωνσταντινίδης Θεοχάρης, Επίκουρος καθηγητής, Τμήμα Νοσηλευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Ελληνικό Μεσογειακό Πανεπιστήμιο, Ηράκλειο Κρήτης

Δρ Πατελάρου Αθηνά, Επίκουρη καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Ελληνικό Μεσογειακό Πανεπιστήμιο, Ηράκλειο Κρήτης

Δρ Ζωγραφάκης- Σφακιανάκης Μιχαήλ, Επίκουρος καθηγητής, Τμήμα Νοσηλευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, Ελληνικό Μεσογειακό Πανεπιστήμιο, Ηράκλειο Κρήτης

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Πρωτίστως θα ήθελα να ευχαριστήσω την καθηγήτρια Αιματολογίας-Ογκολογίας Παίδων της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης και διευθύντρια της κλινικής Αιματολογίας-Ογκολογίας Παίδων ΠΑΓΝΗ, Δρ. Στειακάκη Ευτυχία για την αμέριστη επιστημονική και ανθρώπινη βοήθεια στην πραγματοποίηση της έρευνάς μου και για την καίρια συμβολή της σε αυτή, όπως επίσης και για την άμεση ανταπόκριση και εξασφάλιση της άδειας για τη μελέτη των συγκεκριμένων ασθενών.

Αμέσως μετά τον Δρ. Πελαγιάδη Ιορδάνη, Επιμελητή Β της κλινικής Αιματολογίας-Ογκολογίας Παίδων ΠΑΓΝΗ, για τη συνεχή παρουσία του δίπλα μου, και την επιστημονική του βοήθεια καθ' όλη τη διάρκεια της έρευνάς μου.

Όλους τους συναδέλφους μου για την κατανόηση και την αρωγή τους κατά την περίοδο της εντατικής προσπάθειας μου. Χωρίς τη βοήθεια τους η πραγματοποίηση αυτής της μελέτης θα ήταν πολύ δυσκολότερη.

Ευχαριστώ τα μέλη της τριμελούς επιτροπής, τους καθηγητές του τμήματος Νοσηλευτικής κυρία Αθηνά Πατελάρου και κύριο Μιχαήλ Ζωγραφάκη-Σφακιανάκη για την πολύτιμη συμβολή τους.

Τέλος, ευχαριστώ θερμότατα τον υπεύθυνο καθηγητή μου, το μέντορά μου, συνεργάτη και συνοδοιπόρο σε όλη την πορεία της παρούσας έρευνας καθώς και κύριο εμπνευστή του θέματος αυτής, που πάντα είχε τη σωστή απάντηση σε κάθε επιστημονική μου απορία, κύριο Θεοχάρη Κωνσταντινίδη.

*Αφιερώνω την παρούσα εργασία σε κάθε
παιδί που γνώρισα στην κλινική αυτή,
για όσα μου δίδαξαν, όλα αυτά τα χρόνια
καθώς και στη Μάγια μου,
για τις ατέλειωτες ώρες συντροφιάς ενώ διάβαζα.....*

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	4
ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ	6
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ	7
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΧΗΜΑΤΩΝ.....	8
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	9
ABSTRACT	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ.....	13
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ, ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ.....	13
1.1 Επιδημιολογικά στοιχεία καρκίνου στα παιδιά.....	13
1.2 Διεθνής ταξινόμηση του καρκίνου της παιδικής ηλικίας	14
1.3 Αιτιολογία και παράγοντες κινδύνου του καρκίνου στα παιδιά	16
1.3.1 Δημογραφικοί παράγοντες κινδύνου	16
1.3.2 Περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου.....	17
1.3.3 Εγγενείς παράγοντες κινδύνου	18
1.3.4 Γενετικοί παράγοντες κινδύνου	19
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ.....	21
ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ.....	21
2.1 Αρχική αξιολόγηση συμπτωμάτων του καρκίνου στα παιδιά	21
2.2 Γενικά ή δομικά συμπτώματα.....	25
2.3 Λεμφαδενοπάθεια	25
2.4 Νευρολογικά συμπτώματα	26
2.5 Γαστρεντερικά συμπτώματα	27
2.6 Μυοσκελετικά συμπτώματα	27
2.7 Συμπτώματα του ουροποιογεννητικού συστήματος	28
2.8 Καρδιοαναπνευστικά συμπτώματα	28
2.9 Ωτορινολαρυγγολογικά συμπτώματα.....	29
2.10 Συμπτώματα από το δέρμα.....	29
2.11 Οφθαλμικά συμπτώματα	29
2.12 Ενδοκρινικά συμπτώματα	29
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ.....	30
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΤΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΙΩΝ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ	30
3.1 Η έννοια της «υπογραφής συμπτωμάτων» και της «διαγνωστικής δυσκολίας» στην οδό της διάγνωσης.....	30

3.2 Διαγνωστικές παράμετροι των νεοπλασιών στα παιδιά και η έννοια της «καθυστέρησης διάγνωσης»	31
3.3 Το διάστημα έως τη διάγνωση και οι παράγοντες που το επηρεάζουν.....	33
3.4 Τα διαγνωστικά λάθη στις νεοπλασίες στα παιδιά	36
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ.....	40
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	40
4.1 Σκοπός της παρούσας εργασίας και ερευνητικά ερωτήματα.....	40
4.2 Είδος της μελέτης	40
4.3 Δείγμα και δειγματοληψία	40
4.4 Συλλογή δεδομένων και ερευνητικό εργαλείο	41
4.5 Δεοντολογία της έρευνας.....	42
4.6 Στατιστική ανάλυση.....	43
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ.....	44
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	44
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ	64
ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	64
6.1 Συζήτηση.....	64
6.2 Συμπεράσματα	70
6.3 Προτάσεις για περαιτέρω έρευνα.....	71
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	72
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	78

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

ΑΕΙ	Ανώτατο Εκπαιδευτικό Ίδρυμα
ΑΚΘ	Ακτινοθεραπεία
ΗΠΑ	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
ΟΛΛ	Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία
ΟΜΛ	Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία
ΠΑΓΝΗ	Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
ΠΦΥ	Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας
ΤΕΙ	Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα
ΤΚΕ	Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών
ΧΜΘ	Χημειοθεραπεία
χλμ	χιλιόμετρα
ΩΡΛ	Ωτορινολαρυγγολόγος
CRP	C-reactive Protein C-αντιδρώσα Πρωτεΐνη
EUROCARE	European Cancer Registry- Ευρωπαϊκή Βάση Καταγραφής Επιβίωσης και Φροντίδας Ασθενών με Καρκίνο
GWAS	Genome Wide Association Studies- Μελέτες Συσχέτισης Γονιδιώματος
ICD	International Classification of Diseases- Διεθνής Ταξινόμηση των Ασθενειών
ICD-0-2	International Classification of Diseases (2nd edition)- Διεθνής Ταξινόμηση των Ασθενειών (δεύτερη έκδοση)
ICCC	International Classification of Childhood Cancer- Διεθνής Ταξινόμηση του Καρκίνου της Παιδικής ηλικίας
LCH	Langerhans Cell Histiocytosis- Ιστοκυττάρωση από Κύτταρα Langerhans
MIBG	Meta-IodoBenzylGuanidine (πρωτεΐνη προσλαμβανόμενη από συγκεκριμένους τύπους όγκων)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence- Αγγλικό Ινστιτούτο Υγείας και Θεραπευτικής
NPSA	National Patient Safety Agency- Αγγλικός Εθνικός Σύνδεσμος για την Ασφάλεια των Ασθενών
OMS	Orsoclonus Myoclonus Syndrome- Σύνδρομο Νυσταγμού-Μυόκλονου (ή σύνδρομο μυοκλονικής εγκεφαλοπάθειας)
PPV	Positive Predictive Value- Θετική Προγνωστική Αξία
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results Program - Πρόγραμμα Επιτήρησης, Επιδημιολογίας και Αποτελεσμάτων των Η.Π.Α, που σχετίζονται με την επίπτωση και επιβίωση του καρκίνου στις Η.Π.Α.
SNV	Single Nucleotide Variant- Μονή Νουκλεοτιδική Παραλλαγή
TTD	Time To Diagnosis- Το Διάστημα έως τη Διάγνωση
US	United States- Ηνωμένες Πολιτείες
WBC	White Blood Cell- Λευκό Αιμοσφαίριο

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 2.1	Οι συχνότερες μορφές καρκίνου της παιδικής ηλικίας και τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά τους	σ.22
Πίνακας 2.2	Κλινικά συμπτώματα συναγερμού (red flags) σχετιζόμενα με τις νεοπλασίες της παιδικής ηλικίας	σ.23
Πίνακας 3.1	Διάστημα έως τη διάγνωση για διάφορες νεοπλασίες	σ.34
Πίνακας 3.2	Συνήθεις λανθασμένες αρχικές διαγνώσεις	σ.37
Πίνακας 3.3	Συνήθεις τύποι αρχικής κλινικής εμφάνισης, συνήθεις λόγοι που οδηγούν σε διαγνωστικό λάθος και η συνήθης τελική διάγνωση	σ.38
Πίνακας 5.1	Περιγραφικά χαρακτηριστικά 71 παιδιών, εφήβων & νεαρών ενηλίκων που νοσηλεύτηκαν στην Κλινική Αιματολογίας - Ογκολογίας Παίδων του ΠΑΓΝΗ την χρονική περίοδο 2010-2014	σ.45
Πίνακας 5.2	Αρχικά συμπτώματα νόσου, συχνότητα εμφάνισης και διάρκειας σε ημέρες στα 71 παιδιά, εφήβους & νεαρούς ενήλικες που νοσηλεύτηκαν στην Κλινική Αιματολογίας - Ογκολογίας Παίδων	σ.46
Πίνακας 5.3	Χαρακτηριστικά Ιατρών επίσκεψης και εκτίμησης διάγνωσης στα 71 παιδιά, εφήβους & νεαρούς ενήλικες που νοσηλεύτηκαν στην Κλινική Αιματολογίας - Ογκολογίας Παίδων	σ.48
Πίνακας 5.4	Αριθμός ημερών εμφάνισης συμπτωμάτων, προσέλευσης σε ιατρούς & τελικής διάγνωσης στα 71 παιδιά, εφήβους & νεαρούς ενήλικες που νοσηλεύτηκαν στην Κλινική Αιματολογίας - Ογκολογίας Παίδων	σ.50
Πίνακας 5.5	Προγνωστικοί δείκτες για τις διαγνώσεις λευχαιμίας σε 24 παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες της μελέτης	σ.55
Πίνακας 5.6	Είδος και συχνότητα ακολουθούμενης θεραπευτικής αγωγής στα 71 παιδιά, εφήβους & νεαρούς ενήλικες που νοσηλεύτηκαν στην Κλινική Αιματολογίας - Ογκολογίας Παίδων	σ.57
Πίνακας 5.7	Συνδυασμοί ειδών ακολουθούμενης θεραπευτικής παρέμβασης στα 71 παιδιά, εφήβους & νεαρούς ενήλικες που νοσηλεύτηκαν στην Κλινική Αιματολογίας - Ογκολογίας Παίδων	σ.58
Πίνακας 5.8	Έκβαση νόσου στα 71 παιδιά, εφήβους & νεαρούς ενήλικες που νοσηλεύτηκαν στην Κλινική Αιματολογίας - Ογκολογίας Παίδων	σ.59
Πίνακας 5.9	Χαρακτηριστικά 12 παιδιών & εφήβων χωρίς ίαση που νοσηλεύτηκαν στην Κλινική Αιματολογίας - Ογκολογίας Παίδων	σ.59
Πίνακας 5.10	Χαρακτηριστικά 12 παιδιών & εφήβων χωρίς ίαση που νοσηλεύτηκαν στην Κλινική Αιματολογίας - Ογκολογίας Παίδων	σ.60
Πίνακας 5.11	Αριθμός ημερών καθυστέρησης σε σχέση με την ειδικότητα του ιατρού αρχικής κλινικής εκτίμησης στα 71 παιδιά, εφήβους & νεαρούς ενήλικες που νοσηλεύτηκαν στην Κλινική Αιματολογίας - Ογκολογίας Παίδων	σ.61
Πίνακας 5.12	Συσχέτιση ημερών καθυστέρησης ασθενούς (patient delay), προσέλευσης σε ιατρούς (physician delay) & τελικής διάγνωσης (Diagnostic delay) στα 71 παιδιά, εφήβους & νεαρούς ενήλικες που νοσηλεύτηκαν στην Κλινική Αιματολογίας - Ογκολογίας Παίδων με τα χαρακτηριστικά τους καθώς και εκείνων των γονιών τους	σ.62
Πίνακας 5.13	Συσχέτιση ημερών καθυστέρησης ασθενούς (patient delay), προσέλευσης σε ιατρούς (physician delay) & τελικής διάγνωσης (Diagnostic delay) στα 71 παιδιά, εφήβους & νεαρούς ενήλικες που νοσηλεύτηκαν στην Κλινική Αιματολογίας - Ογκολογίας Παίδων με τα είδη νεοπλασίας	σ.63

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1.1	Σχετικές συχνότητες εμφάνισης των κύριων ICCC-3 διαγνωστικών ομάδων ανά ηλικιακή ομάδα	σ.15
Σχήμα 3.1	Η καθυστέρηση διάγνωσης στη διαγνωστική οδό	σ.33
Σχήμα 5.1	Συχνότητα συγκεντρωτικών συμπτωμάτων στα 71 παιδιά, εφήβους & νεαρούς ενήλικες που νοσηλεύτηκαν στην Κλινική Αιματολογίας - Ογκολογίας Παιδών	σ.47
Σχήμα 5.2	Συχνότητα επείγουσας εισαγωγής στο τριτοβάθμιο ίδρυμα των 71 παιδιών, εφήβων & νεαρών ενηλίκων	σ.49
Σχήμα 5.3	Μέσος αριθμός ημερών εμφάνισης συμπτωμάτων, προσέλευσης σε ιατρούς & τελικής διάγνωσης των 71 παιδιών, εφήβων & νεαρών ενηλίκων, ως προς την επείγουσα εισαγωγή τους	σ.51
Σχήμα 5.4	Συχνότητα ειδών νεοπλασιών στα 71 παιδιά, εφήβους & νεαρούς ενήλικες της μελέτης	σ.52
Σχήμα 5.5	Συχνότητα νοσημάτων πιθανής διαφορετικής αρχικής διάγνωσης στα 71 παιδιά, εφήβους & νεαρούς ενήλικες της μελέτης	σ.53
Σχήμα 5.6	Συχνότητα σταδιοποίησης νεοπλασιών (βαθμός κακοήθειας) στα 46 παιδιά, εφήβους & νεαρούς ενήλικες της μελέτης	σ.54
Σχήμα 5.6.1	Συχνότητα κατάταξης κινδύνου σε 24 παιδιά, εφήβους & νεαρούς ενήλικες της μελέτης με λευχαιμία	σ.55
Σχήμα 5.7	Συχνότητα μεταστατικής νόσου στα 71 παιδιά, εφήβους & και νεαρούς ενήλικες της μελέτης	σ.56

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή. Ο καρκίνος της παιδικής ηλικίας παραμένει ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, εξαιτίας των μεγάλων σωματικών και ψυχολογικών επιπτώσεων που προκαλεί στα παιδιά και τις οικογένειές τους. Η έγκαιρη διάγνωση συχνά είναι δύσκολη, ειδικά στα αρχικά στάδια, γιατί η υποψία καρκίνου είναι χαμηλή λόγω της σχετικής σπανιότητάς του στην παιδική ηλικία και λόγω του ότι τα πρώιμα συμπτώματα των νεοπλασιών στα παιδιά μιμούνται τα συμπτώματα κοινών παιδιατρικών ασθενειών.

Σκοπός. Η διερεύνηση των καθυστερήσεων στη διάγνωση (οφειλόμενη στον ιατρό - Physician delay-Phy.d, οφειλόμενη στον ασθενή- Patient delay-Pat.d και καθυστέρηση διάγνωσης- Diagnostic delay-Dia.d) παιδιών, εφήβων και νεαρών ενηλίκων με νεοπλασίες.

Υλικό και μέθοδος. Πρόκειται για 5ετή αναδρομική μελέτη στο σύνολο των ασθενών ($n=71$) της κλινικής Αιματολογίας-Ογκολογίας Παιδών ΠΑΓΝΗ, που εισήχθησαν και διαγνώστηκαν με νεοπλασία από την 1/1/2010 μέχρι και την 31/12/2014 και πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής. Η συλλογή των δεδομένων έγινε με ανασκόπηση των ιατρικών φακέλων των ασθενών και καταγραφή των πληροφοριών σε ειδικά δομημένο έντυπο καταγραφής. Η ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη χρήση του προγράμματος IBM SPSS 25.0 και ως επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε το 0,05.

Αποτελέσματα. Το δείγμα της έρευνας ήταν κυρίως αγόρια (54,9%), μέσης ηλικίας τα $7,5 \pm 5,2$ έτη, που διαγνώστηκαν κυρίως με λευχαιμία (33,8%), λέμφωμα (16,9%) και με όγκο του ΚΝΣ (14,1%). Κύρια αρχικά συμπτώματα που διαπιστώθηκαν ήταν ο πυρετός και τα συμπτώματα λοίμωξης (38%) με μέσο αριθμό ημερών εμφάνισης τις 8,4 ημέρες και αναπτυσσόμενο μόρφωμα/όγκος/μάζα ή διογκωμένους λεμφαδένες (31%) με μέσο αριθμό ημερών εμφάνισης τις 17,7 ημέρες. Η αρχική κλινική εκτίμηση στην πλειοψηφία των ασθενών έγινε από Παιδίατρο (71,8%), 8,5% από Παθολόγο και 4,2% από Γενικό Ιατρό. Η Phy.d είχε μέση τιμή (μ.τ.) 27,6 ημέρες, ενώ η Pat.d τις 15 ημέρες. Η Dia.d είχε μ.τ. 42,6 ημέρες. Το 71,8%, θεραπεύτηκε χωρίς υποτροπή ($p<0,05$), ενώ 12 παιδιά απεβίωσαν με μέση ηλικία θανάτου τα 10,3 χρόνια, από τα οποία τα 2,3 χρόνια κατά μέσο όρο είχαν τη νόσο. Η Phy.d όταν η αρχική κλινική εκτίμηση έγινε από Παιδίατρο, ήταν σημαντικά χαμηλότερη ($p<0,05$), συγκρινόμενη με την εκτίμηση από άλλη ιατρική ειδικότητα. Όσο αυξάνεται η Pat.d αυξάνεται και η Dia.d ($p<0,05$), και ότι όσο αυξάνεται η Phy.d αυξάνεται και η Dia.d ($p<0,05$). Επίσης σε μικρότερη Pat.d οδηγεί το αυξημένο μορφωτικό επίπεδο του πατέρα καθώς και αυξημένο οικογενειακό εισόδημα. Σε μειωμένο Phy.d η αύξηση του αριθμού των εμφανιζόμενων συμπτωμάτων. Επιπλέον αυξημένη Dia.d έχουν τα μεγαλύτερα σε ηλικία παιδιά, ενώ αύξηση αυτού του χρόνου παρατηρείται και με τη μεγαλύτερη ηλικία του πατέρα, όσο και της μητέρας. Η παρουσία λευχαιμίας οδήγησε σε μειωμένο Phy.d καθώς και Dia.d, ενώ η παρουσία λεμφώματος σε αυξημένο Phy.d.

Συμπεράσματα. Στην καθυστέρηση διάγνωσης παίζουν σημαντικό ρόλο, ο τύπος της νεοπλασίας, η ειδικότητα του ιατρού αρχικής κλινικής εκτίμησης, η ηλικία του παιδιού, η μητρική και η πατρική ηλικία, το μορφωτικό επίπεδο των γονέων αλλά και το οικογενειακό εισόδημα, καθώς και το πλήθος των εμφανιζόμενων συμπτωμάτων. Θα ήταν εξαιρετικά χρήσιμη η διαμόρφωση συμβουλευτικού εγχειριδίου συμπτωμάτων συναγερμού για πιθανή υπάρχουσα νεοπλασία, για τους γιατρούς της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας, παιδιάτρους και μη, καθώς και η εκπαίδευση των γονέων για την εντόπιση τέτοιων συμπτωμάτων στα παιδιά τους.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος, νεοπλασία, παιδική ηλικία, καθυστερημένη διάγνωση, διάγνωση, καθυστέρηση, έγκαιρη

ABSTRACT

Introduction. Childhood cancer remains an important public health concern because of its great physical and psychological impact on the affected children and their families. Timely diagnosis is often difficult, especially in early stages, because the suspicion of cancer is low due to the rarity of the disease in children and the nonspecific presentation, mimicking common pediatric diseases.

Purpose. The study of possible delays in the diagnosis (Physician delay-Phy.d, Patient delay-Pat.d and Diagnostic delay-Dia.d) of children, adolescents and young adults with the diagnosis of neoplasia.

Methodology. The study is a 5-year retrospective analysis, including all patients (n=71) admitted in the Department of Pediatric Hematology-Oncology of the University Hospital of Heraklion (Pagni), with an incident of neoplasia diagnosis in the period 1/1/2010- 31/12-2014. Data were collected through reviewing patient medical records and the information were registered to a specific form which was created for the present analysis. The statistical analysis was performed with the statistical program SPSS 25.0. P-values <0.05 were considered statistically significant.

Results. The majority of the patients were boys (54.9%). The mean age of all children was 7.5 ± 5.2 years and the principal diagnosis was leukemia (33.8%), followed by lymphoma (16.9%) and CNS tumours (14.1%). The major presentation symptoms reported was fever and recurrent infections (38%) with mean presentation days 8.4 and palpable mass/lymphadenopathy with mean presentation days 17.7. The first medical assessment was conducted for most patients by Pediatrician (71.8%), 8.5% by Pathologists and 4.2% by General Practitioners. Mean Phy.d was 27.6 days, mean Pat.d 15 days and mean Dia.d 42.6 days. Overall survival was 71.8% ($p < 0.05$), while 12 children died with mean death age 10.3 years, thus lived a mean of 2.3 years with the presence of disease. Phy.d was statistically lower ($p < 0.05$) when first medical evaluation was conducted by Pediatrician compared to any other medical speciality. There is a positive association between Pat.d and Phy.d increases with Dia.d increase ($p < 0.05$). Furthermore, higher education level of the father is associated with lower Pat.d, as well as increased family income. Number of presenting symptoms is negatively associated with Phy.d. Also, older children are found to have higher Dia.d. In addition, Dia.d is higher for children having older parents. The presence of leukemia led to decreased Phy.d and Dia.d, while the presence of lymphoma to increased Phy.d.

Conclusions. Important factors in the diagnosis delays seem to be the type of the tumour, the first medical assessment speciality, the child's age, parental age and parental education level, family income's level and the number of presenting symptoms. Configuration of a consulting clinical index of "red flag" symptoms or suspicious clinical characteristics for suggested neoplasias, for the primary care

physicians, pediatricians and other specialities, as well as the training of parents to identify such symptoms, is considered to be beneficial.

Key words: cancer, neoplasia, childhood, delayed diagnosis, diagnosis, delay, early.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ, ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

1.1 Επιδημιολογικά στοιχεία καρκίνου στα παιδιά

Ο καρκίνος αποτελεί τη δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου, μετά τα ατυχήματα, στα παιδιά στις ανεπτυγμένες χώρες (Stefan and Siemonsma, 2011) και αντιστοιχεί σε λιγότερο από το 2% του συνολικού αριθμού περιπτώσεων καρκίνου, σε αυτές. Αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, καθώς όχι μόνο η ασθένεια μπορεί να αποδειχθεί θανατηφόρα, αλλά και γιατί η σχετιζόμενη με τη νόσο επίδραση στο παιδί, την οικογένεια, αλλά και τον άμεσο κύκλο συγγενών και φίλων, είναι συνήθως πολύ σοβαρή. Και παρόλο που ορισμένοι τύποι νεοπλασιών στα παιδιά, δεν συναντώνται συχνά, συγκεντρωτικά όμως, αντιπροσωπεύουν ένα σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας (Dang-Tan and Franco, 2007). Στις ΗΠΑ η επίπτωση του καρκίνου στα παιδιά συνολικά, είναι περίπου 125 ανά ένα εκατομμύριο. Ανάμεσα σε 1 στα 500 και 1 στα 600 παιδιά στην Ευρώπη αναπτύσσουν κάποια νεοπλασία, πριν την ηλικία των 15 ετών (Parkin, 1998). Η συνολική επίπτωσή του, ποικίλλει μάλλον ελάχιστα μεταξύ των διαφόρων περιοχών του κόσμου, ενώ η αθροιστική επίπτωση για την ηλικία των 15 ετών, κυμαίνεται μεταξύ 1,0 και 2,5/1000 (Stiller and Parkin, 1996). Η συχνότητα εμφάνισης ποικίλλει επίσης ανά ηλικιακή ομάδα (Kaatsch, 2010). Η καταγεγραμμένη επίπτωσή του, τείνει να αυξάνεται στο χρόνο, μολονότι τα διεθνώς συγκρίσιμα στοιχεία για τον καρκίνο στα παιδιά τις τελευταίες δυο δεκαετίες είναι σπάνια (Steliarova-Foucher et al, 2017). Η ανάλυση δεδομένων SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Program), δείχνει μια συνολική ετήσια αύξηση κατά 0,5% στον καρκίνο στα παιδιά, από το 2004 έως το 2008, ως συνέχιση της τάσης από το 1975 (Siegel et al, 2012). Στην Ελλάδα περίπου 300 παιδιά προσβάλλονται από νεοπλασματική νόσο ετησίως. Στα παιδιά, περίπου τα μισά από όλα τα κρούσματα καρκίνου που διαγνώστηκαν πριν από την ηλικία των 15, συμβαίνουν στην πραγματικότητα κάτω από την ηλικία των 5 ετών (Gatta et al, 2005). Έτσι, ενώ οι καρκίνοι των ενηλίκων είναι στη συντριπτική πλειοψηφία τους καρκινώματα, στα παιδιά οι αιματολογικές νεοπλασίες και οι όγκοι του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), αποτελούν την πλειοψηφία. Σύμφωνα με τα στοιχεία του International Classification of Childhood Cancer, οι λευχαιμίες σε ποσοστό 34%, οι όγκοι εγκεφάλου σε ποσοστό 23% και τα λεμφώματα σε ποσοστό 12%, αντιπροσωπεύουν τις μεγαλύτερες διαγνωστικές ομάδες μεταξύ των ασθενών, κάτω των 15 ετών. Ακολουθούν, το νευροβλάστωμα (7%), οι όγκοι Wilms (6%), το ραβδομυοσάρκωμα, το ρετινοβλάστωμα και το οστεοσάρκωμα σε ποσοστό 3% και τέλος το σάρκωμα Ewing (2%). Από τις διαγνώσεις λευχαιμίας το 80% αποτελούν οι

οξείες λεμφοβλαστικές. Τα ποσοστά εμφάνισης του καρκίνου στα παιδιά, έχουν αυξηθεί από τα μέσα του περασμένου αιώνα. Στην Ευρώπη, η ετήσια αύξηση είναι κατά μέσο όρο 1,1% για την περίοδο 1978-1997 και κυμαίνεται από 0,6% για τις λευχαιμίες έως 1,8% για τα σαρκώματα μαλακών μορίων (Kaatsch, 2010). Ο λόγος που οι καρκίνοι στα παιδιά εξετάζονται διαφορετικά από αυτούς των ενηλίκων, είναι ότι υπάρχουν διαφοροποιήσεις σχετικά με τα σημεία εμφάνισης, την ιστολογική προέλευση και την κλινική συμπεριφορά (Little, 1999). Πολλοί από τους όγκους έχουν ιστολογικά χαρακτηριστικά που ομοιάζουν με εμβρυικούς ιστούς σε διάφορα στάδια ανάπτυξης, και συνεπώς ονομάζονται «εμβρυονικοί». Οι καρκίνοι της παιδικής ηλικίας τείνουν να έχουν μικρές λανθάνουσες περιόδους, συχνά αναπτύσσονται γρήγορα και εισβάλλουν επιθετικά, αλλά γενικά ανταποκρίνονται καλύτερα στη χημειοθεραπεία, σε σχέση με τους όγκους που τυπικά εμφανίζονται σε ενήλικες (Little, 1999). Έτσι, η πιθανότητα επιβίωσης έχει αυξηθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες, με τα δεδομένα από τη EURO CARE να δείχνουν βελτίωση του σχετικού κινδύνου θανάτου κατά 8% μεταξύ της περιόδου 1995-1999 και 2000-2002. Όσον αφορά τα έτη 1995-2002, τα στοιχεία δείχνουν συνολική πιθανότητα 5ετούς επιβίωσης 81% για την Ευρώπη και τις ΗΠΑ (Kaatsch, 2010).

1.2 Διεθνής ταξινόμηση του καρκίνου της παιδικής ηλικίας

Στη Διεθνή Ταξινόμηση των Ασθενειών (International Classification of Diseases- ICD), οι νεοπλασίες, εκτός από τις λευχαιμίες, τα λεμφώματα και τα μελανώματα, κατηγοριοποιούνται με βάση την περιοχή προέλευσης. Επειδή όμως, οι νεοπλασίες στα παιδιά είναι ιστολογικά πολύ διαφορετικές από αυτές των ενηλίκων, μερικοί ιστολογικοί τύποι εντοπίζονται σε αρκετές διαφορετικές περιοχές. Κατά συνέπεια, η ταξινόμηση του καρκίνου στα παιδιά θα πρέπει να βασίζεται στην ιστολογική μορφολογία της νεοπλασίας.

Πολλά διαφορετικά συστήματα ταξινόμησης έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν, αλλά αυτό των Birch και Marsden (1987) που χρησιμοποιήθηκε για την παρουσίαση των δεδομένων της μελέτης IARC (International Incidence of Childhood Cancer), τελικά επικράτησε και υιοθετήθηκε (Kramárová and Stiller, 1996). Η Διεθνής Ταξινόμηση του Καρκίνου της Παιδικής Ηλικίας (International Classification of Childhood Cancer- ICCC) βασίζεται στους μορφολογικούς και τοπογραφικούς κώδικες της ICD-0-2 και η διαίρεση σε 12 μεγάλες διαγνωστικές ομάδες παραμένει όπως και στο αρχικό σχήμα ταξινόμησης των Birch και Marsden. Με βάση τη διαίρεση αυτή οι τύποι των νεοπλασιών ομαδοποιούνται ως εξής (Kramárová and Stiller, 1996):

I. Λευχαιμίες

II. Λεμφώματα και άλλα δικτυοενδοθηλιακά νεοπλάσματα

III. Νεοπλάσματα Κεντρικού Νευρικού Συστήματος και διάφορα ενδοκρανιακά και ενδονωτιαία νεοπλάσματα

IV. Όγκοι του Συμπαθητικού νευρικού συστήματος

V. Ρετινοβλάστωμα

VI. Νεφρικοί όγκοι

VII. Ηπατικοί όγκοι

VIII. Οι κακοήθεις όγκοι των οστών

IX. Σαρκώματα μαλακών ιστών

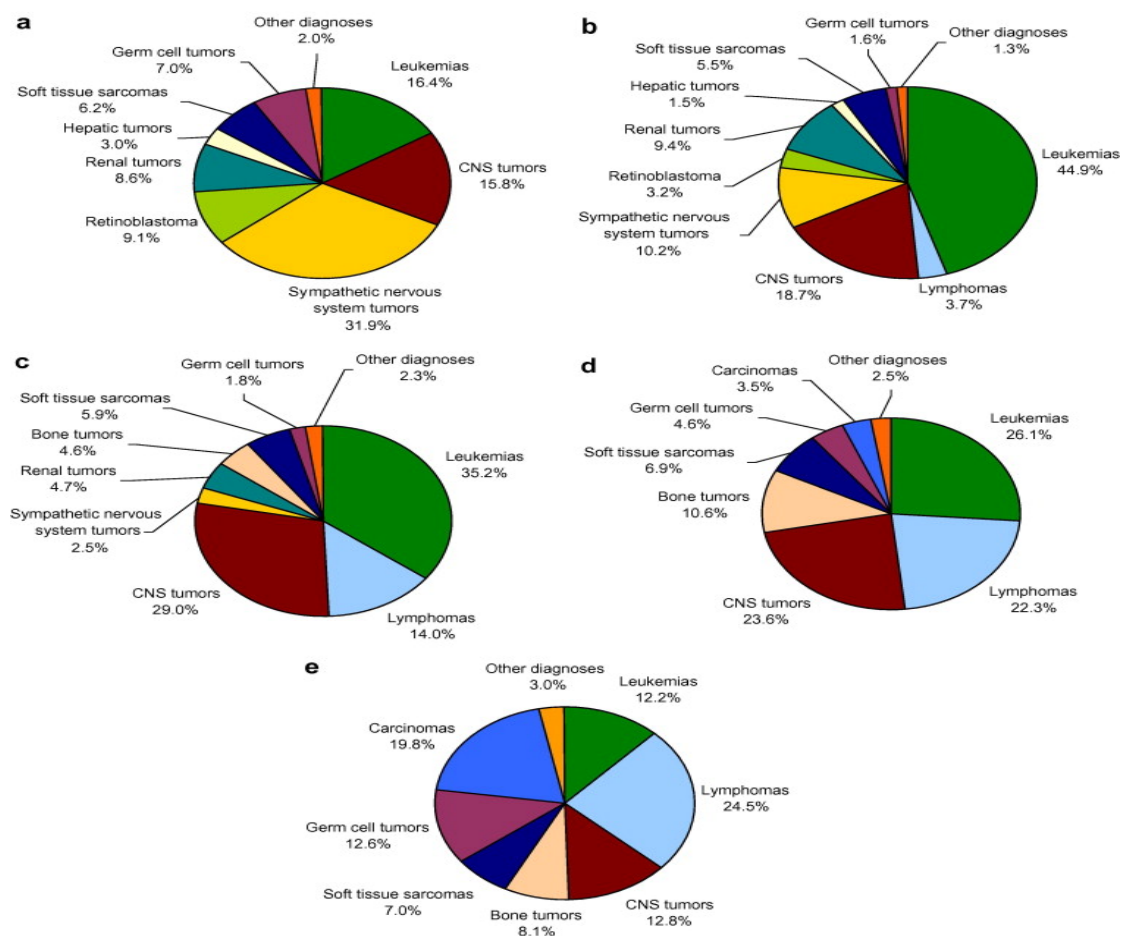
X. Νεοπλάσματα γεννητικών κυττάρων, τροφοβλάστη και άλλων γονάδων.

XI. Καρκινώματα και άλλα κακοήθη επιθηλιακά νεοπλάσματα

XII. Άλλα και μη καθορισμένα κακοήθη νεοπλάσματα

Η εκτεταμένη τρίτη έκδοση της Διεθνούς Ταξινόμησης του Καρκίνου της Παιδικής Ηλικίας (Kaatsch, 2010) περιέχεται στο **Παράρτημα**. Η σχετική συχνότητα εμφάνισης των κύριων διαγνώσεων καρκίνου ανά ηλικιακή ομάδα, στα παιδιά, φαίνεται στο **σχήμα 1.1**

Σχήμα 1.1 Σχετικές συχνότητες εμφάνισης των κύριων ICCC-3 διαγνωστικών ομάδων ανά ηλικιακή ομάδα: (a) ηλικίας <1 έτους, (b) ηλικίας 1-4 ετών, (c) ηλικίας 5-9 ετών, (d) ηλικίας 10-14 ετών, (e) ηλικίας 15-19 ετών.



1.3 Αιτιολογία και παράγοντες κινδύνου του καρκίνου στην παιδική ηλικία

Οι αιτίες του καρκίνου στα παιδιά έχουν μελετηθεί συστηματικά για αρκετές δεκαετίες, αλλά εκτός από την υψηλή δόση ακτινοβολίας και την προηγούμενη χημειοθεραπεία υπάρχουν ελάχιστοι ισχυροί εξωτερικοί παράγοντες κινδύνου. Από την άλλη πλευρά, εγγενείς παράγοντες κινδύνου, όπως το βάρος κατά τη γέννηση, η ηλικία των γονέων και οι συγγενείς ανωμαλίες, συσχετίζονται σταθερά με τους περισσότερους τύπους καρκίνου στα παιδιά (Spector et al, 2015). Πρόσφατα, η συμμετοχή της κοινής γενετικής ποικιλότητας στην αιτιολογία του καρκίνου στα παιδιά έχει καταδειχθεί μέσα από μελέτες σύνδεσης με το γονιδίωμα. Τα δεδομένα αυτά, έχουν επισημάνει γονίδια που δεν είχαν προηγουμένως εμπλακεί σε καρκίνους της παιδικής ηλικίας και, αναπάντεχα, έχει φανεί ότι η κοινή κυτταρική διαφοροποίηση εξηγεί μεγαλύτερο ποσοστό καρκίνων της παιδικής ηλικίας από αυτούς των ενηλίκων. Σπάνιοι τύποι διαφοροποίησης και μη Μενδελιανή κληρονομικότητα, όπως μέσω μητρικών γενετικών επιδράσεων ή de novo μεταλλάξεων, μπορούν επίσης να συμβάλουν στην αύξηση του κινδύνου καρκίνου της παιδικής ηλικίας, αλλά δεν έχουν εξεταστεί ευρέως μέχρι σήμερα (Spector et al, 2015).

Η σπανιότητα του καρκίνου στα παιδιά υπαγορεύει την ποιότητα και την ποσότητα των αποδεικτικών στοιχείων για τις αιτιώδεις συσχετίσεις μεταξύ των πιθανών παραγόντων κινδύνου. Επομένως, οι περισσότερες αιτιολογικές έρευνες, έχουν αναγκαστικά χρησιμοποιήσει τον σχεδιασμό μελέτης ασθενών-μαρτύρων (case-control study), κατά τις οποίες τα χαρακτηριστικά των ασθενών με νόσο, συγκρίνονται με αυτά ενός προσεκτικά επιλεγμένου πληθυσμού ελέγχου, ο οποίος είναι ελεύθερος νόσου (Spector et al, 2015).

Για τους συνηθέστερους τύπους, και ιδιαίτερα για την Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία (ΟΛΛ), υπάρχει σημαντική βιβλιογραφία ώστε να επιτρέπει τη σύνθεση δεδομένων μέσω μετα-αναλύσεων. Στη βελτίωση της σχετικής γνώσης τα τελευταία χρόνια, έχει συμβάλει και η πρόοδος της γονιδιωματικής τεχνολογίας (Spector et al, 2015).

1.3.1 Δημογραφικοί παράγοντες κινδύνου

Η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου στα παιδιά ποικίλει ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και τη φυλή ή εθνικότητα. Η συνολική επίπτωση είναι υψηλότερη στη βρεφική ηλικία, σε περίπου 240 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο ετησίως. Το ποσοστό αυτό μειώνεται σε 128 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο σε ηλικία 5-9 ετών, πριν αυξηθεί σε 220 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο σε ηλικία 15-19 ετών (Howlander et al, 2014). Η παρουσίαση της συνολικής επίπτωσης με βάση τις ηλικιακές ομάδες βέβαια, επικαλύπτει τις ενδιαφέρουσες εμφανίσεις μεταξύ των επιμέρους μορφών καρκίνου. Για παράδειγμα, όλοι οι εμβρυονικοί όγκοι (νευροβλάστωμα, όγκος Wilm's, ρετινοβλάστωμα, κ.α) μοιράζονται μια προς τα κάτω επικλινή επίπτωση, η οποία

είναι αυξημένη κατά τη γέννηση και εξαφανίζεται μετά την ηλικία των 5 ετών. Στην ΟΛΛ είναι αξιοσημείωτη η κορυφή της επίπτωσης που παρατηρείται μεταξύ 2 και 5 ετών, ενώ για τα οστικά σαρκώματα η αντίστοιχη κορυφή εμφανίζεται στην εφηβική ηλικία.

Για τους περισσότερους καρκίνους στα παιδιά υπάρχει μια μικρή υπεροχή για το αρσενικό φύλο που κυμαίνεται από 1,04 μέχρι 1,64 για το νευροβλάστωμα και τους όγκους των γεννητικών κυττάρων, αντίστοιχα, στις περιπτώσεις ηλικίας 0-19 ετών, αλλά ποικίλει σημαντικά ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα και την κάθε διάγνωση. Ο όγκος Wilm's αντίθετα, συναντάται συχνότερα στα κορίτσια (Spector et al, 2015).

Ο κίνδυνος του καρκίνου στα παιδιά επίσης διαφέρει ανάλογα με τη φυλή ή την εθνικότητα. Στις ΗΠΑ η επίπτωση στους περισσότερους τύπους καρκίνου, είναι μικρότερη στα μαύρα παιδιά καθώς και στα παιδιά Ασιατών και Ισπανών, σε σχέση με τα υπόλοιπα λευκά παιδιά. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η διαφορά είναι σημαντική, όπως συμβαίνει με τη πολύ μειωμένη συχνότητα εμφάνισης σαρκώματος Ewing στα παιδιά Αφρικανών και Ασιατών. Ο βαθμός στον οποίο οι φυλετικές/εθνοτικές διαφορές οφείλονται σε γενετικές ή περιβαλλοντικές διαφορές μένει ακόμα να προσδιοριστεί, με τη βελτίωση της έρευνας για τη γενετική δομή του καρκίνου της παιδικής ηλικίας (Spector et al, 2015).

1.3.2 Περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου

Η υψηλή δόση ιονίζουσας ακτινοβολίας και η προηγηθείσα χημειοθεραπεία έχουν αποδειχτεί ότι προκαλούν καρκίνο αυξάνοντας τον κίνδυνο η καθεμιά, αρκετές φορές. Κανένας άλλος περιβαλλοντικός παράγοντας κινδύνου, δηλαδή οποιαδήποτε έκθεση προέρχεται εκτός του σώματος, έχει προκύψει ως σαφής αιτία για τον καρκίνο στα παιδιά (Spector et al, 2015).

Η μέτρηση των περιβαλλοντικών εκθέσεων αποτελεί πρόκληση για την αποσαφήνιση των επιπτώσεων τους, στον κίνδυνο πρόκλησης καρκίνου. Οι προοπτικές μελέτες θα απαιτούσαν πολύ μεγάλο αριθμό παιδιών για να εντοπίσουν αρκετές περιπτώσεις νοσούντων και να παράγουν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Έτσι οι περισσότερες σχετικές μελέτες, πρέπει να στηριχθούν στον ερευνητικό σχεδιασμό της μελέτης ασθενών-μαρτύρων, ο οποίος είναι προβληματικός για την αξιολόγηση ορισμένων τύπων έκθεσης. Οι δημογραφικοί και εγγενείς παράγοντες, όπως η γονική ηλικία, η φυλή/εθνικότητα, οι συγγενείς ανωμαλίες, είναι σχετικά εύκολο να ληφθούν μέσω ερωτηματολογίου και γενικά δεν υπόκεινται σε σφάλμα ανάκλησης. Αντίθετα, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως η γονική διατροφή, η μητρική φαρμακευτική αγωγή, η κατανάλωση καφεΐνης, η χρήση οινοπνεύματος, η έκθεση σε φυτοφάρμακα και στην ατμοσφαιρική ρύπανση, μεταξύ άλλων, είναι πολύ δύσκολο να μετρηθούν με ακρίβεια σε μια αναδρομική μελέτη (Spector et al, 2015).

Για πολλές μορφές καρκίνου σε παιδιά τα ευρήματα είναι ασυμβίβαστα μεταξύ τους ή οι μελέτες τόσο λίγες που καθιστούν αδύνατη τη διεξαγωγή μετα-αναλύσεων. Ωστόσο η ΟΛΛ, όντας ο πιο κοινός καρκίνος στα παιδιά, αποτέλεσε αντικείμενο

πολλών μετα-αναλύσεων των πιθανών περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου της (Spector et al, 2015).

Η έκθεση σε λοιμώξεις, αποτέλεσε μια από τις πιο συχνά μελετούμενες περιβαλλοντικές εκθέσεις, σε σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης ΟΛΛ. Υπάρχουν δύο βασικές υποθέσεις σχετικά με τη φύση αυτής της σχέσης. Ο Kinlen προτείνει ότι οι προηγουμένως απομονωμένοι, και επομένως ανοσολογικά αθώοι πληθυσμοί, είναι ευαίσθητοι όταν εκτίθενται σε συγκεκριμένους λοιμογόνους παράγοντες εξαιτίας της ανάμειξης του πληθυσμού (Kinlen, 1988). Μια σχετικά πρόσφατη μετα-ανάλυση εκτίμησε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΟΛΛ σε αγροτικές τοποθεσίες με ανάμειξη πληθυσμού (Kinlen, 2012). Ο Greaves εισάγει την υπόθεση ότι ένα ανώριμο ανοσοποιητικό σύστημα, που δεν έχει έρθει σε επαφή με λοιμογόνες προκλήσεις, ως αποτέλεσμα της καθυστερημένης έκθεσης του σε κοινές λοιμώξεις, παράγει μια μη ρυθμισμένη ανοσοαπόκριση και οδηγεί σε ΟΛΛ, υπό την παρουσία ευαίσθητων κυττάρων (Greaves, 1997).

Αρκετές πρόσφατες μετα-αναλύσεις έχουν αναγνωρίσει αυξημένο κίνδυνο λόγω της έκθεσης σε παρασιτοκτόνα, τόσο εξαιτίας του τόπου κατοικίας (Van Maele-Fabry et al, 2011), όσο και του επαγγέλματος της μητέρας (Wigle et al, 2009). Αλλά ενώ η σχέση μεταξύ έκθεσης σε φυτοφάρμακα και ΟΛΛ, υποστηρίζεται από τα διαθέσιμα μετα-αναλυτικά δεδομένα, είναι δύσκολο να εκτιμηθεί το πραγματικό μέγεθος της επίδρασης, και εάν πράγματι υπάρχει αιτιώδης σχέση, δεδομένων των ποικίλων μεθόδων εκτίμησης της έκθεσης και των εγγενών παρερμηνειών και σφαλμάτων μέτρησης στο θέμα αυτό.

Εκτιμήσεις για άλλα είδη εκθέσεων, χρησιμοποιώντας μετα-αναλύσεις, συμπεριέλαβαν τη μητρική χρήση αλκοόλ (Latino-Martel et al, 2010), καφέ (Cheng et al, 2014), χρήση βιταμινών (Goh et al, 2007), καθώς και το πατρικό (Milne et al, 2012) και μητρικό (Klimentopoulou et al, 2012) κάπνισμα, χωρίς όμως στα τελευταία να αποδοθεί κάτι σημαντικό, παρά σε λίγες περιπτώσεις ελαφρώς αυξημένα αποτελέσματα. Η χρήση βιταμινών προγεννητικά στις μητέρες, συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο για ΟΛΛ στους απογόνους, αν και η συγκεκριμένη μετα-ανάλυση βασίστηκε σε τρεις μόνο μελέτες (Goh et al, 2007). Ενώ είναι πιθανός ο αιτιώδης ρόλος γι' αυτούς τους παράγοντες κινδύνου, η επιδημιολογική παρατήρηση δεν είναι συμπερασματική γι' αυτές τις περιπτώσεις. Επομένως είναι απαραίτητες πιο ακριβείς μελέτες για την αξιολόγηση της έκθεσης των περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου, για την πρόκληση καρκίνου στα παιδιά.

1.3.3 Εγγενείς παράγοντες κινδύνου

Αρκετά εγγενή χαρακτηριστικά των παιδιών και των γονέων τους, συσχετίζονται σταθερά με τον καρκίνο στην παιδική ηλικία. Ο κίνδυνος ΟΛΛ (Hjalgrim et al, 2003), όγκων του ΚΝΣ (Harder et al, 2008), νευροβλαστώματος (Harder et al, 2010) και όγκων Wilm's (Chu et al, 2010), μεταξύ άλλων, αυξάνεται ως γραμμική συνάρτηση του

βάρους γέννησης. Κίνδυνος οξείας μυελογενούς λευχαιμίας, εμφανίζεται τόσο σε χαμηλό, όσο και σε υψηλό βάρος γέννησης (Caughey and Michels, 2009). Ο κίνδυνος ηπατοβλαστώματος σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με το βάρος γέννησης, είναι εντυπωσιακά αυξημένος μεταξύ των μικρότερων βρεφών και θεωρείται ότι μπορεί να σχετίζεται με τη νεογνική θεραπεία (Spector et al, 2009). Η συσχέτιση του υψηλότερου βάρους γέννησης με τους καρκίνους στα παιδιά, δεν έχει ερευνηθεί ακόμα πλήρως, αλλά πιθανολογείται ότι μπορεί να οφείλεται στην προγεννητική έκθεση στην αυξητική ορμόνη (Ross et al, 1996), το γενετικό υπόβαθρο το σχετικό με το βάρος γέννησης (Lunde et al, 2007), καθώς και την παρουσία μεγαλύτερου αριθμού κυττάρων σε κίνδυνο για καρκινική μετάλλαξη.

Η προχωρημένη γονική ηλικία έχει επίσης συσχετιστεί με τους περισσότερους καρκίνους στα παιδιά. Μελέτες έχουν δείξει θετική γραμμική συσχέτιση στη λευχαιμία, λέμφωμα, όγκους εγκεφάλου, νευροβλάστωμα, όγκους Wilm's, όγκους των οστών, και σαρκώματα των μαλακών μορίων, με 6-15% αύξηση του κινδύνου ανά 5ετία αύξησης της μητρικής ηλικίας (Johnson et al, 2009). Δε βρέθηκε ξεκάθαρη συσχέτιση της πατρικής ηλικίας με τους όγκους αυτούς, όμως από τη στιγμή που αυτές οι δυο ηλικίες συσχετίζονται ισχυρά, δεν είναι ξεκάθαρο κατά πόσο ήταν υπεύθυνη αποκλειστικά η μητρική ηλικία και μόνο. Όπως και με το βάρος γέννησης, οι αιτίες είναι δυσδιάκριτες και μπορεί να περιλαμβάνουν γενετικές ή επιγενετικές μεταλλάξεις που σχετίζονται με την προχωρημένη γονική ηλικία (Veltman and Brunner, 2012).

Οι συγγενείς ανωμαλίες έχουν βρεθεί να αυξάνουν τον κίνδυνο του καρκίνου στα παιδιά, έως και τρεις φορές (Botto et al, 2013; Carozza et al, 2012). Όμως, λόγω της σπανιότητας εμφάνισης τους, όσο και των περιστατικών καρκίνου στα παιδιά, δεν έχουν καταγραφεί πιο συγκεκριμένες συσχετίσεις. Αναμφίβολα, κάποιες από αυτές τις συσχετίσεις εξηγούνται από τα υποκείμενα γενετικά αίτια, αλλά η σποραδική εμφάνιση των συγγενών ανωμαλιών (Hobbs et al, 2014), καθιστά τη γενετική εξήγηση, πιθανότατα όχι σαν τη μοναδική εξήγηση της παραπάνω συνύπαρξης.

1.3.4 Γενετικοί παράγοντες κινδύνου

Κληρονομούμενα σύνδρομα, που προκαλούνται από μεταλλάξεις γεννητικών κυττάρων (Malkin, 2011), χρωμοσωμική ανευπλοειδία (Ross et al, 2005) ή επιγενετικές διαταραχές (De Baun-Tucker, 1998), είναι γνωστό ότι προκαλούν μικρό αριθμό καρκίνων στα παιδιά που υπολογίζεται για τους κοινούς καρκίνους της παιδικής ηλικίας σε 5-10%. Για τους ιδιαίτερα σπάνιους καρκίνους, όπως το παιδιατρικό επινεφριδιακό καρκίνωμα, το ποσοστό μπορεί να είναι πολύ υψηλότερο (Choong et al, 2012).

Οι μελέτες συσχέτισης με το γονιδίωμα (GWAS- Genome Wide Association Studies) συγκρίνουν τη συχνότητα εμφάνισης των εκατοντάδων χιλιάδων κοινών SNV's (Single Nucleotide Variant), στα άτομα με νόσο και στα ελεύθερα νόσου (Christensen-Murray, 2007). Παρά την αρχική αμφιβολία για το αν ο σχεδιασμός GWAS μπορούσε να εφαρμοστεί με επιτυχία στους καρκίνους της παιδικής ηλικίας, οι έρευνες για την

ΟΛΛ (Ellinghaus et al, 2012; Xu et al, 2013; Perez-Andreu et al, 2013; Migliorini et al, 2013), το νευροβλάστωμα (Diskin et al, 2012; Latorre et al, 2012; Capasso et al, 2013; Diskin et al, 2014), τους όγκους Wim's (Turnbull et al, 2012), το οστεοσάρκωμα (Savage et al, 2013) και το σάρκωμα Ewing (Postel-Vinay et al, 2012), κατέδειξαν πολλαπλές SNV παραλλαγές σχετιζόμενες με το κάθε νόσημα. Η απροσδόκητη επιτυχία του GWAS, στη μελέτη αυτών των σπάνιων μορφών καρκίνου, φαίνεται να οφείλεται στην υψηλότερη τιμή συσχέτισης SNV-νόσου που ανέδειξε, ανάμεσα σε καρκίνους που η έναρξη τους γίνεται σε νεαρή ηλικία σε σχέση με αυτούς που ξεκινούν στην ενήλικη ζωή, κάτι που πρόσφατα ποσοτικοποιήθηκε επίσημα (Raynor et al, 2013). Μια συνέπεια αυτής της διαπίστωσης, εκτός από την επιβεβαίωση της δυνατότητας εφαρμογής του GWAS και σε άλλους καρκίνους της παιδικής ηλικίας που δεν έχουν μελετηθεί ακόμα, είναι και ότι η κοινή γενετική διαφοροποίηση εξηγεί μεγαλύτερο ποσοστό των καρκίνων στα παιδιά, αποδιδόμενο σε αυτήν, σε σχέση με τους καρκίνους των ενηλίκων.

Αν και η πρόοδος στον εντοπισμό κοινών παραλλαγών (SNV's) που σχετίζονται με αρκετούς καρκίνους της παιδικής ηλικίας, τα τελευταία χρόνια είναι αξιοσημείωτη, ένα μεγάλο μέρος της κληρονομικότητας παραμένει ανεξήγητο. Για παράδειγμα, οι εκτιμήσεις δείχνουν ότι περίπου το 25% της γενετικής διαφοροποίησης το σχετικό με τον κίνδυνο για ΟΛΛ οφείλεται στα SNV's που εντοπίστηκαν από το GWAS το 2012 (Enciso-Mora et al, 2012). Ο υπόλοιπος γενετικός κίνδυνος μπορεί να αποδοθεί σε αρκετούς άλλους πιθανολογικούς μηχανισμούς, οι οποίοι θα αξιολογούνται κυρίως ως ακολουθία επόμενης γενιάς, και η ενσωμάτωση γονικών δειγμάτων υιοθετείται στον τομέα αυτό.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

2.1 Αρχική αξιολόγηση συμπτωμάτων

Η διάγνωση του καρκίνου στα παιδιά συχνά καθυστερεί επειδή τα εμφανιζόμενα συμπτώματα τείνουν να είναι μη ειδικά και μοιάζουν με εκείνα των καλοήθων καταστάσεων. Σε υπηρεσίες πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας, αυτές οι καταστάσεις έχουν ως αποτέλεσμα οι γιατροί να αντιμετωπίζουν συνεχώς τη διαγνωστική πρόκληση, του να αναγνωρίσουν τους λίγους ογκολογικούς παιδιατρικούς ασθενείς μεταξύ των πολλών παιδιατρικών ασθενών, που εξετάζουν καθημερινά. Είναι επομένως σημαντική, η λεπτομερής καταγραφή του ιατρικού ιστορικού (ατομικού και οικογενειακού), ιδιαιτέρως για τις περιπτώσεις παιδιών που προσέρχονται με ασαφή και επίμονα συμπτώματα. Οι επαγγελματίες υγείας και κυρίως οι εμπλεκόμενοι με την πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας αλλά και τα τμήματα επειγόντων περιστατικών στα εφημερεύοντα νοσοκομεία, όπως οι γενικοί γιατροί, παιδίατροι, νοσηλεύτες κ.ά. αυτών των μονάδων υγείας, αλλά και οι ιδιώτες ιατροί πρέπει να βρίσκονται σε επαγρύπνηση για την παρουσία συμπτωμάτων που είναι ύποπτα για κακοήθεια (red flag or alarm symptoms). Πρώιμα συμπτώματα που μπορεί να έχουν ξεκινήσει απότομα (π.χ. οστικός πόνος μετά από έλασσον τραύμα) ή να αναπτύσσονται επιθετικά μέσα σε λίγες βδομάδες έως μερικούς μήνες (π.χ. διαλείπουσα κεφαλαλγία, διαλείπον κοιλιακό άλγος, περιοδικοί έμμετοι), ανήκουν σε αυτά. Επίσης μπορεί να είναι δομικά ή μη ειδικά (γενικά) συμπτώματα (π.χ. κόπωση, ανορεξία, πυρετός, ωχρότητα) ή να είναι εντοπισμένα (π.χ. μια ψηλαφητή μάζα). Επί εμφάνισης συμπτωμάτων όπως τα παραπάνω πρέπει να ακολουθεί λεπτομερής και εστιασμένη φυσική εξέταση συμπεριλαμβανομένης και της βυθοσκόπησης (Fragkandrea et al, 2013).

Συμπτώματα που υποδηλώνουν συγκεκριμένες νεοπλασίες των ενηλίκων, όπως η αιμορραγία από τον ορθό, για τον καρκίνο του παχέος εντέρου ή ογκίδια στο μαστό για τον καρκίνο του μαστού είναι πολύ σπάνια στην παιδική ηλικία. Αντίθετα, η λευχαιμία, οι όγκοι εγκεφάλου και τα λεμφώματα αποτελούν περισσότερο από το 67% όλων των νεοπλασιών (Kaatsch 2010).

Τα τυπικά κλινικά χαρακτηριστικά των πιο συχνά συναντούμενων νεοπλασιών στα παιδιά παρουσιάζονται στον **πίνακα 2.1** (Fragkandrea et al, 2013).

Πίνακας 2.1: Οι συχνότερες μορφές καρκίνου της παιδικής ηλικίας και τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά τους.

Νεοπλασία	(%)	Κύρια κλινικά χαρακτηριστικά
Λευχαιμία (οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία οξεία μυελογενής λευχαιμία)	34,1	Ωχρότητα, κόπωση, παρατενόμενος πυρετός χωρίς αναγνωρίσιμη εστία, εμμένουσες ή επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις, ανορεξία, πετέχειες, μώλωπες ή ουλорραγία, λεμφαδενοπάθεια, ηπατοσπληνομεγαλία, οστικός πόνος (γενικευμένος ή σχετιζόμενος με τις αρθρώσεις ή χωλότητα βάδισης, ευερεθιστότητα, νευρολογικά συμπτώματα)
Όγκοι του κεντρικού νευρικού συστήματος (εγκεφάλου, κρανιακών νεύρων, νωτιαίου μυελού)	22,6	Εμμένουσα κεφαλαλγία (κυρίως πρωινή), ναυτία και εμετός, αταξία, οπτικές διαταραχές (διπλωπία, στραβισμός, οίδημα οπτικής θηλής, εξώφθαλμος), νευρολογικά ελλείματα (παραλύσεις των κρανιακών νεύρων, κινητικά και αισθητικά συμπτώματα), επιληπτικές κρίσεις, αναπτυξιακή καθυστέρηση ή απόκλιση, ανεξήγητη επιδείνωση της σχολικής επίδοσης, διαταραχές της προσωπικότητας, ραιβόκρανο, συμπτώματα αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης (αύξηση της μετωποϊνιακής περιμέτρου της κεφαλής, διόγκωση της κρανιακής πηγής, ευερεθιστότητα)
Λέμφωμα (Hodgkin, non-Hodgkin)	11,5	Λεμφαδενοπάθεια, πυρετός ή «B συμπτώματα» (νυχτερινές εφιδρώσεις πυρετός, απώλεια βάρους), ωχρότητα, κόπωση, πετέχειες ή μώλωπες, μάζα στην κοιλιακή χώρα, ηπατοσπληνομεγαλία, ναυτία και εμετός, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος
Νευροβλάστωμα	7,6	Ψηλαφητή μάζα (στην κοιλιά, στον τράχηλο), ανορεξία και διαταραχή της ανάπτυξης, πυρετός, οστικός πόνος, λεμφαδενοπάθεια, ωχρότητα, κακουχία, ευερεθιστότητα, αδυναμία στα κάτω άκρα, οφθαλμικά συμπτώματα (περικογχικές εκχυμώσεις, εξώφθαλμος στραβισμός, σύνδρομο OMS, ετεροχρωμία της ίριδας, σύνδρομο Horner, πόνος στην πλάτη, υποδόρια οζίδια, αποφρακτικά συμπτώματα του εντέρου και της κύστης, νευρολογικά ελλείματα)
Σαρκώματα των μαλακών μορίων (κυρίως ραβδομυοσάρκωμα)	6,1	Ψηλαφητή μάζα, συμπτώματα οφειλόμενα σε πίεση σε παρακείμενες δομές, λεμφαδενοπάθεια (ανάλογα με την εντόπιση του όγκου), στραβισμός ή εξώφθαλμος (σε οφθαλμική εντόπιση), κοιλιακή αιμορραγία (εάν η εντόπιση είναι στον κόλπο)
Όγκοι των νεφρών (κυρίως όγκος Wilms)	5,6	Μάζα στην κοιλιακή χώρα, κοιλιακό άλγος, αιματουρία, εμετοί, πυρετός, δυσκοιλιότητα, υπέρταση
Όγκοι των γεννητικών κυττάρων	3,1	Ψηλαφητή μάζα (στο όσχεο), αναπνευστικά συμπτώματα (εάν η εντόπιση είναι στο μεσοθωράκιο), κοιλιακή διάταση και πόνος (εάν η εντόπιση είναι στην κοιλιακή χώρα), δυσκοιλιότητα, ενούρηση, πρώιμη ήβη ή αμηνόρροια, κοιλιακή αιμορραγία, αδυναμία κάτω άκρων, νευρολογικά συμπτώματα (εάν η εντόπιση είναι στο κεντρικό νευρικό σύστημα)

Οστεοσάρκωμα	2,3	Εντοπισμένος οστικός πόνος, ψηλαφητή μάζα, οίδημα ή παραμόρφωση, παθολογικό κάταγμα
Σάρκωμα Ewing	2,1	Εντοπισμένος οστικός πόνος, ψηλαφητή μάζα (ανάλογα με τη εντόπιση), παρατεινόμενος πυρετός, κόπωση, απώλεια βάρους, πιεστικά φαινόμενα σε γειτονικές δομές (ουροδόχο κύστη, νωτιαίο μυελό), συμπτώματα λόγω της διήθησης του μυελού των οστών
Ρετινοβλάστωμα	2,1	Λευκοκορία, στραβισμός, απώλεια της όρασης
Ηπατικοί όγκοι	1,1	Κοιλιακή διάταση ή μάζα, συμπτώματα σχετιζόμενα με τον τύπο του όγκου
Ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα	<0,5	Τραχηλική λεμφαδενοπάθεια, επίσταξη, εμμένουσα ρινική συμφόρηση, εμμένουσα μέση ωτίτιδα, εμβοές, κεφαλαλγία, πυρετός, τριγμός στην κροταφογοναθική άρθρωση, παραλύσεις των κρανιακών νεύρων, δυσκαταποσία
Άλλοι όγκοι	<1	Κλινικά χαρακτηριστικά που εξαρτώνται από την εντόπιση και την ιστολογία του όγκου (διάφορα κακοήγη επιθηλιακά καρκινώματα [π.χ. του θυρεοειδή, των πνευμόνων, του μαστού, της ουροδόχου κύστης, του δέρματος], μελανώματα, νεοπλάσματα αβέβαιης ιστογένεσης

Τα περισσότερα συμπτώματα συναγερμού για νεοπλασία (red flag or alarm symptoms) όπως πυρετός, λεμφαδενίτιδα, ωχρότητα, έμετοι κ.τ.λ είναι παρόντα και σε κοινές καλοήθεις ασθένειες, όπως προαναφέρθηκε, και πιο σπάνια οφείλονται σε κακοήθεια. Γι' αυτό είναι σημαντικό τέτοια ύποπτα συμπτώματα να ερμηνεύονται σε συνδυασμό με τα υπόλοιπα ευρήματα από τη φυσική εξέταση και το ιστορικό, ειδικά εάν ο ασθενής παρουσιάζει επανειλημμένα το ίδιο σύμπτωμα ή εάν το σύμπτωμα επιμένει. Τα συνηθέστερα κλινικά συμπτώματα που είναι πιθανό να συνδέονται με υποκείμενη νεοπλασία παρατίθενται στον **πίνακα 2.2** (Fragkandrea et al, 2013).

Πίνακας 2.2: Κλινικά συμπτώματα συναγερμού (red flags) σχετιζόμενα με τις νεοπλασίες της παιδικής ηλικίας.

Σημεία και συμπτώματα	Ύποπτα κλινικά χαρακτηριστικά	Πιθανή υποκείμενη νεοπλασία
Ωχρότητα, κόπωση, κακουχία	Ειδικά εάν εμμένουν και σχετίζονται με σημεία που υποδεικνύουν διήθηση του μυελού των οστών (πυρετός χωρίς εμφανή εστία, επανεμφανιζόμενες λοιμώξεις, αιμορραγική διάθεση και/ή λεμφαδενοπάθεια	Λευχαιμία, λέμφωμα, νευροβλάστωμα, σάρκωμα Ewing
Πυρετός	Παρατεινόμενος (>2 εβδομάδες) χωρίς αναγνωρίσιμη αιτία, σχετιζόμενος με απώλεια βάρους νυκτερινές εφιδρώσεις, ωχρότητα πετέχειες, μάζα, οστικό πόνο, λεμφαδενοπάθεια	Λευχαιμία, λέμφωμα, νευροβλάστωμα, σάρκωμα Ewing, όγκο Wilms, ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα
Επανεμφανιζόμενες ή ανθεκτικές στη θεραπεία λοιμώξεις	Μπορεί να σχετίζονται με ωχρότητα, πετέχειες, απώλεια βάρους, οστικό πόνο, λεμφαδενοπάθεια, ηπατοσπληνομεγαλία ή ψηλαφητή μάζα	Λευχαιμία, λέμφωμα, νευροβλάστωμα, ραβδομυοσάρκωμα, σάρκωμα Ewing

Ανορεξία και απώλεια βάρους	Παρατεταμένη και ανεξήγητη ανορεξία, ειδικά εάν συνοδεύεται και από σημαντική απώλεια βάρους ή άλλα ύποπτα ευρήματα (επανεμφανιζόμενες λοιμώξεις, πυρετό, λεμφαδενοπάθεια, ηπατοσπληνομεγαλία, ωχρότητα	Λευχαιμία, λέμφωμα, όγκοι του ΚΝΣ, όγκοι της κοιλιακής χώρας
Λεμφαδενοπάθεια εντοπισμένη	Εμμένουσα ή προοδευτική η οποία δεν επιλύεται μετά από 4 έως 6 εβδομάδες ή δεν ανταποκρίνεται στην αντιβιοτική θεραπεία, λεμφαδένες >2 cm, σκληροί, δεν είναι κινητοί κατά την ψηλάφηση, έχουν υπερκλείδια ή υπερτροχίλια εντόπιση	Λέμφωμα, ραβδομυοσάρκωμα, ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα
Γενικευμένη ή εντοπισμένη (λεμφαδενοπάθεια)	Συνοπάρχων πυρετός, νυχτερινές εφιδρώσεις, απώλεια βάρους, ηπατοσπληνομεγαλία, κακουχία, ωχρότητα	Λέμφωμα, λευχαιμία, νευροβλάστωμα
Αιμορραγικές εκδηλώσεις (πετέχειες, εκχυμώσεις, επαναλαμβανόμενη επίσταξη, ουλορραγία)	Επιμένουσα και σε συνδυασμό με άλλα σημεία διήθησης του μυελού των οστών (ωχρότητα, κόπωση, επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις)	Λευχαιμία, λέμφωμα, νευροβλάστωμα, σάρκωμα Ewing
Κεφαλαλγίες	Νέας αρχής, επιμένουσες, συμβαίνουν το πρωί και αφυπνίζουν το παιδί, χωρίς ιστορικό ημικρανίας, σχετιζόμενες με εμετό ή νευρολογικά ελλείματα (παραλύσεις των κρανιακών νεύρων, κινητικά και αισθητικά συμπτώματα), ινιακής εντόπισης, επιδεινούμενες με την κατάκλιση	Όγκος εγκεφάλου, νευροβλάστωμα, λευχαιμία, λέμφωμα, ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα
Επιδείνωση της σχολικής επίδοσης, μεταβολές της προσωπικότητας και της διάθεσης	Πρόσφατης έναρξης, προοδευτική και χωρίς άλλη εξήγηση	Όγκος εγκεφάλου
Ψηλαφητή μάζα στην κοιλιακή χώρα	Οποιαδήποτε μάζα ανακαλύπτεται σε χρόνο εκτός της νεογνικής περιόδου έχει υψηλή πιθανότητα να σχετίζεται με νεοπλασία, ειδικά εάν σχετίζεται και με εμετό, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, αιματοουρία ή υπέρταση	Νευροβλάστωμα, νεφροβλάστωμα, λέμφωμα, ηπατικοί όγκοι, ωθητικοί όγκοι
Ηπατοσπληνομεγαλία	Θα πρέπει πάντα να διερευνάται εάν δε βρίσκονται άλλα σχετικά συμπτώματα	Λευχαιμία, λέμφωμα, ηπατικοί όγκοι
Εμετοί	Επιμέμοντες και επαναλαμβανόμενοι, σχετιζόμενοι με πρωινή κεφαλαλγία ή σχετιζόμενοι με μάζα στην κοιλιακή χώρα	Όγκοι εγκεφάλου, όγκοι στην κοιλιακή χώρα (νευροβλάστωμα, όγκοι Wilms, λέμφωμα, ηπατοβλάστωμα)
Οστικός πόνος, πόνος στις αρθρώσεις/αρθρίτιδα	Οστικός πόνος που αφυπνίζει το παιδί κατά τη νύχτα, διαρκεί >2 εβδομάδες, είναι εντοπισμένος, σχετίζεται με οίδημα και δε βελτιώνεται με τη χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων	Οστεοσάρκωμα, σάρκωμα Ewing, λευχαιμία, νευροβλάστωμα
Χωλότητα ή αδυναμία βάδισης		Οστεοσάρκωμα, σάρκωμα Ewing, λευχαιμία, νευροβλάστωμα, όγκοι του ΚΝΣ
Πόνος στην πλάτη, κυφοσκλίωση, λόρδωση, ραιβόκρανο	Πόνος στην πλάτη που ξεκίνησε αιφνίδια, ηλικία <4 ετών, χειροτερεύει τη νύχτα, συνοδεύεται από πυρετό ή νευρολογικές ανωμαλίες, δε συνδέεται με τραυματισμό, δεν τον ανακουφίζουν τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα	Όγκοι νωτιαίου μυελού/εγκεφάλου, νευροβλάστωμα, λευχαιμία

Μάζες ή ογκίδια στα άκρα, την κεφαλή, τον τράχηλο ή τον κορμό	Οποιαδήποτε ψηλαφητή μάζα έχει εμφανιστεί πρόσφατα, εντοπίζεται στην εν τω βάθει περιτονία, είναι ακίνητη, σκληρή, διαμέτρου > 2 cm ή σχετίζεται με τοπική λεμφαδενοπάθεια	Σάρκωμα μαλακών μορίων
Κατακράτηση ούρων/ ενούρηση	Έχει ξεκινήσει πρόσφατα, σχετίζεται με νευρολογικά ελλείματα ή παρουσία μάζας στην κοιλιακή χώρα	Νευροβλάστωμα, όγκοι του νωτιαίου μυελού ή της λεκάνης (των ωσθηκών, σάρκωμα μαλακών μορίων)
Μάζα ή οίδημα στο όσχεο	Πρόσφατης εμφάνισης	Όγκοι των γεννητικών κυττάρων, λευχαιμία, σάρκωμα μαλακών μορίων
Μάζα ή οίδημα στο όσχεο	Εμφάνιση μεμονωμένα δεξιάς κισσοκήλης	Όγκος νεφρών, λέμφωμα, σάρκωμα
Οίδημα στα ούλα/ουλορραγία	Χωρίς άλλη αιτιολογία	Λευχαιμία
Δερματικές εκδηλώσεις	Υποδόρια οζίδια	Νευροβλάστωμα, λευχαιμία

2.2 Γενικά ή δομικά συμπτώματα

Ο παρατεταμένος πυρετός χωρίς αναγνωρίσιμη αιτία, είναι ένα σύνηθες σύμπτωμα του καρκίνου στα παιδιά, που συνδέεται κυρίως με τη λευχαιμία και το λέμφωμα (Bernbeck et al, 2009). Συμπτώματα όπως ωχρότητα, κακουχία, εύκολη κόπωση και μειωμένη δραστηριότητα, που δε σχετίζονται με κάποια οξεία λοίμωξη, μπορεί να προκληθούν από διάφορους τύπους καρκίνου. Η ανορεξία είναι συχνή σε πολλές παιδικές ασθένειες. Μπορεί να υποδηλώνει κακοήγη αιτία εάν επιμένει, δε μπορεί να ερμηνευτεί, οδηγεί σε απώλεια βάρους η οποία αντιπροσωπεύει το 10% του σωματικού βάρους μέσα σε χρονικό διάστημα έξι μηνών ή συσχετίζεται με άλλα ύποπτα ευρήματα. Τα «B συμπτώματα» (“ B symptoms”), είναι ο συνδυασμός των παρατεταμένων νυκτερινών εφιδρώσεων, πυρετού, και σημαντικής απώλειας βάρους, μαζί με λεμφαδενίτιδα, και είναι χαρακτηριστικά του λεμφώματος Hodgkin (Lanzkowsky, 2010). Αιμορραγική διάθεση, με παρουσία πετεχειών, εκχυμώσεων, επαναλαμβανόμενη ρινορραγία, αιμορραγία από τα ούλα, απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση γιατί μπορεί να υποδηλώνει την παρουσία καρκινικών κυττάρων στο μυελό των οστών. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει την ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα, τις ανεπάρκειες παραγόντων της πήξης, και δυσλειτουργίες της αιμοπεταλιακής σειράς. Συμπερασματικά, οποιοσδήποτε συνδυασμός επιμένουσας και χωρίς εμφανή εστία πυρετού, υποτροπιάζουσας ή επιμένουσας λοίμωξης, ωχρότητας, κακουχίας, αιμορραγικών εκδηλώσεων, ηπατοσπληνομεγαλίας ή λεμφαδενοπάθειας, θα πρέπει να αξιολογείται με τη διενέργεια γενικής αίματος και με έλεγχο επιχρίσματος περιφερικού αίματος (Fragkandrea et al, 2013).

2.3 Λεμφαδενοπάθεια

Η εντοπισμένη ή γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια είναι ένα συνηθισμένο εύρημα στα παιδιά. Στις περισσότερες περιπτώσεις είναι καλοήθης και σχετίζεται με λοιμώξεις ή με αγγειακές νόσους του κολλαγόνου (Leung-Robson, 2004). Η αρχική αντιμετώπιση

(εξαρτώμενη και από την εντόπιση), απαιτεί προσεκτική τακτική κλινική παρακολούθηση, έως και τέσσερις εβδομάδες. Άλλες πρακτικές διαχείρισης περιλαμβάνουν την από του στόματος χορήγηση αντιβιοτικών-ών για 10 μέρες (αν και η τεκμηρίωση γι' αυτή την αντιμετώπιση είναι πλέον πολύ ασθενής, και θα πρέπει να εφαρμόζεται κυρίως σε ασθενείς που είναι σχεδόν ξεκάθαρη η παρουσία τοπικής φλεγμονής (National Health Service. Clinical guidelines CG27. Referral guidelines for suspected cancer, 2012). Εάν η λεμφαδενοπάθεια επιμένει ή εμφανιστούν άλλα συμπτώματα, όπως πυρετός, νυχτερινές εφιδρώσεις, απώλεια βάρους, ηπατοσπληνομεγαλία ή ορθόπνοια, η νεοπλασία πρέπει οπωσδήποτε να αποκλειστεί και η αξιολόγηση πρέπει να γίνει με διενέργεια γενικής αίματος και έλεγχο επιχρίσματος περιφερικού αίματος, Τ.Κ.Ε και ακτινογραφία θώρακος (Neville and Steuber, 2012). Διευρυμένοι υπερκλείδιοι και υπερτροχίλιοι λεμφαδένες ενέχουν υψηλότερο κίνδυνο για κακοήθεια από τις υπόλοιπες εντοπίσεις (Leung and Robson, 2004).

2.4 Νευρολογικά συμπτώματα

Νευρολογικά συμπτώματα εμφανίζονται σε πολλές νεοπλασίες, και είναι παρόντα στο 88% των ασθενών με όγκους του ΚΝΣ κατά τη διάγνωση (Wilne et al, 2007). Στα παιδιά μικρότερα των δύο ετών, τα κοινά νευρολογικά συμπτώματα είναι μη ειδικά και περιλαμβάνουν, ανεξήγητη ευερεθιστότητα ή ληθαργικότητα, αναπτυξιακή καθυστέρηση ή οπισθοδρόμηση και αύξηση της περιμέτρου της κεφαλής. Αναφέρονται επίσης πονοκέφαλοι στο 40%-50% των παιδιών δημοτικού και στο 60%-80% των παιδιών γυμνασίου-λυκείου (Lewis, 2007). Οι πονοκέφαλοι θα πρέπει να θεωρηθούν ύποπτοι, όταν έχουν ξεκινήσει πρόσφατα, εμφανίζονται το πρωί ή το βράδυ και αφυπνίζουν το παιδί (το 46% έως 76% των όγκων του ΚΝΣ παρουσιάζουν πρωινούς πονοκεφάλους) και συνοδεύονται από εμετό (Wilne et al, 2007). Η εντόπιση αυτών στην ινιακή χώρα είναι επίσης ύποπτη (Nazemi and Malempati, 2009).

Νευρολογική εκτίμηση και βυθοσκόπηση πρέπει να διενεργηθούν για να διαχωριστεί η περίπτωση της παρουσίας όγκου του εγκεφάλου από καταστάσεις όπως η ημικρανία, η ιγμορίτιδα, πονοκέφαλοι τάσης και διαταραχές της όρασης.

Ανωμαλίες στη βάδιση και στο συντονισμό (αταξία) αυξάνουν την υποψία για όγκο εγκεφάλου, κυρίως του οπισθίου κρανιακού βόθρου (Wilne et al, 2007). Οι επιληπτικές κρίσεις εμφανίζονται ως αρχική εκδήλωση σε περίπου 10% των όγκων του ΚΝΣ και αποτελούν κομβικό σύμπτωμα που απαιτεί διερεύνηση με νευροαπεικόνιση, εφόσον δε συνοδεύονται από πυρετό ή δεν υπάρχει ιστορικό μετατραυματικής επιληψίας και εφόσον δε σχετίζονται με άλλα νευρολογικά συμπτώματα ή σημεία (Wilne et al, 2006). Τα νευρολογικά ελλείμματα (π.χ. παραλύσεις των κρανιακών νεύρων, κινητικά προβλήματα και προβλήματα αισθητικότητας, όπως η αδυναμία των ποδιών), μπορεί να είναι χαρακτηριστικά γνωρίσματα πολλών νεοπλασιών, όπως η λευχαιμία, το νευροβλάστωμα, το λέμφωμα, το οστεοσάρκωμα, το σάρκωμα Ewing το ραβδομυοσάρκωμα και το

ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα (Aysun et al, 1994). Ανεξήγητη επιδείνωση των σχολικών επιδόσεων και διαταραχές της προσωπικότητας μπορούν επίσης να προκληθούν από όγκους εγκεφάλου (Nazemi and Malempati, 2009). Είναι σημαντικό να εξισορροπηθούν οι ανησυχίες για νεοπλασία με την κατάλληλη προσοχή όσον αφορά στην υπερβολική χρήση υπολογιστικής τομογραφίας, επειδή η απεικόνιση εκθέτει τα παιδιά σε σημαντικές δόσεις ακτινοβολίας, αυξάνοντας το μακροχρόνιο κίνδυνο κακοήθειας (Fragkandrea et al, 2013).

2.5 Γαστρεντερικά συμπτώματα

Οποιαδήποτε κοιλιακή μάζα θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ως υψηλού βαθμού υποψίας για νεοπλασία. Στα νεογνά, οι μάζες στην κοιλιακή χώρα έχουν συνήθως καλοήθεις υπόβαθρο, σχετιζόμενο με το ουροποιογεννητικό σύστημα (Brodeur and Brodeur, 1991). Σε παιδιά μικρότερα των 5 ετών, οι συνηθέστερες κακοήθεις αιτίες, είναι το νευροβλάστωμα και το νεφροβλάστωμα. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει κύστεις και καλοήθεις όγκους των νεφρών, των ωοθηκών και των μαλακών μορίων. Οι κοιλιακές μάζες, όπως και η όποιου βαθμού ηπατοσπληνομεγαλία, απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση με υπερηχογραφία, ιδιαίτερα αν συνοδεύονται και από εμέτους, ανορεξία, πυρετό, πόνο ή όψη πάσχοντος παιδιού (National Health Service. Clinical guidelines CG27. Referral guidelines for suspected cancer, 2012).

- Οι επιμέμοντες εμετοί απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση, ειδικά εάν συνοδεύονται από κεφαλαλγίες ή νευρολογικά ελλείμματα και εμφανίζονται κυρίως το πρωί.
- Δυσκοιλιότητα που έχει ξεκινήσει πρόσφατα, επιμένει και δεν ανταποκρίνεται σε συντηρητική θεραπεία, θα πρέπει να αξιολογηθεί ως προς τον κίνδυνο ύπαρξης μάζας στην κοιλιακή χώρα, που μπορεί να προκαλεί εντερική απόφραξη ή βλάβες του νωτιαίου μυελού που επηρεάζουν τους σφιγκτήρες (Malogolowkin et al, 2006). Σε μεγαλύτερα των 6 ετών παιδιά με συναφείς ενοχλήσεις, θα πρέπει να αποκλειστεί το λέμφωμα της κοιλιακής χώρας (Lanzkowsky, 2010).
- Η διάρροια επίσης, μπορεί να είναι σύμπτωμα λευχαιμίας ή λεμφώματος (Lanzkowsky, 2010).

2.6 Μυοσκελετικά συμπτώματα

Οστικός πόνος που εμφανίζεται τη νύχτα, αφυπνίζει το παιδί, και είναι επίμονος και διαλείπων μπορεί να αποτελεί ένα πρώιμο σύμπτωμα νεοπλασίας. Ο εντοπισμένος οστικός πόνος που συσχετίζεται με οίδημα ή παραμόρφωση, μπορεί να υποδηλώνει ένα οστικό όγκο (Widhe and Widhe, 2000). Πριν αποδοθεί το σύμπτωμα σε καλοήθεις αιτίες ή πρόσφατο τραύμα, ο γιατρός που πραγματοποιεί την εξέταση, θα πρέπει να αξιολογήσει τον ασθενή με ακτινογραφία προσθιοπίσθιας (Face) και πλάγιας (Profile) τομής της πάσχουσας περιοχής, μέτρηση της τιμής της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), γενική εξέταση αίματος και έλεγχο επιχρίσματος περιφερικού αίματος (McCarville, 2009).

Γενικευμένος οστικός πόνος μπορεί να υποδεικνύει λευχαιμία ή νευροβλάστωμα (Nazemi and Malempati, 2009). Πόνος στις αρθρώσεις ή αρθρίτιδα, που συνήθως αποδίδονται σε ρευματικές παθήσεις (κυρίως όταν συνοδεύονται από πυρετό και εξάνθημα), μπορεί επίσης να προκληθούν από τη λευχαιμία (Nazemi and Malempati, 2009) ενώ η χλωτότητα ή αδυναμία βάδισης, μπορούν να προκληθούν από πόνο ή μειωμένη κινητική λειτουργία σχετιζόμενη με πολλές νεοπλασίες (Perry and Bruce, 2010). Πόνος στην πλάτη, λόρδωση, κυφωσκολίωση και ραιβόκρανο που εμφανίζεται ξαφνικά, αποτελούν κάποια πιο σπάνια συμπτώματα του καρκίνου. Ο πόνος στην πλάτη απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση με γενική εξέταση αίματος και έλεγχο επιχρίσματος περιφερικού αίματος, μέτρηση επιπέδων C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και ακτινογραφία προσθιοπίσθιας και πλάγιας θέσης της σπονδυλικής στήλης, αν το παιδί είναι μικρότερο των 4 ετών, αν ο πόνος χειροτερεύει τη νύχτα ή αν υπάρχει συνδυασμός συμπτωμάτων (Nazemi and Malempati, 2009).

Παθολογικά κατάγματα σε περιοχές με οστεολυτικές βλάβες, μπορεί να έχουν προκληθεί όχι μόνο λόγω οστεοπόρωσης ή εγκεφαλικής παράλυσης αλλά και λόγω νεοπλασιών, όπως το οστεοσάρκωμα ή το σάρκωμα Ewing (Nazemi and Malempati, 2009). Τέλος, κάθε ψηλαφητή μάζα των μαλακών μορίων, που εμφανίστηκε πρόσφατα στα άκρα, το κεφάλι, το λαιμό ή τον κορμό χρειάζεται παραπάνω διερεύνηση με υπερηχογραφία ή μαγνητική τομογραφία (National Health Service. Clinical guidelines CG27. Referral guidelines for suspected cancer, 2012).

2.7 Συμπτώματα του ουροποιογεννητικού συστήματος

Η αιματουρία είναι ένα σύνηθες εύρημα, σε λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, τραυματισμούς ή λιθιάσεις. Εάν έχουν αποκλεισθεί τα κοινά αίτια, τότε οι όγκοι των νεφρών και το σάρκωμα των μαλακών μορίων, πρέπει να ληφθούν υπόψιν. Κατακράτηση ούρων ή ενούρηση που ξεκίνησαν πρόσφατα, μπορεί να είναι αποτέλεσμα όγκων της σπονδυλικής στήλης ή της πυέλου (Lanzkowsky, 2010). Η κολπική αιμορραγία σε κορίτσια πριν την ήβη, μπορεί να σχετίζεται με ραβδομυοσάρκωμα του κόλπου ή με κάποιο όγκο των γεννητικών κυττάρων έκκρισης ορμονών. Κάθε μάζα στους όρχεις, θα πρέπει να διερευνάται, επειδή μπορεί να οφείλεται σε όγκο των μαλακών μορίων, των γεννητικών κυττάρων ή σε λευχαιμία (Pinkerton et al, 2004).

2.8 Καρδιοαναπνευστικά συμπτώματα

Σπανίως τα καρδιοαναπνευστικά συμπτώματα μπορεί να σχετίζονται με κάποια νεοπλασία. Μη παραγωγικός βήχας, δύσπνοια ή ορθόπνοια, χωρίς εμφανή αιτία, που επιμένουν για περισσότερες από δύο με τρεις εβδομάδες και δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία ή σχετίζονται με άλλα ενοχλητικά ευρήματα (π.χ. λεμφαδενοπάθεια, απώλεια βάρους, πυρετό, ωχρότητα, οίδημα στο πρόσωπο), μπορεί να είναι αποτέλεσμα της παρουσίας μάζας στο μεσοθωράκιο ή πλευριτικής συλλογής, οφειλόμενα σε λέμφωμα ή λευχαιμία (Nazemi and Malempati, 2009). Η υπέρταση είναι σπάνια στα παιδιά, και μπορεί να σχετίζεται με όγκο Wilm's, νευροβλάστωμα ή φαιοχρωμοκύττωμα.

2.9 Ωτορινολαρυγγολογικά συμπτώματα

Πρήξιμο ή αιμορραγία στα ούλα, μπορεί να οφείλεται σε λευχαιμία. Ωτόρροια μπορεί να προκληθεί από ραβδομυοσάρκωμα ή από ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα (Nazemi and Malempati, 2009). Ρινική συμφόρηση, επίσταξη ή δυσφαγία μπορεί να είναι σημεία ρινοφαρυγγικού καρκινώματος ή άλλων όγκων της περιοχής (Pomeranz et al, 2004).

2.10 Συμπτώματα από το δέρμα

Οι δερματικές εκδηλώσεις δίνουν πληροφορίες για τη λειτουργία του μυελού των οστών, μέσω κλινικών σημείων όπως η ωχρότητα, οι εκχυμώσεις και οι πετέχειες. Επιπρόσθετα υποδόρια οζίδια με κυανή ή φυσιολογικού χρώματος δερματική εμφάνιση, μπορεί να προκληθούν από τη λευχαιμία και το νευροβλάστωμα (Fragkandrea et al, 2013). Ο κνησμός είναι μια σπάνια εκδήλωση του λεμφώματος Hodgkin (Lanzkowsky, 2010).

2.11 Οφθαλμικά συμπτώματα

Αρκετά οφθαλμικά συμπτώματα χρειάζονται άμεση προσοχή, για να αποκλειστεί το ενδεχόμενο νεοπλασίας, πριν ληφθούν υπόψιν άλλες διαγνώσεις. Στραβισμός και διπλωπία είναι συμπτώματα συναγερμού (red flag symptoms) για οφθαλμικούς όγκους και όγκους εγκεφάλου. Η λευκοκορία είναι σύμπτωμα συναγερμού για το ρετινοβλάστωμα. Ο εξώφθαλμος είναι σύμπτωμα συναγερμού για χωροκατακτητικές εξεργασίες του οφθαλμικού κόγχου (ραβδομυοσάρκωμα, λευχαιμία, γλοιώμα οπτικού νεύρου). Στο νευροβλάστωμα μπορεί να εμφανισθούν περικογχικές εκχυμώσεις (raccoon eyes), και σπανιότερα Opsoclonus myoclonus syndrome (OMS), σύνδρομο Horner (Mahoney et al, 2006) ή επίκτητη ετεροχρωμία της ίριδας. Η ανιριδία μπορεί να σχετίζεται με όγκο Wim's (Lanzkowsky, 2010).

2.12 Ενδοκρινικά συμπτώματα

Τα πιο συνηθισμένα ενδοκρινικά συμπτώματα που σχετίζονται με νεοπλασίες στα παιδιά, περιλαμβάνουν, τον άποιο διαβήτη (πολυουρία, πολυδιψία), αναστολή της ανάπτυξης, πρώιμη και καθυστερημένη ήβη. Μπορούν να προκληθούν από ενδοκρανιακούς όγκους (που προκαλούν υποϋποφυσισμό) ή από όγκους των γενετικών κυττάρων που εκκρίνουν ορμόνες (Galli-Tsinopoulou et al, 2005). Συνακόλουθοι πονοκέφαλοι ή διαταραχές της όρασης θα πρέπει να κινητοποιούν το θεράποντα γιατρό.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΤΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΙΩΝ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

3.1 Η έννοια της «υπογραφής συμπτωμάτων» και της «διαγνωστικής δυσκολίας» στην οδό της διάγνωσης

Η πρώιμη διάγνωση του καρκίνου είναι ένας κρίσιμος στόχος των σύγχρονων πολιτικών ελέγχου του μέσω της εφαρμογής παρεμβάσεων προσυμπτωματικού ελέγχου στον πληθυσμό. Δεδομένου ότι οι παρεμβάσεις αυτές προς το παρόν είναι διαθέσιμες για έναν περιορισμένο αριθμό περιπτώσεων της νόσου, η πλειονότητα των ασθενών με καρκίνο συνεχίζουν να διαγιγνώσκονται μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Η έγκαιρη διάγνωση, συνδέεται με καλύτερα κλινικά και αναφερόμενα από τον ασθενή αποτελέσματα. Είναι επίσης πιθανό να είναι οικονομικά ωφελιμότερη, δεδομένου του αυξανόμενου κόστους νέων φαρμακευτικών θεραπειών για προχωρημένα στάδια της ασθένειας. Άρα, η επίταση των προσπαθειών στην αναγνώριση της νόσου σε όσο το δυνατόν πρωιμότερο στάδιο ή με την αρχική εκδήλωση των συμπτωμάτων είναι απαραίτητη (Koo et al, 2018).

Οι πρακτικές καταγραφής των συμπτωμάτων στους πληθυσμούς των πασχόντων από καρκίνο ασθενών είναι κατά κύριο λόγο δύο. Η πρώτη σχετίζεται με τις αναφερόμενες από τους ίδιους τους ασθενείς πληροφορίες σχετικά με τα συμπτώματα, μέσα από ημιδομημένες συνεντεύξεις με τους ασθενείς ή συμπλήρωση ερωτηματολογίων. Η δεύτερη σχετίζεται με την άντληση αυτών των πληροφοριών από τα αρχεία καταγραφής που συμπληρώνονται κατά την επαφή των ασθενών με τις υπηρεσίες του συστήματος υγείας (π.χ. με επίσκεψη σε γιατρό της ΠΦΥ). Η συλλογή αυτών των πληροφοριών αποτελεί πρόκληση, καθώς στην πλειοψηφία τους δεν μπορούν να παρατηρηθούν αντικειμενικά, ενώ η εκτίμησή τους επηρεάζεται από τα κοινωνικοπολιτιστικά χαρακτηριστικά των ασθενών, όπως το μορφωτικό επίπεδο αλλά και το επίπεδο αγωγής υγείας (συμπεριλαμβανομένης της επίγνωσης πιθανών συμπτωμάτων καρκίνου). Επίσης η παρουσία περισσοτέρων του ενός συμπτωμάτων, μπορεί να επηρεάσει την εκτίμησή τους και επομένως την αναζήτηση βοήθειας (Koo et al, 2018).

Όλες οι διαθέσιμες μέθοδοι συλλογής πληροφοριών βασίζονται στην εγκυρότητα της ανάκλησης συγκεκριμένων ημερομηνιών σημαντικής σημασίας κατά μήκος της διαγνωστικής οδού, όπως τις ημερομηνίες έναρξης των συμπτωμάτων, της πρώτης παρουσίασης των συμπτωμάτων σε επαγγελματία υγείας καθώς και της πρώτης παραπομπής στη δευτεροβάθμια περίθαλψη (Koo et al, 2018).

Υπάρχουν ουσιώδεις διαφοροποιήσεις σχετικά με τα διαστήματα της διάγνωσης ανάμεσα σε ασθενείς με διαφορετικά είδη καρκίνου. Αυτές κατά κύριο λόγο οφείλονται στη διαφορετική φύση, συχνότητα και συνδυασμό των εμφανιζόμενων συμπτωμάτων, τη λεγόμενη «υπογραφή συμπτωμάτων» (symptom signature), στις

διαφορετικές εντοπίσεις του καρκίνου. Έτσι η «υπογραφή συμπτωμάτων» υποδηλώνει τη φύση και τη σχετική συχνότητα των συμπτωμάτων (ή του συνδυασμού συμπτωμάτων), που αναφέρθηκαν κατά την παρουσίαση από τους ασθενείς, οι οποίοι αργότερα διαγνώστηκαν με καρκίνο. Η «υπογραφή συμπτωμάτων» περιγράφεται ως «στενή» (narrow), όταν οι περισσότεροι ασθενείς (με την ίδια μορφή καρκίνου), εμφανίζουν κυρίως ένα συγκεκριμένο σύμπτωμα (όπως το ογκίδιο μαστού στην περίπτωση του καρκίνου μαστού) ή ως «ευρεία» (broad) όταν οι ασθενείς εμφανίζουν ένα μεγαλύτερο εύρος συμπτωμάτων (όπως συμβαίνει π.χ. στον καρκίνο του παχέος εντέρου).

Ο όρος «διαγνωστική δυσκολία» (diagnostic difficulty) (για μια δεδομένη εντόπιση καρκίνου) χρησιμοποιείται για να χαρακτηρίσει περιπτώσεις καρκίνου που είναι πιο δύσκολο να γίνουν αντιληπτές ή να τις υποψιαστεί κάποιος (όπως το πολλαπλό μύελωμα ή ο καρκίνος του παγκρέατος) ή ευκολότερο να γίνουν αντιληπτές (όπως ο καρκίνος του μαστού ή το μελάνωμα). Αντιπροσωπεύει την αντιληπτή προγνωστική αξία για τον καρκίνο, με βάση τα συμπτώματα που εμφανίζονται στον μέσο ασθενή. Η «διαγνωστική δυσκολία» σχετίζεται με τη θετική προγνωστική αξία (positive predictive value-PPV) ενός συμπτώματος για μια δεδομένη ασθένεια, η οποία είναι το ποσοστό όλων των ασθενών με το ίδιο σύμπτωμα που θα βρεθούν να έχουν την ασθένεια. Από το 2015, το National Institute for Health and Care Excellence (NICE) έχει κάνει υποχρεωτική την παραπομπή για εξειδικευμένη αξιολόγηση, των ασθενών που προσέρχονται στην ΠΦΥ με συμπτώματα που εμφανίζουν θετική προγνωστική αξία για καρκίνο που υπερβαίνει το 3%. Αυτή η πρακτική παρέχει ένα κομβικό σημείο για τον καθορισμό της κλινικής σημαντικότητας ενός συμπτώματος για το πλαίσιο το σχετικό με τη διάγνωση του καρκίνου (Koo et al, 2018).

Συμπερασματικά, η «διαγνωστική δυσκολία» κάθε μορφής καρκίνου συνδέεται άρρηκτα με την «υπογραφή συμπτωμάτων» του. Η διεύρυνση της τρέχουσας επιστημονικής γνώσης πάνω στη φύση των εμφανιζόμενων συμπτωμάτων και πως αυτά σχετίζονται με τα διαγνωστικά διαστήματα θα συμβάλει στην κατανόηση των μηχανισμών που επηρεάζουν τη διαγνωστική οδό, σε επίπεδο ασθενών, επαγγελματιών υγείας και συστημάτων υπηρεσιών υγείας. Αυτό θα ενισχύσει περαιτέρω τη βάση τεκμηρίωσης για την υποστήριξη της δημιουργίας και εφαρμογής παρεμβάσεων υγείας, που θα προωθούν την έγκαιρη διάγνωση, οδηγώντας έτσι και σε βελτίωση της έκβασης για τους ασθενείς με καρκίνο (Koo et al, 2018).

3.2 Διαγνωστικές παράμετροι των νεοπλασιών στα παιδιά και η έννοια της «καθυστέρησης διάγνωσης»

Η διάγνωση του καρκίνου στην παιδική ηλικία είναι αρκετά δύσκολη και συμβαίνει με πολύ χαμηλότερη συχνότητα από ότι στην ενήλικη ζωή. Αυτό οφείλεται στην χαμηλή υποψία για τη νόσο λόγω της σχετικής σπανιότητάς της στην παιδική ηλικία, και στο γεγονός ότι τα πρώιμα συμπτώματα των νεοπλασιών στα παιδιά συνήθως είναι άτυπα και μιμούνται τα συμπτώματα κοινών παιδιατρικών ασθενειών όπως πυρετός, πόνος, κεφαλαλγία, τάση για εμετό, τα οποία έχουν αναλυθεί εκτενώς στο Κεφάλαιο 2. Επιπροσθέτως η αποτελεσματικότητα της έγκαιρης διάγνωσης του

καρκίνου στα παιδιά, περιπλέκεται από μεθοδολογικές δυσκολίες και προβλήματα εγγενή στις βιολογικές ιδιότητες, στην ιστολογική προέλευση και την κλινική συμπεριφορά του καρκίνου στα παιδιά. Σε αυτές τις ηλικίες οι νεοπλασίες τείνουν να έχουν σύντομες περιόδους λανθάνουσας κατάστασης και συχνά αναπτύσσονται γρήγορα. Οι όγκοι στα παιδιά είναι πολύ επιθετικοί, αλλά ανταποκρίνονται περισσότερο στη θεραπεία από αυτούς των ενηλίκων. Οι παράγοντες που σχετίζονται με την αντίληψη της σοβαρότητας των σημείων και των συμπτωμάτων είναι επίσης διαφορετικοί. Τα παιδιά είναι συνήθως υπό τη φροντίδα των γονέων τους, και πιθανότατα τα ίδια δυσκολεύονται να εκφράσουν ή να εντοπίσουν τα συμπτώματα που βιώνουν, γεγονός που υπογραμμίζει τη σημασία των γνώσεων, των πεποιθήσεων και της συμπεριφοράς των γονέων στη διαδικασία της διάγνωσης του καρκίνου (Dang-Tan and Franco 2007).

Ο όρος «καθυστερημένη διάγνωση» (delayed diagnosis) χρησιμοποιείται στην πλειονότητα της βιβλιογραφίας για να περιγράψει κατά κύριο λόγο μια μη αποδεκτή ή μη ενδεδειγμένη χρονική περίοδο από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι την τελική διάγνωση. Στην προσπάθεια των ερευνητών να καθορίσουν το χρονικό σημείο, από το οποίο και μετά η «καθυστέρηση» γίνεται μη αποδεκτή ή υπερβολική, συχνά χρησιμοποιείται ένα αυθαίρετο χρονικό σημείο, το οποίο καθορίζεται κυρίως από τις παρατηρήσεις τους ή τη διάμεση τιμή της καθυστέρησης στους πληθυσμούς μελέτης (Lethaby et al, 2013). Σύμφωνα με τη θεματική ανασκόπηση του Αγγλικού Εθνικού Συνδέσμου για την Ασφάλεια των Ασθενών-National Patient Safety Agency (NPSA): «Καθυστερημένη διάγνωση» του καρκίνου έχουμε όταν κάποιος που πάσχει από καρκίνο:

1. δε διερευνηθεί ή δεν παραπεμφθεί για διερεύνηση
2. ή εάν διερευνηθεί δε διαγνωστεί κατά τη φάση της διερεύνησης
3. ή διαγνωστεί λάθος
4. ή ενώ υπάρχει ένα θετικό εργαστηριακό αποτέλεσμα δεν αξιοποιηθεί ώστε να προωθηθεί σε ένα κλινικό γιατρό ικανό να δράσει αποτελεσματικά πάνω σε αυτό
5. ή ενώ υπάρχει ένα θετικό εργαστηριακό αποτέλεσμα ή διάγνωση δε διενεργείται η ενδεδειγμένη έναρξη θεραπείας.

Τα κριτήρια που προτείνονται για τον καθορισμό της ύπαρξης καθυστέρησης διάγνωσης είναι (Lethaby et al, 2013):

- ✓ Αυτά που ορίζουν την καθυστέρηση, τη σχετική με το χρονικό διάστημα που αφορά τον ασθενή (patient delay), με βάση τα οποία εξαιτίας αδράνειας σχετιζόμενης με την κατάσταση ή με τους γονείς, υπάρχει ένας παρατεταμένος χρόνος, μέχρι την πρώτη επαφή με κάποιον επαγγελματία υγείας.
- ✓ Αυτά που ορίζουν την καθυστέρηση τη σχετική με το χρονικό διάστημα της διάγνωσης (diagnostic delay), με βάση τα οποία όταν μια περίπτωση ασθενούς φτάσει σε έναν πάροχο φροντίδας υγείας, με αποδεκτά συμπτώματα συναγερμού (alert or red flag symptoms)/συμπτώματα

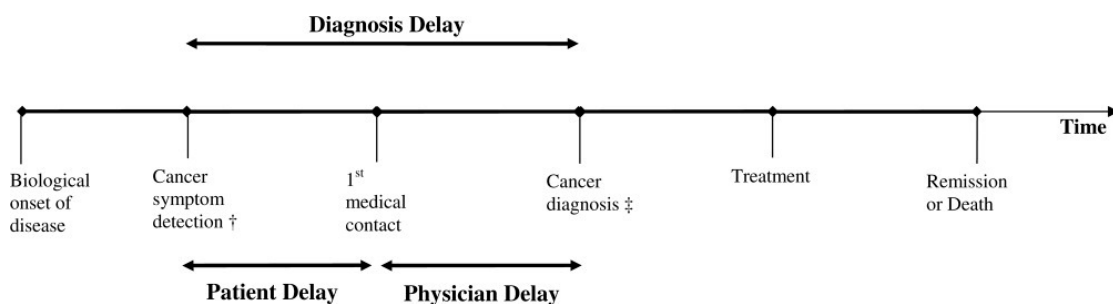
καρκίνου, που σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες πρέπει να προτρέψουν για περαιτέρω διερεύνηση ή παραπομπή, και καμία ενέργεια ή ακατάλληλες ενέργειες γίνουν από τον πάροχο αυτό.

- ✓ Το ίδιο ισχύει και εάν παρά το γεγονός ότι έγινε διερεύνηση, δεν ακολουθήσαν οι κατάλληλες ενέργειες ή εάν αυτή η διερεύνηση ερμηνευτεί εσφαλμένα, χωρίς να οδηγήσει ούτε σε παραπομπή ούτε σε θεραπεία.

3.3 Το διάστημα έως τη διάγνωση και οι παράγοντες που το επηρεάζουν

Το διάστημα από την αναγνώριση του συμπτώματος ή των συμπτωμάτων από τους ασθενείς ή τους γονείς αυτών, μέχρι την οριστική διάγνωση περιγράφεται συνθηθέστερα στη διεθνή βιβλιογραφία ως «διαγνωστική καθυστέρηση» (diagnostic delay or diagnosis delay), «διάστημα έως τη διάγνωση» (time to diagnosis-TTD), «καθυστέρηση έως τη διάγνωση» (delay to diagnosis), «προ-διαγνωστικό διάστημα» (pre-diagnostic interval), «χρονική υστέρηση» (lag-time) και «διάρκεια συμπτωμάτων» (duration of symptoms), στις σχετικές με το θέμα αυτό έρευνες (Lethaby et al, 2013). Ορισμένοι συγγραφείς χρησιμοποιούν τη διάκριση ανάμεσα στην καθυστέρηση που οφείλεται στον ασθενή (patient delay) και στην καθυστέρηση που οφείλεται στο γιατρό (physician delay). Με την πρώτη να ορίζεται ως η χρονική περίοδος που μεσολαβεί από την έναρξη των σημείων ή των συμπτωμάτων μέχρι την πρώτη επίσκεψη σε επαγγελματία υγείας, ενώ ο χρόνος που μεσολαβεί από την πρώτη επίσκεψη σε επαγγελματία υγείας μέχρι την τελική διάγνωση, καθορίζεται ως η καθυστέρηση που οφείλεται στο γιατρό (Dang-Tan and Franco 2007) (**Σχήμα 3.1**). Η συγκεκριμένη μεθοδολογική προσέγγιση, χρησιμοποιήθηκε και στην παρούσα έρευνα.

Σχήμα 3.1: Η καθυστέρηση διάγνωσης στη διαγνωστική οδό



Το διάστημα μέχρι τη διάγνωση επηρεάζεται από παράγοντες που σχετίζονται με χαρακτηριστικά των ασθενών (ηλικία, φύλο) και των γονέων αυτών (ηλικία, μορφωτικό επίπεδο, συμπεριφορές και πεποιθήσεις, επίπεδο αγωγής υγείας), με χαρακτηριστικά του συστήματος υγείας (εκπαιδευμένο προσωπικό, παραπομπές, γεωγραφική προσβασιμότητα), και την κλινική εμφάνιση (ηλικία, ιστολογικά χαρακτηριστικά, συμπτώματα, πρωτοπαθής εντόπιση, κλινικό στάδιο, επαγγελματίας

υγείας αρχικής εκτίμησης) (Vasquez et al, 2016). Η συσχέτιση μεταξύ των διαφόρων δημογραφικών μεταβλητών αλλά και της ιδιότητας του επαγγελματία υγείας (κατά κύριο λόγο γιατρού) που αρχικώς συμβουλευτήκαν οι ασθενείς, με το χρονικό διάστημα μέχρι τη διάγνωση, φαίνεται να αποτελεί όχι πάνω από το 20% της διαφοροποίησης αυτού του διαστήματος. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν ότι οι κύριοι καθοριστικοί παράγοντες για το μήκος αυτού του διαστήματος, είναι τα εγγενή βιολογικά χαρακτηριστικά της νεοπλασίας και η σχετική με αυτή κλινική συμπεριφορά (Brasme et al, 2012).

Στον **πίνακα 3.1** φαίνεται το διάστημα έως τη διάγνωση, μετρημένο σε εβδομάδες, για τους διάφορους τύπους νεοπλασιών (Barr 2014).

Πίνακας 3.1: Διάστημα έως τη διάγνωση για διάφορες νεοπλασίες.

Τύπος νεοπλασίας	Διάστημα έως τη διάγνωση (εβδομάδες)	
	Μέση τιμή	Διάμεσος
Λευχαιμία	4,2	2,7
Όγκοι των νεφρών	7,4	2,0
Νευροβλάστωμα	5,9	3,3
Non-Hodgkin λέμφωμα	7,3	3,8
Λέμφωμα Hodgkin	12,5	6,7
Όγκοι γεννητικών κυττάρων	9,9	5,9
Ραβδομυοσάρκωμα	7,2	6,4
Ρετινοβλάστωμα	16,7	8,0
Μυελοβλάστωμα	12,8	7,9
Χαμηλής κακοήθειας αστροκύττωμα	34,0	16,1
Όγκοι των οστών	20,7	14,1
Σάρκωμα μαλακών μορίων	26,1	13,1
Γαγγλιογλοίωμα	135,2	220,1

Στη συστηματική ανασκόπηση των Brasme et al (2012) σχετικά με το χρονικό διάστημα μέχρι τη διάγνωση, η οποία εντόπισε 6412 σχετικές έρευνες, με συνολικό δείγμα 22.619 ασθενών, καταγράφηκαν μικρά διαστήματα έως τη διάγνωση για τις λευχαιμίες, τους όγκους των νεφρών, το νευροβλάστωμα, και τα non-Hodgkin λεμφώματα, ενδιάμεσα διαστήματα για τα λεμφώματα Hodgkin, τα ραβδομυοσαρκώματα, τους καρκίνους των γεννητικών κυττάρων και το ρετινοβλάστωμα, και μακρά για τους όγκους εγκεφάλου, τους οστικούς όγκους και τα σαρκώματα των μαλακών μορίων (εκτός του ραβδομυοσαρκώματος). Τόσο η σχετιζόμενη με το γιατρό «καθυστέρηση», αλλά και με τον ασθενή καθώς επίσης και η συνολική καθυστέρηση, σχετίζονταν ισχυρά με τον ιστολογικό τύπο ή υποτύπο της νεοπλασίας, σε όλες τις συμπεριληφθείσες έρευνες. 23 από τις έρευνες περιείχαν πληροφορίες για τη σχέση της ηλικίας των ασθενών με το χρόνο έως τη διάγνωση, και οι 19 κατέδειξαν μακρύτερο χρόνο έως τη διάγνωση για τα μεγαλύτερα σε ηλικία παιδιά σε σχέση με τα μικρότερα, για τον ίδιο τύπο νεοπλασίας. Από τις έρευνες που

μελετούσαν τη συσχέτιση του χρόνου έως τη διάγνωση με το φύλο του ασθενούς, μόνο τρεις βρήκαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση (με μεγαλύτερη καθυστέρηση για τους άρρενες ασθενείς). Επιπλέον, δε βρέθηκε ξεκάθαρη συσχέτιση ανάμεσα στο επάγγελμα των γονέων ή το οικογενειακό εισόδημα, με το χρόνο έως τη διάγνωση, στις περισσότερες έρευνες. Ούτε ο χρόνος αυτός διέφερε σημαντικά μεταξύ των αστικών ή των αγροτικών περιοχών. Όμως ο χρόνος έως τη διάγνωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερος, όταν ο γιατρός αρχικής κλινικής εκτίμησης ήταν γενικός γιατρός σε σχέση με το όταν ήταν παιδίατρος ή ειδικευμένος γιατρός επειγόντων. Η σχετιζόμενη με το γιατρό «καθυστέρηση» διέφερε για τους διαφορετικούς τύπους νεοπλασιών, με την υψηλότερη να εμφανίζεται για τα σαρκώματα Ewing.

Παρόλο που είναι δύσκολο να αξιολογήσουμε την ικανότητα του γιατρού στη διάγνωση του καρκίνου, η αυξημένη επαγρύπνηση και επίγνωση του γενικού γιατρού στην παρουσία ύποπτων συμπτωμάτων στο επίπεδο της ΠΦΥ, μπορεί να συμβάλλουν στη μείωση της «καθυστέρησης». Βέβαια η δριμύτητα της νόσου και των συμπτωμάτων κατά την επίσκεψη στο ιατρείο, πιθανώς να επηρεάσουν τον χρόνο της διάγνωσης. Οι παιδίατροι, παιδίατροι ογκολόγοι και γιατροί στα τμήματα επειγόντων περιστατικών, πιθανότατα θα συναντήσουν επείγουσες περιπτώσεις, στις οποίες τα συμπτώματα θα είναι πιο προφανή (Dang-Tan and Franco 2007). Επιπλέον, η διαγνωστική προσέγγιση στις δομές επειγόντων περιστατικών τείνει να είναι πιο εμπειρισταωμένη και συχνά είναι ευκολότερη η πρόσβαση σε διαγνωστικά εργαλεία, όπως οι εργαστηριακές ή οι απεικονιστικές εξετάσεις, συγκρινόμενη με αυτή στις δομές ΠΦΥ ή τα ιδιωτικά ιατρεία (Carberry et al, 2017). Ακόμα, οι γιατροί της ΠΦΥ μπορεί να βρίσκονται σε μειονεκτική θέση, σχετικά με την επίτευξη σωστής διάγνωσης, εάν εξετάσουν τον ασθενή σε πολύ πρώιμο στάδιο της ασθένειας, οπότε θα απαιτηθεί περισσότερη παρατήρηση, για ολοκληρωθεί η εικόνα. Επίσης, οι γονείς συχνά μπορεί να επιλέξουν να επισκεφθούν τμήματα επειγόντων περιστατικών, όταν τα συμπτώματα επιμείνουν ή χειροτερέψουν, από το να επιστρέψουν στο γιατρό της πρωτοβάθμιας φροντίδας (Carberry et al, 2017).

Οι μεγαλύτερες «καθυστερήσεις» σχετίζονται με όγκους που έχουν ένα μοτίβο αργής ανάπτυξης (όπως χαμηλής κακοήθειας αστροκυττώματα, γαγγλιογλιώματα ή το εντοπισμένο σάρκωμα Ewing), σε σχέση με τους επιθετικούς και γρήγορα αναπτυσσόμενους όγκους (όπως νεφροβλαστώματα, λευχαιμίες ή non-Hodgkin λεμφώματα) οι οποίοι διαγιγνώσκονται γρηγορότερα. Για την ίδια κατηγορία νεοπλασίας, η εντόπιση επηρεάζει τον χρόνο έως τη διάγνωση, όπως π.χ. για τους όγκους του ΚΝΣ, το μικρότερο διάστημα εμφανίζεται για τα επενδυμώματα και τα καρκινώματα του χοριοειδούς πλέγματος, τα οποία αναπτύσσονται στις κοιλίες του εγκεφάλου, οπότε γρήγορα παρεμποδίζουν την κυκλοφορία του εγκεφαλονωτιαίου υγρού σε αυτές, προκαλώντας πιο ηχηρά συμπτώματα (Brasme et al, 2012).

Το σημαντικά μεγαλύτερο διάστημα έως τη διάγνωση στα μεγαλύτερα παιδιά σε σχέση με τα μικρότερα εξηγείται από τους ερευνητές ως εξής: τα μικρότερα παιδιά συνήθως παρακολουθούνται στενότερα από τους γονείς τους και τους γιατρούς σε σχέση με τα μεγαλύτερα ή ορισμένα μεγαλύτερα παιδιά μπορεί να είναι απρόθυμα

στο να αποκαλύψουν την παρουσία συμπτωμάτων ή οι τύποι νεοπλασιών και τα χαρακτηριστικά τους μπορεί να ποικίλουν μεταξύ των διαφορετικών ηλικιακών ομάδων. Για παράδειγμα, αργά αναπτυσσόμενοι όγκοι, όπως τα γαγγλιογλιώματα ή το εντοπισμένο σάρκωμα Ewing είναι πιο συνηθισμένοι στα μεγαλύτερα παιδιά, από ότι οι ταχέως αναπτυσσόμενοι, όπως τα νεφροβλαστώματα, οι λευχαιμίες ή τα καρκινώματα του χοριοειδούς πλέγματος, που είναι πιο συνηθισμένοι στα μικρότερα παιδιά (Brasme et al, 2012).

Η συσχέτιση ανάμεσα στην «καθυστέρηση διάγνωσης» και το στάδιο της νόσου είναι επίσης περίπλοκη. Η σταδιοποίηση του καρκίνου στα παιδιά, είναι διαφορετική από ότι στους ενήλικες, υπάγεται όμως στο πλαίσιο μιας γενικής ταξινόμησης που δείχνει την έκταση της νόσου κατά την εμφάνιση και η οποία ουσιαστικά υποδηλώνει τη χρονολόγηση της εξέλιξης της νόσου. Έτσι τίθεται εύλογα το ερώτημα του εάν οι «καθυστερήσεις» στη διάγνωση επιδεινώνουν την επέκταση της νόσου ή η επέκταση της νόσου επηρεάζει τον χρόνο της διάγνωσης. Η κοινή λογική υποδεικνύει ότι μεγαλύτερες «καθυστερήσεις» οδηγούν στη διάγνωση των ασθενών με καρκίνο σε πιο προχωρημένο στάδιο της νόσου. Όμως, από την άλλη πλευρά, πιο επιθετικοί και ταχέως αναπτυσσόμενοι όγκοι, που θα παρουσιάσουν και ταχύτερα εξελισσόμενα συμπτώματα, θα οδηγήσουν τους γονείς γρηγορότερα στην αναζήτηση ιατρικής βοήθειας για τα παιδιά τους. Έτσι για παράδειγμα, σε ένα παιδί μπορεί να αναπτύσσεται μια νεοπλασία για κάποιο καιρό πριν οδηγηθεί σε διάγνωση. Μια πιο προχωρημένη νεοπλασία μπορεί να οδηγήσει σε γρήγορη διάγνωση, αλλά παρόλα αυτά όχι και σε καλύτερη πρόγνωση (Dang-Tan and Franco 2007). Για το λόγο αυτό, η σχέση του εύρους του διαστήματος ως τη διάγνωση και της έκβασης της νόσου μπορεί να μην είναι ξεκάθαρη. Παρατηρώντας, έτσι, την εμφάνιση διαφοροποιούμενων αποτελεσμάτων σχετικά με την επιβίωση και την έκβαση των ασθενών, με αυξημένα διαστήματα έως τη διάγνωση, μεταξύ των διαφορετικών διαγνωστικών ομάδων, με βάση τον τύπο της νεοπλασίας. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η παρουσία και άλλων παραγόντων μπορεί να έχει ισχυρότερη επίδραση στο θέμα της έκβασης, όπως είναι τα βιολογικά χαρακτηριστικά του όγκου καθώς και η ανταπόκριση αυτού στη θεραπεία. Επιπλέον, η επιβίωση αποτελεί μια παράμετρο της έκβασης η οποία δε σχετίζεται μόνο με την έγκαιρη διάγνωση, αλλά και με άλλες παραμέτρους, όπως η υποτροπή της νόσου, η ποιότητα ζωής αλλά και οι μεταγενέστερες επιδράσεις της θεραπείας. Παρόλα αυτά, η μείωση του διαστήματος μέχρι τη διάγνωση μπορεί να συμβάλλει ικανά στη βελτίωση της επιβίωσης αλλά και της ποιότητας ζωής των ασθενών, με τη μείωση του θεραπευτικού φορτίου εξαιτίας της χημειοθεραπείας, αλλά και στην ελάφρυνση της οικονομικής επιβάρυνσης των συστημάτων υγείας, εξαιτίας της χρήσης πιο προχωρημένων χημειοθεραπευτικών σχημάτων (Lethaby et al, 2013).

3.4 Τα διαγνωστικά λάθη στις νεοπλασίες στα παιδιά

Τα διαγνωστικά λάθη αποτελούν τα πιο συνηθισμένα λάθη στην ΠΦΥ, και είναι τα πιο δύσκολα στη διαχείρισή τους ζητήματα στην ιατρική επιστήμη, αποτελώντας την

κύρια αιτία δικαστικών υποθέσεων σχετιζόμενων με ιατρικά αδικήματα, με διπλάσιο αριθμό ποινικών υποθέσεων σε σχέση με τα υπόλοιπα ιατρικά λάθη. Το διαγνωστικό λάθος είναι σύνηθες, επιβλαβές, κοστοβόρο και κριτικής σημασίας για τα θέματα ασφαλείας των ασθενών σε σχέση με τη φροντίδα της υγείας τους (Thammasitboon et al, 2013).

Οι παράγοντες που επηρεάζουν την αιτιολόγηση και τη λήψη αποφάσεων κατά τη διαδικασία της διάγνωσης, μπορεί να μην είναι τόσο ξεκάθαροι όπως σε άλλες ιατρικές πράξεις. Σε αυτούς μπορεί να συγκαταλέγονται, οποιαδήποτε αποτυχία έγκαιρης πρόσβασης σε δομές υγείας, πιθανή αναγκαία εκμείευση πληροφοριών ή αποκωδικοποίηση συμπτωμάτων, σημείων και εργαστηριακών εξετάσεων, διαμόρφωση και εξαγωγή διαφορικής διάγνωσης, καθώς και αξιολόγηση και παραπομπή σε ειδικό εάν απαιτείται (Thammasitboon et al, 2013).

Ο Graber και συνεργάτες του, όρισαν το διαγνωστικό λάθος ως: «*μια διάγνωση η οποία ήταν ακουσίως καθυστερημένη (επαρκείς πληροφορίες ήταν διαθέσιμες νωρίτερα), λανθασμένη (μια διαφορετική διάγνωση είχε εξαχθεί πριν τη σωστή) ή δεν είχε επιτευχθεί (δεν έγινε ποτέ καμία διάγνωση), με βάση την τελική εκτίμηση ή εγκυρότερη πληροφόρηση*» (Thammasitboon et al, 2013). Το Αμερικανικό Ινστιτούτο Ιατρικής Επιτροπής για τα Διαγνωστικά Λάθη στη Φροντίδα Υγείας-US Institute of Medicine Committee on Diagnostic Error in Health Care, όρισε προσφάτως το διαγνωστικό λάθος ως: «*την αποτυχία α) να καταδειχτεί μια ακριβής και έγκαιρη εξήγηση για το πρόβλημα (ή τα προβλήματα) υγείας του ασθενή ή β) να μεταδοθεί αυτή η εξήγηση στον ασθενή*». Από την άλλη πλευρά, βλάβη οφειλόμενη σε διαγνωστικό λάθος, όπως π.χ. βλάβη σχετιζόμενη με λάθος διάγνωση, μπορεί να οριστεί ως: «*αποτρέψιμη βλάβη που οφείλεται στην καθυστέρηση ή την αποτυχία στη διαχείριση μιας κατάστασης που είναι πράγματι παρούσα (επειδή η επιχειρούμενη διάγνωση ήταν λάθος ή άγνωστη) ή από θεραπεία που παρασχέθηκε για μια κατάσταση, η οποία δεν ήταν πράγματι παρούσα*» (Mishra et al, 2017).

Κάποιες από τις πιο συχνά απαντούμενες λανθασμένες αρχικές διαγνώσεις που τελικά κατέληξαν σε διάγνωση νεοπλασίας, με βάση τη μελέτη των Stefan and Siemonsma (2011) φαίνονται στον **πίνακα 3.2**.

Πίνακας 3.2: Συνήθεις λανθασμένες αρχικές διαγνώσεις.

Λανθασμένη αρχική διάγνωση	
Γαστρεντερίτιδα	Αδιευκρίνιστη λοίμωξη
Φυματίωση	Δυσκοιλιότητα
Πνευμονία	Κοινό κρυολόγημα/ίωση
Αμυγδαλίτιδα	Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα
Ιγμορίτιδα	Ελμινθίαση
Φαρυγγίτιδα	Αναιμία

Τα δεδομένα που αφορούν στα διαγνωστικά λάθη στην παιδιατρική πρακτική, είναι αρκετά περιορισμένα και οι έρευνες που είναι εστιασμένες στη διαγνωστική καθυστέρηση που αυτά επιφέρουν, σε νεοπλασίες στα παιδιά, είναι ακόμα πιο

σποραδικές και πρωτίστως προερχόμενες από αναπτυσσόμενες χώρες (Carberry et al, 2017). Στην έρευνα των Carberry et al, τα διαγνωστικά λάθη που διαπιστώθηκαν, κατηγοριοποιήθηκαν ως εξής:

α) σε αυτά που οφείλονταν σε έλλειψη κατάλληλης αξιολόγησης των συμπτωμάτων που υποδεικνύουν πιθανή νεοπλασία ή έλλειψη αξιολόγησης επίμονων συμπτωμάτων ή

β) σε αυτά που οφείλονταν σε λάθος ερμηνεία αποτελεσμάτων παρόλο που είχε διεξαχθεί ο κατάλληλος έλεγχος.

Στη συγκεκριμένη έρευνα βρέθηκε ότι από τους ασθενείς που βίωσαν λανθασμένη διάγνωση, πάνω από τους μισούς παρέμειναν αδιάγνωστοι για περισσότερες από έξι εβδομάδες μετά την αρχική παρουσίαση. Τα διαγνωστικά λάθη ήταν συχνότερα μεταξύ ασθενών που εξετάστηκαν στην πρωτοβάθμια φροντίδα, ανεξάρτητα από τη χρονική στιγμή της αξιολόγησής τους, και λιγότερο συχνά στα παιδιά που εξετάστηκαν σε τμήματα επειγόντων. Μη κατάλληλες θεραπείες ή θεραπείες μη σχετικές με την τελική διάγνωση νεοπλασίας, ήταν επίσης κοινές για παιδιά στα οποία έγινε διαγνωστικό λάθος. Για παράδειγμα, σχεδόν στις μισές από τις περιπτώσεις καθυστέρησης και λάθους σε παιδιά, συνταγογραφήθηκαν αντιβιοτικά για θεωρούμενη λοίμωξη, ενώ, λανθασμένα ερμηνεύτηκαν οι απεικονιστικές εξετάσεις στο 15% των ασθενών και οι εργαστηριακές εξετάσεις στο 23%. Στον **πίνακα 3.3** φαίνονται, ο τύπος αρχικής εμφάνισης της νόσου, τα σχετικά με αυτήν συνήθη διαγνωστικά λάθη και η συνήθης τελική διάγνωση (Carberry et al, 2017).

Πίνακας 3.3: Συνήθεις τύποι αρχικής κλινικής εμφάνισης, συνήθεις λόγοι που οδηγούν σε διαγνωστικό λάθος και η συνήθης τελική διάγνωση.

Τύπος αρχικής κλινικής εμφάνισης	Συνήθεις λόγοι διαγνωστικού λάθους	Συνήθεις τελικές διαγνώσεις
Επίμονα δομικά συμπτώματα	Διάγνωση ιογενούς λοίμωξης	Λευχαιμία, λέμφωμα
Κεφαλαλγία με ναυτία και πιθανά εμετό	Διάγνωση ημικρανίας	Αστροκύττωμα, άλλοι όγκοι του ΚΝΣ
Επιμένοντες μυοσκελετικοί πόνοι	Διάγνωση διαστρέμματος/εξάρθρωσης/μυϊκή θλάσης	Οστεοσάρκωμα, σάρκωμα Ewing, λευχαιμία
Επίμονα αναπνευστικά συμπτώματα	Διάγνωση ιγμορίτιδας, πνευμονίας	Λευχαιμία, λέμφωμα
Επιμένον κοιλιακό άλγος/διάταση	Διάγνωση δυσκοιλιότητας	Λέμφωμα Burkitt, όγκος Wilms, νευροβλάστωμα
Επιμένουσα διόγκωση λεμφαδένα/ εμφάνιση μάζας	Διάγνωση λεμφαδενίτιδας, αντιδραστικού λεμφαδένα	Λέμφωμα και άλλοι συμπαγείς όγκοι
Νέας αρχής ραιβόκρανο	Διάγνωση διαστρέμματος/θλάσης του τραχήλου	Αστροκύττωμα, άλλοι όγκοι του ΚΝΣ

Επιμένουσα τραχηλική αδενοπάθεια	Διάγνωση ιογενούς νοσήματος	Λευχαιμία, λέμφωμα, αστροκύττωμα
Πολλαπλές επιληπτικές κρίσεις	Απεικονιστικός έλεγχος του ΚΝΣ δε συστήθηκε εξ αρχής	Αστροκύττωμα
Διάχυτος πόνος	Διάφορες διαγνώσεις ανάλογα με τα συμπτώματα για τα οποία παραπονέθηκε ο ασθενής	Λέμφωμα Hodgkin, όγκος Wilms

Η ύπαρξη διαγνωστικών λαθών που οφείλονται σε μη κατάλληλη αξιολόγηση των επίμονων συμπτωμάτων, υπογραμμίζει:

- α. την αναγκαιότητα της επιπρόσθετης διαγνωστικής αξιολόγησης, όταν ένας ασθενής έχει προσέλθει πολλαπλές φορές με την ίδια ενόχληση και χωρίς βελτίωση ή με πρόοδο του συμπτώματος.
- β. τον προγραμματισμό μια επανεξέτασης για επίμονες ενοχλήσεις ή εάν τα συμπτώματα επιδεινωθούν (Carberry et al, 2017).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

4.1 Σκοπός της παρούσας έρευνας και ερευνητικά ερωτήματα

Σκοπός της παρούσας έρευνας ήταν η διερεύνηση των καθυστερήσεων στη διάγνωση παιδιών, εφήβων και νεαρών ενηλίκων με νεοπλασίες, που νοσηλεύτηκαν στην κλινική Αιματολογίας-Ογκολογίας Παιδών του ΠΑΓΝΗ, σε βάθος μιας 5ετίας.

Τα βασικά ερευνητικά ερωτήματα της παρούσας έρευνας ήταν τα ακόλουθα:

- Ποια ήταν τα αρχικά σημεία ή συμπτώματα που ανέφεραν ή εκδήλωσαν οι ασθενείς και τους οδήγησαν σε επίσκεψη σε γιατρό;
- Πόσο ήταν το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από την εκδήλωση του πρώτου σημείου ή συμπτώματος μέχρι την πρώτη επίσκεψη σε γιατρό;
- Πόσο ήταν το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από την πρώτη επίσκεψη σε γιατρό μέχρι την τελική διάγνωση;
- Πόσο ήταν το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από την εκδήλωση του πρώτου σημείου ή συμπτώματος μέχρι την τελική διάγνωση;
- Ποια ήταν συσχέτιση κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών των ασθενών και των κλινικών συμπτωμάτων με το εύρος του διαγνωστικού διαστήματος;
- Ποια ήταν η συσχέτιση του τύπου της νεοπλασίας, των εμφανιζόμενων συμπτωμάτων και της έκβασης της νόσου με το εύρος του διαγνωστικού διαστήματος;
- Υπήρξε διαφοροποίηση στο εύρος του διαγνωστικού διαστήματος αναλόγως του εάν η αρχική εκτίμηση έγινε από παιδίατρο ή από άλλη ιατρική ειδικότητα;

4.2 Είδος μελέτης

Πρόκειται για μια 5ετή αναδρομική μελέτη σε ασθενείς της κλινικής Αιματολογίας-Ογκολογίας Παιδών ΠΑΓΝΗ, που εισήχθησαν και διαγνώστηκαν με νεοπλασία από την 1/1/2010 μέχρι και την 31/12/2014.

4.3 Δείγμα και δειγματοληψία

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν όλοι οι ασθενείς (n=80) που εισήχθησαν και διαγνώστηκαν με νεοπλασία στην προαναφερθείσα κλινική από 1/1/2010 έως 31/12/2014. Οι ασθενείς ήταν παιδιά, έφηβοι και νεαροί ενήλικες έως 21 ετών (τη στιγμή της διάγνωσης). Εξαιρέθηκαν οι ασθενείς που: α) η ηλικία τους κατά τη διάγνωση ήταν < 1 έτους (λόγω της πτωχής πρόγνωσης και της αυξημένης πιθανότητας εμφάνισης νεοπλασίας σε έδαφος συγγενών ανωμαλιών) (n=2), β) διαγνώστηκαν με καλοήγη αιματολογικά νοσήματα, καλοήθεις όγκους ΚΝΣ και λοιπούς καλοήθεις όγκους (n=4), γ) διαγνώστηκαν με ιστιοκυττάρωση Langerhans (LCH) (n=3), καθώς δε συμπεριλαμβάνεται στις σχετικές διαγνώσεις με βάση τη Διεθνή Ταξινόμηση του Καρκίνου στα Παιδιά. Κατά συνέπεια από το σύνολο των νέων ασθενών (n=80) για τη δεδομένη 5ετία, εξαιρέθηκαν οι 9 γιατί δεν πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη και τελικά αξιολογήθηκαν οι 71. Οι ασθενείς

ταυτοποιήθηκαν από τη βάση δεδομένων, που έχει δημιουργηθεί, ενημερώνεται και επικαιροποιείται από το ιατρικό προσωπικό της κλινικής, για κάθε νέο ασθενή της κλινικής, και στην οποία περιλαμβάνονται τα δημογραφικά στοιχεία, ημερομηνία εισόδου, ημερομηνία διάγνωσης και τύπος διάγνωσης τους.

4.4 Συλλογή δεδομένων και ερευνητικό εργαλείο

Η συλλογή των δεδομένων έγινε με ανασκόπηση των ιατρικών φακέλων των ασθενών και η καταγραφή τους πραγματοποιήθηκε σε ειδικά δομημένο έντυπο καταγραφής, για της ανάγκες της παρούσας εργασίας. Καταγράφηκαν οι ακόλουθες πληροφορίες για κάθε ασθενή, χωρισμένες σε τρεις ενότητες:

Στην **πρώτη ενότητα** (εννέα σημείων) καταγράφηκαν τα δημογραφικά και κοινωνικοοικονομικά δεδομένα των ασθενών, και της οικογένειας όπως το φύλο και η ηλικία των ασθενών, καθώς και η ηλικία, το επάγγελμα, το μορφωτικό επίπεδο, το ετήσιο οικογενειακό εισόδημα των γονέων, όπως και στοιχεία για τον τόπο μόνιμης κατοικίας τους.

Στη **δεύτερη ενότητα** (δεκατριών σημείων) καταγράφηκαν οι διαγνωστικές παράμετροι της νόσου, όπως τα αρχικά συμπτώματα, η ημερομηνία εμφάνισης τους, η ημερομηνία της πρώτης επίσκεψης σε γιατρό, η ημερομηνία της τελικής διάγνωσης, καθώς και οι εμπλεκόμενες ιατρικές ειδικότητες από την πρώτη επίσκεψη σε γιατρό μέχρι την τελική διάγνωση. Επίσης, καταγράφηκε η τελική διάγνωση και πιθανές λανθασμένες διαγνώσεις, που μεσολάβησαν μέχρι την τελική διάγνωση. Στην ενότητα αυτή ορίζεται ως:

- «*καθυστέρηση του ασθενούς - patient delay*», ο χρόνος από την ημέρα εκδήλωσης του πρώτου συμπτώματος, μέχρι την ημέρα της πρώτης επίσκεψης σε γιατρό, ως
- «*καθυστέρηση του ιατρού - physician delay*», ο χρόνος από την πρώτη επίσκεψη σε γιατρό, μέχρι την ημερομηνία της τελικής διάγνωσης, και ως
- «*διαγνωστική καθυστέρηση - diagnostic delay*», ο χρόνος από την ημέρα εκδήλωσης του πρώτου συμπτώματος, μέχρι την ημερομηνία της τελικής διάγνωσης. Και τα τρία διαστήματα μετρήθηκαν σε ημέρες, με βάση της ημερομηνίες καταγραφής αυτών, στους ιατρικούς φακέλους.

Στην **τρίτη ενότητα** (πέντε σημείων) καταγράφηκαν τα σχετιζόμενα με τη νόσο στοιχεία, όπως η σταδιοποίηση της, η παρουσία η όχι μεταστατικής νόσου κατά τη διάγνωση, οι προγνωστικοί δείκτες της νόσου, οι ακολουθούμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις και τα είδη αυτών, οι πιθανές υποτροπές και ο αριθμός αυτών, και τέλος η έκβαση της νόσου. Τα τρία τελευταία μελετήθηκαν και καταγράφηκαν, έως και λίγο πριν τη λήξη της συλλογής δεδομένων της παρούσας μελέτης, δηλαδή έως 31/11/2018.

Η ανασκόπηση των ιατρικών φακέλων απέδωσε επαρκώς όλες τις πληροφορίες για τη συλλογή των δεδομένων της συγκεκριμένης μελέτης, οπότε δεν απαιτήθηκε η διενέργεια συνεντεύξεων με τους ασθενείς ή τους γονείς αυτών.

4.5 Δεοντολογία της έρευνας

Σε κάθε επιστημονική έρευνα για να αποκλειστεί το ενδεχόμενο να επηρεαστούν αρνητικά τα άτομα που λαμβάνουν μέρος σε αυτή, θα πρέπει να εφαρμόζονται και να τηρούνται αυστηρά οι αρχές ηθικής και δεοντολογίας, που διασφαλίζουν και καθορίζουν κανόνες ηθικής, μέσα από τους οποίους εξελίσσεται και ολοκληρώνεται μια έρευνα (Μερκούρης 2008). Η Αμερικανική Εθνική Επιτροπή για την Προστασία των Ανθρώπων Υποκειμένων στη Βιοϊατρική και Συμπεριφορική Έρευνα, το 1979 εξέδωσε μια αναφορά γνωστή ως Belmont Report, που λειτούργησε ως πρότυπο για πολλές κατευθυντήριες γραμμές, οι οποίες υιοθετήθηκαν από διάφορους κλάδους. Οι σπουδαιότερες αρχές που εμπεριέχονται στα κείμενα των κωδίκων αποτελούν το θεμέλιο λίθο για τη λήψη αποφάσεων στα διάφορα επίπεδα μιας ερευνητικής διαδικασίας, προκειμένου να διεξαχθεί μια έρευνα με εγκυρότητα και πιστότητα. Αυτές είναι: η αρχή του σεβασμού της αυτονομίας και της ανθρώπινης αξιοπρέπειας, η αρχή της εχεμύθειας που προβλέπει την τήρηση του απορρήτου, η αρχή της ωφελιμότητας, η αρχή της εμπιστοσύνης, η αρχή της ειλικρίνειας και της δικαιοσύνης και τέλος η αρχή της μη-βλάβης (Σαχίνη-Καρδάση 2004).

Για τη συγκεκριμένη έρευνα υπήρξε αρχικά, έγκριση της εκπόνησής της από την επιτροπή του μεταπτυχιακού προγράμματος. Στη συνέχεια έγγραφη έγκριση δόθηκε από την επιτροπή του Επιστημονικού Συμβουλίου του ΠΑΓΝΗ, με αριθμό πρωτοκόλλου 15283/21-11-2018, μετά από κατάθεση του προβλεπόμενου ερευνητικού πρωτοκόλλου (με αριθμό πρωτοκόλλου 15283/22-10-2018).

Η άντληση των απαραίτητων για την απάντηση των ερευνητικών ερωτημάτων πληροφοριών, έγινε μόνο από τους ιατρικούς φακέλους των ασθενών και τα αρχεία καταγραφής περιστατικών, της κλινικής Αιματολογίας-Ογκολογίας Παιδών του ΠΑΓΝΗ, με την ευγενή συγκατάθεση της διευθύντριας της κλινικής. Συνεπώς, δεν απαιτήθηκε η διενέργεια καμίας συνέντευξης με τους ασθενείς ή τους γονείς αυτών. Όλες οι πληροφορίες ήταν απόλυτα εμπιστευτικές και μόνο τα μέλη της ερευνητικής ομάδας είχαν πρόσβαση σε αυτές και χρησιμοποιηθούν αποκλειστικά για ερευνητικούς σκοπούς και συγκεκριμένα έτυχαν ποσοτικής ή/ και ποιοτικής επεξεργασίας συνολικά. Καμία μεμονωμένη πληροφορία σχετικά με οποιοδήποτε ασθενή ή φυσικό πρόσωπο δεν θα δημοσιευτεί, παρά μόνο τα τελικά αποτελέσματα της έρευνας. Η ανωνυμία και το προσωπικό απόρρητο ασθενών και φυσικών προσώπων που συμπεριλαμβάνονται στην έρευνα, τηρήθηκαν στο ακέραιο καθ' όλη τη διάρκεια της έρευνας αλλά και μετά το πέρας αυτής, και σε αυτό δεσμεύονται όλα τα μέλη της ερευνητικής ομάδας. Τέλος, η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο εκπόνησης μεταπτυχιακής εργασίας και δεν είχε χρηματοδότηση από καμιά πηγή.

4.6 Στατιστική ανάλυση

Η ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη χρήση του προγράμματος IBM SPSS 25.0. Έγιναν εκτιμήσεις περιγραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών των παιδιών, εφήβων και νεαρών ενηλίκων της μελέτης ενώ υπολογίστηκαν για λόγους συγκρισιμότητας τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης με τεχνικές bootstrap. Επίσης στις κατανομές συχνοτήτων ακολούθησαν έλεγχοι χ^2 και Mann-Whitney για την εκτίμηση της διαφοράς στις κατηγορίες χαρακτηρισμών ή ειδών νεοπλασιών καθώς και του χρόνου καθυστέρησης ασθενών, ιατρών ή διάγνωσης. Στην περίπτωση ωστόσο των χρόνων καθυστέρησης ακολούθηθηκε και έλεγχος συσχετίσεων μέσω της μεθόδου Spearman ώστε να προσδιοριστούν τυχόν συσχετίσεις με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των παιδιών, εφήβων και νεαρών ενηλίκων ή των γονιών τους καθώς και με τα είδη νεοπλασιών. Ως επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε το 0,05.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον **πίνακα 5.1** παρουσιάζονται τα περιγραφικά χαρακτηριστικά των 71 παιδιών, εφήβων και νεαρών ενηλίκων που νοσηλεύτηκαν στην κλινική Αιματολογίας-Ογκολογίας του ΠΑΓΝΗ, τη χρονική περίοδο 2010-2014. Το 54,9% ήταν αγόρια και το 45,1% κορίτσια. Από αυτά το 39,4% ήταν ηλικίας 1-4 ετών, το 28,2% ηλικίας 5-9 ετών, το 19,7% ηλικίας 10-14 ετών, το 9,9% ηλικίας 15-19 ετών και το 2,8% ηλικίας από 19 ετών και άνω. Όσον αφορά στα κοινωνικο-δημογραφικά στοιχεία των γονέων και των οικογενειών των παιδιών, η μέση ηλικία των μητέρων ήταν τα 36,2 έτη ενώ των πατέρων τα 41,2 έτη. Η επαγγελματική κατάσταση των μητέρων ήταν (οι τρεις κυριότερες κατηγορίες), στο 40,8% οικιακή απασχόληση, στο 29,6% ιδιωτικοί υπάλληλοι και στο 12,7% επαγγελματίες υγείας, ενώ το 19,7% αυτών ήταν απόφοιτοι δημοτικού, το 62% Γυμνασίου-Λυκείου και το 18,3% απόφοιτοι τριτοβάθμιας εκπαίδευσης. Η επαγγελματική κατάσταση των πατέρων ήταν (οι τρεις κυριότερες κατηγορίες), στο 39,4% ελεύθεροι επαγγελματίες, στο 21,1% ιδιωτικοί υπάλληλοι και στο 18,3% απασχολούμενοι σε αγροτικές εργασίες ενώ το 32,4% αυτών ήταν απόφοιτοι δημοτικού, το 49,3% Γυμνασίου-Λυκείου και το 18,3% απόφοιτοι τριτοβάθμιας εκπαίδευσης. Το 22,5% των οικογενειών είχε ένα παιδί, το 47,9% δύο παιδιά, το 18,3% τρία και το 11,3% τέσσερα. Οι πλειοψηφία των οικογενειών των ασθενών διέμενε σε αστική περιοχή, δηλαδή το 81,7% ενώ το υπόλοιπο 18,3% σε αγροτική. Η μέση τιμή της απόστασης της μόνιμης κατοικίας των ασθενών, από την κλινική της μελέτης ήταν τα 59,3 χλμ. Το 23,9% των οικογενειών είχε χαμηλό ετήσιο εισόδημα, το 49,3% μεσαίο, και το 26,8% υψηλό.

Στον **πίνακα 5.2** περιέχονται τα αρχικά συμπτώματα νόσου που παρουσίασαν τα 71 παιδιά της μελέτης, η συχνότητα εμφάνισης τους και η διάρκεια τους, μετρημένη σε ημέρες. Συνολικά τα αρχικά συμπτώματα ήταν 23 σε αριθμό, με τον πυρετό και τα συμπτώματα λοίμωξης να εμφανίζονται στο 38% των παιδιών και με μέσο αριθμό ημερών εμφάνισης τις 8,4 ημέρες. Αναπτυσσόμενο μόρφωμα, όγκο, μάζα ή διογκωμένους λεμφαδένες παρουσίασε το 31% των παιδιών της μελέτης και με μέσο αριθμό ημερών εμφάνισης τις 17,7 ημέρες. Το 25,4% των ασθενών εμφάνισε άλγος ισχίου, μέσης ή άλλο συναφές οστικό άλγος, με μέσο αριθμό ημερών εμφάνισης τις 33,4 ημέρες. Ανορεξία εμφανίστηκε στο 19,7% των μελετούμενων ασθενών, με μέσο αριθμό ημερών εμφάνισης τις 9,9 ημέρες. Εμετός στο 18,3% των ασθενών με μέσο αριθμό ημερών εμφάνισης τις 40,3 ημέρες, ωχρότητα στο 16,9% με μέσο αριθμό ημερών εμφάνισης τις 3,9 ημέρες, έντονη κούραση/κόπωση στο 15,5% με τον αντίστοιχο αριθμό στις 15,2 ημέρες, άλγος άκρων στο 12,7% και 23,8 ημέρες, κοιλιακό άλγος στο 11,3% και 13,5 ημέρες, κεφαλαλγία στο 9,9% και 57 ημέρες, χλωρότητα βάδισης στο 9,9% και 14,9 ημέρες, απώλεια βάρους στο 7% και 77,8 ημέρες, βήχας στο 4,2% και 8,7 ημέρες, διαρροϊκές κενώσεις στο 2,8% και 9,5 ημέρες, δυσκοιλιότητα στο 2,8% και 12 ημέρες, μετεωρισμός κοιλιάς στο 2,8% και 3 ημέρες,

νυχτερινή εφίδρωση στο 2,8% και 33,5 ημέρες, επηρεασμένη γενική κατάσταση στο 2,8% και 2 ημέρες, ραιβόκρανο στο 2,8% και 4 ημέρες, γογγυσμός στο 2,8% και 1 ημέρα, αστάθεια στο 2,8% και 30 ημέρες, πετέχειες στο 2,8% και 4 ημέρες, και τέλος διάφορα άλλα συμπτώματα στο 23,9% και με μέσο αριθμό ημερών εμφάνισης τις 25,4 ημέρες.

Πίνακας 5.1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά 71 παιδιών, εφήβων & νεαρών ενηλίκων που νοσηλεύτηκαν στην Κλινική Αιματολογίας - Ογκολογίας Παιδών του ΠΑΓΝΗ την χρονική περίοδο 2010-2014.

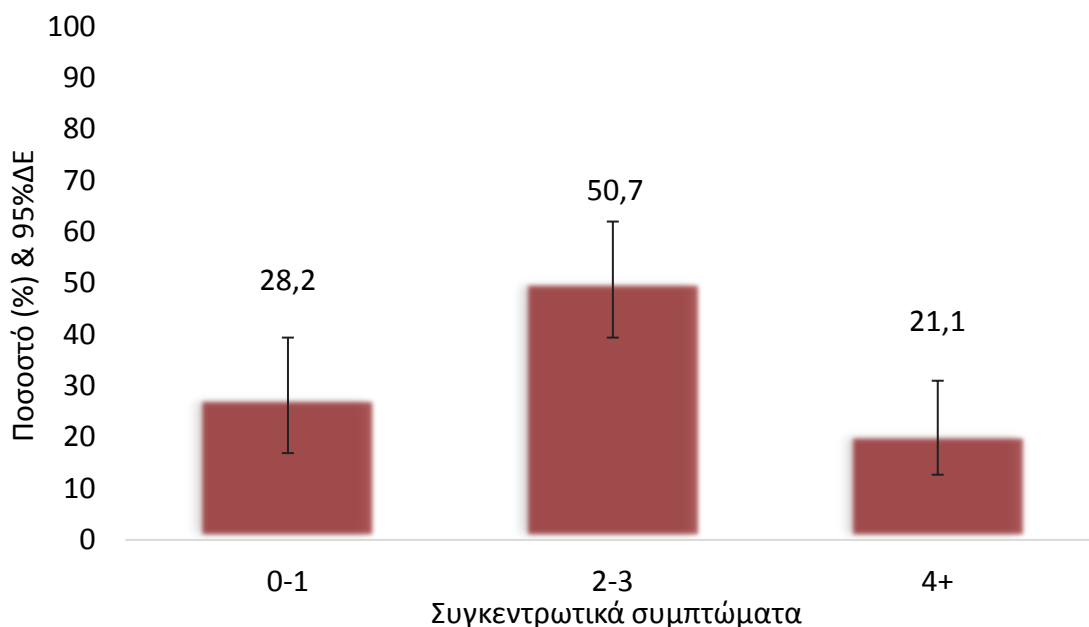
			v (%)
Φύλο		<i>αγόρια</i>	39 (54,9)
		<i>κορίτσια</i>	32 (45,1)
Ηλικία, χρόνια		<i>μέση ηλικία±τυπ.απ. [ελαχ, μεγ.]</i>	7,5±5,2 [1,0 - 19,9]
		<i>1-4</i>	28 (39,4)
		<i>5-9</i>	20 (28,2)
		<i>10-14</i>	14 (19,7)
		<i>15-19</i>	7 (9,9)
		<i>>19</i>	2 (2,8)
Μετανάστες γονείς		<i>ναι</i>	9 (12,7)
Μητέρα / Πατέρας	<i>ηλικία</i>	<i>μέση ηλικία±τυπ.απ.</i>	36,2±8,5 / 41,2±9,4
		<i>αγροτικά</i>	2 (2,8) / 13 (18,3)
	<i>επάγγελμα</i>	<i>δημόσιος υπάλληλος</i>	5 (7,0) / 9 (12,7)
		<i>ιδιωτικός υπάλληλος</i>	21 (29,6) / 15 (21,1)
		<i>ελεύθερος επαγγελματίας</i>	5 (7,0) / 28 (39,4)
		<i>επαγγελματίας υγείας</i>	9 (12,7) / 2 (2,8)
		<i>οικιακά, ανεργία</i>	29 (40,8) / 4 (5,6)
		<i>μορφωτικό επίπεδο</i>	<i>Δημοτικό</i>
	<i>Γυμνάσιο, Λύκειο</i>	44 (62,0) / 35 (49,3)	
	<i>TEI, AEI</i>	13 (18,3) / 13 (18,3)	
Παιδιά		<i>1</i>	16 (22,5)
		<i>2</i>	34 (47,9)
		<i>3</i>	13 (18,3)
		<i>4</i>	8 (11,3)
Τοποθεσία μόνιμης κατοικίας		<i>αγροτική</i>	13 (18,3)
		<i>αστική</i>	58 (81,7)
Απόσταση κατοικίας από Κλινική, χλμ		<i>μέση τιμή [διάμεσος]</i>	59,3 [25,0]
Συνολικό ετήσιο οικ. εισόδημα		<i>έως 7000 ευρώ</i>	17 (23,9)
		<i>7000-15000</i>	35 (49,3)
		<i>>15000</i>	19 (26,8)

Πίνακας 5.2. Αρχικά συμπτώματα νόσου (κ=23), συχνότητα εμφάνισης και διάρκειας σε ημέρες στα 71 παιδιά, εφήβους & νεαρούς ενήλικες που νοσηλεύτηκαν στην Κλινική Αιματολογίας - Ογκολογίας Παίδων.

<i>Συμπτώματα</i>	Εμφάνιση αρχικού συμπτώματος νόσου						Ημέρες διάρκειας μέσος αριθμός [διάμεσος]
	όχι			ναι			
	v	%	95%ΔΕ	v	%	95%ΔΕ	
Πυρετός και συμπτώματα λοίμωξης	44	62,0	50,4-72,6	27	38,0	27,4-49,6	8,4 [4,0]
Αναπτυσσόμενο μόρφωμα, μάζα, διογκωμένοι λεμφαδένες	49	69,0	57,7-78,8	22	31,0	21,2-42,3	17,7 [4,5]
Άλγος ισχίου, μέσης κ.ά	52	74,6	63,7-83,6	18	25,4	16,4-36,3	33,4 [20,5]
Ανορεξία	56	80,3	69,9-88,2	14	19,7	11,8-30,1	9,9 [7,0]
Εμετός	58	81,7	71,5-89,3	13	18,3	10,7-28,5	40,3 [15,0]
Ωχρότητα	59	83,1	73,1-90,4	12	16,9	9,6-26,9	3,9 [3,0]
Έντονη κόπωση / κόπωση	60	84,5	74,8-91,5	11	15,5	8,5-25,2	15,2 [5,0]
Άλγος άκρων	61	87,3	78,1-93,5	9	12,7	6,5-21,9	23,8 [14,0]
Κοιλιακό άλγος	62	88,7	79,9-94,5	8	11,3	5,5-20,1	13,5 [13,0]
Κεφαλαλγία	63	90,1	81,6-95,5	7	9,9	4,5-18,4	57,0 [29,0]
Χολότητα βάδισης	64	90,1	81,6-95,5	7	9,9	4,5-18,4	14,9 [10,0]
Απώλεια βάρους	66	93,0	85,3-97,3	5	7,0	2,7-14,7	77,8 [45,0]
Βήχας	67	95,8	89,2-98,8	3	4,2	1,2-10,8	8,7 [9,0]
Διαρροϊκές κενώσεις	68	97,2	91,3-99,4	2	2,8	0,6-8,7	9,5 [9,5]
Δυσκοιλιότητα	68	97,2	91,3-99,4	2	2,8	0,6-8,7	12,0 [12,0]
Μετεωρισμός κοιλιάς	68	97,2	91,3-99,4	2	2,8	0,6-8,7	3,0 [3,0]
Νυχτερινή εφίδρωση	68	97,2	91,3-99,4	2	2,8	0,6-8,7	33,5 [33,5]
Επηρεασμένη γενική κατάσταση	68	97,2	91,3-99,4	2	2,8	0,6-8,7	2,0 [2,0]
Ραιβόκρανο	68	97,2	91,3-99,4	2	2,8	0,6-8,7	4,0 [4,0]
Γογγυσμός	68	97,2	91,3-99,4	2	2,8	0,6-8,7	1,0 [1,0]
Αστάθεια	69	97,2	91,3-99,4	2	2,8	0,6-8,7	30,0 [30,0]
Πετέχιες	69	97,2	91,3-99,4	2	2,8	0,6-8,7	4,0 [4,0]
Διάφορα	53	76,1	65,2-84,8	17	23,9	15,2-34,8	25,4 [7,0]

Στο **σχήμα 5.1** φαίνεται ότι οι μισοί περίπου ασθενείς (50,7%) παρουσίασαν αρχικά συνδυασμό 2-3 συμπτωμάτων, το 28,2% κανένα ή ένα σύμπτωμα, και το 21,1% αυτών 4 ή και περισσότερα συμπτώματα.

Σχήμα 5.1. Συχνότητα συγκεντρωτικών συμπτωμάτων στα 71 παιδιά, εφήβους & νεαρούς ενήλικες που νοσηλεύτηκαν στην Κλινική Αιματολογίας - Ογκολογίας Παίδων.



Η αρχική κλινική εκτίμηση στην πλειοψηφία των ασθενών, δηλαδή στο 71,8% αυτών, έγινε από Παιδίατρο ενώ στο 8,5% από Παθολόγο, επίσης στο 8,5% από Ορθοπεδικό, και μόνο στο 4,2% από Γενικό Ιατρό. Ανάγκη επανάληψης προσέλευσης για εκ νέου κλινική εκτίμηση, υπήρξε στο 53,5% των ασθενών, δηλαδή σε 38 παιδιά. Η ιατρική ειδικότητα που κατά πλειοψηφία επανεξέτασε τους ασθενείς ήταν και εδώ οι Παιδίατροι (47,4%) και ακολουθούν οι Παιδοχειρουργοί (15,8%) και οι Ορθοπεδικοί (13,2%). Όπως και στις δυο προηγούμενες περιπτώσεις, έτσι και σε αυτή της παραπομπής, αυτή διενεργήθηκε για πάνω από τους μισούς ασθενείς (57,7%) από Παιδίατρο, ενώ για 9,9% των ασθενών από Παιδοχειρουργό, και για επίσης 9,9% από Παθολόγο. Ως προς την ιδιότητα του γιατρού, η αρχική κλινική εκτίμηση, έγινε για τα μισά περίπου παιδιά (49,3%), σε γιατρούς που διατηρούσαν ιδιωτικά ιατρεία, ενώ πάνω από τα μισά παιδιά (57,9%) επανήλθαν για εκ νέου κλινική εκτίμηση σε γιατρούς νοσοκομείων. Η παραπομπή σε άλλο γιατρό, στην πλειοψηφία των ασθενών της έρευνας (77,5%), έγινε από γιατρούς νοσοκομείων. Σε μονάδες ΠΦΥ, δηλαδή στα Κέντρα Υγείας, έγινε η αρχική κλινική εκτίμηση σε 6 παιδιά (8,5%), επαναληπτική κλινική εκτίμηση σε ένα μόνο παιδί (2,6%), και παραπομπή σε άλλο γιατρό σε 2 παιδιά (2,8%) (**πίνακας 5.3**).

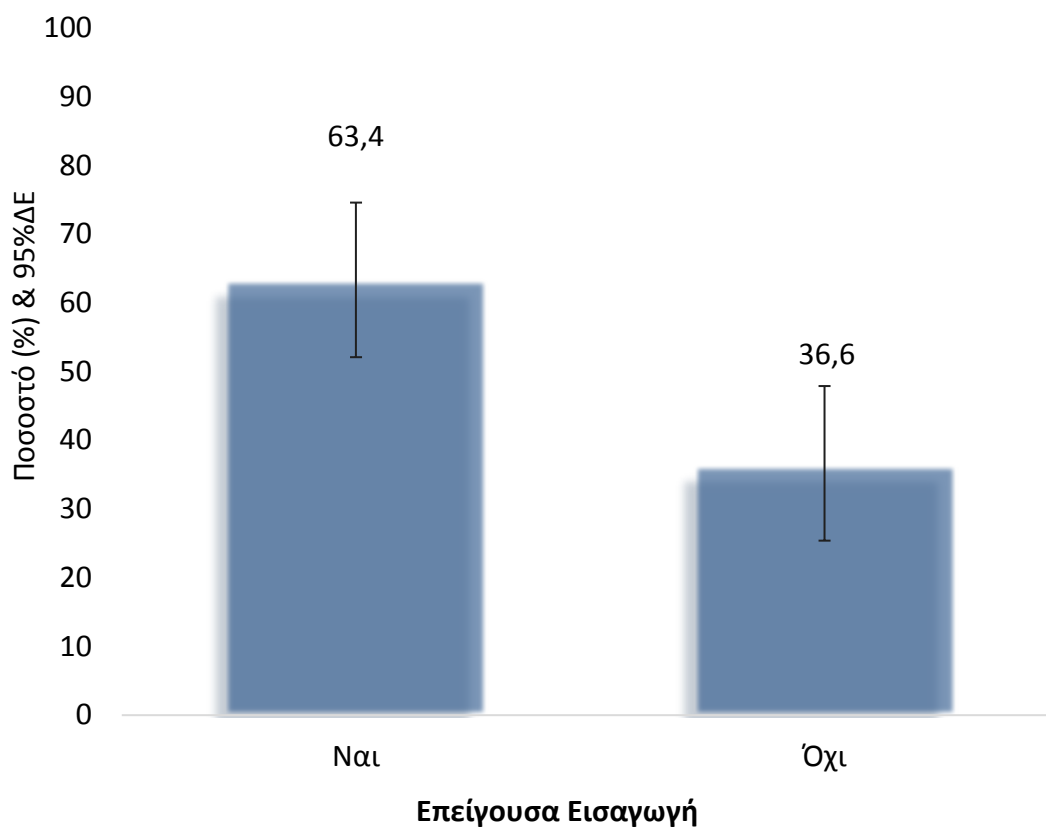
Πίνακας 5.3. Χαρακτηριστικά Ιατρών επίσκεψης και εκτίμησης διάγνωσης στα 71 παιδιά, εφήβους & νεαρούς ενήλικες που νοσηλεύτηκαν στην Κλινική Αιματολογίας - Ογκολογίας Παίδων.

		Προσέλευση σε Ιατρό όπου ακολούθησε:		
		Αρχική κλινική εκτίμηση	Επανάληψη για εκ νέου κλινική εκτίμηση ^a	Παραπομπή σε άλλο Ιατρό
		n (%)		
Ειδικότητα Ιατρού	<i>Παιδίατρος</i>	51 (71,8)	18 (47,4)	41 (57,7)
	<i>Παθολόγος</i>	6 (8,5)	3 (7,9)	7 (9,9)
	<i>Γενικός Ιατρός</i>	3 (4,2)	1 (2,6)	1 (1,4)
	<i>Ορθοπαιδικός</i>	6 (8,5)	5 (13,2)	6 (8,5)
	<i>Οφθαλμίατρος</i>	2 (2,8)	2 (5,3)	3 (4,2)
	<i>Πνευμονολόγος</i>	1 (1,4)	-	-
	<i>Νευρολόγος</i>	1 (1,4)	1 (2,6)	2 (2,8)
	<i>Νευροχειρουργός</i>	1 (1,4)	-	2 (2,8)
	<i>Παιδοαιματολόγος</i>	-	1 (2,6)	1 (1,4)
	<i>Παιδοχειρουργός</i>	-	6 (15,8)	7 (9,9)
	<i>ΩΡΛ</i>	-	1 (2,6)	1 (1,4)
Ιδιότητα Ιατρού	<i>Ιδιώτης</i>	35 (49,3)	15 (39,5)	14 (19,7)
	<i>Κέντρου Υγείας</i>	6 (8,5)	1 (2,6)	2 (2,8)
	<i>Νοσοκομείου</i>	30 (42,3)	22 (57,9)	55 (77,5)

^a Το 53,5% ή n=38 παιδιά & έφηβοι προσήλθαν σε Ιατρό για εκ νέου κλινική εκτίμηση.

Στο **σχήμα 5.2** παρατηρείται ότι η εισαγωγή στο τριτοβάθμιο ίδρυμα ήταν επείγουσα για το 63,4% των ασθενών (από τμήμα επειγόντων ή επείγουσα διακομιδή) ενώ για το 36,6% όχι (στο πλαίσιο απλής παραπομπής από ιδιώτη γιατρό ή γιατρό της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας), δηλαδή σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ($p < 0,05$).

Σχήμα 5.2. Συχνότητα επείγουσας εισαγωγής στο τριτοβάθμιο ίδρυμα των 71 παιδιών, εφήβων & νεαρών ενηλίκων.



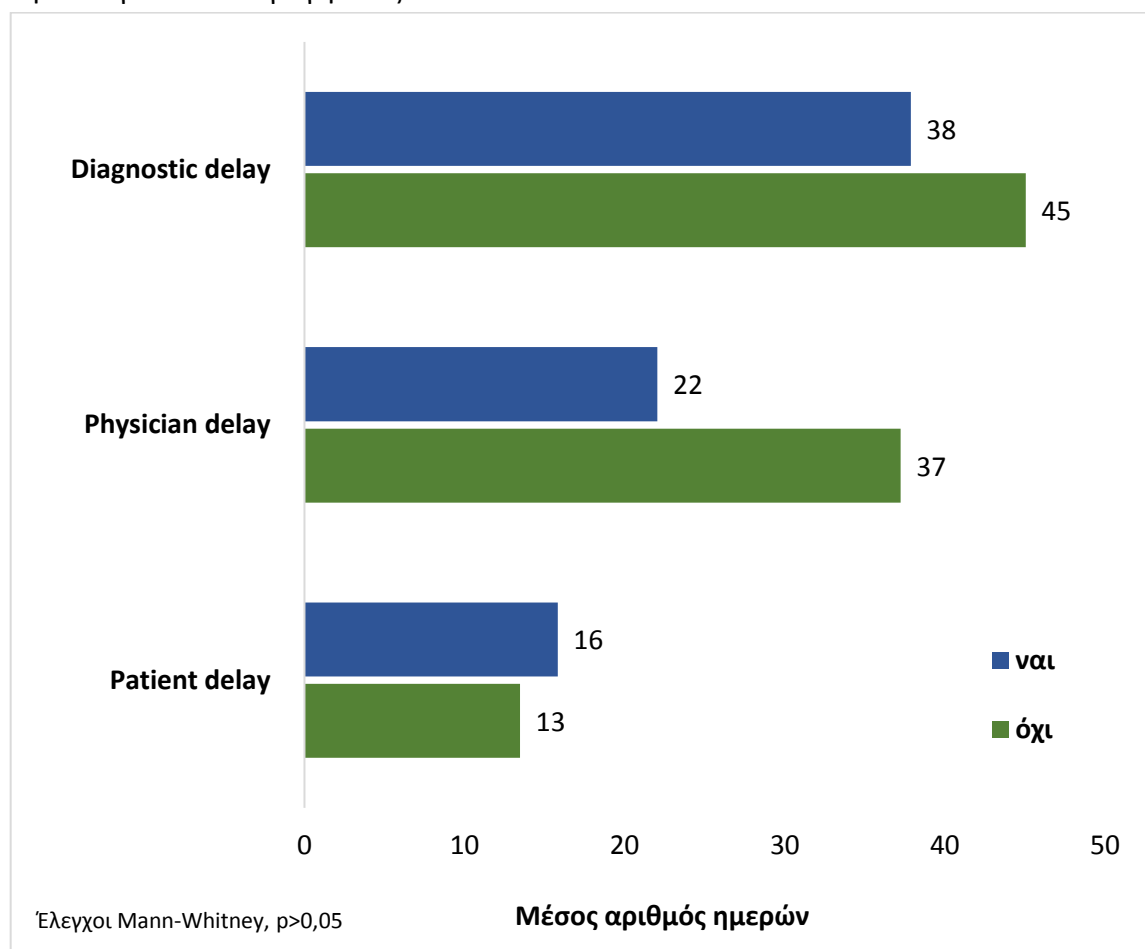
Στον **πίνακα 5.4** παρατηρείται ότι μεγαλύτερη καθυστέρηση οφειλόταν στον ιατρό (Physician delay) με μέση τιμή τις 27,6 ημέρες, ενώ η μέση τιμή της καθυστέρησης της οφειλόμενης στον ασθενή (Patient delay) ήταν οι 15 ημέρες. Η μέση τιμή της καθυστέρησης διάγνωσης (Diagnostic delay) ήταν οι 42,6 ημέρες.

Πίνακας 5.4. Αριθμός ημερών εμφάνισης συμπτωμάτων, προσέλευσης σε ιατρούς & τελικής διάγνωσης στα 71 παιδιά, εφήβους & νεαρούς ενήλικες που νοσηλεύτηκαν στην Κλινική Αιματολογίας - Ογκολογίας Παιδών.

	Ημέρες	
	Μέση τιμή	Διάμεσος
Καθυστέρηση ασθενούς (Patient delay)		
<i>από εμφάνιση 1^{ov} συμπτώματος ΕΩΣ την 1^η επίσκεψη σε Ιατρό</i>	15,0	4,0
Καθυστέρηση ιατρού (Physician delay)		
<i>από την 1^η επίσκεψη σε Ιατρό ΕΩΣ την τελική διάγνωση</i>	27,6	16,0
Καθυστέρηση διάγνωσης (Diagnostic delay)		
<i>από την εμφάνιση του 1^{ov} συμπτώματος ΕΩΣ την τελική διάγνωση</i>	42,6	30,0

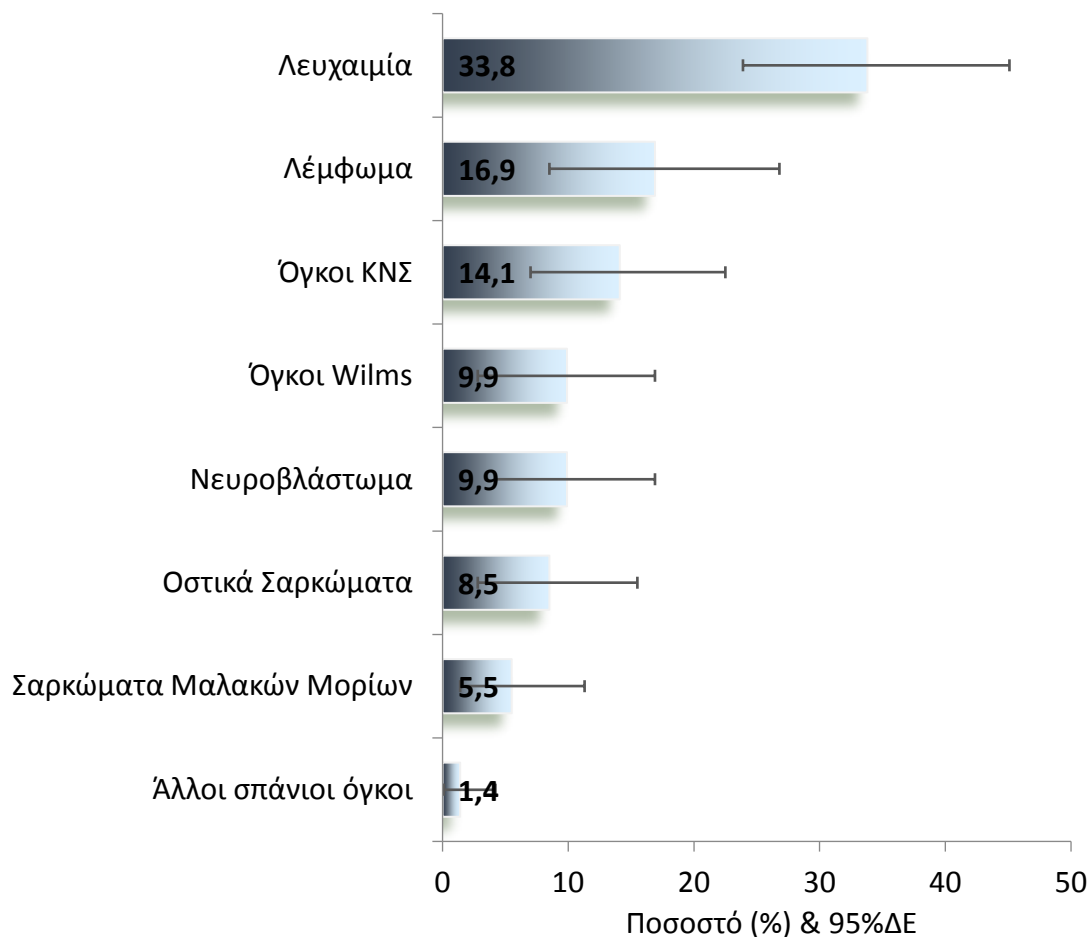
Στο **σχήμα 5.3** φαίνεται ότι δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p>0,05$) ως προς το εάν η εισαγωγή ήταν επείγουσα σε σχέση με τη διάρκεια της καθυστέρησης είτε της οφειλόμενης στον ασθενή, είτε της οφειλόμενης στον ιατρό αλλά και ούτε της διαγνωστικής καθυστέρησης.

Σχήμα 5.3. Μέσος αριθμός ημερών εμφάνισης συμπτωμάτων, προσέλευσης σε ιατρούς & τελικής διάγνωσης των 71 παιδιών, εφήβων & νεαρών ενηλίκων, ως προς την επείγουσα εισαγωγή τους.



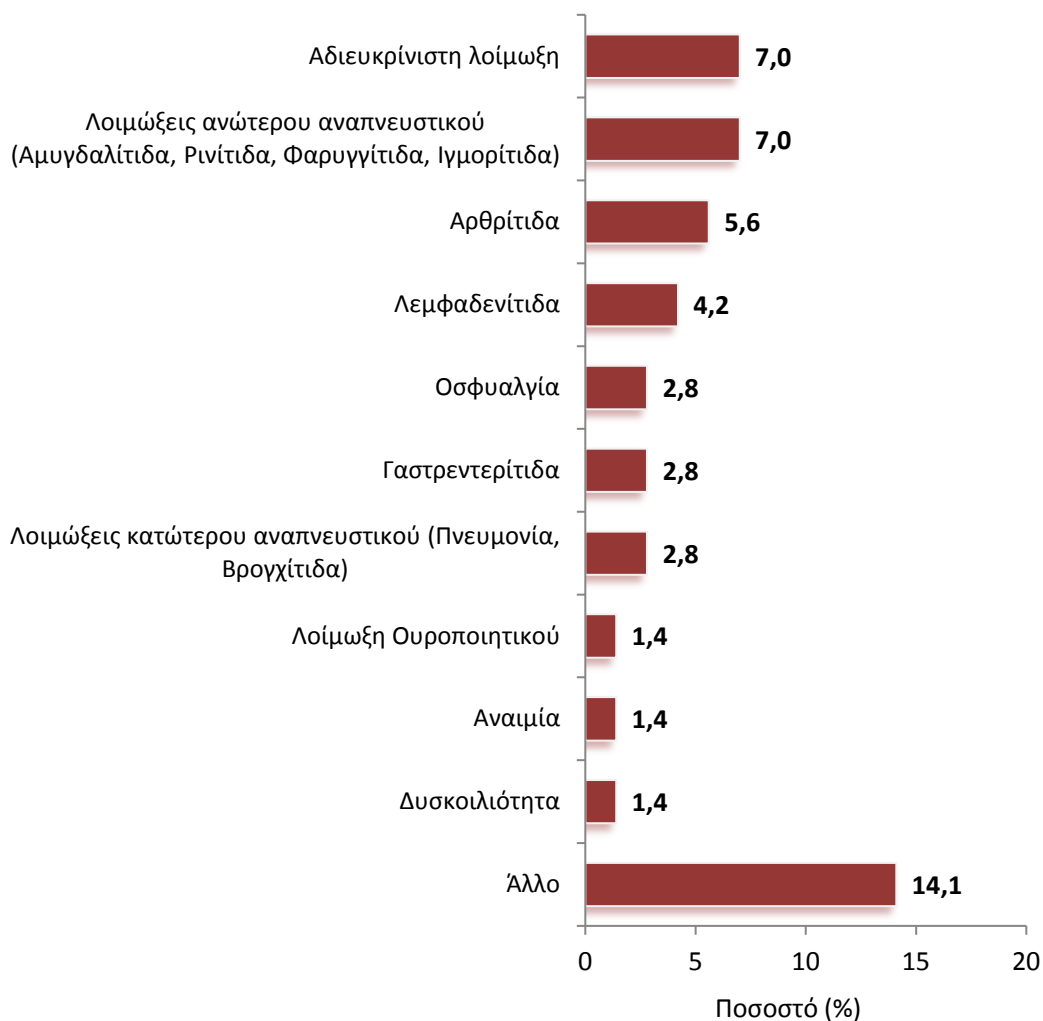
Όπως φαίνεται στο **σχήμα 5.4** το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών διαγνώστηκε με λευχαιμία (33,8%), με λέμφωμα (16,9%), με όγκο του ΚΝΣ (14,1%), με όγκο Wilms (9,9%), με νευροβλάστωμα (9,9%), με οστικό σάρκωμα (8,5%), με σάρκωμα των μαλακών μορίων (5,5%) και το 1,4% έπασχε από άλλους σπάνιους όγκους.

Σχήμα 5.4. Συχνότητα ειδών νεοπλασιών στα 71 παιδιά, εφήβους & νεαρούς ενήλικες της μελέτης.



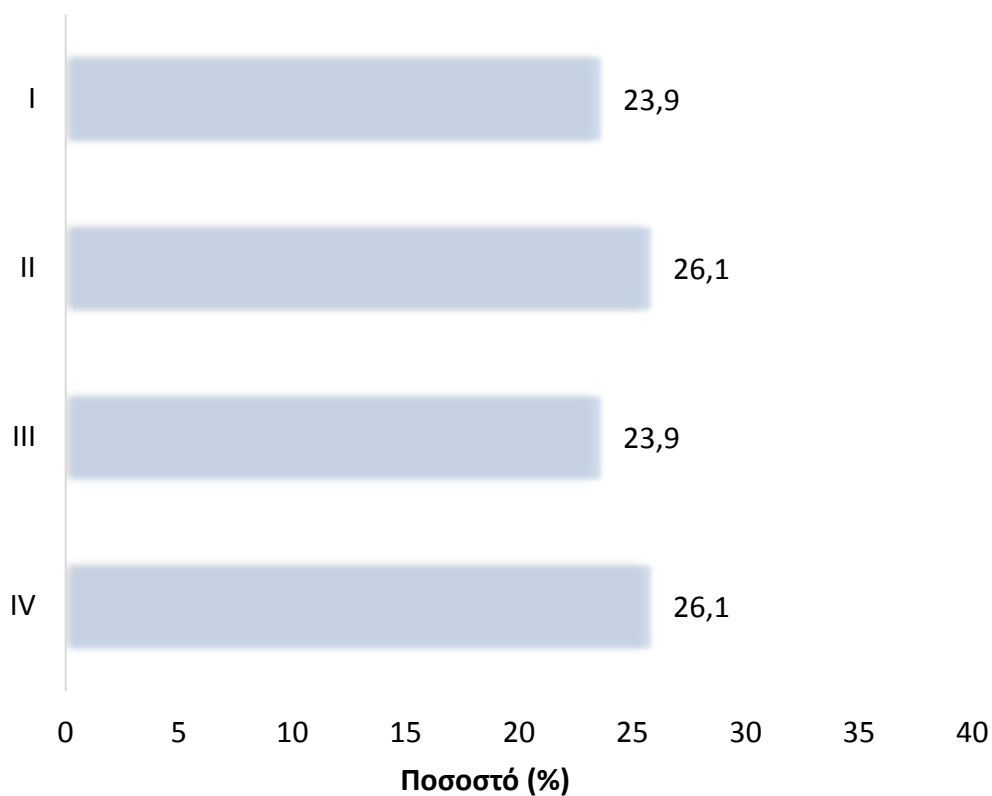
Στο **σχήμα 5.5** παρουσιάζονται, για τις περιπτώσεις ασθενών που υπήρξε μια διαφορετική αρχική διάγνωση, το είδος και η συχνότητα αυτών. Έτσι, για 36 (50,7%) από τα 71 παιδιά της έρευνας υπήρξε μια διαφορετική αρχική διάγνωση. Στο 7% διαγνώστηκε κάποια αδιευκρίνιστη λοίμωξη, στο 7% λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, στο 5,6% κάποια αρθρίτιδα, στο 4,2% λεμφαδενίτιδα, στο 2,8% οσφυαλγία, στο 2,8% γαστρεντερίτιδα, στο 2,8% λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού, στο 1,4% λοίμωξη του ουροποιητικού, στο 1,4% κάποια αναιμία, στο 1,4 % δυσκοιλιότητα ενώ στο 14,1% διάφορες άλλες αρχικές διαγνώσεις.

Σχήμα 5.5. Συχνότητα νοσημάτων πιθανής διαφορετικής αρχικής διάγνωσης στα 71 παιδιά, εφήβους & νεαρούς ενήλικες της μελέτης.



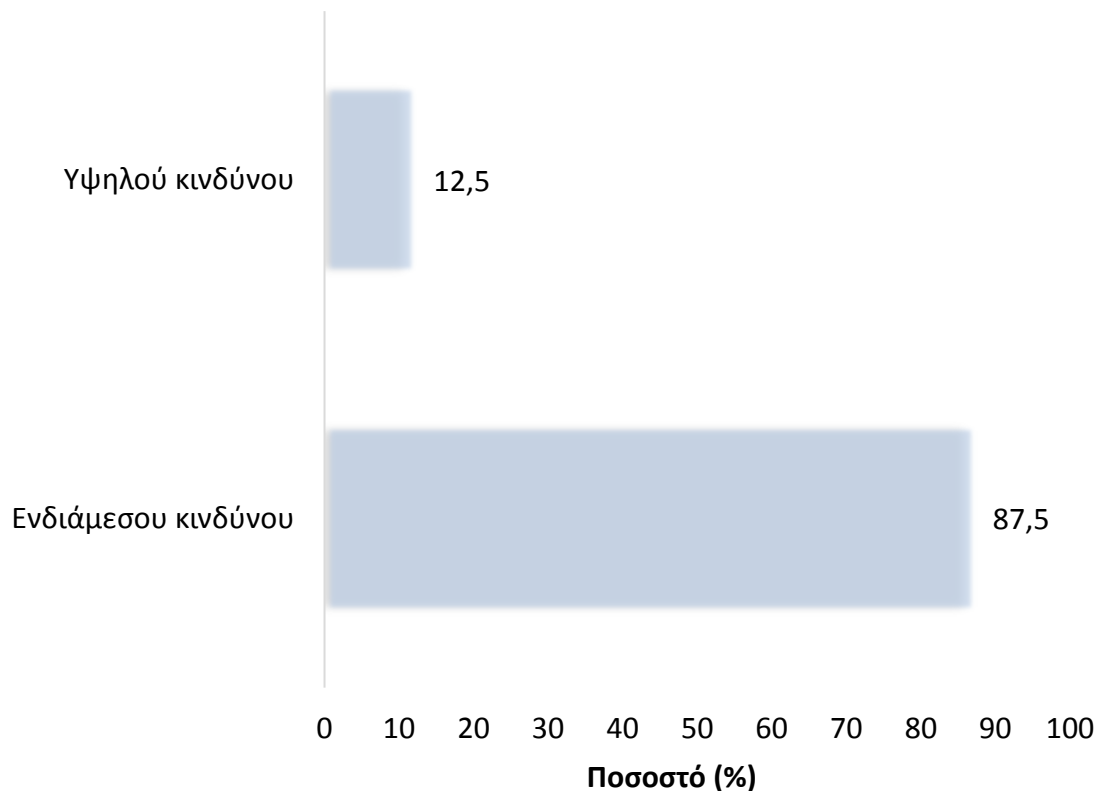
Στο **σχήμα 5.6** φαίνεται το στάδιο της νόσου κατά τη διάγνωση για τα 46 παιδιά της μελέτης, δηλαδή γι' αυτά που είχαν οποιαδήποτε άλλη νεοπλασία εκτός λευχαιμίας. Η παρατηρούμενη συχνότητα είναι περίπου ίδια και στα τέσσερα στάδια της νόσου (ή βαθμό κακοήθειας για τα νοσήματα που η σταδιοποίηση γίνεται βάση αυτού, όπως οι όγκοι του ΚΝΣ). Έτσι, το 23,9% των ασθενών διαγνώστηκαν με νόσο σταδίου I, το 26,1% με νόσο σταδίου II, το 23,9% με νόσο σταδίου III, και το 26,1% με νόσο σταδίου IV.

Σχήμα 5.6. Συχνότητα σταδιοποίησης νεοπλασιών (βαθμός κακοήθειας) στα 46 παιδιά, εφήβους & νεαρούς ενήλικες της μελέτης.



Στο **σχήμα 5.6.1** παρουσιάζεται η κατάταξη κινδύνου στα 24 παιδιά της μελέτης, δηλαδή αυτά που είχαν διάγνωση λευχαιμίας. Η συντριπτική πλειοψηφία αυτών, δηλαδή το 87,5%, ήταν ενδιάμεσου κινδύνου και το υπόλοιπο 12,5% υψηλού κινδύνου.

Σχήμα 5.6.1 Συχνότητα κατάταξης κινδύνου σε 24 παιδιά, εφήβους & νεαρούς ενήλικες της μελέτης με λευχαιμία.



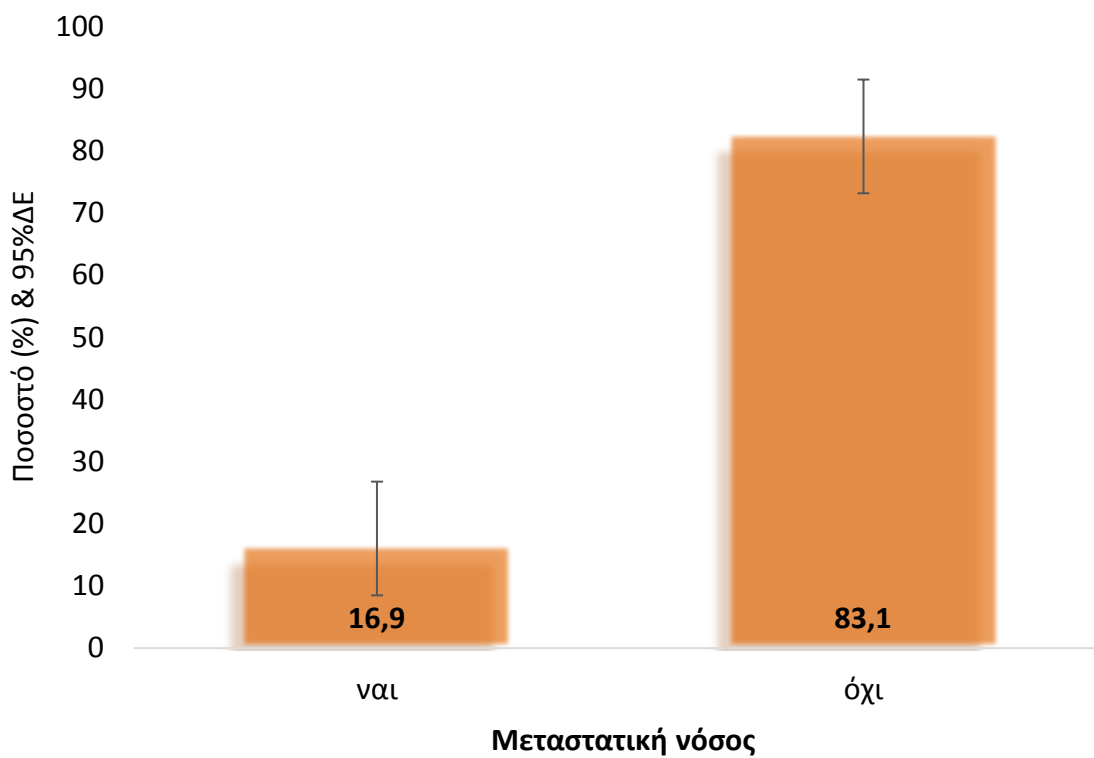
Στον **πίνακα 5.5** φαίνονται οι προγνωστικοί δείκτες για τις διαγνώσεις λευχαιμίας των 24 παιδιών της μελέτης. Το 75% αυτών είχε τιμή $WBC \leq 20.000$, ενώ το υπόλοιπο 25% τιμή $WBC > 20.000$. Όλες οι διαγνώσεις λευχαιμίες της μελέτης, δηλαδή το 100% ήταν της Β λεμφοκυτταρικής σειράς. Η κατάταξη κινδύνου φαίνεται αναλυτικά στο **σχήμα 5.6.1**.

Πίνακας 5.5. Προγνωστικοί δείκτες για τις διαγνώσεις λευχαιμίας σε 24 παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες της μελέτης.

		v	%
WBC	<20000	18	75,0
	20000+	6	25,0
Κυτταρική προέλευση	<i>B</i>	23	100,0
	<i>T</i>	-	-
Κυτταρογενετική	ενδιάμεσου κινδύνου	21	87,5
	υψηλού κινδύνου	3	12,5

Στο **σχήμα 5.7** παρουσιάζεται η συχνότητα παρουσίας μεταστατικής νόσου κατά τη διάγνωση. Στο 16,9% των ασθενών υπήρχε μεταστατική νόσος κατά τη διάγνωση, ενώ στο 83,1% αυτών, δηλαδή στη συντριπτική πλειοψηφία τους δεν υπήρχε.

Σχήμα 5.7. Συχνότητα μεταστατικής νόσου στα 71 παιδιά, εφήβους & και νεαρούς ενήλικες της μελέτης.



Στον **πίνακα 5.6** παρατηρείται ότι το 91,5% των ασθενών έλαβε χημειοθεραπεία, ενώ η μέση τιμή της διάρκειας χορήγησης αυτής ήταν οι 21,9 μήνες. Το 40,8% υπεβλήθη σε ακτινοθεραπεία της οποίας η μέση τιμή διάρκειας ήταν οι 34,9 ημέρες. Στο 38% των ασθενών της μελέτης έγινε χειρουργική εξαίρεση του όγκου ή υπήρξε ανάγκη επαναληπτικών χειρουργικών εξαιρέσεων, λόγω τοπικών μεταστάσεων ή υποτροπών, με μέση τιμή πλήθους χειρουργικών εξαιρέσεων, τις 31. Ανάγκη αυτόλογης μεταμόσχευσης είχε το 9,9% των ασθενών, με μέση τιμή πλήθους μεταμοσχεύσεων, τις 8. Αλλογενής μεταμόσχευση έγινε σε ένα παιδί της μελέτης (1,4%). Ανοσοθεραπεία σε 2 παιδιά (2,8%) με μέση τιμή διάρκειας αυτής τους 6,5 μήνες. Θεραπεία πρωτονίων σε ένα παιδί (1,4%) με μέση τιμή διάρκειας αυτής τους 1,9 μήνες. Και τέλος, MIBG treatment σε ένα παιδί της μελέτης (1,4%).

Πίνακας 5.6. Είδος και συχνότητα ακολουθούμενης θεραπευτικής αγωγής στα 71 παιδιά, εφήβους & νεαρούς ενήλικες που νοσηλεύτηκαν στην Κλινική Αιματολογίας - Ογκολογίας Παίδων.

	ναι			Διάρκεια ή Πλήθος
	ν	%	95%ΔΕ	μέση τιμή [διάμεσος]
ΧΜΘ	65	91,5	84,5-97,2	21,9 μήνες [18,5]
ΑΚΘ	29	40,8	29,6-53,5	34,9 ημέρες [32,0]
Χειρουργική εξαίρεση	27	38,0	26,8-49,3	1x24 & 2x1 & 5x2= 31 χειρ.εξ.
Αυτόλογη μεταμόσχευση	7	9,9	2,8-16,9	1x6 & 2x1 = 8 μεταμοσχ.
Αλλογενής μεταμόσχευση	1	1,4	-	-
Ανοσοθεραπεία	2	2,8	0,1-7,0	6,5 μήνες [6,5]
MIBG treatment	1	1,4	-	-
Θεραπεία πρωτονίων	1	1,4	-	1,9 μήνες

Στον **πίνακα 5.7** παρουσιάζονται οι συνδυασμοί των ειδών της ακολουθούμενης θεραπευτικής παρέμβασης, που ακολουθήθηκαν στα 71 παιδιά της μελέτης. Έτσι, το 33,8% αυτών έλαβε μόνο χημειοθεραπεία. Στο 19,7% ακολουθήθηκε συνδυασμός χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας. Στο 14,1% έγινε συνδυασμός χειρουργικής εξαίρεσης του όγκου και χημειοθεραπείας. Το 11,3% υπεβλήθη σε χειρουργική εξαίρεση, χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Στο 4,2% έγινε χειρουργική εξαίρεση και ακτινοθεραπεία μόνο. Στο 2,8% συνδυασμός χημειοθεραπείας, ακτινοθεραπείας και αυτόλογη μεταμόσχευση. Στο 2,8% χειρουργική εξαίρεση, χημειοθεραπεία και αυτόλογη μεταμόσχευση. Ακολουθούν άλλοι οκτώ διαφορετικοί συνδυασμοί θεραπευτικών παρεμβάσεων, οι οποίες κατ' είδος αναλύθηκαν ήδη στον **πίνακα 5.6**, και αφορούν σε ένα μόνο παιδί κάθε φορά, κάθε ένας από αυτούς ξεχωριστά.

Πίνακας 5.7. Συνδυασμοί ειδών ακολουθούμενης θεραπευτικής παρέμβασης στα 71 παιδιά, εφήβους & νεαρούς ενήλικες που νοσηλεύτηκαν στην Κλινική Αιματολογίας - Ογκολογίας Παίδων.

	v	%
<i>ΧΜΘ</i>	24	33,8
<i>ΧΜΘ & ΑΚΘ</i>	14	19,7
<i>ΧΜΘ & Χειρουργική εξαίρεση</i>	10	14,1
<i>ΧΜΘ & ΑΚΘ & Χειρουργική εξαίρεση</i>	8	11,3
<i>ΑΚΘ & Χειρουργική εξαίρεση</i>	3	4,2
<i>ΧΜΘ & ΑΚΘ & Αυτόλογη μεταμόσχευση</i>	2	2,8
<i>ΧΜΘ & Χειρουργική εξαίρεση & Αυτόλογη μεταμόσχευση</i>	2	2,8
<i>ΧΜΘ & Χειρουργική εξαίρεση & Αυτόλογη μεταμόσχευση & Ανοσοθεραπεία</i>	1	1,4
<i>ΧΜΘ & ΑΚΘ & Χειρουργική εξαίρεση & Αυτόλογη μεταμόσχευση</i>	1	1,4
<i>ΧΜΘ & Αλλογενής μεταμόσχευση</i>	1	1,4
<i>ΧΜΘ & Αυτόλογη μεταμόσχευση</i>	1	1,4
<i>ΧΜΘ & Θεραπεία πρωτονίων</i>	1	1,4
<i>ΑΚΘ</i>	1	1,4
<i>Χειρουργική εξαίρεση</i>	1	1,4
<i>Χειρουργική εξαίρεση & MIGB</i>	1	1,4

Όπως φαίνεται στον **πίνακα 5.8** στον οποίο παρουσιάζεται η έκβαση νόσου για τα 71 παιδιά της μελέτης, σημαντικά υψηλότερο ποσοστό, το 71,8%, είχε ίαση χωρίς υποτροπή ($p < 0,05$). Το 7% των ασθενών που εμφάνισαν υποτροπή δεν είχαν ιαθεί έως τον χρόνο λήξης της μελέτης. Το 4,2% είχε θεραπευτεί έως τη λήξη της μελέτης παρά την παρουσία υποτροπής κατά τη διάρκεια. Ο μέσος όρος υποτροπών, στα 15 παιδιά της μελέτης που εμφάνισαν υποτροπή-ές, ήταν 1,9 φορές. Τέλος, το 16,9% των ασθενών απεβίωσε μέσα στο χρονικό διάστημα της έρευνας.

Πίνακας 5.8. Έκβαση νόσου στα 71 παιδιά, εφήβους & νεαρούς ενήλικες που νοσηλεύτηκαν στην Κλινική Αιματολογίας - Ογκολογίας Παίδων.

<i>Έκβαση</i>	v	%	95%ΔΕ
Ίαση χωρίς Υποτροπή	51	71,8	60,6-81,7
Ίαση μετά από Υποτροπή	3	4,2	0,1-9,9
Υποτροπή χωρίς Ίαση (έως το χρόνο μελέτης)	5	7,0	1,4-14,1
Χωρίς Ίαση (θάνατος)	12	16,9	8,5-26,8

Σημείωση: υποτροπή αναφέρθηκε σε $n=15$ παιδιά και εφήβους με μέσο όρο 1,9 φορές ($\pm 1,3$).

Στον **πίνακα 5.9** παρατηρείται ότι στα 12 παιδιά της μελέτης που απεβίωσαν η μέση ηλικία θανάτου ήταν τα 10,3 χρόνια, από τα οποία τα 2,3 χρόνια κατά μέσο όρο είχαν τη νόσο, δηλαδή διένυσαν το 24,9% της διάρκειας ζωής τους κατά μέσο όρο, με την παρουσία νόσου.

Πίνακας 5.9. Χαρακτηριστικά 12 παιδιών & εφήβων χωρίς ίαση που νοσηλεύτηκαν στην Κλινική Αιματολογίας - Ογκολογίας Παίδων.

	Μέση τιμή	Διάμεσος	Ελάχιστο, Μέγιστο
Ηλικία θανάτου, χρόνια	10,3	10,6	3,0 - 15,8
Χρόνια με την νόσο	2,3	1,7	0,6 - 5,8
% διάρκειας ζωής με την νόσο	24,9	19,1	5,4 - 70,5

Στον **πίνακα 5.10** φαίνεται ότι η μέση ηλικία και ο μέσος αριθμός εμφανιζόμενων συμπτωμάτων ήταν περίπου ίδια τόσο για τα 12 παιδιά που απεβίωσαν, όσο και για τα υπόλοιπα 59 που ίαθηκαν ή δεν είχαν ολοκληρώσει τη θεραπεία τους, μέχρι το πέρας της μελέτης. Ούτε για το είδος των νεοπλασιών που διαγνώστηκαν στα μεν ή τα δε υπάρχει κάποιο στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα ($p > 0,05$). Μόνο για τα Σαρκώματα μαλακών μορίων $p < 0,05$, αλλά εφόσον αφορά μόνο 4 παιδιά του δείγματος (3 που απεβίωσαν και ένα που επιβίωσε) πάλι δε μπορεί να εξαχθεί κάποια σημαντική παρατήρηση. Ούτε για τα τρία είδη καθυστερήσεων, patient delay, physician delay και diagnostic delay υπάρχει κάποια σημαντική παρατήρηση μεταξύ των παιδιών που απεβίωσαν και αυτών που επιβίωσαν (και εδώ $p > 0,05$).

Πίνακας 5.10. Χαρακτηριστικά 12 παιδιών & εφήβων χωρίς ίαση που νοσηλεύτηκαν στην Κλινική Αιματολογίας - Ογκολογίας Παιδων.

		Χωρίς Ίαση	Ίαση ή Υποτροπή	p-value
		(θάνατος)	χωρίς Ίαση (έως το χρόνο μελέτης)	
		n (%)		
Φύλο	<i>αγόρια</i>	6 (50,0)	33 (55,9)	0,707
	<i>κορίτσια</i>	6 (50,0)	26 (44,1)	
Ηλικία διάγνωσης, χρόνια	<i>μέση τιμή ± τυπ. απ.</i>	8,0 ± 4,4	7,4 ± 5,3	0,718
Αριθμός συμπτωμάτων	<i>μέση τιμή [διάμεσος]</i>	2,5 [2,5]	2,7 [2,0]	0,925
Είδος νεοπλασίας	<i>λευχαιμία</i>	2 (16,7)	22 (37,3)	0,202
	<i>λέμφωμα</i>	-	12 (20,3)	-
	<i>Όγκοι ΚΝΣ</i>	3 (25,0)	7 (11,9)	0,356
	<i>Όγκοι Wilms</i>	-	7 (11,9)	-
	<i>Νευροβλάστωμα</i>	2 (16,7)	5 (8,5)	0,337
	<i>Οστικά σαρκώματα</i>	2 (16,7)	4 (6,8)	0,226
	<i>Σαρκώματα Μαλακών μορίων</i>	3 (25,0)	1 (1,7)	0,014
	<i>Άλλοι σπάνιοι όγκοι</i>	-	1 (1,7)	-
Patient delay, ημέρες	<i>μέση τιμή [διάμεσος]</i>	27,9 [8,0]	12,3 [4,0]	0,507
Physician delay, ημέρες	<i>μέση τιμή [διάμεσος]</i>	34,1 [19,0]	26,3 [14,0]	0,293
Diagnostic delay, ημέρες	<i>μέση τιμή [διάμεσος]</i>	62,0 [32,5]	36,1 [26,0]	0,243

Έλεγχοι χ^2 & Mann-Whitney

Στον **πίνακα 5.11** παρατηρείται ότι η καθυστέρηση η οφειλόμενη στον ιατρό (Physician delay), όταν η αρχική κλινική εκτίμηση έγινε από Παιδίατρο, ήταν σημαντικά χαμηλότερη ($p < 0,05$), συγκρινόμενη με το όταν έγινε από άλλη ιατρική ειδικότητα. Η μέση τιμή της καθυστέρησης αυτής (42,1 ημέρες) είναι σχεδόν διπλάσια στην περίπτωση που η αρχική κλινική εκτίμηση έγινε από άλλη ιατρική ειδικότητα και όχι από Παιδίατρο (21,9 ημέρες). Το ίδιο ακριβώς συμπέρασμα ισχύει και για την καθυστέρηση διάγνωσης (Diagnostic delay).

Πίνακας 5.11. Αριθμός ημερών καθυστέρησης σε σχέση με την ειδικότητα του ιατρού αρχικής κλινικής εκτίμησης στα 71 παιδιά, εφήβους & νεαρούς ενήλικες που νοσηλεύτηκαν στην Κλινική Αιματολογίας - Ογκολογίας Παίδων.

	Ειδικότητα ιατρού αρχικής κλινικής εκτίμησης				
	Παιδίατρος		Άλλος		p-value
	Ημέρες				
	Μέση τιμή	Διάμεσος	Μέση τιμή	Διάμεσος	
Καθυστέρηση ιατρού (Physician delay)					
<i>από την 1^η επίσκεψη σε Ιατρό ΕΩΣ την τελική διάγνωση</i>	21,9	12,0	42,1	34,0	0,039
Καθυστέρηση διάγνωσης (Diagnostic delay)					
<i>από την εμφάνιση του 1^{ου} συμπτώματος ΕΩΣ την τελική διάγνωση</i>	32,1	21,0	61,9	62,5	0,005

Ελεγχοι Mann-Whitney

Όπως φαίνεται στον **πίνακα 5.12** από τη συσχέτιση των τριών καθυστερήσεων προκύπτει ότι όσο αυξάνεται ο patient delay αυξάνεται και ο diagnostic delay ($p<0,05$), και ότι όσο αυξάνεται ο physician delay αυξάνεται και ο diagnostic delay ($p<0,05$). Επίσης σε μικρότερη καθυστέρηση οφειλόμενη στον ασθενή (patient delay) οδηγεί το αυξημένο μορφωτικό επίπεδο του πατέρα καθώς και αυξημένο οικογενειακό εισόδημα. Σε μειωμένο physician delay η αύξηση του αριθμού των εμφανιζόμενων συμπτωμάτων. Επιπλέον αυξημένο diagnostic delay έχουν τα μεγαλύτερα σε ηλικία παιδιά, ενώ αύξηση αυτού του χρόνου παρατηρείται και με τη μεγαλύτερη ηλικία τόσο του πατέρα, όσο και της μητέρας.

Πίνακας 5.12. Συσχέτιση ημερών καθυστέρησης ασθενούς (patient delay), προσέλευσης σε ιατρούς (physician delay) & τελικής διάγνωσης (Diagnostic delay) στα 71 παιδιά, εφήβους & νεαρούς ενήλικες που νοσηλεύτηκαν στην Κλινική Αιματολογίας - Ογκολογίας Παίδων με τα χαρακτηριστικά τους καθώς και εκείνων των γονιών τους.

	Patient delay	Physician delay	Diagnostic delay
	Spearman's rho		
Physician delay (ημέρες)	-0,028		
Diagnostic delay (ημέρες)	0,532*	0,707**	
Φύλο παιδιού (1: αγόρι, 2: κορίτσι)	0,008	-0,189	-0,096
Ηλικία διάγνωσης (χρόνια)	0,233	0,169	0,332*
Ηλικία μητέρας (χρόνια)	0,080	0,293*	0,344*
Μορφωτικό επίπεδο μητέρας (1: δημοτικό, 2: γυμνάσιο, λύκειο, 3: TEI, AEI)	-0,219	0,083	-0,070
Ηλικία πατέρα (χρόνια)	0,091	0,224	0,268*
Μορφωτικό επίπεδο πατέρα (1: δημοτικό, 2: γυμνάσιο, λύκειο, 3: TEI, AEI)	-0,259*	0,149	0,034
Τοποθεσία μόνιμης κατοικίας (1: αγροτική, 2: αστική)	-0,106	0,254*	0,130
Απόσταση μόνιμης κατοικίας (χιλιόμετρα)	0,014	-0,152	-0,054
Συνολικό ετήσιο οικογενειακό εισόδημα (1: έως 7000 ευρώ, 2: 7000-15000, 3: 15000+)	-0,272*	0,155	-0,011
Συμπτώματα (1: 0-1, 2: 2-3, 3: 4+)	0,163	-0,249*	-0,026
Σταδιοποίηση νεοπλασιών (n=46) (1: I, 2: II, 3: III, 4: IV)	0,076	-0,243	-0,087
WBC	-0,071	0,168	-0,118
Έκβαση (1: Ίαση δίχως Υποτροπή, 2: Ίαση μετά Υποτροπή, 3: Υποτροπή δίχως Ίαση ακόμη, 4: Όχι Ίαση (θάνατος))	0,071	0,101	0,149
Πυρετός και συμπτώματα λοίμωξης (1: όχι, 2: ναι)	-0,088	-0,180	-0,158
Αναπτυσσόμενο μόρφωμα, μάζα, διογκωμένοι λεμφαδένες (1: όχι, 2: ναι)	-0,163	0,199	-0,048

* $p<0.05$

Στον **πίνακα 5.13** παρατηρείται ότι η παρουσία λευχαιμίας οδήγησε σε μειωμένο physician delay καθώς και diagnostic delay. Η παρουσία λεμφώματος σε αυξημένο physician delay, η παρουσία οστικού σαρκώματος σε αυξημένα patient delay, physician delay και diagnostic delay. Οι όγκοι του ΚΝΣ οδήγησαν σε αυξημένα patient delay και diagnostic delay, ενώ η παρουσία όγκου Wilm's σε μειωμένο diagnostic delay.

Πίνακας 5.13. Συσχέτιση ημερών καθυστέρησης ασθενούς (patient delay), προσέλευσης σε ιατρούς (physician delay) & τελικής διάγνωσης (Diagnostic delay) στα 71 παιδιά, εφήβους & νεαρούς ενήλικες που νοσηλεύτηκαν στην Κλινική Αιματολογίας - Ογκολογίας Παίδων με τα είδη νεοπλασίας.

	Patient delay	Physician delay	Diagnostic delay
	Spearman's rho		
Λευχαιμία	-0,187	-0,528*	-0,413*
Λέμφωμα	-0,022	0,250*	0,154
Νευροβλάστωμα	-0,169	0,144	-0,074
Οστικά σαρκώματα	0,247*	0,265*	0,360*
Σαρκώματα Μαλακών μορίων	0,111	0,134	0,131
Όγκοι ΚΝΣ	0,238*	0,078	0,272*
Όγκοι Wilms	-0,075	-0,108	-0,254*
Άλλοι σπάνιοι όγκοι	-0,062	0,117	0,088

* p<0.05

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ

ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

6.1 Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη το ποσοστό των αρρένων ασθενών (54,9%) ήταν ελαφρώς υψηλότερο από αυτό των θηλέων (45,1%) κάτι που συνήθως συναντάται και στη σχετική βιβλιογραφία, όπως στις μελέτες των Gurta et al. (2015) η οποία αφορά στην ΟΛΛ, των Ahrensberg et al. (2013) η οποία συμπεριλαμβάνει όλες τις νεοπλασίες στα παιδιά, καθώς και των Vasquez et al. (2016) η οποία αναφέρεται σε συμπαγείς όγκους και λεμφώματα. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν πάνω από 7 έτη ($7,5\pm 5,2$), τιμή σχετική με την αντίστοιχη των Vasquez et al. (2016), που είναι τα 9 έτη, καθώς στην τελευταία, όπως στην κλινική αναφοράς της παρούσας μελέτης, νοσηλεύονται και νεαροί ενήλικες, ενώ στη μελέτη των Gurta et al. (2015), ο μέσος όρος ηλικίας είναι τα 4,6 έτη, αλλά δεν περιλαμβάνει διαγνώσεις νεαρών ενηλίκων. Κατά την περίοδο διεξαγωγής της μελέτης διαγνώστηκαν 7 ασθενείς 15-19 ετών και 2 ασθενείς 19 ετών και άνω, που αντιστοιχούν στο 12,7% του συνόλου των ασθενών. Στη μελέτη των Gurta et al. (2015) στην ηλικιακή ομάδα 10-17 ετών ανήκε το 19,7% των ασθενών, χωρίς όμως να υπάρχουν ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας ενώ στη μελέτη των Ahrensberg et al. (2013) η μεγαλύτερη ηλικιακή ομάδα ήταν 10-14 ετών. Το ποσοστό των παιδιών με μετανάστες γονείς ήταν πολύ μικρό (12,7%) όπως και στη μελέτη των Gurta et al. (2015), που ήταν ακόμα χαμηλότερο (4,2%). Ο μέσος όρος ηλικίας των μητέρων ήταν άνω των 35 ετών ($36,2\pm 8,5$) και των πατέρων άνω των 40 ετών ($41,2\pm 9,4$), σε συμφωνία με τις μελέτες των Lins et al. (2012) που αφορά στη λευχαιμία (ΟΛΛ και ΟΜΛ), όπου οι περισσότερες μητέρες και πατέρες ήταν άνω των 30 ετών και των Vasquez et al. (2016), όπου ο μέσος όρος μητρικής ηλικίας ήταν τα 36 έτη και πατρικής τα 39 έτη. Από τις μητέρες της μελέτης, παραπάνω από τις μισές είχαν κάποια εργασία εκτός σπιτιού αντίθετα με τη μελέτη των Lins et al. (2012) που λίγο παραπάνω από τις μισές μητέρες δεν εργάζονταν. Από τους πατέρες, εκείνοι που έκαναν κάποια αγροτική εργασία ήταν αρκετά λιγότεροι από αυτούς που εργάζονταν σε δημόσια ή ιδιωτική εργασία ή είχαν δική τους επιχείρηση-απασχόληση, σε συμφωνία με τα αντίστοιχα δημογραφικά δεδομένα των Lins et al. (2012). Το μορφωτικό επίπεδο των περισσότερων μητέρων αλλά και πατέρων ήταν μέσης εκπαίδευσης (απόφοιτοι δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης), σε αντίθεση με τις έρευνες των Ahrensberg et al. (2013) αλλά και των Vasquez et al. (2016), όπου οι γονείς με υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης ήταν σαφώς περισσότεροι από αυτούς με μέσο επίπεδο. Οι μισές περίπου (47,9%) οικογένειες της μελέτης είχαν συνολικά δύο παιδιά, κάτι που συνάδει με τη μελέτη των Lins et al. (2012), που οι περισσότερες οικογένειες είχαν έως δυο παιδιά. Η συντριπτική πλειοψηφία των οικογενειών (81,7%) κατοικούσε σε αστική περιοχή, στοιχείο που παρατηρείται και στη μελέτη των Gurta et al. (2015), αλλά σε διπλάσια περίπου χιλιομετρική απόσταση (με μέση τιμή απόστασης τα 59,3 χλμ), από κλινική τριτοβάθμιας φροντίδας υγείας, σε σχέση

με την προαναφερθείσα έρευνα (με μέση τιμή απόστασης τα 29,2 χλμ), γεγονός που πιθανότατα εξηγείται από το ότι η κλινική της παρούσας μελέτης αποτελεί τη μοναδική εξιδεικευμένη μονάδα υγείας σε όλη την υγειονομική περιφέρεια. Επίσης στη μελέτη των Lins et al. (2012), τα μισά παιδιά κατοικούσαν σε απόσταση μεγαλύτερη των 100 χλμ από την τριτοβάθμια κλινική αιματολογίας-ογκολογίας. Το ύψος του ετήσιου οικογενειακού εισοδήματος ήταν μεσαίο (7000-15000 ευρώ) για τις μισές περίπου οικογένειες της μελέτης (49,3%) σε συμφωνία με τα αντίστοιχα οικονομικά δεδομένα της έρευνας των Gupta et al. (2015).

Η ποιοτική και ποσοτική διερεύνηση των εμφανιζόμενων συμπτωμάτων στους ασθενείς της μελέτης κατέδειξε τον πυρετό και τα συμπτώματα λοίμωξης ως το πρώτο σε συχνότητα εμφάνισης (38%). Ο πυρετός ήταν το πρώτο σε συχνότητα εμφανιζόμενο σύμπτωμα, και στη μελέτη των Lins et al. (2012). Αντίθετα, στη μελέτη των Ahrensberg et al. (2013), ήταν ο πόνος, ενώ οι επανεμφανιζόμενες λοιμώξεις ήταν το τρίτο σε συχνότητα σύμπτωμα, στην ίδια μελέτη. Το δεύτερο σε συχνότητα εμφανιζόμενο σύμπτωμα ήταν το αναπτυσσόμενο μόρφωμα /μάζα ή διογκωμένοι λεμφαδένες και εμφανίστηκε στο 31% των ασθενών. Στην παρούσα μελέτη ο πόνος ως πρωτοεμφανιζόμενο σύμπτωμα έχει κατηγοριοποιηθεί με βάση την περιοχή εντόπισης (όπως άλγος ισχίου, άκρων, κοιλιακό άλγος, κεφαλαλγία). Το μεγαλύτερο σε διάρκεια σύμπτωμα ήταν η απώλεια βάρους, με μέσο όρο ημερών εμφάνισης τις 77,8 ημέρες, κάτι αναμενόμενο εφόσον είναι ένα σύμπτωμα που συνήθως απαιτείται περισσότερος χρόνος για να παρατηρηθεί, σε σχέση με άλλα πιο άμεσα παρατηρούμενα συμπτώματα, λόγω της βραδείας και προοδευτικής εξέλιξης του. Η κεφαλαλγία είναι η δεύτερη σε διάρκεια, με μέσο αριθμό ημερών εμφάνισης της 57 ημέρες. Συχνά μπορεί να αποτελεί και το μοναδικό αρχικό σύμπτωμα, το οποίο ως μη ειδικό της νόσου, αλλά συχνό σε πολλές παθολογικές (καλοήθειες) καταστάσεις δεν μπορεί να συσχετιστεί εύκολα και έγκαιρα με τον καρκίνο. Στη μελέτη των Carberry et al. (2015), στο 23% των ασθενών η διάρκεια των εμφανιζόμενων συμπτωμάτων πριν τη διάγνωση υπερέβαινε τις 6 εβδομάδες, κατηγορία η οποία ήταν και η μεγαλύτερη αριθμητικά, ενώ στην παρούσα μελέτη η διάρκεια συμπτωμάτων άνω των 42 ημερών είχε το 16,9% των ασθενών. Συμπτώματα με πολύ μικρή διάρκεια εμφάνισης (μικρότερη των 4 ημερών) ήταν ο γογγυσμός, η επηρεασμένη γενική, η ωχρότητα, οι πετέχειες και η εμφάνιση ραιβόκρανου, που αποτελούσαν συμπτώματα πολύ εμφανή και με πιο «θορυβώδη» εμφάνιση, και οδήγησαν άμεσα τους γονείς στο να πάνε τα παιδιά τους στο γιατρό, για τον οποίο πιθανότατα θα αποτέλεσαν συμπτώματα που χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης. Τα μισά παιδιά της μελέτης εμφάνισαν συνδυασμό 2-3 συμπτωμάτων. Σύμφωνα με τη μελέτη των Koo et al. (2018), όταν περισσότερα του ενός συμπτώματα εμφανίζονται, ο συνδυασμός των συμπτωμάτων μπορεί επίσης να επηρεάσει την εκτίμηση και την αναζήτηση βοήθειας.

Η αρχική κλινική εκτίμηση στην πλειοψηφία των ασθενών (71,8%) έγινε από Παιδίατρο και μόλις στο 4,2% από Γενικό Ιατρό, σχετικά συναφές αποτέλεσμα με αυτό της έρευνας των Vasquez et al. (2016), που στο 47,9% των ασθενών η αρχική

κλινική εκτίμηση έγινε από Παιδίατρο και στο 22,9% από Γενικό Ιατρό. Αντίθετα, στη μελέτη των Gupta et al. (2015), το 82,8% των ασθενών εκτιμήθηκε αρχικά από Γενικό Ιατρό και το 10% από Παιδίατρο, γεγονός που πιθανά να οφείλεται στον διαφορετικό τρόπο λειτουργίας της ΠΦΥ μεταξύ των διαφορετικών εθνικών συστημάτων υγείας. Επίσης, στη μελέτη των Lins et al. (2012), η αρχική κλινική εκτίμηση έγινε στο 42% των ασθενών από Παιδίατρο και στο 55,2% από άλλες ιατρικές ειδικότητες. Ανάγκη επανάληψης προσέλευσης για εκ νέου κλινική εκτίμηση υπήρξε σε περισσότερα από τα μισά παιδιά της μελέτης (53,5%), κάτι που συνάδει με τα ευρήματα της μελέτης των Carberry et al. (2017), στην οποία το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 66% περίπου. Η αρχική κλινική εκτίμηση στα μισά παιδιά έγινε από ιδιώτες γιατρούς, γεγονός που παρατηρείται και στη διεθνή βιβλιογραφία (Lins et al., 2012), όπου η αρχική κλινική εκτίμηση έγινε σε έξω-νοσοκομειακή βάση.

Σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών της μελέτης (63,4%), η εισαγωγή στο τριτοβάθμιο νοσηλευτικό ίδρυμα ήταν επείγουσα (από τμήμα επειγόντων ή επείγουσα διακομιδή). Αυτό πιθανότατα να οφείλεται σε μη έγκαιρη διάγνωση και κατά συνέπεια πρόοδο νόσου ή στη δριμύτητα εκδήλωσης των ογκολογικών νοσημάτων, η οποία αποτελεί ένα σχετικά συχνό φαινόμενο, ιδιαίτερα για τις ταχέως εξελισσόμενες καταστάσεις, όπως οι οξείες λευχαιμίες, που αποτελούν και τις μεγαλύτερες σε συχνότητα εμφάνισης, στα παιδιά. Όμως, δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά, ως προς το εάν η εισαγωγή ήταν επείγουσα σε σχέση με τη διάρκεια της καθυστέρησης είτε της οφειλόμενης στον ασθενή, είτε της οφειλόμενης στον ιατρό αλλά και ούτε της διαγνωστικής καθυστέρησης. Στη διεθνή βιβλιογραφία δεν εντοπίστηκε κάποια παρόμοια και σχετική με το θέμα αυτό καταγραφή.

Στην παρούσα έρευνα διαπιστώθηκε ότι η καθυστέρηση η οφειλόμενη στον ιατρό (Physician delay) ήταν μεγαλύτερη από την οφειλόμενη στον ασθενή (Patient delay), σε απόλυτη συμφωνία με τα σχετικά αποτελέσματα των μελετών των Haimi et al. (2004) και των Stefan and Siemonsma (2011). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στις μελέτες των DerKinderren et al. (1989), των Haik et al. (1985) και των Butros et al. (2002), οι οποίες αφορούν στο ρετινοβλάστωμα και των Edgeworth et al. (1996) και Dobronoljac et al. (2002) που αφορούν στους όγκους εγκεφάλου. Σε αντίθεση με τα προαναφερθέντα, μεγαλύτερη καθυστέρηση οφειλόμενη στον ασθενή (Patient delay) από την οφειλόμενη στον ιατρό (Physician delay) παρατηρήθηκε στις μελέτες των Klein-Geltink et al. (2005), για την πλειονότητα των μελετούμενων σε αυτή νεοπλασιών (πλην των νεοπλασιών των γεννητικών κυττάρων), καθώς και στη μελέτη των Goddard et al. (1999) και η οποία αφορά στο ρετινοβλάστωμα.

Όσον αφορά στα είδη των διαγνώσεων της μελέτης, το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών, το 33,8%, διαγνώστηκε με λευχαιμία, όπως παρατηρείται και με τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα και τα στοιχεία του ICCC, με βάση τα οποία οι λευχαιμίες σε ποσοστό 34%, αντιπροσωπεύουν τη μεγαλύτερη διαγνωστική ομάδα των νεοπλασιών στα παιδιά. Στο δεδομένο δείγμα ασθενών υπήρξε μια ελαφριά διαφοροποίηση σε σχέση με τη συνήθη βιβλιογραφική αναφορά, καθώς οι διαγνώσεις λεμφώματος

(16,9%), προηγούνταν των όγκων του ΚΝΣ (14,1%), και είναι πιθανό σε αυτό να έπαιξε ρόλο ο υψηλότερος μέσος όρος ηλικίας των ασθενών, καθώς σύμφωνα με τα στοιχεία του ICCC οι όγκοι εγκεφάλου σε ποσοστό 23% και τα λεμφώματα σε ποσοστό 12%, αντιπροσωπεύουν τις αμέσως επόμενες της λευχαιμίας, μεγαλύτερες διαγνωστικές ομάδες μεταξύ των ασθενών κάτω των 15 ετών. Αυτή η συγκεκριμένη διαφοροποίηση εμφανίζεται και στη μελέτη των Stefan and Siemonsma (2011).

Για τα μισά περίπου παιδιά της μελέτης υπήρξε μια διαφορετική αρχική διάγνωση, στο έδαφος της πρωταρχικής νεοπλασίας. Συγκεκριμένα, οι μη ταξινομούμενες (διάφορες άλλες) διαφορετικές αρχικές διαγνώσεις αποτελούν το 14,1% και ακολουθούν οι αδιευκρίνιστες λοιμώξεις (7%), και οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού (7%). Τα σχετικά με τις λοιμώξεις ποσοστά συνάδουν με τα αντίστοιχα της μελέτης των Stefan and Siemonsma (2011).

Σχετικά με τη σταδιοποίηση της νόσου κατά τη διάγνωση, για τα 46 παιδιά που διαγνώστηκαν με άλλες νεοπλασίες πλην της λευχαιμίας, η ποσοστιαία κατανομή για καθένα από τα τέσσερα στάδια (I, II, III, IV), είναι περίπου η ίδια. Για τα 24 παιδιά που διαγνώστηκαν με λευχαιμία, όλοι είχαν ΟΛΛ της Β σειράς, το 87,5% ήταν ενδιάμεσου κινδύνου και το 12,5% υψηλού κινδύνου, σε συμφωνία με τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μελέτης Gupta et al. (2015). Επίσης παρατηρήθηκε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό των ασθενών (83,1%), χωρίς μεταστατική νόσο κατά τη διάγνωση.

Στις ακολουθούμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις, όπως είναι απολύτως αναμενόμενο, στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών (91,5%) χορηγήθηκε ΧΜΘ, με μέση διάρκεια χορήγησης τους 21,9 μήνες. Κάτι που εξηγείται τόσο από το ότι η συνολική διάρκεια της θεραπείας για την ΟΛΛ είναι περίπου δυο χρόνια, όσο και από τη χρονιότητα στη χορήγηση ΧΜΘ που συνεπάγεται η εμφάνιση υποτροπών στις διάφορες νεοπλασίες. Το 40,8% των ασθενών της μελέτης υπεβλήθησαν σε ΑΚΘ, με μέση διάρκεια τις 34,9 ημέρες, εφόσον ένας συνήθης χρόνος διάρκειας της ΑΚΘ, για τις περισσότερες νεοπλασίες είναι οι 6-7 εβδομάδες. Σε περίπου ίδιο ποσοστό ασθενών (38%) υπήρξε ανάγκη χειρουργικής εξαίρεσης του όγκου ή τμήματος αυτού, με μέση τιμή πλήθους χειρουργικών εξαιρέσεων τις 31, αριθμός που υποδηλώνει ότι κάποιοι ασθενείς χρειάστηκε να χειρουργηθούν περισσότερες της μιας φορές, κυρίως λόγω τοπικών υποτροπών της νόσου, με βάση τα στοιχεία των φύλλων καταγραφής της μελέτης. Στο 63,4% των παιδιών ήταν αναγκαίος ο συνδυασμός δύο ή περισσότερων θεραπευτικών παρεμβάσεων, στην προσπάθεια εφαρμογής της βέλτιστης θεραπευτικής αγωγής.

Σημαντικά υψηλότερο ποσοστό (71,8%) των παιδιών της μελέτης θεραπεύτηκε χωρίς παρουσία υποτροπής, ενώ 12 παιδιά απεβίωσαν μέσα στο χρονικό διάστημα της έρευνας. Συνολικά ιάθηκε το 76% των παιδιών, ποσοστό που συμβαδίζει απόλυτα με την καταγεγραμμένη ίαση στην Ελλάδα (περίπου 70%), αλλά και παγκοσμίως σύμφωνα με τα στοιχεία του ΠΟΥ βάσει των οποίων, θεραπεύεται το 70-80% των παιδιών που έχουν πρόσβαση σε εξειδικευμένη θεραπεία. Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί ότι στα παιδιά που απεβίωσαν, η μέση ηλικία θανάτου ήταν τα 10,3 έτη,

από τα οποία τα 2,3 χρόνια κατά μέσο όρο είχαν τη νόσο, δηλαδή διένυσαν το 24,9% της διάρκειας ζωής τους κατά μέσο όρο, με την παρουσία νόσου.

Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι καθυστέρηση οφειλόμενη στον ιατρό (Physician delay), όταν η αρχική κλινική εκτίμηση έγινε από Παιδίατρο, ήταν σημαντικά χαμηλότερη ($p < 0,05$), συγκρινόμενη με το όταν έγινε από άλλη ιατρική ειδικότητα, και κατά συνέπεια και η καθυστέρηση διάγνωσης (Diagnostic delay). Η διαπίστωση αυτή συνάδει πλήρως με το σχετικό αποτέλεσμα της μελέτης των Haimi et al. (2004). Επιπλέον, ενδιαφέρουσες διαπιστώσεις στο θέμα της ειδικότητας του γιατρού αρχικής κλινικής εκτίμησης σε σχέση με την καθυστέρηση διάγνωσης (Diagnostic delay), αποτελούν τα συμπεράσματα των μελετών των Goyal et al. (2004) και των Klein-Geltink et al. (2005). Στην πρώτη διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που αρχικώς επισκέφτηκαν γιατρούς σε τμήματα επειγόντων περιστατικών είχαν μικρότερη καθυστέρηση διάγνωσης από αυτούς που πήγαν αρχικά σε γενικούς γιατρούς, και στη δεύτερη ότι οι ασθενείς που αρχικώς επισκέφτηκαν τμήματα επειγόντων περιστατικών είχαν μικρότερο κίνδυνο αυξημένης καθυστέρησης οφειλόμενης στον ιατρό.

Από τη συσχέτιση των τριών καθυστερήσεων προκύπτει ότι όσο αυξάνεται η καθυστέρηση η οφειλόμενη στον ασθενή αυξάνεται και η διαγνωστική καθυστέρηση ($p < 0,05$), και ότι όσο αυξάνεται η οφειλόμενη στο γιατρό αυξάνεται και η διαγνωστική καθυστέρηση ($p < 0,05$). Οι παράμετροι των οποίων η συσχέτιση με τις τρεις κατηγορίες καθυστερήσεων (ασθενή, ιατρού και διάγνωσης) κατέδειξε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα, ήταν το αυξημένο μορφωτικό επίπεδο του πατέρα, το αυξημένο οικογενειακό εισόδημα, ο αριθμός των εμφανιζόμενων συμπτωμάτων, η μεγαλύτερη ηλικία του παιδιού, καθώς και η μεγαλύτερη ηλικία του πατέρα και της μητέρας. Πιο συγκεκριμένα, σε μικρότερη καθυστέρηση οφειλόμενη στον ασθενή οδηγεί το αυξημένο μορφωτικό επίπεδο του πατέρα καθώς και αυξημένο οικογενειακό εισόδημα. Μεγαλύτερο κίνδυνο αυξημένης καθυστέρησης οφειλόμενης στο ασθενή, όταν το μορφωτικό επίπεδο των γονέων ήταν πρωτοβάθμιας εκπαίδευσης ή και χαμηλότερο (μιας και αφορά τις αναπτυσσόμενες χώρες) κατέδειξε η μελέτη των Chantada et al. (1999). Επίσης αυξημένο κίνδυνο μεγαλύτερων καθυστερήσεων, και για τις τρεις κατηγορίες καθυστερήσεων, είχαν τα παιδιά των οποίων οι γονείς είχαν 0-5 χρόνια σχολικής εκπαίδευσης σε σχέση με αυτά που οι γονείς τους είχαν >12 χρόνια σχολικής εκπαίδευσης, στη μελέτη των Fajardo-Gutierrez et al. (2002).

Στην παρούσα μελέτη, σε μειωμένη καθυστέρηση οφειλόμενη στον ιατρό, οδήγησε η αύξηση του αριθμού ή ο μεγαλύτερος αριθμός των εμφανιζόμενων συμπτωμάτων. Στο πεδίο αυτό, στη μελέτη των Haimi et al. (2004), βρέθηκε ότι σημαντικά αυξημένη καθυστέρηση οφειλόμενη στον ιατρό και κατά συνέπεια καθυστέρηση διάγνωσης υπήρξε όταν το αρχικώς εμφανιζόμενο σύμπτωμα ήταν ο πόνος, ενώ μικρότερη καθυστέρηση οφειλόμενη στον ασθενή όταν τα εμφανιζόμενα συμπτώματα ήταν ασυνήθιστα. Στη μελέτη των Pollock et al. (1991) διαπιστώθηκε ότι ανάλογα με τον τύπο της νεοπλασίας, τα παιδιά με πιο προφανή ειδικά αρχικά συμπτώματα (red flag

or alarm symptoms), είχαν μικρότερες καθυστερήσεις γενικά (π.χ. στο νευροβλάστωμα, οι ασθενείς με μάζες στην κοιλιακή χώρα είχαν μικρότερη καθυστέρηση διάγνωσης).

Αυξημένη διαγνωστική καθυστέρηση είχαν τα παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας της μελέτης, κάτι που αποτελεί συχνότερη διαπίστωση και στις περισσότερες συναφείς μελέτες (Pollock et al., 1991; Dobronoljac et al., 2002; Haimi et al. 2004; Goyal et al., 2004; Fajardo-Gutierrez et al., 2002). Οι περισσότεροι συγγραφείς υποθέτουν πως αυτό μπορεί να οφείλεται στο ότι, καθώς τα παιδιά μεγαλώνουν μειώνεται και η γονεϊκή επιτήρηση σε αυτά, και τα τελευταία έχουν λιγότερες γνώσεις σχετικά με τα θέματα υγείας. Αρνητική συσχέτιση, δηλαδή μειωμένος κίνδυνος καθυστέρησης οφειλόμενης στον ασθενή και στον ιατρό για τα παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας βρέθηκε στη μελέτη των Klein-Geltink et al. (2005), που έρχεται σε αντίθεση με τις παραπάνω. Αυξημένη διαγνωστική καθυστέρηση παρατηρήθηκε και στα παιδιά της μελέτης που είχαν γονείς μεγαλύτερης ηλικίας (διαπιστώθηκε για την ηλικία του πατέρα και της μητέρας). Ομοίως διαπιστώθηκε και στη μελέτη των Haimi et al. (2004), ότι μικρότερες καθυστερήσεις είχαν τα παιδιά με νεότερους γονείς, από ότι με μεγαλύτερους σε ηλικία. Επειδή τα παιδιά βρίσκονται συνήθως υπό τη φροντίδα των γονέων τους, όπως είναι αναμενόμενο τα γονεϊκά χαρακτηριστικά και η πεποιθήσεις τους, αποτελούν σημαντικούς παράγοντες στην αναγνώριση των συμπτωμάτων και των σημείων του καρκίνου.

Ο τύπος της νεοπλασίας επηρέασε τις τρεις κατηγορίες καθυστερήσεων με διαφορετικό τρόπο. Η παρουσία λευχαιμίας οδήγησε σε μειωμένη καθυστέρηση οφειλόμενη στον ιατρό καθώς και διαγνωστική καθυστέρηση. Η παρουσία λεμφώματος σε αυξημένη καθυστέρηση οφειλόμενη στον ιατρό, η παρουσία οστικού σαρκώματος σε αυξημένες καθυστερήσεις και για τις τρεις κατηγορίες καθυστερήσεων. Οι όγκοι του ΚΝΣ οδήγησαν σε αυξημένη καθυστέρηση οφειλόμενη στον ασθενή και διαγνωστική καθυστέρηση, ενώ η παρουσία όγκου Wilm's σε μειωμένη διαγνωστική καθυστέρηση. Η διαπίστωση ότι οι άλλοι τύποι νεοπλασίας, συγκρινόμενοι με τη λευχαιμία, έχουν υψηλότερο κίνδυνο για μεγαλύτερη καθυστέρηση διάγνωσης, συμβαδίζει με πολλές μελέτες (Saha et al., 1993), Thulesius et al., 2000; Fajardo-Gutierrez et al., 2002; Klein-Geltink et al. 2005). Αυτό πιθανότατα να οφείλεται στο ότι η λευχαιμία είναι μια ταχέως εξελισσόμενη νεοπλασία, στις οξείες μορφές της, και η παρουσία της συνήθως συνοδεύεται από εμφανή και επομένως πιο «ηχηρά» συμπτώματα (όπως ωχρότητα, αιμορραγικά συμπτώματα), καθώς και το ότι η γενική εξέταση αίματος διενεργείται ευκολότερα από απεικονιστικές ή άλλου είδους εξειδικευμένες εξετάσεις, που πιθανόν απαιτούνται για να δοθεί μια πρώτη εικόνα, για άλλους τύπους νεοπλασίας πλην της λευχαιμίας. Ο χρόνος έως τη διάγνωση για όγκους με πιο αργό ρυθμό ανάπτυξης και επομένως μικρότερη συχνότητα και ένταση συμπτωμάτων, όπως οι όγκοι του ΚΝΣ ή οι οστικοί όγκοι, είναι μεγαλύτερος όπως είναι αναμενόμενο, σε σχέση με πιο επιθετικούς και ταχέως αναπτυσσόμενους, όπως οι όγκοι Wilms και το νευροβλάστωμα.

Η συσχέτιση των τριών κατηγοριών καθυστερήσεων με την έκβαση της νόσου στην παρούσα μελέτη, δεν έδειξε κάποιο σημαντικό αποτέλεσμα, ακολουθώντας τα αποτελέσματα της διεθνούς βιβλιογραφίας. Η γενική άποψη ότι η μεγαλύτερη καθυστέρηση διάγνωσης μπορεί να οδηγεί σε χειρότερη πρόγνωση, αποδεικνύεται συχνά αναληθής. Σύμφωνα με την ανασκόπηση των Dang-Tan and Franco (2007), πολλές φορές, πιο επιθετικές και ταχέως αναπτυσσόμενες νεοπλασίες, επειδή εμφανίζουν γρήγορη πρόοδο των συμπτωμάτων οδηγούν τους γονείς νωρίτερα σε αναζήτηση ιατρικής βοήθειας, σε σχέση με λιγότερο επιθετικούς και αργά αναπτυσσόμενους όγκους. Έτσι, μια πιο προχωρημένη ή επιθετική νεοπλασία, μπορεί να οδηγήσει σε γρηγορότερη διάγνωση, αλλά όχι και σε καλύτερη πρόγνωση. Ακόμα όμως και αν η καθυστέρηση στη διάγνωση έχει ελάχιστη επίδραση στην πρόγνωση της νόσου, σύμφωνα με τη μελέτη των Ahrensberg et al. (2013), η αγωνία και το άγχος του παιδιού και της οικογένειας ανακουφίζεται με μια γρήγορη διάγνωση της κατάστασης.

Περιορισμοί της μελέτης

Στους περιορισμούς της μελέτης θα μπορούσαν να αναφερθούν ο μικρός αριθμός του δείγματος παρά το μεγάλο χρονικό διάστημα αναζήτησης ασθενών που πληρούσαν τα κριτήρια της εισαγωγής στην παρούσα μελέτη, που συνεπάγεται αδυναμία γενίκευσης των αποτελεσμάτων. Το γεγονός αυτό εξηγείται από το ότι οι διαγνώσεις νεοπλασίας στην παιδική ηλικία είναι πολύ σπανιότερες από την ενήλικη ζωή και η παρούσα μελέτη είναι αποτέλεσμα της νοσηλείας ατόμων ενός μόνο τριτοβάθμιου θεραπευτικού κέντρου, που όμως καλύπτει το σύνολο της υγειονομικής περιφέρειας. Αποτελεί όμως ένα πρωτότυπο εγχείρημα στα ελληνικά ερευνητικά δεδομένα για το θέμα της καθυστέρησης διάγνωσης στις νεοπλασίες της παιδικής ηλικίας, με όλες τις δυσκολίες που αυτό συνεπάγεται και προσθέτει ένα ακόμη σημαντικό στοιχείο στη διαχείριση αυτής της ευαίσθητης ομάδας ασθενών.

6.2 Συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη η μέση τιμή της καθυστέρησης διάγνωσης ήταν οι 42,6 ημέρες, της καθυστέρησης της οφειλόμενης στον ασθενή οι 15 ημέρες και της οφειλόμενης στον ιατρό οι 27,6 ημέρες. Επομένως, η καθυστέρηση η οφειλόμενη στον ιατρό είναι μεγαλύτερη από την οφειλόμενη στον ασθενή. Τα ευρήματα αυτά είναι συγκρίσιμα με άλλων αντίστοιχων μελετών της διεθνούς βιβλιογραφίας. Οι παράγοντες που επηρεάζουν τις τρεις παραπάνω κατηγορίες καθυστερήσεων σχετίζονται με τα βιολογικά χαρακτηριστικά και τον ιστολογικό τύπο της νεοπλασίας, το πλήθος των εμφανιζόμενων συμπτωμάτων, την ηλικία του παιδιού, την ηλικία και το μορφωτικό επίπεδο των γονέων, το ύψος του οικογενειακού εισοδήματος καθώς και η ειδικότητα του γιατρού αρχικής κλινικής εκτίμησης. Παρά τη γενική πεποίθηση ότι οι μεγαλύτερες καθυστερήσεις στη διάγνωση, οδηγούν σε χειρότερη πρόγνωση ή έκβαση, στη συγκεκριμένη μελέτη δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα τους.

Για λίγο περισσότερα από τα μισά παιδιά της μελέτης υπήρξε μια διαφορετική αρχική διάγνωση, πριν την τελική της νεοπλασίας. Η αποτυχία αντιμετώπισης του προβλήματος, με την αρχικώς συνιστώμενη θεραπεία, οδήγησε σε επαναληπτική προσέλευση των ασθενών σε γιατρό της ίδιας ή άλλης ειδικότητας, στον ίδιο ή σε διαφορετικό φορέα υγείας. Επομένως, αποτελεί καίριο στόχο η αύξηση του βαθμού της επίγνωσης σημείων και συμπτωμάτων πιθανής νεοπλασίας τόσο για τους επαγγελματίες υγείας, γιατρούς και νοσηλευτές, όσο και για τους γονείς.

Στην πλειοψηφία των παιδιών έγινε συνδυασμός δύο ή και περισσότερων διαφορετικών θεραπευτικών παρεμβάσεων, όπως λογικά αναμένεται, εξαιτίας της πολυπλοκότητας στη φύση των νεοπλασιών, και προκειμένου να επιτευχθεί η αποτελεσματική αντιμετώπισή τους. Η συνολική ίαση των παιδιών ήταν στο 76%, κάτι που συμβαδίζει με την καταγεγραμμένη συνολική επιβίωση στην Ελλάδα, αλλά και παγκοσμίως, δείχνοντας το υψηλό επίπεδο εξειδίκευσης των ιατρών και του νοσηλευτικού προσωπικού καθώς και την ανάλογη ποιοτική, υψηλού επιπέδου ιατρική και νοσηλευτική φροντίδα.

6.3 Προτάσεις για περαιτέρω έρευνα

Η έρευνα σχετικά με την καθυστέρηση διάγνωσης στις νεοπλασίες στα παιδιά, εξακολουθεί να είναι σε σχετικά αρχικά στάδια. Έτσι, ενώ εκτεταμένες έρευνες έχουν γίνει για τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ της καθυστέρησης στη διάγνωση και της έκβαση του καρκίνου, σε ποικίλους τύπους καρκίνων των ενηλίκων, η αντίστοιχη παιδιατρική βιβλιογραφία είναι σποραδική. Απαιτούνται περισσότερες έρευνες για να διερευνηθούν βαθύτερα οι παράγοντες που επηρεάζουν τις καθυστερήσεις στη διάγνωση καθώς και η πιθανή επίδραση αυτών των καθυστερήσεων στην πρόγνωση και έκβαση των νεοπλασιών. Απαιτείται ένα ξεκάθαρα ορισμένο θεωρητικό πλαίσιο, και μια ισχυρή, αναπαραγωγίμη μεθοδολογία, για να περιγραφούν και να μελετηθούν οι καθυστερήσεις αυτές με όσο μεγαλύτερη ακρίβεια γίνεται, ώστε να εξαχθούν υψηλής αξίας επιστημονικά συμπεράσματα. Επιπλέον για την αύξηση του βαθμού επίγνωσης σημείων και συμπτωμάτων πιθανής νεοπλασίας στους επαγγελματίες υγείας, κρίνεται στοχευμένη η σύνταξη συμβουλευτικού εγχειριδίου των συμπτωμάτων συναγερμού των νεοπλασιών, καθώς και η εκπαίδευση των γονέων, μέσω κατάλληλου και εξουσιοδοτημένου φορέα, για την εντόπιση τέτοιων συμπτωμάτων στα παιδιά τους. Αυτά θα ήταν ενδεχομένως πολύ βοηθητικά στη μείωση των εμποδίων στο «μονοπάτι» της διάγνωσης για τα παιδιά με καρκίνο. Διότι η έγκαιρη διάγνωση έχει θετική επίδραση στην ποιότητα ζωής, μειώνοντας το θεραπευτικό φορτίο της χημειοθεραπείας και κατ' επέκταση τις παρενέργειες αυτής, στους ασθενείς.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ahrensberg JM, Olesen F, Hansen RP, Schrøder H, Vedsted P. Childhood cancer and factors related to prolonged diagnostic intervals: a Danish population-based study. *Br J Cancer*. 2013, 108(6):1280-7.
- Aysun S, Topçu M, Günay M, Topaloglu H. Neurologic features as initial presentations of childhood malignancies. *Pediatr Neurol*. 1994;10(1):40–43
- Brasme JF, Morfouace M, Grill J, Martinot A, Amalberti R, Bons-Letouzey C, Chalumeau M. Delays in diagnosis of paediatric cancers: a systematic review and comparison with expert testimony in lawsuits. *Lancet Oncol*. 2012, 13(10):e445-59.
- Botto LD, Flood T, Little J, Fluchel MN, Krikov S, Feldkamp ML, et al. Cancer risk in children and adolescents with birth defects: a population-based cohort study. *PLoS One*. 2013;8(7):e69077.
- Bernbeck B, Wüller D, Janssen G, Wessalowski R, Göbel U, Schneider DT. Symptoms of childhood acute lymphoblastic leukemia: red flags to recognize leukemia in daily practice. *Klin Padiatr*. 2009;221(6):369–373.
- Brodeur AE, Brodeur GM. Abdominal masses in children: neuroblastoma, Wilms tumor, and other considerations. *Pediatr Rev*. 1991;12(7):196–207.
- Butros LJ, Abramson DH, Dunkel IJ. Delayed diagnosis of retinoblastoma: analysis of degree, cause, and potential consequences. *Pediatrics*. 2002;109:E45.
- Carberry AR, Hanson K, Flannery A, Fischer M, Gehlbach J, Diamond C, Wald ER. Diagnostic Error in Pediatric Cancer. *Clin Pediatr (Phila)*. 2018 Jan;57(1):11-18. Epub 2017 May 8.
- Cheng J, Su H, Zhu R, Wang X, Peng M, Song J, et al. Maternal coffee consumption during pregnancy and risk of childhood acute leukemia: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(2):151, e1–151, e10.
- Chu A, Heck JE, Ribeiro KB, Brennan P, Boffetta P, Buffler P, et al. Wilms' tumour: a systematic review of risk factors and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2010;24(5):449–69.
- Chantada G, Fandino A, Manzitti J, Urrutia L, Schwartzman E. Late diagnosis of retinoblastoma in a developing country. *Arch Dis Child*. 1999;80:171–174.
- Caughey RW, Michels KB. Birth weight and childhood leukemia: a meta-analysis and review of the current evidence. *Int J Cancer*. 2009;124(11):2658–70.
- Carozza SE, Langlois PH, Miller EA, Canfield M. Are children with birth defects at higher risk of childhood cancers? *Am J Epidemiol*. 2012;175(12):1217–24.
- Choong SS, Latiff ZA, Mohamed M, Lim LL, Chen KS, Vengidasan L, et al. Childhood adrenocortical carcinoma as a sentinel cancer for detecting families with germline TP53 mutations. *Clin Genet*. 2012;82(6):564–8.
- Christensen K, Murray JC. What genome-wide association studies can do for medicine. *N Engl J Med*. 2007;356(11):1094–7.
- Capasso M, Diskin SJ, Totaro F, Longo L, De Mariano M, Russo R, et al. Replication of GWAS-identified neuroblastoma risk loci strengthens the role of BARD1 and affirms the cumulative effect of genetic variations on disease susceptibility. *Carcinogenesis*. 2013;34(3):605–11.
- DeBaun MR, Tucker MA. Risk of cancer during the first four years of life in children from The Beckwith-Wiedemann Syndrome Registry. *J Pediatr*. 1998;132:398–400. 3 Pt 1.
- DerKinderren DJ, Koten JW, Van Romunde LK, et al. Early diagnosis of bilateral retinoblastoma reduces death and blindness. *Int J Cancer*. 1989;44:35–39.

- Diskin SJ, Capasso M, Diamond M, Oldridge DA, Conkrite K, Bosse KR, et al. Rare variants in TP53 and susceptibility to neuroblastoma. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(4):dju047.
- Diskin SJ, Capasso M, Schnepf RW, Cole KA, Attiyeh EF, Hou C, et al. Common variation at 6q16 within HACE1 and LIN28B influences susceptibility to neuroblastoma. *Nat Genet.* 2012;44(10):1126–30.
- Dang-Tan T, Franco EL. Diagnosis delays in childhood cancer: a review. *Cancer.* 2007, 110(4):703-13.
- Dobrovoljac M, Hengartner H, Boltshauser E, Grotzer MA. Delay in the diagnosis of paediatric brain tumors. *Eur J Pediatr.* 2002;161:663–667.
- Edgeworth J, Bullock P, Bailey A, Gallagher A, Crouchman M. Why are brain tumors still being missed? *Arch Dis Child.* 1996;74:148–151.
- Enciso-Mora V, Hosking FJ, Sheridan E, Kinsey SE, Lightfoot T, Roman E, et al. Common genetic variation contributes significantly to the risk of childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2012;26(10):2212–5.
- Ellinghaus E, Stanulla M, Richter G, Ellinghaus D, te Kronnie G, Cario G, et al. Identification of germline susceptibility loci in ETV6-RUNX1-rearranged childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2012;26(5):902–9.
- Fragkandrea I, Nixon JA, Panagopoulou P. Signs and symptoms of childhood cancer: a guide for early recognition. *Am Fam Physician.* 2013 Aug 1;88(3):185-92.
- Fajardo-Gutierrez A, Sandoval-Mex AM, Mejia-Arangure JM, Rendon-Macias ME, Martinez-Garcia Mdel C. Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of Mexican children with cancer. *Med Pediatr Oncol.* 2002;39: 25–31.
- Gatta G, Capocaccia R, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Terenziani M; EUROCORE Working Group. Childhood cancer survival trends in Europe: a EUROCORE Working Group study. *J Clin Oncol.* 2005 Jun 1;23(16):3742-51.
- Galli-Tsinopoulou A, Panagopoulou P, Stylianou C, Rafaelidou M, Vezyroglou C, Nousia-Arvanitakis S. P2-766 pituitary. Germinoma of the central nervous system (CNS): early endocrine manifestations [abstract]. *Horm Res.* 2005;64(suppl 1):223–224.
- Goddard AG, Kingston JE, Hungerford JL. Delay in diagnosis of retinoblastoma: risk factors and treatment outcome. *Br J Ophthalmol.* 1999;83:1320–1323.
- Goyal S, Roscoe J, Ryder WD, Gattamaneni HR, Eden TO. Symptom interval in young people with bone cancer. *Eur J Cancer.* 2004;40:2280–2286.
- Gupta S, Gibson P, Pole JD, Sutradhar R, Sung L, Guttmann A. Predictors of diagnostic interval and associations with outcome in acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2015, 62(6):957-63.
- Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G. Prenatal multivitamin supplementation and rates of pediatric cancers: a meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81(5):685–91.
- Greaves MF. Aetiology of acute leukaemia. *Lancet.* 1997;349(9048):344–9.
- Haik BG, Siedlecki A, Ellsworth RM, Sturgis-Buckhout L. Documented delays in the diagnosis of retinoblastoma. *Ann Ophthalmol.* 1985;17:731–732.
- Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekreuse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011. National Cancer Institute; Bethesda, MD: 2014.

- Hjalgrim LL, Westergaard T, Rostgaard K, Schmiegelow K, Melbye M, Hjalgrim H, et al. Birth weight as a risk factor for childhood leukemia: a meta-analysis of 18 epidemiologic studies. *Am J Epidemiol*. 2003;158(8):724–35.
- Harder T, Plagemann A, Harder A. Birth weight and subsequent risk of childhood primary brain tumors: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2008;168(4):366–73.
- Harder T, Plagemann A, Harder A. Birth weight and risk of neuroblastoma: a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2010;39(3):746–56.
- Hobbs CA, Chowdhury S, Cleves MA, Erickson S, MacLeod SL, Shaw GM, et al. Genetic epidemiology and nonsyndromic structural birth defects: from candidate genes to epigenetics. *JAMA Pediatr*. 2014;168(4):371–7.
- Johnson KJ, Carozza SE, Chow EJ, Fox EE, Horel S, McLaughlin CC, et al. Parental age and risk of childhood cancer: a pooled analysis. *Epidemiology*. 2009;20(4):475–83.
- 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):1323–7.
- Kinlen LJ. An examination, with a meta-analysis, of studies of childhood leukaemia in relation to population mixing. *Br J Cancer*. 2012;107(7):1163–8.
- Klimentopoulou A, Antonopoulos CN, Papadopoulou C, Kanavidis P, Tourvas AD, Polychronopoulou S, et al. Maternal smoking during pregnancy and risk for childhood leukemia: a nationwide case-control study in Greece and meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58(3):344–51.
- Klein-Geltink JE, Pogany LM, Barr RD, Greenberg ML, Mery LS. Waiting times for cancer care in Canadian children: impact of distance, clinical, and demographic factors. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44:318–327
- Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev*. 2010 Jun;36(4):277–85
- Kramárová, E., & Stiller, C. A. (1996). The international classification of childhood cancer. *International Journal of Cancer*, 68(6), 759–765.
- Koo MM, Hamilton W, Walter FM, Rubin GP, Lyratzopoulos G. Symptom Signatures and Diagnostic Timeliness in Cancer Patients: A Review of Current Evidence. *Neoplasia*. 2018 Feb;20(2):165-174.
- Little J. Epidemiology of childhood cancer. International Agency for Research on Cancer, 1999. IARC Scientific Publications No. 149
- Lewis DW. Headaches in children and adolescents. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2007;37(6):207–246.
- Leung AK, Robson WL. Childhood cervical lymphadenopathy. *J Pediatr Health Care*. 2004;18(1):3–7.
- Lanzkowsky PS, ed. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* 5th ed London, United Kingdom: Academic Press (Elsevier); 2010.
- Latorre V, Diskin SJ, Diamond MA, Zhang H, Hakonarson H, Maris JM, et al. Replication of neuroblastoma SNP association at the BARD1 locus in African-Americans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(4):658–63.
- Lunde A, Melve KK, Gjessing HK, Skjaerven R, Irgens LM. Genetic and environmental influences on birth weight, birth length, head circumference, and gestational age by use of population-based parent-offspring data. *Am J Epidemiol*. 2007;165(7):734–41.

- Lethaby CD, Picton S, Kinsey SE, Phillips R, van Laar M, Feltbower RG. A systematic review of time to diagnosis in children and young adults with cancer. *Arch Dis Child*. 2013; 98(5):349-55.
- Latino-Martel P, Chan DS, Druesne-Pecollo N, Barrandon E, Hercberg S, Norat T. Maternal alcohol consumption during pregnancy and risk of childhood leukemia: systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(5):1238–60.
- Lins MM, Amorim M, Vilela P, Viana M, Ribeiro RC, Pedrosa A, Lucena-Silva N, Howard SC, Pedrosa F. Delayed diagnosis of leukemia and association with morbid-mortality in children in Pernambuco, Brazil. *J Pediatric Hematol Oncol*. 2012;34:e271-e276.
- Mishra D, Gupta P, Singh T. Teaching for Reducing Diagnostic Errors. *Indian Pediatr*. 2017 Jan 15;54(1):37-45.
- Milne E, Greenop KR, Scott RJ, Bailey HD, Attia J, Dalla-Pozza L, et al. Parental prenatal smoking and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Am J Epidemiol*. 2012;175(1):43–53.
- Malkin D. Li-fraumeni syndrome. *Genes Cancer*. 2011;2(4):475–84.
- Migliorini G, Fiege B, Hosking FJ, Ma Y, Kumar R, Sherborne AL, et al. Variation at 10p12.2 and 10p14 influences risk of childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia and phenotype. *Blood*. 2013;122(19):3298–307.
- Malogolowkin M, Quinn J, Steuber C, et al. Clinical assessment and differential diagnosis of the child with suspected cancer. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 5th ed. Philadelphia, Pa.: Lippincott-Raven; 2006.
- McCarville MB. The child with bone pain: malignancies and mimickers. *Cancer Imaging*. 2009;9Spec No A:S115–S121.
- Mahoney NR, Liu GT, Menacker SJ, Wilson MC, Hogarty MD, Maris JM. Pediatric Horner syndrome: etiologies and roles of imaging and urine studies to detect neuroblastoma and other responsible mass lesions. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(4):651–659.
- Μερκούρης Α, Μεθοδολογία Νοσηλευτικής Έρευνας, 1η εκδ, Αθήνα, εκδόσεις ΕΛΛΗΝ, 2008.
- Nazemi KJ, Malempati S. Emergency department presentation of childhood cancer. *Emerg Med Clin North Am*. 2009;27(3):477–495.
- Neville KA, Steuber CP. Clinical assessment of the child with suspected cancer. UpToDate. <http://www.uptodate.com/contents/clinical-assessment-of-the-child-with-suspected-cancer> (subscription required). Accessed January 25, 2012.
- National Health Service. Clinical guidelines CG27. Referral guidelines for suspected cancer. June 2005. National Institute for Health and Clinical Excellence. <http://www.nice.org.uk/CG027>. Accessed January 18, 2012.
- Perez-Andreu V, Roberts KG, Harvey RC, Yang W, Cheng C, Pei D, et al. Inherited GATA3 variants are associated with Ph-like childhood acute lymphoblastic leukemia and risk of relapse. *Nat Genet*. 2013;45(12):1494–8.
- Postel-Vinay S, Veron AS, Tirode F, Pierron G, Reynaud S, Kovar H, et al. Common variants near TARDBP and EGR2 are associated with susceptibility to Ewing sarcoma. *Nat Genet*. 2012;44(3):323–7.
- Perry DC, Bruce C. Evaluating the child who presents with an acute limp. *BMJ*. 2010;341:c4250.

- Pinkerton R, Plowman P, Pieters RS, eds. *Paediatric Oncology*. 3rd ed. London, United Kingdom: Hodder Arnold; 2004.
- Pomeranz A, Busey S, Sabnis S, Behrman R, Kliegmen RS, eds. *Pediatric Decision-Making Strategies to Accompany Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia, Pa.: Saunders; 2004.
- Parkin DM. Epidemiology of cancer: global patterns and trends. *Toxicol Lett*. 1998 Dec 28;102-103:227-34
- Pollock BH, Krischer JP, Vietti TJ. Interval between symptom onset and diagnosis of pediatric solid tumors. *J Pediatr*. 1991;119:725–732.
- Ross JA, Spector LG, Robison LL, Olshan AF. Epidemiology of leukemia in children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44(1):8–12.
- Ross JA, Perentes JP, Robison LL, Davies SM. Big babies and infant leukemia: a role for insulin-like growth factor-1? *Cancer Causes Control*. 1996;7(5):553–9.
- Raynor LA, Pankratz N, Spector LG. An analysis of measures of effect size by age of onset in cancer genomewide association studies. *Genes Chromosomes Cancer*. 2013;52(9):855–9.
- Spector LG, Puumala SE, Carozza SE, Chow EJ, Fox EE, Horel S, et al. Cancer risk among children with very low birth weights. *Pediatrics*. 2009;124(1):96–104.
- Savage SA, Mirabello L, Wang Z, Gastier-Foster JM, Gorlick R, Khanna C, et al. Genome wide association study identifies two susceptibility loci for osteosarcoma. *Nat Genet*. 2013;45(7):799–803.
- Spector LG, Pankratz N, Marcotte EL. Genetic and nongenetic risk factors for childhood cancer. *Pediatr Clin North Am*. 2015 Feb;62(1):11-25.
- Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, Hesselting P, Shin HY, Stiller CA; IICC-3 contributors. International incidence of childhood cancer. *Int J Cancer*. 2011;127(6):719-731.
- Saha V, Love S, Eden T, Micallef-Eynaud P, MacKinlay G. Determinants of symptom interval in childhood cancer. *Arch Dis Child*. 1993;68:771–774.
- Stefan DC, Siemonsma F. Delay and causes of delay in the diagnosis of childhood cancer in Africa. *Pediatr Blood Cancer*. 2011, 56(1):80-5.
- Stiller CA, Parkin DM. Geographic and ethnic variations in the incidence of childhood cancer. *Br Med Bull*. 1996 Oct;52(4):682-703.
- Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, Cooper D, Gansler T, Lerro C, Fedewa S, Lin C, Leach C, Cannady RS, Cho H, Scoppa S, Hachey M, Kirch R, Jemal A, Ward E. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *Cancer J Clin*. 2012 Jul-Aug;62(4):220-41.
- Σαχίνη-Καρδάση Α, Μεθοδολογία Έρευνας, Εφαρμογές στο χώρο της υγείας, 3η εκδ, Αθήνα, εκδόσεις ΒΗΤΑ, 1997.
- Thammasitboon S, Thammasitboon S, Singhal G. Diagnosing diagnostic error. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2013 Oct;43(9):227-31.
- Thulesius H, Pola J, Hakansson A. Diagnostic delay in pediatric malignancies—a population-based study. *Acta Oncol*. 2000;39:873–876.
- Turnbull C, Perdeaux ER, Pernet D, Naranjo A, Renwick A, Seal S, et al. A genome-wide association study identifies susceptibility loci for Wilms tumor. *Nat Genet*. 2012;44(6):681–4.
- Vasquez L, Oscanoa M, Tello M, Tapia E, Maza I, Geronimo J. Factors associated with the latency to diagnosis of childhood cancer in Peru. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Nov;63(11):1959-65.

- Van Maele-Fabry G, Lantin AC, Hoet P, Lison D. Residential exposure to pesticides and childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Environ Int.* 2011;37(1):280–91.
- Veltman JA, Brunner HG. De novo mutations in human genetic disease. *Nat Rev Genet.* 2012;13(8):565–75.
- Wigle DT, Turner MC, Krewski D. A systematic review and meta-analysis of childhood leukemia and parental occupational pesticide exposure. *Environ Health Perspect.* 2009;117(10):1505–13.
- Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2007;8(8):685–695.
- Wilne SH, Ferris RC, Nathwani A, Kennedy CR. The presenting features of brain tumours: a review of 200 cases. *Arch Dis Child.* 2006;91(6):502–506.
- Widhe B, Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am.* 2000;82(5):667–674.
- Xu H, Yang W, Perez-Andreu V, Devidas M, Fan Y, Cheng C, et al. Novel susceptibility variants at 10p12.31-12.2 for childhood acute lymphoblastic leukemia in ethnically diverse populations. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(10):733–42.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ICCC-3 diagnostic group
(I) Leukemias, myeloproliferative diseases, and myelodysplastic diseases
(a) Lymphoid leukemias
(a.1) Precursor cell leukemias
(a.2) Mature B-cell leukemias
(a.3) Mature T-cell and NK-cell leukemias
(a.4) Lymphoid leukemia, NOS
(b) Acute myeloid leukemias
(c) Chronic myeloproliferative diseases
(d) Myelodysplastic syndrome and other myeloproliferative diseases
(e) Unspecified and other specified leukemias
(II) Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms
(a) Hodgkin lymphomas
(b) Non-Hodgkin lymphomas (except Burkitt lymphoma)
(b.1) Precursor cell lymphomas
(b.2) Mature B-cell lymphomas (except Burkitt lymphoma)
(b.3) Mature T-cell and NK-cell lymphomas
(b.4) Non-Hodgkin lymphomas, NOS
(c) Burkitt lymphoma
(d) Miscellaneous lymphoreticular neoplasms
(e) Unspecified lymphomas
(III) CNS and miscellaneous intracranial and intraspinal neoplasms
(a) Ependymomas and choroid plexus tumor
(a.1) Ependymomas
(a.2) Choroid plexus tumor
(b) Astrocytomas
(c) Intracranial and intraspinal embryonal tumors
(c.1) Medulloblastomas
(c.2) PNET
(c.3) Medulloepithelioma
(c.4) Atypical teratoid/rhabdoid tumor
(d) Other gliomas
(d.1) Oligodendrogliomas
(d.2) Mixed and unspecified gliomas
(d.3) Neuroepithelial glial tumors of uncertain origin
(e) Other specified intracranial and intraspinal neoplasms
(e.1) Pituitary adenomas and carcinomas
(e.2) Tumors of the sellar region (craniopharyngiomas)
(e.3) Pineal parenchymal tumors
(e.4) Neuronal and mixed neuronal-glial tumors
(e.5) Meningiomas
(f) Unspecified intracranial and intraspinal neoplasms
(IV) Neuroblastoma and other peripheral nervous cell tumors
(a) Neuroblastoma and ganglioneuroblastoma
(b) Other peripheral nervous cell tumors
(V) Retinoblastoma
(VI) Renal tumors
(a) Nephroblastoma and other non-epithelial renal tumors
(a.1) Nephroblastoma
(a.2) Rhabdoid renal tumor
(a.3) Kidney sarcomas
(a.4) pPNET of kidney
(b) Renal carcinomas
(c) Unspecified malignant renal tumors
(VII) Hepatic tumors
(a) Hepatoblastoma
(b) Hepatic carcinomas
(c) Unspecified malignant hepatic tumors
(VIII) Malignant bone tumors
(a) Osteosarcomas
(b) Chondrosarcomas
(c) Ewing tumor and related sarcomas of bone
(c.1) Ewing tumor and Askin tumor of bone
(c.2) pPNET of bone
(d) Other specified malignant bone tumors
(d.1) Malignant fibrous neoplasms of bone
(d.2) Malignant chordomas
(d.3) Odontogenic malignant tumors
(d.4) Miscellaneous malignant bone tumors
(e) Unspecified malignant bone tumors
(IX) Soft tissue and other extrasosseous sarcomas
(a) Rhabdomyosarcomas
(b) Fibrosarcomas, peripheral nerve sheath tumors, and other fibrous neoplasms

ICCC-3 diagnostic group

- (b.1) Fibroblastic and myofibroblastic tumors
- (b.2) Nerve sheath tumors
- (b.3) Other fibromatous neoplasms
- (c) Kaposi sarcoma
- (d) Other specified soft-tissue sarcomas
 - (d.1) Ewing tumor and Askin tumor of soft tissue
 - (d.2) pPNET of soft tissue
 - (d.3) Extrarenal rhabdoid tumor
 - (d.4) Liposarcomas
 - (d.5) Fibrohistiocytic tumors
 - (d.6) Leiomyosarcomas
 - (d.7) Synovial sarcomas
 - (d.8) Blood vessel tumors
 - (d.9) Osseous and chondromatous neoplasms of soft tissue
 - (d.10) Alveolar soft parts sarcoma
 - (d.11) Miscellaneous soft-tissue sarcomas
- (e) Unspecified soft-tissue sarcomas
- (X) Germ cell tumors, trophoblastic tumors, and neoplasms of gonads
 - (a) Intracranial and intraspinal germ cell tumors
 - (a.1) Intracranial and intraspinal germinomas
 - (a.2) Intracranial and intraspinal teratomas
 - (a.3) Intracranial and intraspinal embryonal carcinomas
 - (a.4) Intracranial and intraspinal yolk sac tumor
 - (a.5) Intracranial and intraspinal choriocarcinoma
 - (a.6) Intracranial and intraspinal tumors of mixed forms
 - (b) Malignant extracranial and extragonadal germ cell tumors
 - (b.1) Malignant germinomas of extracranial and extragonadal sites
 - (b.2) Malignant teratomas of extracranial and extragonadal sites
 - (b.3) Embryonal carcinomas of extracranial and extragonadal sites
 - (b.4) Yolk sac tumor of extracranial and extragonadal sites
 - (b.5) Choriocarcinomas of extracranial and extragonadal sites
 - (b.6) Other and unspecified malignant mixed germ cell tumors of extracranial and extragonadal sites
 - (c) Malignant gonadal germ cell tumors
 - (c.1) Malignant gonadal germinomas
 - (c.2) Malignant gonadal teratomas
 - (c.3) Gonadal embryonal carcinomas
 - (c.4) Gonadal yolk sac tumor
 - (c.5) Gonadal choriocarcinoma
 - (c.6) Malignant gonadal tumors of mixed forms
 - (c.7) Malignant gonadal gonadoblastoma
 - (d) Gonadal carcinomas
 - (e) Other and unspecified malignant gonadal tumors
- (XI) Other malignant epithelial neoplasms and malignant melanomas
 - (a) Adrenocortical carcinomas
 - (b) Thyroid carcinomas
 - (c) Nasopharyngeal carcinomas
 - (d) Malignant melanomas
 - (e) Skin carcinomas
 - (f) Other and unspecified carcinomas
 - (f.1) Carcinomas of salivary glands
 - (f.2) Carcinomas of colon and rectum
 - (f.3) Carcinomas of appendix
 - (f.4) Carcinomas of lung
 - (f.5) Carcinomas of thymus
 - (f.6) Carcinomas of breast
 - (f.7) Carcinomas of cervix uteri
 - (f.8) Carcinomas of bladder
 - (f.9) Carcinomas of eye
 - (f.10) Carcinomas of other specified sites
 - (f.11) Carcinomas of unspecified site
- (XII) Other and unspecified malignant neoplasms
 - (a) Other specified malignant tumors
 - (a.1) Gastrointestinal stromal tumor
 - (a.2) Pancreatoblastoma
 - (a.3) Pulmonary blastoma and pleuropulmonary blastoma
 - (a.4) Other complex mixed and stromal neoplasms
 - (a.5) Mesothelioma
 - (a.6) Other specified malignant tumors
 - (b) Other unspecified malignant tumors

Έντυπο καταγραφής δεδομένων ασθενών

Κωδικοποίηση

Ημερομηνία.....

Πρώτη ενότητα: Κοινωνικοδημογραφικά δεδομένα

1.1 Φύλο παιδιού

α) Αγόρι β) Κορίτσι

1.2 Ημερομηνία γέννησης παιδιού

α) 1-4 ετών β) 5-9 γ) 10-14 δ) 15-19 ε) >19

1.3 Μετανάστες

α) Ναι β) Όχι

1.4 Μητέρα

α) Ηλικία..... β) Επάγγελμα

1.4.1 Μορφωτικό επίπεδο μητέρας

α) Έως και δημοτικό β) Γυμνάσιο-Λύκειο γ) Τριτοβάθμια εκπαίδευση
δ) άλλο

1.5 Πατέρας

α) Ηλικία..... β) Επάγγελμα

1.5.1 Μορφωτικό επίπεδο πατέρα

α) Έως και δημοτικό β) Γυμνάσιο-Λύκειο γ) Τριτοβάθμια εκπαίδευση
δ) άλλο

1.6 Αριθμός παιδιών οικογένειας _____

1.7 Τοποθεσία μόνιμης κατοικίας

- α) Αγροτική β) Αστική

1.8 Απόσταση μόνιμης κατοικίας από μονάδα Π/ΑΙΜ/ΟΓΚ (σε km)

1.9 Συνολικό ετήσιο οικογενειακό εισόδημα

- α) Χαμηλό (έως 7.000 ευρώ)
β) Μεσαίο (7.000-15.000 ευρώ)
γ) Υψηλό (άνω των 15.000 ευρώ)

Δεύτερη ενότητα: Διαγνωστικές Παράμετροι.

2.1 Αρχικό/ά Σύμπτωμα/τα

- | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| α) Εμετός | <input type="checkbox"/> | ια) Άλλο σύμπτωμα: | <input type="checkbox"/> |
| β) Αστάθεια | <input type="checkbox"/> | ιβ) Άλλο σύμπτωμα: | <input type="checkbox"/> |
| γ) Έντονη κούραση / κόπωση | <input type="checkbox"/> | ιγ) Άλλο σύμπτωμα: | <input type="checkbox"/> |
| δ) Απώλεια βάρους | <input type="checkbox"/> | ιδ) Άλλο σύμπτωμα: | <input type="checkbox"/> |
| ε) Αναπτυσσόμενοι
ομόρφωμα/μάζα
/διογκωμένοι
λεμφαδένες | <input type="checkbox"/> | | |
| στ) Πυρετός και
συμπτώματα
λοίμωξης | <input type="checkbox"/> | | |
| ζ) Χωλότητα
βάδισης | <input type="checkbox"/> | | |
| η) Ωχρότητα | <input type="checkbox"/> | | |
| θ) Πετέχειες | <input type="checkbox"/> | | |
| ι) Πόνος:
διευκρίνηση
σημείου..... | <input type="checkbox"/> | | |

2.2 Ημερομηνία εμφάνισης του πρώτου συμπτώματος

2.3 Ημερομηνία πρώτης επίσκεψης σε ιατρό.....

2.4 Ειδικότητα ιατρού αρχικής κλινικής εκτίμησης

α) Παιδίατρος β) Παθολόγος γ) Γενικός Ιατρός δ) Άλλη ειδικότητα
.....

2.5 Ενδεχόμενη επανάληψη προσέλευσης για εκ νέου κλινική εκτίμηση

α) Ναι β) Όχι Αν ναι, σε ποια ειδικότητα;.....

2.5.1 Νοσηλεύτηκε σε νοσοκομείο με τη συμπτωματολογία, αλλά χωρίς την τελική διάγνωση;

α) Ναι β) Όχι

2.6 Ειδικότητα ιατρού παραπομπής σε εξιδικευμένο νοσοκομείο.

α) Παιδίατρος β) Παθολόγος γ) Γενικός Ιατρός δ) Άλλη ειδικότητα
.....

2.7 Ημερομηνία τελικής διάγνωσης

2.8 Ήταν επείγουσα εισαγωγή στο τριτοβάθμιο ίδρυμα;

α) Ναι β) Όχι

2.9 Patient delay: (Διάστημα από το πρώτο σύμπτωμα μέχρι την επίσκεψη στον πρώτο ιατρό).....

2.10 Physician delay: (Διάστημα από την πρώτη επίσκεψη στον ιατρό έως την τελική διάγνωση).....

2.11 Diagnostic delay: (Διάστημα από το πρώτο σύμπτωμα έως την τελική διάγνωση).....

2.12 Είδη νεοπλασιών των μελετούμενων περιπτώσεων

α) Λευχαιμία
β) Λέμφωμα

- γ) Νευροβλάστωμα
- δ) Οστικά Σαρκώματα
- ε) Σαρκώματα Μαλακών Μορίων
- στ) Όγκοι ΚΝΣ
- ζ) Όγκοι Wilms
- η) Άλλοι σπάνιοι όγκοι.....

2.13 Πιθανή διαφορετική αρχική διάγνωση		
α)	Λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού (Αμυγδαλίτιδα, Ρινίτιδα, Φαρυγγίτιδα)	<input type="checkbox"/>
β)	Λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού (Πνευμονία, Βρογχίτιδα)	<input type="checkbox"/>
γ)	Γαστρεντερίτιδα	<input type="checkbox"/>
δ)	Δυσκοιλότητα	<input type="checkbox"/>
ε)	Αρθρίτιδα	<input type="checkbox"/>
στ)	Αναιμία	<input type="checkbox"/>
ζ)	Φυματίωση	<input type="checkbox"/>
η)	Λοίμωξη Ουροποιητικού	<input type="checkbox"/>
θ)	Αδιευκρίνιστη λοίμωξη	<input type="checkbox"/>
ι)	Άλλο:	

Τρίτη ενότητα: Στοιχεία σχετιζόμενα με τη νόσο

3.1 Σταδιοποίηση (για τα περιστατικά πλην της λευχαιμίας)

α) I β) II γ) III δ) IV

3.2 Μεταστατική νόσος: Ναι Όχι

3.3 Προγνωστικοί Δείκτες (για τις διαγνώσεις λευχαιμίας)

α) Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) κατά τη διάγνωση:

α1) WBC < 20.000 α2) WBC > 20.000

β) Κυτταρική προέλευση:

β1) Β β2) Τ

γ) Κυτταρογενετική

γ1) Χαμηλού κινδύνου γ2) Ενδιάμεσου κινδύνου γ3) Υψηλού κινδύνου

3.4 Ακολουθούμενη Θεραπευτική Παρέμβαση

- | | | | |
|-----------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|
| α) ΧΜΘ | <input type="checkbox"/> | δ) Χειρουργική εξαίρεση | <input type="checkbox"/> |
| β) ΑΚΘ | <input type="checkbox"/> | ε) Αυτόλογη μεταμόσχευση | <input type="checkbox"/> |
| γ) Συνδυασμός α και β | <input type="checkbox"/> | στ) Αλλογενής μεταμόσχευση | <input type="checkbox"/> |

3.5 Έκβαση (έως τώρα)

α) Ίαση : Ναι Όχι

β) Υποτροπή/-ές: Όχι Ναι Αν ναι πόσες φορές και πότε;.....

γ) Θάνατος : Όχι Ναι Αν ναι, πότε;