

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Μ. ΚΟΥΤΣΙΛΙΕΡΗΣ



***Μακροχρόνιες επιπλοκές της θεραπείας σε ασθενείς με
Λέμφωμα Hodgkin***

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΣΤΑΥΡΟΥ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

ΜΟΡΙΑΚΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΘΕΟΔΩΡΟΣ Π. ΒΑΣΙΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2020

NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS

SCHOOL OF MEDICINE

DEPARTMENT OF PHYSIOLOGY

DIRECTOR: PROFESSOR M. KOUTSILIERIS



Late effects following treatment of Hodgkin lymphoma

DIPLOMA THESIS

CHRISTINA STAVROU

POSTGRADUATE DIPLOMA OF SPECIALIZATION

MOLECULAR AND APPLIED PHYSIOLOGY

SUPERVISOR: ASSOCIATE PROFESSOR THEODOROS P. VASSILAKOPOULOS

ATHENS 2020

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δρ Θεόδωρος Βασιλακόπουλος – Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Δρ Μιχάλης Κουτσιλιέρης – Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Δρ Γεώργιος Βαϊόπουλος – Ομότιμος Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ / ABSTRACT	i
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	1
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN – ΣΥΝΟΠΤΙΚΗ ΕΙΣΑΓΩΓΗ	2-14
1.1 Εισαγωγή	2-4
1.2 Παράγοντες κινδύνου	4-6
1.3 Συμπτώματα	6-7
1.4 Τύποι, υπότυποι και στάδια του HL	7-10
1.5 Διάγνωση και διαφορική διάγνωση	11-12
1.6 Διαχείριση	12
1.7 Πρόγνωση	12-14
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΕΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ HL	15-25
2.1 Εισαγωγή	15-17
2.2 Καρκίνος του μαστού	17-19
2.3 Καρκίνος του πνεύμονος	19-21
2.4 Νεοπλασίες του γαστρεντερικού συστήματος	21-23
2.5 Η επίδραση του οικογενειακού ιστορικού και της ηλικίας	23-25
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΕΣ ΜΗ-ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ HL	26-41
3.1 Εισαγωγή	26
3.2 Καρδιαγγειακές παθήσεις	26-32
3.3 Πνευμονική δυσλειτουργία	32-34
3.4 Διαταραχές του θυρεοειδούς	34-35

3.5	Υπογονιμότητα	35-37
3.6	Μυοσκελετικές Μακροχρόνιες Επιπλοκές: Υποπλασία και Μυοσκελετική Ατροφία	37-38
3.7	Λοιμώξεις	38
3.8	Κόπωση	38-40
3.9	Ψυχική υγεία	40-41
	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 – ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΚΑΙ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ ΗΛ: Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ	42-59
4.1	Εισαγωγή	42-44
4.2	Σύγχρονες συστάσεις παρακολούθησης	45-50
4.2.1	Εμβολιασμοί	50-51
4.2.2	Δευτεροπαθείς νεοπλασίες	51-53
4.2.3	Καρδιαγγειακή νόσος	53-54
4.2.4	Πνευμονική νόσος	55
4.2.5	Διαταραχές του θυρεοειδούς	55
4.2.6	Υπογονιμότητα και πρόωρη εμμηνόπαυση	56-57
4.2.7	Ψυχοκοινωνικές διαταραχές	57
4.3	Ο ρόλος του νοσηλευτή	57-59
	ΕΠΙΛΟΓΟΣ	60
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	61-66
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΕΙΚΟΝΩΝ	67-69

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το λέμφωμα Hodgkin εντάσσεται σε μια κατηγορία νοσολογικών οντοτήτων με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά. Συνιστά μια κακοήγη νόσο του λεμφικού ιστού, δυνητικά ιάσιμου, με διακριτή βιολογική συμπεριφορά και κλινικά χαρακτηριστικά. Οι μακροχρόνιες επιπλοκές που σχετίζονται με τη θεραπεία για HL αναφέρονται εκτενώς στη βιβλιογραφία των τελευταίων δεκαετιών. Οι δευτεροπαθείς νεοπλασίες και οι καρδιαγγειακές παθήσεις αποτελούν τις συχνότερες αιτίες θανάτου σε άτομα που υποβάλλονται σε θεραπεία για HL. Άλλες όψιμες επιπλοκές περιλαμβάνουν τον καρκίνο του μαστού και του πνεύμονος, τις κακοήθειες του γαστρεντερικού συστήματος, τις διαταραχές του θυρεοειδούς, την υπογονιμότητα και τις ψυχικές διαταραχές.

ABSTRACT

Hodgkin's lymphoma is a malignant disease of the lymphatic tissue, potentially curable, with distinct biological behaviour and clinical features. Long-term side effects associated with the treatment of Hodgkin's lymphoma (HL) have frequently been reported during the last decades. Studies have shown increased mortality in HL survivors. Following Hodgkin's lymphoma, second malignancies and cardiovascular disease are the most common causes of death in individuals treated for HL. Other late complications include (but are not limited to) breast and lung cancers, gastrointestinal malignancies, thyroid disorders and infertility.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη Μοριακή και Εφαρμοσμένη Φυσιολογία της Ιατρικής Σχολής Αθηνών κατά τη χρονική περίοδο 2018-2019.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου, Δρ. Θεόδωρο Βασιλακόπουλο, για την εμπιστοσύνη, τις γόνιμες συζητήσεις και την πολύτιμη καθοδήγηση και υποστήριξη του κατά το διάστημα της εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας. Θα πρέπει επίσης να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς επιτροπής Δρ Μιχάλη Κουτσιλιέρη και Δρ Γεώργιο Βαϊόπουλο για την καλή συνεργασία που είχαμε σε όλο αυτό το χρονικό διάστημα.

Τέλος, ιδιαίτερα πρέπει να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για τη συνεχή στήριξη και συμπαράσταση τους.

Χριστίνα Σταύρου

Αθήνα 2019

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Λέμφωμα Hodgkin – Συνοπτική εισαγωγή

1.1. Εισαγωγή

Το λέμφωμα Hodgkin (εφεξής HL), παλαιότερα γνωστό και ως νόσος του Hodgkin, είναι μια σχετικά σπάνια νεοπλασία του λεμφικού συστήματος. Το HL οφείλει το όνομα του στον δρ. Thomas Hodgkin, επιμελητή του νοσοκομείου Guy's στο Λονδίνο, από τον οποίο περιγράφηκε σε μεγάλο βαθμό το 1832 [1].

Το HL αποτελεί νεοπλασία των λεμφοκυττάρων. Αυτά είναι τα κύτταρα του λεμφικού συστήματος, ενός δικτύου αγγείων, κόμβων και οργάνων που φιλτράρουν τις τοξίνες και βοηθούν στην καταπολέμηση των λοιμώξεων. Ο σπλήνας, ο θύμος, οι αμυγδαλές και ο μυελός των οστών αποτελούν μέρος του λεμφικού συστήματος, το οποίο περιλαμβάνει επίσης περίπου 650 λεμφαδένες διάσπαρτους σε όλο το σώμα.

Οι κύριοι τύποι λεμφοκυττάρων είναι τα Β-κύτταρα και τα Τ-κύτταρα, τα οποία είναι λευκά αιμοσφαίρια που παράγονται στο μυελό των οστών. Τα Β-κύτταρα παραμένουν στο μυελό των οστών για να ωριμάσουν, ενώ τα Τ-κύτταρα ωριμάζουν στον θύμο, ένα όργανο που βρίσκεται στο μεσοθωράκιο.

Οι πιθανότητες κακοήθους εξαλλαγής των Β-κυττάρων είναι πολύ μεγαλύτερες από αυτές των Τ-κυττάρων, προκαλώντας νεοπλασίες όπως το HL, το Β μη-Hodgkin λέμφωμα (NHL) και τη Β-οξεία-λεμφοβλαστική λευχαιμία. Τα Β-λεμφώματα αποτελούν το 85% του συνόλου των λεμφωμάτων έναντι 15% των Τ-λεμφωμάτων.

Η κύρια διαφορά μεταξύ του HL και των NHL είναι η παρουσία ή απουσία χαρακτηριστικών νεοπλασματικών κυττάρων, και συγκεκριμένα διπύρηνων ή μονοπύρηνων γιγαντοκυττάρων που αντίστοιχα φέρονται ως κύτταρα Reed-Sternberg ή κύτταρα Hodgkin και συνοπτικά αναφέρονται ως κύτταρα HRS (Hodgkin-Reed-Sternberg). Αυτά τα κύτταρα ανιχνεύονται σε βιοψίες λεμφαδένων και άλλων προσβεβλημένων ιστών και υποδεικνύουν την παρουσία HL.

Τυπικά, το λέμφωμα ξεκινά σε ένα μονήρη λεμφαδένα (συχνότερα στον τράχηλο, ή το μεσοθωράκιο) και διασπείρεται σε γειτονικές λεμφαδενικές περιοχές, εάν δεν αναγνωρισθεί εγκαίρως. Μπορεί περαιτέρω να επεκταθεί σταδιακά στο λεμφικό ιστό εκατέρωθεν του διαφράγματος ή να εξαπλωθεί ευρέως σε εξωλεμφαδενικές θέσεις. Ο βαθμός επέκτασης καθορίζει και το στάδιο της νόσου – σε πρώιμο στάδιο (I ή II), μία ή περισσότερες λεμφαδενικές περιοχές από την ίδια πλευρά του διαφράγματος, ενώ σε προχωρημένο στάδιο οι λεμφαδένες διασπείρονται εκατέρωθεν του διαφράγματος (στάδιο III) ή διασπείρονται σε εξωλεμφαδενικές θέσεις (στάδιο IV). Όσο μικρότερο είναι το στάδιο της νόσου, τόσο καλύτερη είναι και η πρόγνωση. Ασθενείς με HL σταδίου I έχουν 90% πιθανότητες επιβίωσης.

Σε γενικά πλαίσια και με βάση στατιστικές μελέτες των τελευταίων δεκαετιών, το HL θεωρείται σπάνιο [2]. Η ετήσια επίπτωση του HL στην Ευρωπαϊκή Ένωση είναι 2.3 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού (αδρά αυτό μεταφράζεται σε 3.3 άνδρες και 2.8 γυναίκες περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα και έτος), ενώ η θνησιμότητα αφορά σε 0,4 περιπτώσεις ανά 100.000 και έτος [2, 5]. Οι νεαροί ενήλικες ηλικίας 20-30 ετών προσβάλλονται συχνότερα, ενώ ελαφρώς περισσότεροι άνδρες από γυναίκες διαγιγνώσκονται με HL. Από ιστολογικής άποψης, το κλασικό HL (cHL) αντιπροσωπεύει το 95% όλων των περιπτώσεων HL, ενώ ο υπότυπος της οζώδους λεμφοκυτταρικής επικράτησης

NLPHL (Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma) το 5% όλων των περιπτώσεων HL [3].

1.2. Παράγοντες κινδύνου

Τα ακριβή αίτια του HL δεν είναι γνωστά αλλά κάποιοι παράγοντες ενδέχεται να αυξάνουν τον κίνδυνο ενός ατόμου να αναπτύξει HL. Αυτοί είναι το ιστορικό λοιμώδους μονοκυρήνωσης, η ηλικία (άτομα 20-30 ετών και άνω των 55 τείνουν να εμφανίζουν πιο συχνά), το φύλο (είναι πιο συχνό στους άνδρες), η κληρονομικότητα και η ανοσολογική ανεπάρκεια. Ο υπότυπος της οζώδους σκλήρυνσης εμφανίζεται σε μεγαλύτερη συχνότητα στις γυναίκες παρά στους άνδρες. Παράλληλα, το οικογενειακό ιστορικό διαδραματίζει κάποιο ρόλο. Έχει παρατηρηθεί ότι τα αδέρφια των ασθενών με HL έχουν περισσότερες πιθανότητες εμφάνισης της νόσου, αν και η αύξηση του κινδύνου είναι σχετικά μικρή. Τέλος, ο ιός Epstein-Barr (EBV) που προκαλεί λοιμώδη μονοκυρήνωση αναγνωρίζεται στα νεοπλασματικά κύτταρα στο 20-25% των ασθενών με cHL.

Αν και η απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος ενός ατόμου στην EBV λοίμωξη μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη HL, παραμένει αδιευκρίνιστο το γιατί, ενώ τόσο μεγάλο ποσοστό ανθρώπων έχει επιμολυνθεί με τον EBV, ελάχιστοι είναι αυτοί που θα αναπτύξουν HL. Τα άτομα με HIV παρουσιάζουν ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης HL και μάλιστα ο EBV εξαπλώνεται πολύ ταχύτερα σε αυτή την ομάδα ασθενών. Σε αυτό το σημείο αξίζει να αναφέρουμε και άλλους δύο παράγοντες κινδύνου – τη γεωγραφική τοποθεσία και το κοινωνικοοικονομικό στάτους των ασθενών. Επιδημιολογικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι το HL είναι συχνότερο στη Βόρειο Αμερική και τη Βόρειο

Ευρώπη [4], ενώ παράλληλα είναι εξίσου συχνό σε άτομα με σχετικά υψηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο [5]. Τέλος, η γενετική προδιάθεση ίσως σχετίζεται με την παθογένεια της νόσου, καθώς περί 1% των ασθενών με ΗΛ έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό [64]. Παρόλα αυτά, το ποσοστό αυτό είναι αρκετά μικρό για να βγάλουμε ασφαλή συμπεράσματα.

Στην Ελλάδα, σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη για τον καρκίνο σε 195 χώρες κατά την περίοδο 1990-2016 του αμερικανικού περιοδικού ογκολογίας JAMA Oncology [65], παρατηρούνται τα περισσότερα νέα περιστατικά ΗΛ παγκοσμίως– για την ακρίβεια 5,3 ανά 100.000 ανθρώπους το 2016, ενώ ο μέσος όρος διεθνώς είναι 1 ανά 100.000. Αυτή η εκτίμηση είναι υπερ-πενταπλάσια της παγκόσμιας επίπτωσης που ανέρχεται σε 1.06 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού. Τα δεδομένα αυτά αν και παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την έξαρση της νόσου, θα πρέπει να ερμηνευθούν με επιφύλαξη ελλείψει εγχώριων μελετών για την επιδημιολογία του ΗΛ. Πάντως σύμφωνα με την έκθεση του 2018 του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, το ποσοστό θνησιμότητας από ΗΛ στην Ελλάδα ανέρχεται σε 0.62% [66]. Δεδομένου ότι τα αίτια της νόσου είναι άγνωστα σε μεγάλο βαθμό, αυτή η πρωτιά δεν είναι δυνατόν να απαντηθεί. Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να είμαστε βέβαιοι ότι όντως οι εκτιμήσεις είναι απολύτως ακριβείς και βασίζονται σε έγκυρα στατιστικά στοιχεία. Άλλωστε, παρόλο που η μελέτη ισχυρίζεται ότι αναλογικά υπάρχουν πολλά νέα περιστατικά ΗΛ στην Ελλάδα, δε συμβαίνει το ίδιο με τη θνησιμότητα τους ως συνέπεια της νόσου [66].

Συνολικά, οι ασθενείς αξιολογούνται με βάση το στάδιο της νόσου, την ιστολογική εικόνα και τα γενικά συμπτώματα. Η μεγάλη ηλικία αποτελεί σημαντικό επιβαρυντικό παράγοντα. Επιβαρυντικά στοιχεία είναι επίσης η αναιμία, η λευκοκυττάρωση και η ηωσινοφιλία, η λεμφοπενία, η μείωση της λευκωματίνης και άλλα. Η συμμετοχή των

παραγόντων αυτών στην διαμόρφωση της πρόγνωσης αποτυπώνεται στον δείκτη Hasenclever.

1.3. Συμπτώματα

Τα συμπτώματα του HL δεν είναι απαραίτητα ειδικά και προσομοιάζουν με αυτά άλλων ασθενειών, όπως το κοινό κρυολόγημα, η γρίπη, οι αναπνευστικές λοιμώξεις και κάποιες αιματολογικές νεοπλασίες. Τα αρχικά στάδια του HL συχνά, δεν προκαλούν γενικά συμπτώματα. Το πιο συχνό σύμπτωμα του HL είναι η τυχαία ανεύρεση διογκωμένων λεμφαδένων στον τράχηλο, τη μασχάλη ή τη βουβωνική χώρα. Η διόγκωση είναι συνήθως ανώδυνη, αν και μερικοί ασθενείς αναφέρουν άλγη ή ευαισθησία. Άλλα συμπτώματα περιλαμβάνουν τον πυρετό, τον κνησμό σε διάφορα σημεία του σώματος, τις νυχτερινές εφιδρώσεις, την ακούσια απώλεια βάρους, τον επίμονο βήχα ή και αίσθημα δύσπνοιας. Από την άλλη πλευρά, κάποια συμπτώματα εξαρτώνται από την περιοχή που εντοπίζονται οι διογκωμένοι λεμφαδένες. Π.χ. επί προσβολής ενδοκοιλιακών λεμφαδένων, μπορεί να προκληθεί κοιλιακό άλγος, οσφυαλγία, ή προκλητό άλγος μετά τη λήψη αλκοόλ.

Πιο συγκεκριμένα, στα πρώτα στάδια της νόσου οι περισσότεροι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί. Σε κάποιες περιπτώσεις, πρόδρομο σύμπτωμα είναι ο κνησμός, (γενικευμένος ή τοπικός), συχνά στην περιοχή του προσβαλλόμενου αδένα. Ο πυρετός, οι εφιδρώσεις και η ακούσια απώλεια βάρους εμφανίζονται σε μεταγενέστερα στάδια.

Παρακάτω, παραβάλλεται ένας πίνακας (1.1) με τη ανατομική εντόπιση της νόσου:

ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΕΝΤΟΠΙΣΗ	ΠΟΣΟΣΤΟ
Τραχηλικοί -υπερκλείδιοι λεμφαδένες	80-85%
Μεσοθωράκιο	50-60%
Μασχαλιαίοι λεμφαδένες	25%
Βουβωνικοί λεμφαδένες	12%
Επιτροχίλιοι, υποκλείδιοι λεμφαδένες	<1%
Σπλήνα	9% και 30-35%, μετά από χειρουργική σταδιοποίηση
Πνεύμονας	7%
Μυελός των οστών	6%
Ήπαρ	5%
Οστά	2%
Θωρακικό τοίχωμα	<1%

Πίνακας 1.1.: Ανατομική εντόπιση [67]

1.4. Τύποι, υπότυποι και στάδια του HL

Όπως ήδη αναφέρθηκε, υπάρχουν δύο τύποι HL. Το cHL χωρίζεται σε τέσσερις υπότυπους – την οζώδη σκλήρυνση (NS-HL), τη μικτή κυτταροβρίθεια (MC-cHL) [εικόνα 1], τη λεμφοκυτταρική επικράτηση (LR-cHL), η κλινική εικόνα και η πρόγνωση της οποίας είναι παρόμοια με την παραλλαγή του μικτού τύπου, και τέλος το λεμφοπενικό υπότυπο (LD-cHL), ή λεμφοκυτταρική απογύμνωση.

Η οζώδης σκλήρυνση είναι ο πιο συχνός υπότυπος cHL. Συχνά εμφανίζεται σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες (ιδιαίτερα νεαρές γυναίκες) και εντοπίζεται συχνότερα στο μεσοθωράκιο, τον τράχηλο και τις υπερκλείδιες χώρες. Χαρακτηρίζεται σε μικροσκοπικό επίπεδο από την παρουσία ίνωσης. Η μικτή κυτταροβρίθεια από την άλλη πλευρά αντιπροσωπεύει περίπου το 25% όλων των περιπτώσεων cHL και είναι πιο συχνή σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας. Ο υπότυπος LR-cHL είναι μάλλον σπάνιος και εμφανίζει πολλά ιστολογικά χαρακτηριστικά που μπορεί να προκαλέσουν διαγνωστική σύγχυση με τον υπότυπο της οζώδους λεμφοκυτταρικής επικράτησης (NLP-HL). Η μορφή αυτή έχει πιο ευνοϊκή πρόγνωση λόγω της συχνής εμφάνισης σε συγκεκριμένα στάδια. Τέλος, ο λεμφοπενικός υπότυπος αντιπροσωπεύει < 1% όλων των περιπτώσεων HL και διαγιγνώσκεται συχνότερα σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας αλλά και σε άτομα με HIV λοίμωξη.

Ένας λιγότερο συνηθισμένος τύπος είναι ο NLPHL (οζώδες HL με λεμφοκυτταρική επικράτηση), ο οποίος αφορά περίπου το 5% των ασθενών με HL. Το NLPHL χαρακτηρίζεται από διόγκωση περιφερικών λεμφαδένων και λίγα ή καθόλου συμπτώματα. Η προσβολή του μεσαυλίου και των παραορτικών αδένων δεν είναι συνήθης. Κατά κανόνα εξελίσσεται βραδέως, στο τέλος όμως μπορεί να μεταπέσει σε NHL λέμφωμα. Το NLPHL προσβάλλει συχνότερα ενήλικες μέσης ηλικίας.

Όπως και οι περισσότερες νεοπλασίες, το HL διαχωρίζεται σε στάδια. Τα στάδια I, II, III και IV καθορίζονται από την έκταση εξάπλωσης της νόσου που ποικίλει από μία λεμφαδενική περιοχή έως εκτεταμένη προσβολή λεμφαδενικών και μη λεμφαδενικών θέσεων στο υπόλοιπο σώμα. Παράλληλα, οι συμβολισμοί A, B, E, S και X, που είναι εφαρμόσιμοι σε όλα τα στάδια, υποδηλώνουν την απουσία συμπτωμάτων (A), την ύπαρξη συμπτωμάτων όπως πυρετός, έντονη εφίδρωση, και ανεξήγητη απώλεια βάρους (πάνω από

το 10% του βάρους του σώματος τους τελευταίους 6 μήνες) [B], την επέκταση της διήθησης και σε ιστούς συνεχόμενους με προσβεβλημένο αδένα (E), την προσβολή του σπληνός (S) και την παρουσία ογκώδους νόσου (X).

Ο ακριβής προσδιορισμός του σταδίου και των ανωτέρω παραμέτρων του HL αποτελεί σημαντικό παράγοντα για τον καθορισμό των θεραπευτικών επιλογών. Αυτό επιτυγχάνεται με ένα σύνολο διαγνωστικών εξετάσεων για την αξιολόγηση του HL και αδρά οδηγεί σε ένα εξατομικευμένο θεραπευτικό πρόγραμμα προσαρμοσμένο στις ανάγκες του κάθε ασθενούς.

Πιο αναλυτικά, τα στάδια του HL σύμφωνα με την κατάταξη Ann-Arbor (τροποποίηση Cotswolds) είναι (Πίνακας 1.2, εικόνα 2) [68]:

ΣΤΑΔΙΟ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ
I	Προσβολή μια λεμφαδενικής περιοχής ή λεμφικού οργάνου (σπλήνα, θύμος, δακτύλιος Waldeyer) ή μιας εξωλεμφαδενικής περιοχής (IE).
II	Προσβολή δύο ή περισσότερων λεμφαδενικών περιοχών στην ίδια πλευρά του διαφράγματος (αμφοτερόπλευρη διόγκωση πυλαίων λεμφαδένων του πνεύμονος συνιστά στάδιο II) ή εντοπισμένη προσβολή μιας εξωλεμφαδενικής περιοχής και λεμφαδένων στην ίδια πλευρά του διαφράγματος (IIE). Ο αριθμός των προσβεβλημένων ανατομικών περιοχών υποδηλώνεται με δείκτη (π.χ. II3).
III	Προσβολή λεμφαδενικών περιοχών σε αμφότερες τις πλευρές του διαφράγματος, που μπορεί να συνοδεύεται από προσβολή του σπληνός (IIIS),

	εντοπισμένη περιοχική προσβολή μιας εξωλεμφαδενικής περιοχής (IIIΕ) ή και των δύο (IIIΕΕ).
III1	Με ή χωρίς προσβολή κοιλιακών λεμφαδένων (celiac), λεμφαδένων πύλης ήπατος ή πύλης σπληνός.
III2	Με προσβολή παραορτικών, λαγονίων ή μεσεντερίων λεμφαδένων.
IV	Διάχυτη ή εκτεταμένη προσβολή ενός ή περισσότερων εξωλεμφαδενικών ιστών ή οργάνων, με ή χωρίς συνοδό λεμφαδενική προσβολή.

Πίνακας 1.2.: Λέμφωμα Hodgkin. Σύστημα σταδιοποίησης Ann-Arbor (τροποποίηση Cotswolds).

Ο ορισμός του προχωρημένου HL διαφέρει μεταξύ διαφόρων ερευνητικών ομάδων [69]. Τα στάδια III-IV κατά την κατάταξη Ann Arbor θεωρούνται πάντοτε προχωρημένα, αν και ορισμένες ομάδες εξαιρούν επιλεγμένους (ή και όλους) τους ασθενείς σε στάδιο IIIA. Η κατάταξη των ασθενών σταδίου IIB δεν είναι ομόγνωμη: οι ομάδες EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), GELA (Groupe d' Etude des Lymphomes de l' Adulte) και κάποιες στις ΗΠΑ, αποκλείουν τους συγκεκριμένους ασθενείς από τον ορισμό των προχωρημένων σταδίων. Ωστόσο, η Γερμανική Ομάδα (German Hodgkin Study Group, GHSG) συγκαταλέγει το στάδιο IIB στο προχωρημένο HL, εάν συνοδεύεται από ογκώδη νόσο ή και εξωλεμφαδενική επέκταση. Τέλος, άλλες ομάδες θεωρούν το στάδιο IIB προχωρημένο [69].

1.5. Διάγνωση και διαφορική διάγνωση

Το HL πρέπει να διαχωρίζεται από τις μη νεοπλασματικές αιτίες διόγκωσης των λεμφαδένων, όπως διάφορες λοιμώξεις, αντιδραστικές λεμφαδενίτιδες αλλά και από άλλους τύπους νεοπλασιών. Σήμερα χρησιμοποιούνται ποικίλες διαγνωστικές εξετάσεις για τη διάγνωση της νόσου, τη σταδιοποίηση και τον καθορισμό του θεραπευτικού σχεδιασμού. Σε αυτές περιλαμβάνονται οι απεικονιστικές (ακτινογραφία, αξονική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία, ποζιτρονική τομογραφία) και εργαστηριακές εξετάσεις για την σταδιοποίηση και την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και την τροποποίησή της όταν και εάν χρειαστεί. Μια απλή ακτινογραφία θώρακος θα αναδείξει διόγκωση των λεμφαδένων στο μεσοθωράκιο. Η αξονική τομογραφία αποσκοπεί σε δυο στόχους, στη σταδιοποίηση και στη παρακολούθηση της νόσου. Η αξονική τομογραφία (CT) περιλαμβάνει την απεικόνιση των περιοχών του τραχήλου και του θώρακος, των μασχαλιαίων κοιλοτήτων, της άνω και κάτω κοιλίας καθώς και των βουβωνικών περιοχών. Η αξονική τομογραφία γίνεται με τη χορήγηση σκιαγραφικού ενδοφλεβίως και από το στόμα.

Η οριστική διάγνωση γίνεται με βιοψία λεμφαδένος (τυπικά μέσα από χειρουργική εξαίρεση). Πραγματοποιούνται επίσης εξετάσεις αίματος για να ληφθούν προγνωστικές πληροφορίες, να αξιολογηθεί η επάρκεια των ζωτικών οργάνων καθώς και κατά πόσο είναι και η ασφάλεια χορήγησης χημειοθεραπείας. Πιο συγκεκριμένα, στις αιματολογικές εξετάσεις ελέγχονται η γενική αίματος, η ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων, οι ηλεκτρολύτες, η νεφρική και ηπατική λειτουργία [70].

Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό μικρών εντοπίσεων της νόσου ή εξωλεμφαδενικών εστιών που δεν αναγνωρίζονται στην αξονική τομογραφία με σάρωση PET με την παράλειψη της οστεομυελικής βιοψίας [6].

Η διαφορική διάγνωση του HL συνεπάγεται τον αποκλεισμό άλλων κακοηθειών. Ειδικότερα σε ασθενείς με αδenoπάθεια πρέπει να αποκλειστούν οι λοιμώξεις, όπως η βακτηριακή ή ιογενής φαρυγγίτιδα, η λοιμώδης μονοπυρήνωση και η τοξοπλάσμωση, άλλες κακοήθειες όπως ο καρκίνος του θυρεοειδούς, κακοήθειες στην περιοχή του ρινοφάρυγγα, και η σαρκοείδωση ή άλλα θωρακικά νεοπλάσματα [71].

1.6. Διαχείριση

Οι στρατηγικές αντιμετώπισης του HL περιλαμβάνουν τη χημειοθεραπεία, την ακτινοβολία και την ανοσοθεραπεία (εικόνα 3). Η χειρουργική εκτομή δεν έχει θέση στη θεραπευτική αγωγή με εξαίρεση σπανιότερες ειδικές περιπτώσεις. Η καταλληλότητα της εκάστοτε προσέγγισης εξαρτάται από το στάδιο και την έκταση της νόσου και άλλους παράγοντες. Οι ασθενείς σε πρώιμο στάδιο της νόσου (I ή II) αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά με χημειοθεραπεία με ή χωρίς ακτινοθεραπεία. Η επιλογή της θεραπείας εξαρτάται από την προγνωστική εικόνα αλλά και άλλους παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο και ο ιστολογικός τύπος της νόσου. Οι ασθενείς με προχωρημένη νόσο (III, IV, ή IV) αντιμετωπίζονται με χημειοθεραπεία και ακτινοβολία σε πολύ επιλεγμένους ασθενείς (interim PET based strategies).

1.7. Πρόγνωση

Η πρόγνωση του HL έχει βελτιωθεί αισθητά τις τελευταίες δεκαετίες. Πρόσφατες μελέτες που έχουν κάνει χρήση των νέων τύπων της χημειοθεραπείας έδειξαν υψηλότερα

ποσοστά επιβίωσης σε σχέση με προηγούμενες δεκαετίες. Σε μια πρόσφατη ευρωπαϊκή μελέτη, η πενταετής επιβίωση για τους ασθενείς με ευνοϊκή πρόγνωση ήταν 98%, ενώ για ασθενείς με χειρότερες προβλέψεις ήταν τουλάχιστον 85% [7]. Σύμφωνα με τα τελευταία στατιστικά δεδομένα της Αμερικανικής Αντικαρκινικής Εταιρείας για το 2019 (ACS), [72], το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης για όλους τους ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin είναι 87%. Το πενταετές ποσοστό επιβίωσης για το στάδιο I είναι 92%. Το πενταετές ποσοστό επιβίωσης για το στάδιο II ανέρχεται στο 93% και περίπου το 40% των ασθενών διαγιγνώσκονται σε αυτό το στάδιο. Για το στάδιο III, το πενταετές ποσοστό επιβίωσης είναι 83% και για το στάδιο IV είναι περίπου 73%. Ο ευρωπαϊκός μέσος όρος για την πενταετή επιβίωση σε άρρενες με HL είναι 80%. Για τις χώρες όπου υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία, τα ποσοστά κυμαίνονται από 57% στη Βουλγαρία έως 87% στη Νορβηγία. Ο ευρωπαϊκός μέσος όρος για την πενταετή επιβίωση σε γυναίκες με HL είναι 82%. Για τις χώρες όπου υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία, τα ποσοστά κυμαίνονται από 65% στη Βουλγαρία έως 89% στη Σλοβενία [72].

Το 1998 εντοπίστηκαν 7 προγνωστικοί παράγοντες [8] που προβλέπουν με ακρίβεια το ποσοστό επιτυχίας της συμβατικής θεραπείας σε ασθενείς με προχωρημένο στάδιο HL. Οι δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες περιλαμβάνουν την ηλικία (για ασθενείς άνω των 45 ετών), ασθενείς που βρίσκονται στο IV στάδιο της νόσου, τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης στο αίμα ($<10,5$ g/dl), τη συγκέντρωση των λεμφοκυττάρων (<600 /ml ή $<8\%$), το φύλο (οι άνδρες βρίσκονται σε χειρότερη θέση από τις γυναίκες), τη συγκέντρωση της αλβουμίνης (<4.0 g/dl) και τη συγκέντρωση των λευκών αιμοσφαιρίων (≥ 15.000 /ml).

Σήμερα, η Διεθνής Προγνωστική Βαθμολογία (International Prognostic Score – IPS) αποτελεί το χρησιμότερο εργαλείο πρόγνωσης κινδύνου για προηγμένο HL, ωστόσο πρόσφατες μελέτες υποδηλώνουν ότι ο βαθμός διαχωρισμού μεταξύ των υποομάδων στο

IPS-7 είναι μικρότερο, εξαιτίας των βελτιωμένων αποτελεσμάτων της σύγχρονης θεραπείας και της υποστήριξης που λαμβάνουν οι ασθενείς με HL [73].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Μακροχρόνιες νεοπλασματικές επιπλοκές του HL

2.1. Εισαγωγή

Πριν από το 1950, το HL ήταν θανατηφόρο στην πλειοψηφία των περιπτώσεων που έχουν καταγραφεί. Η εισαγωγή της ακτινοθεραπείας και η εφαρμογή της αδριαμυκίνης, μπλεομυκίνης, βινβλαστίνης και ντακαρβαζίνης (ABVD) κατά τη δεκαετία του 1970 αποτέλεσαν κομβικό σημείο στον τομέα της θεραπείας του HL. Σήμερα οι ασθενείς με HLιώνονται σε ποσοστό > 90%. Τα πλέον δημοφιλή σχήματα χημειοθεραπείας περιλαμβάνουν το σχήμα ABVD, το σχήμα MOPP ή συνδυασμούς αυτών, το σχήμα Stanford V, το CHIVPP/EVA, το MEC και το BEACOPP. Στις ΗΠΑ, χρησιμοποιείται ευρέως τα τελευταία χρόνια το σχήμα Stanford V, το οποίο περιλαμβάνει ακτινοθεραπεία που σχετίζεται με όψιμες τοξικότητες, όπως πρώιμη στεφανιαία νόσος και οι συμπαγείς όγκους. Στην Ευρώπη το συνηθέστερο σχήμα είναι BEACOPP με αλκυλιωτικούς παράγοντες.

Οι επιπλοκές της νόσου αφορούν τις παρενέργειες των θεραπευτικών σχημάτων που αναφέρθηκαν. Τα τελευταία χρόνια έχουν διερευνηθεί διεξοδικά οι όψιμες παρενέργειες της θεραπείας, όπως η καρδιακή βλάβη, η στειρότητα και οι δευτεροπαθείς κακοήθειες. Παράλληλα, οι επιπλοκές του καρδιοαναπνευστικού συστήματος και του θυρεοειδούς αδένος είναι οι πιο συχνές μεταξύ των ασθενών που επιβιώνουν από HL. Μεταξύ των δευτεροπαθών νεοπλασιών, οι συχνότερες είναι ο καρκίνος του πνεύμονος, του παχέος εντέρου και του μαστού.

Ως αποτέλεσμα των καινοτομιών στον τομέα της θεραπείας, ο πληθυσμός των επιζώντων HL αυξάνεται σταθερά τις τελευταίες δεκαετίες. Η λεπτομερής κατανόηση των μακροχρόνιων νεοπλασματικών επιπλοκών, στις οποίες συμπεριλαμβάνεται και ο κίνδυνος ανάπτυξης δεύτερης κακοήθειας αλλά και η ανάπτυξη μη νεοπλασματικών επιπλοκών, είναι απαραίτητη για την επιτυχή, μακροπρόθεσμη παρακολούθηση των ασθενών (**εικόνα 4**). Για τους επιζώντες ασθενείς με HL που θεραπεύθηκαν τις τελευταίες δεκαετίες υπάρχει πληθώρα βιβλιογραφικών αναφορών που περιγράφει μια σειρά από μακροχρόνιες επιπλοκές, πολλές από τις οποίες σχετίζονται με την έκταση της χορηγηθείσας θεραπείας [**5-7, 9-14, 17-22, 25-27,33, 35-50**].

Τέτοιες μελέτες αποτελούν τη βάση για πολλές από τις συστάσεις παρακολούθησης που αναπτύχθηκαν για τους επιζώντες ασθενείς με HL. Ωστόσο, καθώς οι θεραπείες για το HL συνεχίζουν να εξελίσσονται, με έμφαση στη βελτίωση τόσο της χημειοθεραπείας όσο και της ακτινοθεραπείας ιδιαίτερα στα πρώιμα στάδια της νόσου, είναι ιδιαίτερη σημαντική η συστηματική παρακολούθηση αυτής της νέας γενιάς ασθενών καθώς μακροπρόθεσμα θα βοηθήσει στην τεκμηρίωση των επιδράσεων που συνδέονται με τις σύγχρονες θεραπείες.

Ήδη από τα τέλη του 1960, όταν η συνδυασμένη χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία εισήχθησαν για τη θεραπεία του HL, η επιβίωση των ασθενών αυξήθηκε. Παραταύτα, έχει αποδειχθεί πως ο συνδυασμός των δύο αυτών θεραπειών (και ιδίως της ακτινοθεραπείας) έχει αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης μεταγενέστερων κακοήθων νεοπλασμάτων και άλλων επιπλοκών.

Για 5-10 έτη μετά τη θεραπεία, ο σχετικός κίνδυνος επανεμφάνισης συμπαγούς νεοπλασίας είναι σημαντικά υψηλότερος μεταξύ των επιζώντων HL σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Επιπλέον, διάφορες μελέτες έχουν αποδείξει ότι αυτός ο κίνδυνος παραμένει υψηλός για τουλάχιστον 25 χρόνια [**9, 10, 11, 18**]. Σε μια πρόσφατη μελέτη των Schaarveld

κ. συν. [18] σε 3905 ασθενείς στην Ολλανδία, που είχαν επιβιώσει για τουλάχιστον 5 χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας για το HL και έλαβαν θεραπεία μεταξύ 1965 και 2000, όταν ήταν 15-50 ετών, διαπιστώθηκε ότι με μέση παρακολούθηση 19,1 ετών, διαγνώστηκαν 1055 δευτεροπαθείς νεοπλασίες σε 908 ασθενείς. Ο κίνδυνος ήταν ακόμα αυξημένος για 35 έτη (ή περισσότερα) μετά τη θεραπεία και η αθροιστική επίπτωση ενός δεύτερου καρκίνου στην ομάδα της μελέτης στα 40 έτη αγγίζει το 48,5%.

Παράλληλα, ορισμένες μελέτες έχουν διερευνήσει την εξέλιξη του κινδύνου ανάπτυξης δευτεροπαθών συμπαγών όγκων σε βάθος χρόνου τουλάχιστον 25 ετών μετά τη θεραπεία [10, 12-14]. Την τελευταία δεκαετία η αυξημένη γνώση επί όψιμων επιδράσεων των θεραπειών για το HL έχει οδηγήσει στη χρήση μικρότερων πεδίων και χαμηλότερων δόσεων ακτινοθεραπείας και σε προσεκτικότερη χρήση της χημειοθεραπείας [15, 16]. Σε κάθε περίπτωση, η ακριβής επίδραση αυτών των τροποποιήσεων στον κίνδυνο επανεμφάνισης δευτεροπαθούς νεοπλασίας παραμένει ακόμη άγνωστη.

Σε αυτό το κεφάλαιο θα αναφερθούν τα αποτελέσματα των σημαντικότερων ερευνών των τελευταίων ετών που αφορούν τις νεοπλασματικές επιπλοκές του HL με έμφαση στις δευτεροπαθείς νεοπλασίες όπως ο καρκίνος του μαστού, ο καρκίνος του πνεύμονος και οι νεοπλασίες του γαστρεντερικού συστήματος [17]. Έχει επίσης διαπιστωθεί ότι οι ασθενείς με HL έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης οξείας λευχαιμίας και NHL μετά τη θεραπεία. Παραταύτα, αυτές οι νεοπλασίες είναι σπανιότερες καθώς ανέρχονται στο 1% περίπου του συνόλου των ασθενών που έλαβαν θεραπεία για το HL.

2.2. Καρκίνος του μαστού

Ο αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του μαστού των επιζώντων ασθενών HL σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό είναι καλά τεκμηριωμένος στη βιβλιογραφία [18, 19]. Είναι σημαντικό ότι αυτός ο κίνδυνος φαίνεται να αρχίζει να αυξάνεται στα 5-9 έτη μετά τη θεραπεία, φτάνει στο μέγιστο όριο μετά από 15-19 χρόνια [19] και συνεχίζει να είναι αυξημένος έως και 40 έτη μετά τη θεραπεία [18]. Ο κίνδυνος εμφάνισης δευτεροπαθούς καρκίνου του μαστού σε επιβιώσαντες ασθενείς με HL επηρεάζεται περισσότερο από την ηλικία κατά τη θεραπεία, από τη διάρκεια της θεραπείας και τη δόση της ακτινοβολίας, καθώς τιμές που ξεπερνούν τα 40Gy θεωρούνται πιο επικίνδυνες [19]. Αυτός ο κίνδυνος φαίνεται να είναι υψηλότερος στις γυναίκες που εκτίθενται σε νεαρή ηλικία στην ακτινοβολία με τον υψηλότερο σχετικό κίνδυνο (68,7) να αφορά σε ηλικίες νεότερες των 15 ετών, ενώ δεν είναι ιδιαίτερα σημαντικός σε γυναίκες που έχουν διαγνωσθεί μετά την ηλικία των 40 ή 50 ετών [19].

Παράλληλα, ο τύπος θεραπείας, και ιδιαίτερα η ακτινοθεραπεία εκτεταμένου πεδίου, έχει αποδειχθεί σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη δευτεροπαθούς καρκίνου του μαστού. Σε μελέτη των De Bruijn και συν. [20], αποδείχθηκε ότι η ακτινοβολία τύπου μανδύα έχει συνδεθεί με 2.7 φορές αυξημένο σχετικό κίνδυνο σε σύγκριση με την ακτινοβολία λεμφαδένων του μεσοθωρακίου. Επιπλέον, ο συνδυασμός οποιασδήποτε χημειοθεραπείας με την ακτινοβολία φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο, ιδιαίτερα όταν η χημειοθεραπεία βασίζεται σε αλκυλιωτικούς παράγοντες όπως η μεχλωραιθιαμίνη και η προκαρβαζίνη [19]. Ωστόσο, άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η χημειοθεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού και αυτό αποδίδεται στο προστατευτικό αποτέλεσμα της πρόωρης ιατρογενούς εμμηνόπαυσης που προκαλείται από αυτή τη γοναδοτοξική χημειοθεραπεία [20, 21, 22]. Σε μια μελέτη σε ασθενείς από Ηνωμένο Βασίλειο (Αγγλία και Ουαλία), που δημοσιεύτηκε από

τους Swerdlow και συν. [22], εκτιμήθηκε ο εξατομικευμένος κίνδυνος των ασθενών με βάση διάφορους παράγοντες. Π.χ, ένας ασθενής, ο οποίος έχει υποβληθεί σε θεραπεία πριν από 20 έτη με δόση που υπερβαίνει τα $\geq 40\text{Gy}$ ακτινοβολίας τύπου μανδύα σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες στην ηλικία των 20-35 ετών, παρουσίαζε επιπρόσθετο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού μέσα στην επόμενη δεκαετία. Οι επιπτώσεις ήταν πιο σοβαρές για τις γυναίκες που υπέστησαν θεραπεία σε ηλικία 14 ετών και το ποσοστό επανεμφάνισης δευτεροπαθούς νεοπλασίας συνέχισε να παραμένει υψηλό για τουλάχιστον 40 έτη. Σε αυτό το διάστημα, ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε ασθενείς που έλαβαν $\geq 40\text{ Gy}$ ακτινοθεραπείας μανδύα σε νεαρή ηλικία ήταν 48%.

Στη σημαντική μελέτη των Schaarveld et al. [18] ο καρκίνος του μαστού αντιπροσωπεύει περισσότερο από το 40% των δεύτερων νεοπλασιών των γυναικών του υπό μελέτη πληθυσμού. Στην ίδια μελέτη η ακτινοθεραπεία με λιγότερο εκτεταμένα πεδία οδήγησε σε σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με την ακτινοβολία τύπου μανδύα. Αν και σύμφωνα με τη ευρήματα αυτής της μελέτης μεγαλύτερο ποσοστό των πρόσφατα υποβληθέντων σε θεραπεία θηλέων επιζώντων με HL είχε λάβει λιγότερο εκτεταμένη ακτινοβολία άνωθεν του διαφράγματος, δεν υπήρχαν ενδείξεις ότι οι γυναίκες αυτές είχαν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού από εκείνες που είχαν υποβληθεί σε άλλου είδους πιο εκτενείς θεραπείες προγενέστερα.

2.3. Καρκίνος του πνεύμονος

Οι παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονος σε πρώην ασθενείς με HL περιλαμβάνουν τις προηγούμενες ακτινοθεραπείες,

χημειοθεραπείες αλλά και το κάπνισμα [25]. Όπως στον καρκίνο του μαστού μετά από HL, έχει διαπιστωθεί σημαντική σχέση μεταξύ της δόσης της ακτινοβολίας και πιθανότητας ανάπτυξης της νεοπλασίας. Η έρευνα των Schaarveld και συν. [18] αποδεικνύει πως αν και οι άρρηνες επιζώντες με HL οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αγωγή κατά την περίοδο 1989-2000 είχαν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονος από εκείνους που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία κατά την περίοδο 1965-1976 (κάτι που προφανώς οφείλεται στις εκάστοτε θεραπευτικές επιλογές), ο κίνδυνος καρκίνου του πνεύμονος αυξήθηκε με την πάροδο του χρόνου στις θήλειες επιζώντες. Αυτή η εξέλιξη, αντικατοπτρίζει τις τάσεις στα ποσοστά καπνιζόντων ως προς την εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονος τις τελευταίες δεκαετίες στο γενικό πληθυσμό. Παράλληλα, στην ίδια μελέτη, η ακτινοθεραπεία άνωθεν του διαφράγματος συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονος σε σχέση τους ασθενείς που δεν έλαβαν ακτινοθεραπείες άνωθεν του διαφράγματος. Τέλος, εντύπωση προκαλεί το γεγονός ότι ο κίνδυνος δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ακτινοβολία τύπου μανδύα και εκείνων που υποβλήθηκαν σε ακτινοβολία με περιορισμένα πεδία. Προφανώς, ακόμα και οι ακτινοβολίες με περιορισμένα πεδία εξακολουθούν να επηρεάζουν τους πνεύμονες στον κίνδυνο εμφάνισης δευτεροπαθούς νεοπλασίας.

Προγενέστερες μελέτες έχουν καταδείξει υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονος μεταξύ των ασθενών που έλαβαν χημειοθεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες. Οι υψηλότεροι κίνδυνοι παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν το μέγιστο αριθμό κύκλων χημειοθεραπείας [26]. Παρόλα αυτά, τα δεδομένα άλλων ερευνών [23] δεν υποστηρίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονος μετά από υψηλή δόση χημειοθεραπείας που περιέχει προκαρβαζίνη, αλλά ούτε και μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονος μετά από το μέγιστο κύκλο χημειοθεραπείας με

αλκυλιωτικούς παράγοντες. Σε αυτές τις μελέτες, οι ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία με προκαρβαζίνη και δεν έλαβαν ακτινοθεραπεία άνωθεν του διαφράγματος είχαν ως και 3,2 φορές υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονος σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό [23].

Τέλος, η μελέτη των Travis και συν. [26], περιλάμβανε λεπτομέρειες σχετικά με τις συνήθειες καπνίσματος των ασθενών για 5 έτη πριν τη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονος. Σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν θεραπευτεί για ΗΛ και οι οποίοι δεν ήταν βαρείς καπνιστές και δεν έλαβαν περισσότερο από 5 Gy στους πνεύμονες ενώ παράλληλα δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες, οι καπνιστές που έλαβαν τόσο ακτινοθεραπεία όσο και χημειοθεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες εμφάνισαν τον υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονος. Πιο συγκεκριμένα, η κατανάλωση καπνού αύξησε τον κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονος περισσότερο από 20 φορές. Τα ευρήματα αυτά ήταν συνεπή με το πολλαπλασιαστικό αποτέλεσμα του καπνίσματος στον καρκίνο του πνεύμονος.

2.4. Νεοπλασίες του γαστρεντερικού συστήματος

Οι νεοπλασίες του γαστρεντερικού συστήματος που έχουν αποδειχθεί ότι αυξάνονται σημαντικά μετά από θεραπεία για ΗΛ σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, περιλαμβάνουν τις νεοπλασίες του οισοφάγου, του στομάχου, του παχέος εντέρου, του παγκρέατος και του ήπατος [9, 11]. Ο απόλυτος κίνδυνος (absolute risk) των συγκεκριμένων νεοπλασιών είναι χαμηλός (συνήθως αρκετά κάτω από 5 ανά 10.000 άτομα κατ' έτος).

Μια μεγάλη μελέτη με αντικείμενο τις νεοπλασίες του γαστρεντερικού συστήματος σε πληθυσμό 5.142 ασθενών, διερεύνησε τη συμβολή της δόσης της ακτινοθεραπείας και της χημειοθεραπείας στον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του στομάχου [27]. Ο κίνδυνος καρκίνου του στομάχου ήταν 3.4 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, ενώ παρατηρήθηκε μια στατιστικώς σημαντική τάση αυξανόμενου κινδύνου καρκίνου του στομάχου με αύξηση της εκτιμώμενης δόσης ακτινοβολίας στο στομάχι (P for trend <.001). Αντίθετα, η χημειοθεραπεία συνολικά δεν αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο καρκίνου του στομάχου. Ωστόσο, οι ασθενείς που έλαβαν προκαρβαζίνη άνω των ≥ 13.000 mg, παρουσίασαν 5,4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του στομάχου σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λιγότερο από 10.000 mg προκαρβαζίνης.

Σε κάθε περίπτωση, η έρευνα των Schaarveld και συν. [18] αποδεικνύει πως η αθροιστική συχνότητα εμφάνισης δευτεροπαθών νεοπλασιών του γαστρεντερικού δεν άλλαξε αισθητά με την πάροδο του χρόνου. Αυτό το εύρημα είναι αξιοσημείωτο διότι αισθητά λιγότεροι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγωγή κατά την περίοδο 1989-2000 σε σχέση με εκείνους που υποβλήθηκαν σε θεραπεία προγενέστερα έλαβαν ακτινοθεραπεία. Παραταύτα, άλλες μελέτες έχουν αποδείξει πως η ακτινοθεραπεία συνδέεται σημαντικό με τον κίνδυνο εμφάνισης δεύτερης νεοπλασίας στο γαστρεντερικό σύστημα [27]. Πιο συγκεκριμένα, η χημειοθεραπεία που περιείχε προκαρβαζίνη συσχετίστηκε με έναν συνολικά μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης δευτεροπαθούς γαστρεντερικής νεοπλασίας (2,5 φορές υψηλότερο από τον κίνδυνο χωρίς χημειοθεραπεία), χωρίς σαφή επίδραση του αριθμού των κύκλων της θεραπείας. Αυτό το εύρημα επιβεβαιώνει τα αποτελέσματα που έδειξαν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του στομάχου μετά από την χορήγηση προκαρβαζίνης, σε σύγκριση με τη μη χορήγηση προκαρβαζίνης [27]. Σε κάθε περίπτωση, το

ποσοστό των ασθενών με HL οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία μεταξύ 1989-2000 είναι μεγαλύτερο σε σύγκριση με εκείνους που υποβλήθηκαν σε θεραπεία προγενέστερα.

2.5. Η επίδραση του οικογενειακού ιστορικού και της ηλικίας

Το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού προτάθηκε για πρώτη φορά ως παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη δεύτερης νεοπλασίας σε άτομα που έχουν θεραπευτεί για HL πριν από περίπου 20 έτη [28]. Παράλληλα, έχει υποστηριχθεί από καιρό ότι ένα υποσύνολο ασθενών με καρκίνο εμφανίζει υψηλή ευαισθησία σε μεταλλαξιόγόνους παράγοντες εξ' αιτίας γενετικής προδιάθεσης [29]. Μια πολύ πρόσφατη μελέτη από τους Sud και συν. [30] σε 9.522 Σουηδούς ασθενείς και αρχειακό υλικό, μελέτησε εις βάθος την επίδραση του οικογενειακού ιστορικού στον κίνδυνο ανάπτυξης δεύτερης νεοπλασίας σε ασθενείς με HL και τα αποτελέσματα παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον.

Αρχικά η μελέτη παρέχει περαιτέρω στοιχεία ως προς το γεγονός ότι η επιβίωση μετά από HL σχετίζεται με σημαντικό κίνδυνο ανάπτυξης δευτεροπαθούς νεοπλασίας. Επιπλέον, επιβεβαιώνεται και με βάση τα ήδη υπάρχοντα ευρήματα μια σχέση μεταξύ ηλικίας και φύλου κατά τη διάγνωση και του κινδύνου εμφάνισης δευτεροπαθούς νεοπλασίας. Η σημαντική αυτή για τα παγκόσμια δεδομένα μελέτη αποδεικνύει επίσης ότι οι διαφορές στη διαχείριση ασθενών σε διαδοχικές δεκαετίες δεν οδήγησαν σε μείωση του κινδύνου εμφάνισης δευτεροπαθούς νεοπλασίας σε επιζώντες ασθενείς με HL.

Στην ίδια μελέτη, οι επιζώντες ασθενείς με HL με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου, του πνεύμονος ή του μαστού είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συναφών δευτεροπαθών νεοπλασιών σε σύγκριση με όσους δεν είχαν οικογενειακό ιστορικό. Αυτή η

παρατήρηση αποδεικνύει για πρώτη φορά ότι πολύ συγκεκριμένες μακροχρόνιες νεοπλασματικές επιπλοκές που εμφανίζονται σε πρώην ασθενείς με HL επηρεάζονται από το οικογενειακό ιστορικό. Και στον καρκίνο του πνεύμονος παρατηρείται μια αξιοσημείωτη αλληλεπίδραση μεταξύ οικογενειακού ιστορικού της νεοπλασίας και του HL, η οποία μπορεί να επηρεάζεται και από πρόσθετους μη γενετικούς παράγοντες κινδύνου, όπως το κάπνισμα. Αυτή η αλληλεπίδραση έχει μεγάλη σημασία επειδή μπορεί να εξηγήσει, εν μέρει, γιατί δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική αλλαγή στο δευτεροπαθή καρκίνο του πνεύμονος παρά τις τροποποιήσεις των θεραπευτικών αγωγών.

Σε ένα δεύτερο επίπεδο, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης δεύτερης νεοπλασίας συνδέεται με την ηλικία διάγνωσης τόσο για τις γυναίκες όσο και για τους άνδρες. Οι γυναίκες που διαγνώστηκαν με HL σε ηλικία < 35 ετών, είχαν κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού 14% τα επόμενα 30 χρόνια, ενώ για τις ασθενείς ηλικίας > 35 ετών ο κίνδυνος αυτός ήταν μόνο 3%. Παράλληλα, οι νεότερες γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία στο θώρακα για HL έχουν ήδη εξετασθεί για καρκίνο του μαστού, αλλά η μελέτη αυτή υποδεικνύει ότι πρέπει να εξετάσουμε τρόπους παρακολούθησης των επιζώντων και για άλλες νεοπλασίες και ενδεχομένως να προτείνουμε δραστικές παρεμβάσεις. Ένας σημαντικός παράγοντας είναι το γεγονός ότι οι περισσότεροι ασθενείς δεν παρακολουθούνται από ειδικούς ιατρούς μετά τη θεραπεία τους για HL. Σε αυτή την περίπτωση είναι σημαντικό τόσο οι ίδιοι όσο και οι πάροχοι υγείας να γνωρίζουν τον αυξημένο κίνδυνο διάγνωσης δευτέρων νεοπλασιών. Άλλωστε, καθώς βελτιώνονται τα ποσοστά θεραπείας του HL, η μακροπρόθεσμη υγεία των επιζώντων έρχεται συνεχώς στο προσκήνιο και λαμβάνονται υπ' όψιν οι εξατομικευμένοι κίνδυνοι. Ως προς αυτή την κατεύθυνση, η μελέτη αυτή είναι πολύ σημαντική γιατί παράσχει μια συνολική εκτίμηση του μακροπρόθεσμου κινδύνου εμφάνισης καρκίνου. Τέλος, η έρευνα αυτή μας δίνει πολύτιμες

πληροφορίες που μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε στον έλεγχο, την πρόληψη και την παρακολούθηση αυτών των νεοπλασιών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Μακροχρόνιες μη-νεοπλασματικές επιπλοκές του ΗΛ

3.1. Εισαγωγή

Εκτός από τις διάφορες νεοπλασίες, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών που επιβιώνουν μετά το ΗΛ διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ορισμένων προβλημάτων υγείας σε μεταγενέστερο στάδιο σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό. Αυτές οι μη-νεοπλασματικές επιπλοκές δύναται να αναπτυχθούν μήνες, έτη ή ακόμα και δεκαετίες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Σε γενικά πλαίσια, η θεραπεία του ΗΛ σήμερα στοχεύει στην εξισορρόπηση της ανάγκης αποτελεσματικής αντιμετώπισης του λεμφώματος με τον κίνδυνο πρόκλησης όψιμων επιπλοκών. Πιο συγκεκριμένα, οι σύγχρονες θεραπείες έχουν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης όψιμων επιδράσεων σε σχέση με παλαιότερες θεραπείες, αλλά κάτι τέτοιο δεν αποτρέπει την ανάπτυξη μακροχρόνιων επιπλοκών. Σε αυτό το κεφάλαιο, θα εστιάσουμε στα αποτελέσματα των σημαντικότερων ερευνών των τελευταίων ετών που αφορούν στις μη-νεοπλασματικές επιπλοκές του ΗΛ.

3.2. Καρδιαγγειακές παθήσεις

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι καρδιαγγειακές παθήσεις είναι η κύρια αιτία θανάτου σε επιζώντες ασθενείς με ΗΛ [30]. Πιο συγκεκριμένα, στη βιβλιογραφία αναφέρεται

πληθώρα καρδιακών επιπλοκών μετά την ακτινοβόληση του θώρακα για τη θεραπεία του ΗΛ, όπως η περικαρδιακή νόσος, η μυοκαρδιοπάθεια, προβλήματα που σχετίζονται με την αγωγιμότητα, οι βαλβιδικές ανωμαλίες και η στεφανιαία νόσος (CAD) [31]. Από αυτές, η στεφανιαία νόσος (CAD) αντιπροσωπεύει την πιο απειλητική για τη ζωή μορφή καρδιακής επιπλοκής [30].

Η ακτινοθεραπεία που εμπλέκει την καρδιά και η χημειοθεραπεία που περιέχει ανθρακυκλίνες μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων σε επιζώντες με ΗΛ [31]. Οι ανθρακυκλίνες μπορούν, ανάλογα με την αθροιστική δόση που χορηγείται, να οδηγήσουν σε οξεία μυοκαρδιοπάθεια και χρόνιες επιπλοκές (ιδιαίτερα καρδιακή ανεπάρκεια) [30, 31]. Παράλληλα, οι καρδιακές βλάβες που σχετίζονται με την ακτινοβολία και την ανθρακυκλίνη έχουν διαφορετική παθογένεια, η οποία επίσης φαίνεται να διαφέρει από το γενικό πληθυσμό. Η ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο ενδοθήλιο των αγγείων και σε μεγάλες αρτηρίες, και αυτή η βλάβη μπορεί να οδηγήσει σε επιταχυνόμενη αρτηριοσκλήρυνση και αυξημένο κίνδυνο αγγειακής στένωσης και θρομβοεμβολής [31]. Μελέτες σε ζώα έχουν επίσης δείξει ότι η ακτινοβολία οδηγεί στο σχηματισμό ασταθών πλακών που ενδέχεται να προκαλέσουν μοιραία καρδιακά συμβάματα ή εγκεφαλικό επεισόδιο. Η καρδιοτοξικότητα ως αποτέλεσμα των ανθρακυκλίνων συσχετίζεται τυπικά με την απώλεια μυοκαρδιακής μάζας και οδηγεί προοδευτικά σε καρδιακή αναδιαμόρφωση και δυσλειτουργία [32].

Μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε επιζώντες ασθενείς με ΗΛ αποδεικνύουν ότι πολύ συχνές κλινικά σημαντικές καρδιαγγειακές ανωμαλίες, είναι η στένωση των στεφανιαίων αρτηριών, η ασβεστοποίηση των στεφανιαίων αρτηριών, οι μειωμένες διαστάσεις της αριστερής κοιλίας, η βαλβιδική καρδιακή νόσος και τα προβλήματα αγωγιμότητας ακόμα και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς [32].

Οι σημαντικότερες μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε επιζώντες με ΗΛ καταδεικνύουν ως και επταπλάσιο κίνδυνο θανάτου από καρδιακή νόσο (κυρίως έμφραγμα του μυοκαρδίου) ανάλογα με την ηλικία των ασθενών (ο σχετικός κίνδυνος αυξάνεται περισσότερο σε νεότερες ηλικίες) καθώς και τις θεραπευτικές στρατηγικές που ακολουθούνται. Επιπλέον, παρατηρήθηκε και αυξημένος κίνδυνος (από 3-6 φορές) στεφανιαίας νόσου, βαλβιδικής καρδιακής νόσου και ανακοπής σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για ΗΛ σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό [33]. Η αύξηση του σχετικού κινδύνου κατά τη διάρκεια παρατεταμένων περιόδων παρακολούθησης προκαλεί μάλλον ανησυχία καθώς συνεπάγεται συνολική αύξηση των κρουσμάτων με την πάροδο του χρόνου, εξαιτίας της αυξανόμενης βασικής επίπτωσης των καρδιαγγειακών νοσημάτων με την πάροδο της ηλικίας.

Σε μια πρόσφατη έρευνα, οι van Nimwegen και συν. [33] εξέτασαν τον μακροπρόθεσμο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε 2.524 επιζώντες με ΗΛ σε διάστημα 5 ετών μετά την ίαση. Οι ασθενείς αυτοί υποβλήθηκαν σε θεραπεία στην Ολλανδία μεταξύ 1965-1996. Μετά από 35 έτη παρακολούθησης, οι επιζώντες με ΗΛ είχαν ακόμη 4-6 φορές αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και καρδιακής ανεπάρκειας σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Στο σύνολο των ασθενών, η σωρευτική επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου στα 40 έτη έφθασε το 50% που σημαίνει ότι 1 στους 2 επιζώντες από ΗΛ σε αυτή τη σειρά ασθενών, εμφάνισε καρδιαγγειακά συμβάματα εντός 40 ετών από την επιτυχή θεραπεία για το ΗΛ. Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία πριν από την ηλικία των 25 ετών, παρατηρήθηκαν οι υψηλότεροι σχετικοί κίνδυνοι ανάπτυξης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Ουσιώδης αύξηση του απόλυτου κινδύνου παρατηρήθηκε και σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για ΗΛ σε μεγαλύτερες ηλικίες. Ενδιαφέρον παρουσιάζει και το γεγονός ότι για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία πριν από την ηλικία των 25

ετών, η αθροιστική συχνότητα ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου σε ηλικία ≥ 60 ετών ήταν 20%, 31% και 11% για τη στεφανιαία νόσο, τις βαλβιδοπάθειες και την καρδιακή ανεπάρκεια ως πρώτο σύμβαμα αντίστοιχα. Παράλληλα, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για ΗΛ πριν από την ηλικία των 25 ετών παρουσίασαν συμβάματα από 10 έως 20 έτη νωρίτερα σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για ΗΛ σε μεγαλύτερη ηλικία. Π.χ., ένας επιζών ηλικίας 50 ετών που έλαβε θεραπεία πριν από την ηλικία των 25 ετών αντιμετώπιζε τον ίδιο απόλυτο κίνδυνο με έναν επιζώντα 61 ετών που υποβλήθηκε σε θεραπεία όταν ήταν 35-50 ετών [33].

Στην ίδια έρευνα παρατηρήθηκε ότι η ακτινοθεραπεία μεσοθωρακίου αύξησε τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου κατά 2.7 φορές, τον κίνδυνο εμφάνισης βαλβιδοπάθειας κατά 6.6 φορές και τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας κατά 2.7 φορές επίσης (ως πρώτα καρδιαγγειακά συμβάματα) [33]. Αντίστοιχα, η χημειοθεραπεία με ανθρακυκλίνη αύξησε τον κίνδυνο εμφάνισης βαλβιδοπάθειας κατά 1.5 φορές και τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας σε τριπλάσια επίπεδα (και πάλι αυτοί οι αριθμοί αφορούν ασθενείς που εμφάνισαν καρδιακά συμβάματα για πρώτη φορά μετά τη θεραπεία για ΗΛ). Οι συνδυαστικές επιδράσεις ακτινοβολίας, ανθρακυκλίνης και καπνίσματος ήταν αθροιστικές [33].

Μια άλλη μεγάλη μελέτη πάνω στο ίδιο θέμα αξιολόγησε τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία για ΗΛ στο πλαίσιο 9 μεγάλων μελετών που διεξήχθησαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό για την Έρευνα και τη Θεραπεία του Καρκίνου (EORTC) κατά την περίοδο 1964-2004 [34]. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση, η μέση δόση καρδιακής ακτινοβολίας και η αθροιστική δόση ανθρακυκλίνων είχαν στατιστικά σημαντική επίδραση στον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου.

Σε ένα δεύτερο επίπεδο, τα δεδομένα σχετικά με την πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακών παθήσεων είναι λιγοστά. Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι η χημειοθεραπεία που περιέχει ανθρακυκλίνη σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία αυξάνουν περαιτέρω τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιοαγγειακών παθήσεων (ως και 30%) σε σύγκριση με την ακτινοθεραπεία μόνο [33, 35].

Τρεις πρόσφατες μελέτες ασθενών-μαρτύρων (case control) πραγματοποιήθηκαν το σχήμα της καμπύλης δόσης-απόκρισης της ακτινοβολίας με περιπτώσεις στεφανιαίας νόσου και βαλβιδικής καρδιακής νόσου αφότου οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε θεραπεία για HL [36-38]. Η πρώτη μελέτη αφορά 325 ασθενείς με διάγνωση στεφανιαίας νόσου ως το πρώτο καρδιαγγειακό σύμβαμα μετά από θεραπεία για HL [38]. Το διάμεσο διάστημα μεταξύ HL και εμφάνισης στεφανιαίας νόσου ήταν 19 έτη. Σύμφωνα με αυτή τη μελέτη, ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου αυξανόταν γραμμικά με την αύξηση της μέσης καρδιακής δόσης (επιπλέον σχετικός κίνδυνος [excess related risk]: 7.4%). Έτσι, οι ασθενείς που έλαβαν μέση καρδιακή δόση περί τα 20 Gy παρουσίασαν 2.5 φορές αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου.

Στη μελέτη των παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου μετά από θεραπεία για HL, η σχέση δόσης-απόκρισης της ακτινοβολίας ήταν γραμμική με ανοδική καμπυλότητα [37]. Μία παρόμοια μελέτη για τη μυοκαρδιοπάθεια και τα συγκοπτικά επεισόδια ανέδειξε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης βαλβιδικής καρδιακής νόσου σε επιβιώσαντες ασθενείς με HL. Σε μια ομάδα 1852 επιβιωσάντων ασθενών με HL (15-41 ετών) επί 5ετίας παρατηρήθηκαν αυξανόμενοι σχετικοί κίνδυνοι με την αύξηση της δόσης ακτινοθεραπείας. Οι αθροιστικοί κίνδυνοι στα 30 έτη 3.0%, 6.4%, 9.3% και 12.4% για δόσεις ακτινοθεραπείας στις μετέπειτα πάσχουσες βαλβίδες 30, 31-35, 36-40 και > 40 Gy.

Συμπερασματικά, από αυτή τη μελέτη προκύπτει ότι η δόση ακτινοβολήσης στις καρδιακές βαλβίδες μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο κλινικά σημαντικού επεισοδίου βαλβιδικής καρδιακής νόσου, ειδικά μάλιστα σε δόσεις άνω των 30 Gy. Ωστόσο, για τους ασθενείς με νόσο στο μεσοθωράκιο που αντιμετωπίζονται σήμερα με 20 ή 30 Gy, ο κίνδυνος εμφάνισης βαλβιδικής καρδιακής νόσου προβλέπεται να αυξηθεί μόνο κατά 1.4% περίπου σε διάστημα 30 ετών [36].

Ένα σημαντικό ερώτημα που προκύπτει από τις παραπάνω μελέτες είναι κατά πόσον οι συμβατικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε επιζώντες HL που έλαβαν καρδιοτοξικές θεραπείες. Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι η υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία, ο διαβήτης και το κάπνισμα αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου σε πρώην ασθενείς με HL [35, 38, 39]. Δύο πρόσφατες μελέτες παρουσιάζουν την περαιτέρω επίδραση του καπνίσματος στους κινδύνους εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου από την ακτινοθεραπεία και τις ανθρακυκλίνες [33, 38]. Σε κάθε περίπτωση, τα παραπάνω ευρήματα υπογραμμίζουν τη σημασία του ελέγχου των συμβατικών παραγόντων κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της διατήρησης ή υιοθέτησης ενός υγιεινού τρόπου ζωής μετά από θεραπεία για HL. Η έγκαιρη διάγνωση και η κατάλληλη αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου μπορούν να μειώσουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης πρόωρης καρδιακής νόσου.

Ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου που σχετίζεται με ακτινοθεραπεία μετά από HL αναμένεται να μειωθεί σημαντικά με την πάροδο του χρόνου, επειδή λιγότεροι ασθενείς λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία και οι τεχνικές ακτινοθεραπείας έχουν βελτιωθεί δραστικά. Ακόμα και σε περιπτώσεις που εφαρμόζεται ακτινοθεραπεία, οι δόσεις είναι αισθητά χαμηλότερες. Ανησυχητικό παραμένει παρόλα αυτά το γεγονός ότι ο κίνδυνος

καρδιακής ανεπάρκειας που σχετίζεται με την ανθρακυκλίνη είναι αισθητός. Μια πρόσφατη έκθεση έδειξε ότι οι καμπύλες αθροιστικής εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου ήταν παρόμοιες για τους ασθενείς με HL που υποβλήθηκαν σε θεραπεία από το 1965 έως το 1974, το 1975 έως το 1984 και το 1985 έως το 1995 αντίστοιχα, υποδηλώνοντας κατά αυτό τον τρόπο ότι ένας μεγάλος πληθυσμός επιζώντων από HL διατρέχει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου [33].

3.3. Πνευμονική νόσος

Ο συνδυασμός ακτινοθεραπείας με χημειοθεραπεία συμπεριλαμβανομένης της μπλεομυκίνης συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο πνευμονικής τοξικότητας με διάμεσο χρόνο εμφάνισης 18 μήνες από το τέλος της ακτινοθεραπείας [40]. Σε μια προοπτική μελέτη από το Memorial Sloan-Kettering Cancer Center στις ΗΠΑ, 60 ασθενείς έλαβαν έξι κύκλους χημειοθεραπείας ABVD και 30 από αυτούς έλαβαν και ακτινοθεραπεία μανδύα ή μεσοθωρακίου [41]. Οι δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας και η αξιολόγηση των συμπτωμάτων διεξήχθησαν πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας καθώς και σε διάφορα χρονικά σημεία στη συνέχεια. Κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, συμπτώματα όπως ο βήχας και η δύσπνοια αναπτύχθηκαν στους μισούς ασθενείς, ενώ το 1/3 αυτών παρουσίασε επιδείνωση αναπνευστικής λειτουργίας. Η διακοπή της μπλεομυκίνης ήταν απαραίτητη σχεδόν στο 23% των περιπτώσεων. Μετά τη χημειοθεραπεία, σημειώθηκε σημαντική μείωση της ζωτικής χωρητικότητας (FVC) και της ικανότητας διάχυσης του μονοξειδίου του άνθρακα (DLCO). Σε

ασθενείς που έλαβαν ακτινοθεραπεία μανδύα ή μόνο μεσοθωρακίου, σημειώθηκε περαιτέρω μείωση της FVC [41].

Μια μελέτη που διεξήχθη σε 32 ασθενείς με HL σε πρώιμο στάδιο που έλαβαν θεραπεία με τέσσερις κύκλους χημειοθεραπείας ABVD ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία στο μεσοθωράκιο, επιβεβαίωσε ότι ο συνδυασμός ακτινοθεραπείας του μεσοθωρακίου με χημειοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της μπλεομυκίνης, συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο πνευμονικής τοξικότητας. Σκοπός της έρευνας ήταν να εκτιμηθούν οι όψιμες επιδράσεις της ακτινοθεραπείας και τη χημειοθεραπείας στον πνεύμονα σε ασθενείς που ακολουθούσαν θεραπεία ABVD για HL σε πρώιμο στάδιο. Για το σκοπό αυτό, η πνευμονική λειτουργία αξιολογήθηκε πριν τη θεραπεία, στο τέλος της θεραπείας και τουλάχιστον ένα χρόνο μετά τη θεραπεία σε 32 ασθενείς (μέση ηλικία 28 ετών) με στάδιο IA, B-IIA της νόσου HL. Η θεραπεία αποτελούταν από τέσσερις κύκλους χημειοθεραπείας ABVD ακολουθούμενη από ακτινοβολία του μεσοθωρακίου στη μέση δόση των 36 Gy. Στο τέλος της θεραπείας, οι εξετάσεις πνευμονικής λειτουργίας κατά την ανάπαυση έδειξαν σημαντική μείωση του δυναμικά εκπνεόμενου όγκου σε 1 δευτερόλεπτο (FEV1), της δυναμικά εκπνεόμενης ροής 25-75%, (FEF25-75%), ολικής πνευμονικής χωρητικότητας (TLC), ζωτικής χωρητικότητας (VC) και ικανότητας διάχυσης του μονοξειδίου του άνθρακα (DLCO) που παρέμειναν για ένα έτος από το τέλος της θεραπείας. Μόνο επτά ασθενείς εμφάνισαν συμπτώματα βήχα και ήπια δύσπνοια στην προσπάθεια. Αυτά τα στοιχεία επιβεβαιώνουν ότι η ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με βραχυπρόθεσμη χημειοθεραπεία ABVD οδηγούν σε πνευμονική δυσλειτουργία, η οποία όμως δε φαίνεται να έχει κλινική σημασία [42].

Η συχνότητα της πνευμονικής τοξικότητας σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία για HL δεν αναφέρεται εκτενώς στη βιβλιογραφία. Τα κορτικοστεροειδή είναι η συνηθέστερη θεραπεία και σε μερικές περιπτώσεις επιφέρει βελτίωση. Σε μια πρόσφατη αναδρομική

μελέτη σε ηλικιωμένους που έλαβαν θεραπεία για HL από τους Evens και συν., [43] παρατηρήθηκε τοξικότητα στον πνεύμονα εξαιτίας της χορήγησης μπλεομυκίνης σε ποσοστό 32%, με σχετικό ποσοστό θνησιμότητας περί το 25%. Με βάση αυτά τα δεδομένα υποστηρίχθηκε η σύνδεση της μπλεομυκίνης με παράγοντες κινδύνου όπως η μεγάλη ηλικία, η συσσωρευμένη δόση μπλεομυκίνης, η νεφρική ανεπάρκεια, η πνευμονική ακτινοβολία, η ύπαρξη υποκείμενης πνευμονοπάθειας και το ιστορικό καπνίσματος. Σε κάθε περίπτωση, δεν υπάρχει ακόμα συναίνεση για τη μείωση ή την αποφυγή της χρήσης της μπλεομυκίνης σε αυτούς τους ασθενείς. Ωστόσο, προκειμένου να μειωθεί η πνευμονική τοξικότητα, χρήσιμη θα ήταν η μείωση της ακτινοθεραπείας μέσω της εισαγωγής της τεχνικής IN-RT. Παράλληλα, θα βοηθούσε και ο περιορισμός της δόσης της μπλεομυκίνης σε ασθενείς που παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο τοξικότητας από τον πνεύμονα. Μια αναδρομική μελέτη από το Martin και συν. από την Mayo Clinic έδειξε ότι η παράλειψη της μπλεομυκίνης σε ασθενείς που παρουσιάζουν οποιοδήποτε είδος τοξικότητας δεν είχε καμία επίδραση στη συνολική επιβίωση [44].

Τέλος, η όψιμη πνευμονική ίνωση αποτελεί βασικό παράγοντα της πνευμονικής δυσλειτουργίας σε επί μακρόν επιζώντες HL και ο κίνδυνος μεγαλώνει με τη διεύρυνση του πεδίου της ακτινοβολίας [45].

3.4. Διαταραχές του θυρεοειδούς

Οι επιζώντες από HL ενδέχεται να αναπτύξουν ποικιλία ενδοκρinoπαθειών μετά τη θεραπεία. Ο κίνδυνος υποθυρεοειδισμού αγγίζει το 60% μετά από ακτινοβολία στον τράχηλο, ενώ φαίνεται να είναι μεγαλύτερος σε παιδιά που έχουν ιαθεί από HL. Σε μια

μελέτη που αξιολόγησε τη σχέση μεταξύ των δόσεων ακτινοβολίας στον θυροειδή αδένα και του κινδύνου υποθυροειδισμού, διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση με την τιμή της V30 στον θυροειδή. Ο κίνδυνος εμφάνισης υποθυροειδισμού ήταν 11.5% εάν η V30 του θυροειδή ήταν $\leq 62,5\%$, ενώ ο κίνδυνος ήταν 70.8% εάν η V30 ήταν $> 62.5\%$ ($P = .0001$) [46].

Οι έμμεσες επιδράσεις και ο υποθυροειδισμός λόγω της συμμετοχής του υποθαλαμικού-υποφυσιακού άξονα είναι λιγότερο συχνές. Λιγότερο συχνή είναι και η νόσος του Graves (κίνδυνος 3,3% ως και 20 έτη μετά τη θεραπεία), το καλοήθες αδένωμα, η πολυοζώδης βρογχίτιδα, η θυροειδίτιδα και οι κακοήθειες του θυροειδούς[47].

Η υψηλή συχνότητα των διαταραχών του θυροειδούς μετά από ακτινοβολία στην περιοχή κεφαλής-τραχήλου απαιτεί δια βίου παρακολούθηση. Η εξέταση των θυροειδικών ορμονών και TSH θα πρέπει να πραγματοποιείται σε ετήσια βάση. Επίπεδα TSH > 5 mU/L, ακόμη και χωρίς εμφανείς κλινικές εκδηλώσεις, απαιτούν θεραπεία υποκατάστασης των θυροειδικών ορμονών [47]. Οι ασθενείς με ψηλαφητούς όζους πρέπει αξιολογούνται με υπερηχογραφία Doppler, και η περαιτέρω διαχείριση τους θα πρέπει να βασίζεται στα ευρήματα της απεικόνισης [47].

3.5. Υπογονιμότητα

Τόσο η ακτινοθεραπεία όσο και η χημειοθεραπεία ενδέχεται να έχουν προσωρινή ή μόνιμη επίδραση στη γονιμότητα των ανδρών και των γυναικών, ανάλογα με τη δόση, την ηλικία κατά τη θεραπεία και το είδος των κυτταροστατικών φαρμάκων που έχουν χρησιμοποιηθεί [31, 48].

Στους άνδρες, δόσεις ακτινοβολίας της τάξεως των 1,2 Gy ή υψηλότερες σχετίζονται με μειωμένη πιθανότητα ανάκτησης της σπερματογένεσης. Στις γυναίκες, η δυσλειτουργία των ωοθηκών από την έκθεση στην ακτινοβολία εξαρτάται έντονα από την ηλικία κατά τη θεραπεία και τη συνολική δόση. Δόσεις στις ωοθήκες που είναι μικρότερες από 1,5 Gy, σπάνια οδηγούν σε στειρότητα τις γυναίκες ηλικίας κάτω των 40 ετών. Μετά από δόσεις 2,5 έως 5,0 Gy, το 30% έως 40% των γυναικών που έχουν λάβει θεραπεία μεταξύ 15 και 40 ετών θα παρουσιάσουν μόνιμη ωοθηκική ανεπάρκεια, ενώ σε πάνω από το 90% των γυναικών ηλικίας άνω των 40 ετών θα επέλθει στείρωση [48].

Ο κίνδυνος υπογονιμότητας μετά από χημειοθεραπεία εξαρτάται από τις αθροιστικές δόσεις των αλκυλιωτικών παραγόντων. Παλαιότερες θεραπείες όπως η MOPP (μεχλωραιθαμίνη, βινκριστίνη, προκαρμπαζίνη, πρεδνιζολόνη) και η COPP (κυκλοφωσφαμίδη, βινκριστίνη, προκαρμπαζίνη και πρεδνιζολόνη) συνδέονται με πολύ υψηλότερο κίνδυνο για στειρότητα σε σύγκριση με τα πιο σύγχρονα θεραπευτικά σχήματα χωρίς αλκυλιωτικούς παράγοντες, όπως το ABVD, τα οποία σπανίως οδηγούν σε μόνιμη στειρότητα τόσο τους άνδρες όσο και τις γυναίκες [31, 48]. Και άλλες σχετικά σύγχρονες θεραπείες όπως ο συνδυασμός BEACOPP-escalated (8 κύκλοι) σχετίζονται με κίνδυνο αζωοσπερμίας σε ποσοστό άνω του 90% των αρρένων ασθενών με HL. Επιπλέον, οι μισές περίπου γυναίκες που έλαβαν BEACOPP-escalated σε αυξημένη δόση ανέφεραν μόνιμη αμηνόρροια η επέλευση της οποίας έχει συσχετισθεί με το προχωρημένο στάδιο της νόσου και επομένως τη χορήγηση περισσότερων δόσεων BEACOPP-escalated σε ηλικία άνω των 30 ετών και τη μη χορήγηση αντισυλληπτικών από του στόματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας [48].

Όσον αφορά τις γυναίκες, ο βέλτιστος χρόνος για την αντιμετώπιση των προβλημάτων γονιμότητας είναι πριν από την έναρξη της θεραπείας με παράλληλη

παραπομπή σε ειδικό ιατρό. Παρόλο που τα σύγχρονα θεραπευτικά σχήματα χημειοθεραπείας για το HL, όπως το ABVD και το Stanford V, δεν φαίνεται να επηρεάζουν τη γονιμότητα των ασθενών, σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική νόσο, η θεραπεία διάσωσης μοιραία συνδέεται με σημαντικό κίνδυνο απώλειας της γονιμότητας. Συνεπώς, η διατήρηση της γονιμότητας θα πρέπει να συζητηθεί με όλους τους ασθενείς που βρίσκονται σε ηλικία τεκνοποίησης με επιλογές όπως η κρυοσυντήρηση του σπέρματος ή των ωαρίων [31, 48].

3.6. Μυοσκελετικές Μακροχρόνιες Επιπλοκές: Υποπλασία και Μυοσκελετική Ατροφία

Η ακτινοθεραπεία μπορεί να έχει μακροχρόνια επίδραση στην μυοσκελετική ανάπτυξη στα παιδιά με τρόπο που σχετίζεται με την ηλικία και τη δόση, ειδικά μετά από δόσεις ακτινοβολίας που υπερβαίνουν τα 20 Gy. Κάτι τέτοιο, οδήγησε στην έγκαιρη υιοθέτηση χαμηλότερων δόσεων θεραπείας ακτινοβολίας για παιδιά που πάσχουν από HL. Εκτός από την επίδρασή της στην ανάπτυξη των παιδιών, η ακτινοθεραπεία μπορεί επίσης να προκαλέσει ατροφία και αδυναμία του τραχήλου, γνωστή και ως σύνδρομο πτώσης της κεφαλής (dropped-head syndrome), τόσο σε παιδιά όσο και σε νέους ενήλικες. Είναι μια σπάνια μορφή όψιμης επιπλοκής, η οποία εκδηλώνεται δεκαετίες μετά την έκθεση σε ακτινοθεραπεία πεδίου μανδύα σε υψηλές δόσεις. Χαρακτηρίζεται από αδυναμία των εκτεινόντων μυών του τραχήλου που έχει ως αποτέλεσμα την ανικανότητα έκτασης του τραχήλου και κάμψης της κεφαλής. Η παθοφυσιολογία είναι ασαφής, αλλά πιστεύεται ότι προκύπτει από ένα συνδυασμό πρωτοπαθούς βλάβης των μυών αλλά και των νεύρων. Η αντιμετώπιση περιορίζεται στην υποστηρικτική φροντίδα, συμπεριλαμβανομένης της

χρήσης υποστήριξης ή αυχενικού κολάρου για τη διατήρηση της κεφαλής του ασθενούς σε όρθια θέση [49]

3.7. Λοιμώξεις

Μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 1990, η σπληνεκτομή αποτελούσε συνήθη διαδικασία σταδιοποίησης σε ασθενείς με HL. Μελέτες έχουν δείξει αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων σε επιζώντες HL, καθώς η κεραυνοβόλος λοίμωξη μετά την σπληνεκτομή (OPSI) είναι συχνά θανατηφόρος [54]. Για την αποφυγή του OPSI, οι ασθενείς με σπληνεκτομή θα πρέπει να εμβολιάζονται για τον πνευμονιόκοκκο σε τακτά χρονικά διαστήματα [55]. Οι ιατρικές κατευθυντήριες γραμμές από το 2009 και μετά συνιστούν αντιπνευμονιοκοκκικό εμβόλιο καθώς και εμβολιασμό έναντι του αιμοφίλου της γρίπης και του μηνιγγιτιδόκοκκου σε σπληνεκτομηθέντες ασθενείς [56].

3.8. Κόπωση

Οι επιζώντες από HL συχνά παραπονιούνται για επίμονη κόπωση σε βάθος χρόνου. Σε γενικά πλαίσια, η κόπωση είναι συχνό φαινόμενο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ελαττώνεται σταδιακά με την πάροδο του χρόνου. Στο 1/3 των ασθενών, η κόπωση είναι μακροχρόνια και συνεχίζεται για τουλάχιστον 10 έτη μετά τη θεραπεία, παρ'ότι τα διαθέσιμα στοιχεία είναι περιορισμένα [50].

Η βελτίωση της επιβίωσης σε ασθενείς με HL έστρεψε για πρώτη φορά τα τελευταία χρόνια την προσοχή των ιατρών στην επίμονη κόπωση που παρατηρήθηκε σε σημαντικό ποσοστό των επιζώντων (65%), συμπεριλαμβανομένων εκείνων που επιβίωσαν από HL διαγνωσθέν κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας [51, 52]. Σε δύο ομάδες επιζώντων από HL που συμμετείχαν στις κλινικές δοκιμές του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Έρευνας και Θεραπείας του Καρκίνου (European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC) και στις κλινικές μελέτες της Ένωσης Μελετών Λεμφώματος (The Lymphoma Study Association - LYSA), οι αναλογίες των ατόμων που ανέφεραν μακροχρόνια κόπωση μετά τη θεραπεία για HL ήταν 64%. Σε αυτές τις ενδιαφέρουσες μελέτες, παράγοντες που συνδέονταν με αύξηση της επίπτωσης της επίμονης κοπώσεως ήταν η ηλικία, το φύλο (συχνότερη στις γυναίκες), το χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης και η παρουσία διαφόρων προβλημάτων υγείας. Αντίθετα, η επίμονη κόπωση δεν βρέθηκε να συσχετίζεται με την ένταση της θεραπείας πρώτης γραμμής ή της θεραπείας που χορηγήθηκε κατά την υποτροπή.

Τα αποτελέσματα των παραπάνω ερευνών επιβεβαιώνει και μια πρόσφατη έρευνα που συνέκρινε τα επίπεδα κόπωσης μεταξύ επιζώντων HL και NHL σε βάθος χρόνου. Συνολικά, αναλύθηκαν τα στοιχεία 2023 επιζώντων από HL και 1619 επιζώντων από NHL με διαθέσιμη εκτίμηση κόπωσης στο 99% και 97% των περιπτώσεων, αντίστοιχα. Τα αδρά επίπεδα κόπωσης ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες. Τα άτομα που ανέφεραν προβλήματα υγείας (61% στην ομάδα των επιζώντων από HL και 64% στην ομάδα των επιζώντων από NHL) εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα κόπωσης από εκείνα που δεν ανέφεραν προβλήματα υγείας (< 0.001). Οι επιζώντες από HL είχαν αυξανόμενα επίπεδα κόπωσης με την περαιτέρω αύξηση της ηλικίας, ενώ οι επιζώντες από NHL ανέφεραν σταθερά επίπεδα κόπωσης μέχρι την ηλικία των 70 ετών, τα οποία αυξάνονταν με την περαιτέρω αύξηση της ηλικίας.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι οι επιζώντες από HL εμφάνιζαν μεγαλύτερη κόπωση σε σχέση με το γενικό πληθυσμό αλλά και τους επιζώντες από NHL, οι οποίοι παρουσίασαν παρόμοια επίπεδα κόπωσης με το γενικό πληθυσμό είτε παρουσίαζαν προβλήματα υγείας είτε όχι [53].

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν πειστικές ιατρικές εξηγήσεις ως προς τους λόγους για τους οποίους η κόπωση αναπτύσσεται ή παραμένει σε ορισμένους ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία για HL. Η μακροχρόνια κόπωση δεν σχετίζεται με τις θεραπείες του HL και σε κάθε περίπτωση χρειάζονται περισσότερες μελέτες για τη διερεύνηση των βιολογικών μηχανισμών ανάπτυξης τους, τα αποτελέσματα των οποίων θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν και σε κλινικό επίπεδο για την αντιμετώπιση και την αποτροπή της ανάπτυξης μόνιμης κόπωσης.

3.9. Ψυχική υγεία

Οι ασθενείς που επιβιώνουν από σοβαρές ασθένειες ενδέχεται να παρουσιάσουν ψυχοκοινωνικές επιπλοκές. Μια μελέτη έδειξε ότι οι επιζώντες αιματολογικών κακοηθειών (συμπεριλαμβανομένου του HL) είχαν 1,6-1,7 φορές μεγαλύτερης πιθανότητας να αναπτύξουν συμπτώματα κατάθλιψης και άγχους σε σχέση με τους συγγενείς τους [57]. Πιο συγκεκριμένα, το άγχος αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα σε επιζώντες από HL. Σε μια μελέτη που περιλάμβανε 459 άτομα που έλαβαν θεραπεία για HL στη Νορβηγία, το 14,5% παρουσίασε συμπτώματα ανησυχίας και άγχους μετά τη θεραπεία – ένα ποσοστό που είναι σημαντικά υψηλότερο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (3,3%) [58]. Τέλος, οι επιζώντες από HL είναι πιθανό να εμφανίσουν συμπτώματα μετατραυματικού στρες (PTSD). Σε μια cross-

sectional μελέτη 886 επιζώντων ΗΛ, το 8% πληρούσε τα πλήρη διαγνωστικά κριτήρια του PTSD, το 9,1% ικανοποιούσε μερικά κριτήρια και το 39% του δείγματος ικανοποιούσε τα κριτήρια για τουλάχιστον μια ομάδα συμπτωμάτων του PTSD σε σύγκριση με τον επιπολασμό του PTSD σε ποσοστό 2,4% στο γενικό πληθυσμό [59].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις και μακροχρόνιες επιπλοκές του HL – η σημασία της νοσηλευτικής παρέμβασης

4.1. Εισαγωγή

Στα προηγούμενα κεφάλαια αναπτύχθηκαν οι σημαντικότερες νεοπλασματικές και μη νεοπλασματικές μακροχρόνιες επιπλοκές του HL. Σε αυτό το σημείο, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αναγνωρίσουμε ότι πολλές από αυτές τις επιπλοκές παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με σχήματα χημειοθεραπείας και πεδία ακτινοθεραπείας και δόσεις που δε χρησιμοποιούνται πλέον σήμερα. Με την αυξανόμενη αναγνώριση των μακροπρόθεσμων επιπλοκών του HL, η ιατρική επιστήμη τα τελευταία χρόνια έχει εστιάσει περισσότερο στη διαχείριση της νόσου, γεγονός που έχει οδηγήσει σε σημαντικές τροποποιήσεις έτσι ώστε να μειωθεί η χρήση στρατηγικών που προκαλούν όψιμες επιπλοκές.

Η παρακολούθηση των επιζώντων από λέμφωμα HL περιλαμβάνει ταυτοποίηση των συμπτωμάτων που δηλώνουν υποτροπή της νόσου, διαχείριση των παρενεργειών της εκάστοτε θεραπείας και πρόληψη και ανίχνευση πιθανών όψιμων επιπλοκών από τη θεραπεία. Όλα τα παραπάνω δεν είναι εύκολα εφαρμόσιμα, καθώς οι ιατρικές και νοσηλευτικές οδηγίες για τον έλεγχο, τη διαχείριση και την ανίχνευση πιθανών όψιμων επιπλοκών από τη θεραπεία ποικίλλουν. Σε κάθε περίπτωση, οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης (ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό) πρέπει να γνωρίζουν όσο δυνατόν περισσότερες λεπτομέρειες της θεραπευτικής αγωγής ανά περίπτωση, έτσι ώστε να κατανοούν καλύτερα τους εξατομικευμένους κινδύνους

υγείας στους οποίους υπόκειται ο κάθε ασθενής ξεχωριστά (βλέπε **πίνακα 4.1**). Ιδανικά, οι πληροφορίες αυτές πρέπει να εγγράφονται συνοπτικά από το θεράποντα ιατρό ή/και το νοσηλευτή.

Ηλικία ασθενή κατά τη διάγνωση του HL
Ημερομηνία διάγνωσης του HL
Στάδιο του HL κατά τη διάγνωση
Ακτινοθεραπεία: <ul style="list-style-type: none">• Πεδία ακτινοβολήσης• Συνολική δόση ακτινοβολίας• Ημερομηνίες θεραπειών
Χειρουργική επέμβαση: <ul style="list-style-type: none">• Σπληνεκτομή
Χημειοθεραπεία: <ul style="list-style-type: none">• Συνολική δόση (ή δόσεις) – μπλεομυκίνη και ανθρακυκλίνες• Ημερομηνίες θεραπειών
Μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων: <ul style="list-style-type: none">• Συνδυασμένη θεραπεία – χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία με πληροφορίες για τα πεδία ακτινοβολήσης και τη συνολική δόση ακτινοβολίας• Αυτόλογη ή αλλογενής μεταμόσχευση
Τοξικότητα της θεραπείας

Ιστορικό μετάγγισης αίματος και ημερομηνίες
Ιστορικό εμβολιασμών
Ιστορικό άλλων κακοηθειών
Ιστορικό εμμηνορρυσίας και αναπαραγωγής
Ψυχική υγεία <ul style="list-style-type: none"> • Κατάθλιψη • Αγχώδεις διαταραχές
Παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων <ul style="list-style-type: none"> • Υπέρταση • Υπερλιπιδαιμία • Κάπνισμα • Διαβήτης
Επιβαρυμένο οικογενειακό ιστορικό

Πίνακας 4.1 - Βασικές πληροφορίες ιατρικού ιστορικού σε επιζώντες από HL [71].

4.2. Σύγχρονες συστάσεις παρακολούθησης

Σήμερα, υπάρχουν αρκετές γενικές κατευθυντήριες οδηγίες για τους επιβιώσαντες ασθενείς με καρκίνο, με κάποιες από αυτές να επικεντρώνονται σε επιζώντες από ΗΛ. Παραταύτα, πολλοί ασθενείς και οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης δεν είναι κατάλληλα ενημερωμένοι για τους μακροπρόθεσμους κινδύνους αυτών των θεραπειών για την υγεία.

Ως εκ τούτου, οι ιατρικές και νοσηλευτικές κατευθύνσεις θα πρέπει να εξατομικεύονται για κάθε ασθενή με βάση την έκθεσή τους σε χημειοθεραπευτικούς παράγοντες ή/και ακτινοθεραπεία καθώς και το χρόνο που έχει μεσολαβήσει από τη θεραπεία. Στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 4.2) γίνεται μια σύνοψη των ιατρικών και νοσηλευτικών συστάσεων παρακολούθησης. Σε γενικές γραμμές, όλοι όσοι έχουν ακολουθήσει θεραπεία για ΗΛ θα πρέπει να λαμβάνουν συστάσεις βασισμένες στην ηλικία τους και στη συνέχεια, ανάλογα με τους επιμέρους παράγοντες, επιπρόσθετες ή συχνότερες εξετάσεις και προληπτικά μέτρα. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να εκπαιδεύονται σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης όψιμων επιπτώσεων και να ακολουθούν υγιεινό τρόπο ζωής (αποφυγή του καπνίσματος και του αλκοόλ, αποφυγή της υπερβολικής έκθεσης στον ήλιο και διατήρηση αποδεκτού σωματικού βάρους μέσω της διατροφής και της άσκησης).

**Δυνητικές
Μακροπρόθεσμες Επιπλοκές**

Είδος παρέμβασης

Συχνότητα

Γενικές	Εκπαίδευση σχετικά με τις όψιμες επιπλοκές	Ανά έτος
	Παροχή συμβουλών για καλύτερο τρόπο ζωής (διακοπή του καπνίσματος, σωματική άσκηση, υγιεινή διατροφή, έλεγχος βάρους)	Σε κάθε επίσκεψη
Επιπλοκές από το ανοσοποιητικό	Εμβολιασμοί (το είδος του εμβολιασμού διαφέρει ανά περίπτωση)	
	<u>Όλοι οι ασθενείς</u>	
	Αδρανοποιημένο εμβόλιο γρίπης	Ανά έτος
	<u>Σπληνεκτομή ή ακτινοβόληση σπληνός</u>	
	Μηνιγγιτιδόκοκκος	Κατά τη θεραπεία
	Αιμόφιλος τύπου β	Κατά τη θεραπεία
	Πνευμονιόκοκκος	Κατά τη θεραπεία και ανά 5 έτη
	<u>Λήπτες αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων</u>	
Αδρανοποιημένο εμβόλιο γρίπης	Ετήσια δόση με έναρξη 6-12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	
Αιμόφιλος τύπου β		

		12, 14 και 24 μήνες μετά τη μεταμόσχευση
	Πνευμονιόκοκκος	2 και 24 μήνες μετά τη μεταμόσχευση
	Τετάνου-διφθερίτιδας-κοκκύτη	12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση
	Τετάνου-διφθερίτιδας	14 και 24 μήνες μετά τη μεταμόσχευση
	Ηπατίτιδα Β	12, 14 και 24 μήνες μετά τη μεταμόσχευση
	Αδρανοποιημένο εμβόλιο πολιομυελίτιδος	12, 14 και 24 μήνες μετά τη μεταμόσχευση
	Ιλαράς-παρωτίτιδος-ερυθράς	24 μήνες μετά τη μεταμόσχευση
	* Οι εμβολιασμοί με ζωντανούς μικροοργανισμούς αντενδείκνυνται σε όλους τους επιζώντες από ΗΙ	
Καρκίνος του δέρματος	<u>Θεραπεία με ακτινοθεραπεία (κάθε είδους)</u>	
	Αντηλιακή προστασία	Καθημερινά
	Αυτοεξέταση	Ανά μήνα
	Δερματολογική εξέταση	Ανά έτος
Καρκίνος του μαστού	<u>Εάν η ασθενής υποβληθεί σε ακτινοβολία στο θώρακα ή τη</u>	

μασχάλη ≥ 20 Gy σε ηλικίες 10-30 ετών

Αυτοεξέταση

Ανά μήνα κατά τη διάρκεια της εφηβείας

Κλινική εξέταση του μαστού

Ανά έτος ως την ηλικία των 25, και στη συνέχεια 2 φορές το έτος

Μαστογραφία

Ανά έτος με εκκίνηση τα 8 έτη μετά την ακτινοθεραπεία ή στην ηλικία των 40 ετών (όποιο από τα δύο προηγείται)

Μαγνητική τομογραφία μαστού

Προτείνεται ανά έτος με εκκίνηση τα 8 έτη μετά την ακτινοθεραπεία ή στην ηλικία των 40 ετών (όποιο από τα δύο προηγείται)

Καρκίνος του παχέος εντέρου

Εάν ο ασθενής έχει υποβληθεί σε ακτινοβολία στην πύελο, την κοιλιακή χώρα ή τη σπονδυλική στήλη ≥30 Gy

Κολonosκόπηση

15 έτη μετά τη θεραπεία ή σε ηλικία 35 ετών, με επακόλουθο έλεγχο με βάση την αρχική κολonosκόπηση

Καρκίνος του πνεύμονα	<u>Εάν ο ασθενής έχει υποβληθεί σε ακτινοβολία στον πνεύμονα ≥ 30 Gy</u>	
	Ιστορικό και αντικειμενική εξέταση	
	Συμβουλευτική για την παύση του καπνίσματος	Ανά έτος Σε κάθε επίσκεψη
Καρδιαγγειακή νόσος	Ιστορικό και αντικειμενική εξέταση	Ανά έτος
	Έλεγχος υπέρτασης	Σε κάθε επίσκεψη
	Έλεγχος λιπιδίων	Σε ηλικία 20 ετών και ανά 3 έτη
	Υπερηχοκαρδιογράφημα (triplex)	Προτείνεται ανά 10 έτη εάν ο ασθενής έχει λάβει ανθρακυκλίνες ή ακτινοβολία
	Δοκιμασία κόπωσης	Προτείνεται ανά 10 έτη εάν ο ασθενής έχει λάβει ακτινοβολία
Πνευμονική νόσος	<u>Εάν ο ασθενής έχει υποβληθεί σε θεραπεία με μπλεομυκίνη</u>	
	Προσοχή στη χορήγηση συμπληρωματικού οξυγόνου σε ασθενείς με ιστορικό έκθεσης σε μπλεομυκίνη	Μετά από την επέμβαση
Διαταραχές του θυρεοειδούς	<u>Εάν ο ασθενής έχει υποβληθεί σε ακτινοβολία στον τράχηλο</u>	
	Διερεύνηση και εξέταση του θυρεοειδούς	Ανά έτος

Γονιμότητα	Παραπομπή σε ειδικό ιατρό για την αναπαραγωγή	Κατά τη διάγνωση, εάν είναι εφικτό
Πρόωρη εμμηνόπαυση	Έλεγχος οστεοπόρωσης Ασβέστιο, συμπλήρωμα βιταμίνης D, φυσικές ασκήσεις μυοσκελετικής ενδυνάμωσης rX	Κατά την εμμηνόπαυση, και στη συνέχεια ανά 5 έτη Σε κάθε επίσκεψη, για ασθενείς που έχουν ήδη εισέλθει στην εμμηνόπαυση
Ψυχοκοινωνικές διαταραχές	Έλεγχος για συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης Παραπομπή σε ειδικό για την ψυχική υγεία	Ανά έτος ή με βάση τα συμπτώματα Κατά τη διάγνωση, εάν είναι εφικτό

Πίνακας 4.2 – Συστάσεις για φροντίδα σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία για HL. Με βάση πληροφορίες από το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (Center for Disease Control and Prevention), 2010 – 2019 [61].

4.2.1. Εμβολιασμοί

Οι λοιμώξεις μπορεί να υπήρξαν σοβαρή απειλή για πολλούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της ενεργούς θεραπείας, καθώς πολλές αντικαρκινικές θεραπείες μειώνουν σημαντικά τη ικανότητα του οργανισμού να καταπολεμάει τις λοιμώξεις, πολλές εκ των οποίων προκαλούν ανοσοκαταστολή. Σε αυτή την περίπτωση, ο ιατρός έχει συζητήσει με τον ασθενή για

συγκεκριμένες προφυλάξεις που θα έπρεπε να λάβει κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Στην περίοδο της επιβίωσης μετά τον καρκίνο, ο κίνδυνος για λοιμώξεις είναι εξίσου υπαρκτός σε ασθενείς που έχουν επιβιώσει από HL και η σύσταση για τη διενέργεια των εμβολιασμών παραμένει το ίδιο ενεργή και κατά την περίοδο της επιβίωσης μετά τη νεοπλασία.

Σε αρκετές περιπτώσεις οι ασθενείς μπορούν να προφυλαχθούν από κάποιες λοιμώξεις μέσω των εμβολιασμών. Όπως προκύπτει και από τον **πίνακα 4.2**, το αδρανοποιημένο εμβόλιο της γρίπης (A&B) πρέπει να χορηγείται σε όλους τους ασθενείς. Οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε σπληνεκτομή ή ακτινοβολήση σπληνός πρέπει να κάνουν το εμβόλιο του μηνιγγιτιδοκόκκου, το εμβόλιο για *haemophilus influenzae* τύπου β (Hib) και κατά των βακτηρίων *Streptococcus pneumoniae* κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ο εμβολιασμός για τον πνευμονιόκοκκο πρέπει να επαναλαμβάνεται ανά 5 έτη μετά τη θεραπεία. Στη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, οι λήπτες χάνουν την ανοσολογική τους μνήμη – δηλαδή την ικανότητα του οργανισμού να «θυμάται» τα αντιγόνα με τα οποία έχει έλθει σε επαφή, έτσι ώστε μετά από μια πιθανή δεύτερη έκθεσή του σε αυτά να αντιδρά γρηγορότερα – και επομένως πρέπει να επαναληφθεί ο εμβολιασμός (βλέπε πίνακα 2 για λεπτομερείς συστάσεις). Τέλος, οι ασθενείς με ιστορικό HL δεν πρέπει να λαμβάνουν εμβόλια με ζωντανούς μικροοργανισμούς, όπως το εμβόλιο γρίπης με ρινικό ψεκασμό ή το εμβόλιο για την πρόληψη του έρπητα ζωστήρα [61].

4.2.2. Δευτεροπαθείς νεοπλασίες

Αν και εκτιμάται ότι σχεδόν το ήμισυ των δευτεροπαθών κακοηθειών μπορεί να ανιχνευθεί σε πρώιμο στάδιο με περιοδική παρακολούθηση, τα στοιχεία δείχνουν ότι πολλοί από τους ασθενείς υψηλού κινδύνου δεν λαμβάνουν υπ' όψιν τους τη σημαντικότητα των προληπτικών μέτρων. Σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία συνίσταται η αποφυγή έκθεσης στον ήλιο καθώς και η μηνιαία αυτοεξέταση του δέρματος. Οι ασθενείς επίσης πρέπει να υπόκεινται σε ετήσια δερματολογική εξέταση, με ιδιαίτερη προσοχή στην εμφάνιση δερματικών αλλοιώσεων και σπύλων [61].

Στις γυναίκες ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία μεσοθωρακίου ή μασχαλιαίας χώρας (≥ 20 Gy) σε ηλικία μεταξύ 10 και 30 ετών, συνιστώνται μηνιαίες αυτοεξετάσεις μαστού ήδη από την εφηβεία. Ετήσιες κλινικές εξετάσεις του μαστού συνιστώνται από την αρχή της εφηβείας και αυξάνονται σε δύο φορές ετησίως μετά την ηλικία των 25 ετών. Η ετήσια μαστογραφία και η μαγνητική τομογραφία μαστών συνιστώνται περί τα 8 έτη μετά την ακτινοβολία στο μεσοθωράκιο ή τη μασχάλη ή στην ηλικία των 40 ετών κατά τη συνήθη σύσταση. Αν και δαπανηρή, η μαγνητική τομογραφία προσφέρει πολλά πλεονεκτήματα σε αυτή την περίπτωση καθώς αποφεύγεται η χρήση πρόσθετης ιονίζουσας ακτινοβολίας σε νεαρές ασθενείς, ενώ διαθέτει μεγαλύτερη ευαισθησία για την ανίχνευση κακοήθους όγκου του μαστού [61].

Παράλληλα, ο έλεγχος για καρκίνο του παχέος εντέρου θα πρέπει να ξεκινά 15 έτη μετά τη θεραπεία ή σε ηλικία 35 ετών για τους επιζώντες που είχαν υποβληθεί σε ακτινοβολία πυέλου ή κοιλίας ή/και νωτιαίου μυελού σε δόσεις που υπερβαίνουν τα 30 Gy. Τα αποτελέσματα από την αρχική κολonosκόπηση θα πρέπει στη συνέχεια να λαμβάνονται υπ' όψιν γιατί αποτελούν οδηγό για τη συχνότητα διεξαγωγής περαιτέρω εξετάσεων.

Τέλος, ο προληπτικός έλεγχος για τον καρκίνο του πνεύμονος είναι πιο αμφιλεγόμενος στους επιζώντες από ΗΛ. Σε γενικά πλαίσια, συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών με ιστορικό και αντικειμενική εξέταση ετησίως για όσους έχουν λάβει ακτινοθεραπεία στο θώρακα. Η παροχή σύστασης για διακοπή του καπνίσματος είναι επιτακτική, καθώς η χρήση καπνού αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα σε αυτούς τους ασθενείς κατά 20 φορές [61].

4.2.3. Καρδιαγγειακή νόσος

Πολλοί ασθενείς μπορεί να έχουν καρδιαγγειακά προβλήματα (όπως αρτηριακή υπέρταση ή στεφανιαία νόσο) τα οποία υφίστανται καθώς εισέρχονται στην περίοδο της κύριας θεραπείας εναντίον του καρκίνου. Αυτά τα προβλήματα μπορεί να επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία για διάφορους λόγους, κάποια σχετιζόμενα με τη θεραπεία και κάποια όχι. Πιθανοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιακών προβλημάτων είναι η ακτινοθεραπεία (στην περιοχή της καρδιάς) και συγκεκριμένοι τύποι χημειοθεραπείας (π.χ. ανθρακυκλίνες), ή στοχεύουσες θεραπείες.

Η επιταχυνόμενη αθηροσκλήρυνση που σχετίζεται με την ακτινοβολία και τη χημειοθεραπεία πρέπει να αντιμετωπίζεται με έγκαιρη και ενδεδειγμένη αναζήτηση και διαχείριση των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου. Όλα τα άτομα θα πρέπει να υπόκεινται σε ετήσιες αξιολογήσεις καρδιαγγειακού κινδύνου που περιλαμβάνουν ανασκόπηση του τρόπου ζωής τους (είδος διατροφής, συχνότητα άσκησης κτλπ) και μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και του δείκτη

μάζας σώματος με την κατάλληλη καθοδήγηση του νοσηλευτή. Η εξέταση λιπιδίων που αρχίζει στην ηλικία των 20 ετών και στη συνέχεια ενδείκνυται ανά 3 έτη, είναι ιδιαίτερα αποδοτική καθώς έχει αποδεχθεί ότι βελτιώνει την επιβίωση σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών [60]. Οι έγκαιρες επεμβάσεις από πλευράς του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού και η άμεση αξιολόγηση των συμπτωμάτων της ισχαιμίας, της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας ή της περικαρδιακής νόσου είναι εξίσου σημαντικές, καθώς η έγκαιρη θεραπεία μπορεί να τροποποιήσει ευνοϊκά την πρόγνωση.

Παράλληλα, η ασυμπτωματική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας είναι συχνή μετά από θεραπείες με ανθρακυκλίνες και ακτινοβολία, και μπορεί να επιδεινωθεί με την πάροδο του χρόνου. Η έγκαιρη αναγνώριση της δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας με υπερηχογράφημα επιτρέπει την έναρξη της κλασικής θεραπείας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ακόμη και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς [61].

Τέλος, οι ασθενείς με ιστορικό έκθεσης σε ακτινοβολία θα πρέπει να αξιολογούνται για συμπτώματα που υποδηλώνουν περιφερική αγγειακή νόσο. Η λεπτομερής εξέταση των αγγείων (ψηλάφηση των περιφερικών σφύξεων, ακρόαση) θα πρέπει να περιλαμβάνεται ως μέρος της ετήσιας αντικειμενικής εξέτασης, με ιδιαίτερη έμφαση στα ήδη ακτινοβολημένα πεδία. Εάν υπάρχουν παθολογικά ευρήματα, συνίσταται εξέταση από αγγειολόγο. Το κάπνισμα σχετίζεται με τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας σε άτομα που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία για HL, και για αυτό το λόγο η παροχή στήριξης και συμβουλών σε αυτούς τους ασθενείς σχετικά με τη διακοπή του καπνίσματος είναι επιβεβλημένες [61].

4.2.4. Πνευμονική νόσος

Η διακοπή του καπνίσματος είναι επιτακτική σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία για ΗΛ. Οι ιατροί θα πρέπει να αναζητούν το ιστορικό της έκθεσης του ασθενή σε μπλεομυκίνη, καθώς αυτή η πληροφορία είναι ιδιαίτερα σημαντική στην περίπτωση που ο ασθενής που έχει λάβει θεραπεία για ΗΛ χρειαστεί χειρουργική επέμβαση. Για την αποφυγή της πνευμονικής νόσου, συνίσταται να περιοριστεί στο ελάχιστο η χορήγηση οξυγόνου και ενδοφλέβιων υγρών περιεχειρητικά. Τέλος, θα πρέπει να αποφεύγονται οι καταδύσεις στους ασθενείς που υπέστησαν αναπνευστική τοξικότητα από μπλεομυκίνη ή έχουν παθολογικές δοκιμασίες αναπνευστικής λειτουργίας μετά τη θεραπεία για ΗΛ [61].

4.2.5. Διαταραχές του θυρεοειδούς

Η υψηλή συχνότητα εμφάνισης διαταραχών του θυρεοειδούς σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ακτινοβολία στην κεφαλή/τράχηλο απαιτεί δια βίου παρακολούθηση του θυρεοειδούς αδένου. Η εξέταση του θυρεοειδούς θα πρέπει να πραγματοποιείται σε ετήσια βάση. Επίπεδα TSH άνω των 5 Μu/L, ακόμη και αν δεν υπάρχουν εμφανείς κλινικές εκδηλώσεις, απαιτούν διόρθωση με θυροξίνη [61].

4.2.6. Υπογονιμότητα και πρόωρη εμμηνόπαυση

Χρονικά, η καλύτερη περίοδος για την αντιμετώπιση προβλημάτων γονιμότητας είναι πριν από την έναρξη της θεραπείας για HL, οπότε και συνιστάται παραπομπή σε γυναικολόγο. Ωστόσο, κάτι τέτοιο δεν είναι πάντοτε εφικτό εξαιτίας του επείγοντος χαρακτήρα της θεραπείας. Σε αυτές τις περιπτώσεις συνίσταται η παραπομπή σε ειδικό για την αναπαραγωγή μετά από τη θεραπεία. Πολλοί ιατροί συνιστούν αναμονή για τουλάχιστον 2 έτη μετά από θεραπεία για HL για να ξεκινήσουν εκ νέου προσπάθειες αναπαραγωγής καθώς σε αυτό το χρονικό διάστημα ο κίνδυνος υποτροπής θα έχει μειωθεί σημαντικά [61]. Οι γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες όπως το MOPP και το BEACOPP θα πρέπει να παρακολουθούνται για πρόωρη εμμηνόπαυση και συνιστάται η χορήγηση ασβεστίου, βιταμίνης D, αλλά και διφωσφονικών για την προστασία των οστών.

Γενικά, η εγκυμοσύνη μετά τη θεραπεία του καρκίνου θεωρείται ασφαλής, καθώς δεν προκύπτει ότι αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής του καρκίνου, ακόμη και σε ασθένειες όπου παραδοσιακά σχετιζονταν με επαυξημένο κίνδυνο (π.χ. καρκίνος του μαστού). Ωστόσο, οι ασθενείς που σκέπτονται μια πιθανή εγκυμοσύνη θα πρέπει να μιλήσουν με τον θεράποντα ιατρό τους και το νοσηλευτή τους και να πάρουν τις συμβουλές του για το ποια είναι η κατάλληλη στιγμή. Το ακριβές χρονικό διάστημα μετά τη θεραπεία για την εκκίνηση των προσπαθειών σύλληψης εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως ο τύπος και το στάδιο της νόσου, η θεραπεία που λαμβάνεται, η ανάγκη συνεχών ελέγχων για αποκλεισμό υποτροπής της νόσου καθώς και από τα επιπρόσθετα θεραπευτικά σχέδια, αν υπάρχουν. Πολλές γυναίκες θέλουν να ενημερωθούν για τον κίνδυνο υποτροπής της νόσου χωρίς την ύπαρξη εγκυμοσύνης,

πριν αποφασίσουν να συλλάβουν. Σε κάθε περίπτωση, η ηλικία και η φυσική κατάσταση της ασθενούς διαδραματίζουν εξίσου σημαντικό ρόλο στην απόφαση αυτή.

4.2.7. Ψυχοκοινωνικές διαταραχές

Ο καρκίνος επιφέρει πολλές συναισθηματικές, ψυχολογικές και σωματικές αλλαγές στη ζωή των ασθενών και μπορεί να επηρεάσει τις κοινωνικές και διαπροσωπικές τους σχέσεις σε μεγάλο βαθμό. Οι ψυχολογικές και κοινωνικές διαταραχές ενδέχεται να εμφανιστούν ανά πάσα στιγμή σε ασθενείς με HL και μπορεί να παραμείνουν για χρόνια μετά τη θεραπεία. Οι ασθενείς θα πρέπει να ερωτώνται για την ψυχολογική τους υγεία, συμπεριλαμβανομένων των οικονομικών ανησυχιών που ενδεχομένως έχουν, της κοινωνικής υποστήριξης και των προβλημάτων που ενδεχομένως αντιμετωπίζουν με την επιστροφή στην εργασία τους. Παράλληλα, θα πρέπει να γίνονται έλεγχοι για αγχώδεις διαταραχές και συμπτώματα κατάθλιψης. Η παραπομπή σε ειδικούς ψυχικής υγείας (ψυχολόγους, ψυχιάτρους), σε ομάδες υποστήριξης ή στις κρατικές κοινωνικές υπηρεσίες είναι ιδιαίτερα σημαντική για την ελαχιστοποίηση της ψυχολογικής πίεσης που ενδέχεται να αισθάνονται οι ασθενείς [61].

4.3. Ο ρόλος του νοσηλευτή

Κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας αλλά και έπειτα, οι επαγγελματίες υγείας κατανοούν καλύτερα και είναι σε θέση να εξηγήσουν τα προβλήματα και τις δυσκολίες που αντιμετωπίζει ένας ασθενής. Σε αυτό το σημείο, δε θα πρέπει να αγνοήσουμε και τον παράγοντα

της συναισθηματικής κάλυψης που παρέχουν οι επαγγελματίες υγείας στους ασθενείς καθώς ο ρόλος τους δεν τελειώνει με την ολοκλήρωση της θεραπείας. Τόσο οι ιατροί όσο και οι νοσηλευτές διαδραματίζουν ενεργό ρόλο στην εμπειρία επιβίωσης παρέχοντας χρήσιμες συμβουλές για την ανίχνευση και τη διαχείριση συμπτωμάτων και παρενεργειών που σχετίζονται με τη θεραπεία.

Ιδανικά, όλοι οι ασθενείς που έχουν υποστεί θεραπεία για HL και έχουν επιβιώσει, θα πρέπει να έχουν στη διάθεσή τους ένα ένα πρόγραμμα περίθαλψης το οποίο θα μεγιστοποιεί τα ποσοστά επιβίωσης και θα προσφέρει καλύτερη ποιότητα ζωής. Αυτές οι κατευθύνσεις θα πρέπει να παρέχονται γραπτώς ή ηλεκτρονικά σε ασθενείς και φορείς παροχής πρωτοβάθμιας περίθαλψης κατά τη διάρκεια ή πριν από τη μετάβαση στη φάση της φροντίδας και θα πρέπει να περιλαμβάνουν τις πληροφορίες που έχουν ήδη συνοψιστεί στον **πίνακα 4.1**. Τα έγγραφα αυτά θα πρέπει να απαριθμούν τις πιθανές μακροπρόθεσμες συνέπειες της θεραπείας καθώς και να τονίζουν την αναγκαιότητα της παρακολούθησης του καρδιαγγειακού συστήματος και τη διενέργεια εξετάσεων διαλογής (screening tests) με βάση τα συμπτώματα που παρουσιάζει ο εκάστοτε ασθενής.

Μια ολλανδική μελέτη του 2015 αποκάλυψε ότι οι περισσότεροι επιζώντες από HL στην Ολλανδία δεν υποβλήθηκαν σε συστηματική εξέταση για καρδιαγγειακές παθήσεις μετά το πέρας της θεραπευτικής αγωγής [63]. Τα ευρήματα της έρευνας μπορεί να αντανakλούν την έλλειψη ετοιμότητας από τους φορείς παροχής πρωτοβάθμιας περίθαλψης να αξιολογήσουν και να διαχειριστούν τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις των θεραπειών του καρκίνου καθώς και την έλλειψη γνώσεων των επιζώντων για τη διάγνωση και τη θεραπεία τους για το HL η οποία μπορεί να συνέβη και αρκετά χρόνια πριν. Σε άλλη μελέτη, 1.124 οικογενειακοί γιατροί στις

Ηνωμένες Πολιτείες και τον Καναδά ερευνήθηκαν σχετικά με την παρακολούθηση που παρείχαν σε επιζώντες καρκίνου. Μόνο το 16%, το 10% και το 74% ταυτοποίησαν σωστά τις συνιστώμενες κατευθυντήριες γραμμές επιτήρησης για τον καρκίνο του μαστού, τις καρδιαγγειακές παθήσεις και τον υποθυρεοειδισμό, αντίστοιχα, σε επιζώντες από ΗΛ [64]. Η ίδια μελέτη διαπίστωσε ότι 85% των ερωτηθέντων οικογενειακών γιατρών προτιμούσαν να παρέχουν φροντίδα σε συνεργασία με έναν ογκολόγο και έναν εξειδικευμένο νοσηλευτή, ενώ στο σύνολο των ιατρών που είχαν περιθάψει έναν ή περισσότερους επιζώντες, μόνο το 48% είχε λάβει μια περίληψη θεραπείας πριν από την πρώτη επίσκεψη του ασθενούς. Παράλληλα, στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε ότι η τήρηση των συστάσεων παρακολούθησης από τους ασθενείς αυξήθηκε όταν έλαβαν τις περιλήψεις θεραπείας τους και τις ενδεδειγμένες συστάσεις από τους ιατρούς και τους νοσηλευτές.

Συνοπτικά, είναι αδιαμφισβήτητο ότι οι νοσηλευτές διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη φροντίδα των επιβιωσάντων από καρκίνο στα διάφορα στάδια της υγειονομικής περίθαλψης. Οι νοσηλευτές όχι μόνο βοηθούν τους ασθενείς να κατανοήσουν το σχέδιο περίθαλψής τους, αλλά παράλληλα παρέχουν υποστήριξη και εκπαίδευση σε κάθε στάδιο της διαδικασίας με απώτερο σκοπό την αποφυγή προβλημάτων σε όλα τα στάδια της θεραπείας. Ως εκ τούτου, πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με τις προκλήσεις που αντιμετωπίζουν οι επιζώντες από ΗΛ και να εκπαιδεύονται ανά τακτά χρονικά διαστήματα στις στρατηγικές που προάγουν την υγεία και μακροζωία των επιζώντων.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η επιτυχία των θεραπευτικών στρατηγικών για τα νεοπλασματικά νοσήματα έχει οδηγήσει στην αύξηση του αριθμού των επιβιωσάντων ανά τον κόσμο τα τελευταία χρόνια. Δεδομένου ότι τα άτομα που προσβάλλονται από ΗΛ είναι συχνά νεαρής ηλικίας και η θεραπευτική έκβαση επιτυχής, ο αριθμός των επιβιούντων είναι σημαντικός. Παράλληλα, η χρήση χημειοθεραπείας που δεν περιέχει αλκυλιωτικούς παράγοντες και η μείωση των δόσεων και των πεδίων ακτινοβολίας έχουν οδηγήσει σε ελάττωση των μακροπρόθεσμων επιδράσεων σε επιζώντες από ΗΛ.

Ωστόσο, οι επιπλοκές που παρουσιάστηκαν σε αυτή την ανασκόπηση εξακολουθούν να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην επιλογή της θεραπείας και πρέπει να καταβληθούν πολλές προσπάθειες για τη μείωση των παρενεργειών χωρίς να διακυβεύεται η αποτελεσματικότητα της εκάστοτε θεραπείας. Οι βέλτιστες μέθοδοι παραμένουν ασαφείς – ωστόσο, η τρέχουσα και η μελλοντική έρευνα θα μπορούσαν να δώσουν ικανοποιητικές απαντήσεις.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hodgkin. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen *Med Chir Trans*, 17 1832; 68-114
2. Thomas RK, Re D, Wolf J, Diehl V. Part I: Hodgkin's lymphoma--molecular biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Lancet Oncol* 2004; 5: 11–18.
3. Thomas RK, Re D, Zander T, et al (2002) Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 13 2002; Suppl 4: 147–152.
4. Parkin DM, Muir CS, Whelan S et al. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VI*. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1992.
5. Crowther D, Sutcliffe SB, Bonadonna G. Hodgkin's disease in adults. In Peckham M, Pinedo HM, Veronesi U (eds): *Oxford Textbook of Oncology, Vol. 2*. New York, NY: Oxford University Press 1995: 1720–1725.
6. Jox A, Wolf J, Diehl V. Hodgkin's disease biology: recent advances. *Hematol Oncol* 1997; 15: 165–171.
7. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *The New England Journal of Medicine* 2007, 357 (19): 1916–27.
8. Hasenclever D, Diehl V. A Prognostic Score for Advanced Hodgkin's Disease. *New England Journal of Medicine* 1998, 339 (21): 1506–14.
9. Hodgson DC, Gilbert ES, Dores GM, et al. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1489-1497.
10. Van Leeuwen FE, Klokman WJ, Veer MB, et al. Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. *J Clin Oncol* 2000; 18:487-497
11. Swerdlow AJ, Barber JA, Hudson GV, et al. Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment. *J Clin Oncol* 2000; 18:498-509
12. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British cohort study. *J Clin Oncol* 2011; 29:4096-4104
13. Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, et al. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:4386-4394

14. Ng AK, Bernardo MV, Weller E, et al. Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risks and risk factors. *Blood* 2002; 100:1989-1996
15. Specht L, Yahalom J, Illidge T, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89:854-862
16. Diehl V, Thomas RK, Re D. Hodgkin's lymphoma — diagnosis and treatment. *Lancet Oncol* 2004; 5:19-26.
17. DC Hodgson, ES Gilbert, GM Dores , et al. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma *J Clin Oncol* 25 2007: 1489– 1497.
18. Schaapveld M, Aleman BM, Van Eggermond AM, et al. Second cancer risk up to 40 years after treatment for Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2499–2511.
19. Ibrahim EM, Abouelkhair KM, Kazkaz GA, et al. Risk of second breast cancer in female Hodgkin's lymphoma survivors: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2012;12: 197.
20. De Bruin ML, Sparidans J, van't Veer MB, et al. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 4239–4246.
21. Travis LB, Hill DA, Dores GM, et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA.* 2003; 290:465–475.
22. Swerdlow AJ, Cooke R, Bates A, et al. Breast cancer risk after supradiaphragmatic radiotherapy for Hodgkin's lymphoma in England and Wales: a national cohort study. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 2745–2752.
23. Küppers R, Schwering I, Bräuninger A, Rajewsky K, Hansmann ML. Biology of Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology.* 2002; 13 Suppl 1: 11–8.
24. Cooke R, Jones ME, Cunningham D, et al. Breast cancer risk following Hodgkin lymphoma radiotherapy in relation to menstrual and reproductive factors. *Br J Cancer* 2013; 108: 2399-2406.
25. GM Dores, C Metayer, RE Curtis, et al. : Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: A population-based evaluation over 25 years *J Clin Oncol* 2002; 20: 3484–3494,2002
26. Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 182-192.

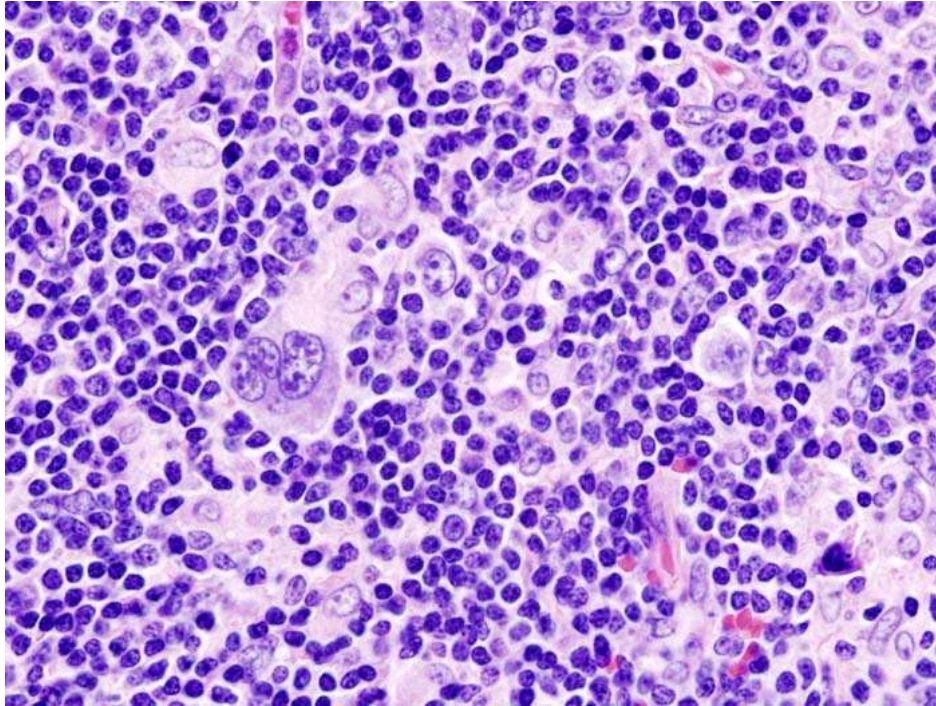
27. AW van den Belt-Dusebout, BM Aleman, G Besseling, et al.: Roles of radiation dose and chemotherapy in the etiology of stomach cancer as a second malignancy *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 1420– 1429.
28. Nichols KE, Levitz S, Shannon KE, et al.: Heterozygous germline ATM mutations do not contribute to radiation-associated malignancies after Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1259.
29. Meadows AT, Strong LC, Li FP, et al.: Bone sarcoma as a second malignant neoplasm in children: Influence of radiation and genetic predisposition for the Late Effects Study Group. *Cancer* 1980; 46: 2603-2606.
30. Ng, A.K., et al.: Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger. *J Clin Oncol*, 2002. 20(8): 2101-8.
31. Ng AK, van Leeuwen FE. Hodgkin lymphoma: late effects of treatment and guidelines for surveillance. *Semin Hematol.* 2016; 53(3): 209-215.
32. Aleman BMP, Moser EC, Nuver J, et al. Cardiovascular disease after cancer therapy. *EJC Suppl.* 2014; 12(1): 18-28.
33. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med.* 2015; 175(6): 1007-1017.
34. Maraldo MV, Giusti F, Vogelius IR, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Lymphoma Group. Cardiovascular disease after treatment for Hodgkin's lymphoma: an analysis of nine collaborative EORTC-LYSA trials. *Lancet Haematol.* 2015; 2(11): e492-e502.
35. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2007; 109(5): 1878-1886.
36. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, et al. Risk of valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107(4): djv008.
37. Aleman BMP, van Nimwegen FA, Ntentas G, et al. A radiation dose-response relationship for risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma. *Radiother Oncol.* 2016; 119 (suppl 1): S25. Abstract OC-0059.
38. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, et al. Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2016; 34 (3): 235-243.
39. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA.* 2003; 290 (21): 2831-2837.

40. Brusamolino E, Baio A, Orlandi A et al. Long-term events in adult patients with clinical stage IA-IIA non-bulky Hodgkin's lymphoma treated with four cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine and adjuvant radiotherapy: a single-institution 15-year follow-up. *Clinical Cancer Research* 2006, 12 (21): 6487–6493.
41. Hirsch A, Vander Els N, Straus D. J. et al. Effect of ABVD chemotherapy with and without mantle or mediastinal irradiation on pulmonary function and symptoms in early-stage Hodgkin's disease. *Journal of Clinical Oncology* 1996, 14 (4): 1297–1305.
42. Villani F, de Maria P, Bonfante V et al. Late pulmonary toxicity after treatment for Hodgkin's disease. *Anticancer Research* 1997, 17 (6D): 4739–4742.
43. Evens A. M., Helenowski I, Ramsdale E., et al. A retrospective multi-center analysis of elderly Hodgkin lymphoma: outcomes and prognostic factors in the modern era. *Blood* 2012, 119 (3): 692–695.
44. Martin W. G., Ristow K. M., Habermann T. M., Colgan J. P., Witzig T. E., and Ansell S. M. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2005, 23 (30): 7614–7620.
45. AK Ng, S Li, D Neuberg , et al: A prospective study of pulmonary function in Hodgkin's lymphoma patients. *Ann Oncol* 2008, 19: 1754– 1758.
46. Cella L, Conson M, Caterino M, et al. Thyroid V30 predicts radiation-induced hypothyroidism in patients treated with sequential chemo-radiotherapy for Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(5):1802-1808.
47. Jereczek-Fossa B. A., Alterio D., Jassem J., Gibelli B., Tradati N., and Orecchia R. Radiotherapy-induced thyroid disorders. *Cancer Treatment Reviews* 2004, 30 (4), 369–384.
48. Behringer K, Mueller H, Goergen H, et al. Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin study group HD13 to HD15 trials. *J Clin Oncol.* 2012; 31(2): 231-239.
49. van Leeuwen-Segarceanu EM, Dorresteijn LD, Pillen S, Biesma DH, Vogels OJ, van Alfen N. Progressive muscle atrophy and weakness after treatment by mantle field radiotherapy in Hodgkin lymphoma survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(2):612-618.
50. Servaes P, Gielissen MFM, Verhagen S, Bleijenberg G. The course of severe fatigue in disease-free breast cancer patients: a longitudinal study. *Psychooncology.* 2007;16: 787–95.
51. Heutte N, Flechtner HH, Mounier N, Mellink WA, Meerwaldt JH, Eghbali H, et al. Quality of life after successful treatment of early-stage Hodgkin's lymphoma: 10-year follow-up of the EORTC-GELA H8 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 1160–70.
52. Miltényi Z, Magyari F, Simon Z, Illés Á. Quality of life and fatigue in Hodgkin's lymphoma patients. *Tumori.* 2010; 96: 594–600.

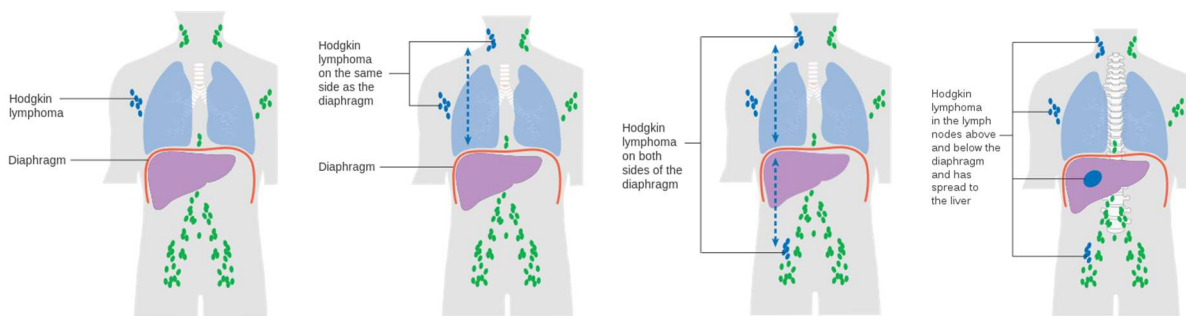
53. Busson R, van der Kaaij M, Mounier N, Aleman BMP, Thiéblemont C, Stamatoullas A, Ribrag V, Tilly H, Haioun C, Casasnovas RO, Kluijn-Nelemans HC, Henry-Amar M. Fatigue level changes with time in long-term Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma survivors: a joint EORTC-LYSA cross-sectional study. *Health and Quality of Life Outcomes* volume 2019; 17, no 115.
54. Lynch, A.M. and R. Kapila, Overwhelming post-splenectomy infection. *Infect Dis Clin North Am*, 1996; 10(4): 693-707.
55. Landgren, O., et al., A prospective study on antibody response to repeated vaccinations with pneumococcal capsular polysaccharide in splenectomized individuals with special reference to Hodgkin's lymphoma. *J Intern Med*, 2004; 255(6): 664-73.
56. Harji, D.P., et al., Immunoprophylaxis in asplenic patients. *Int J Surg*, 2009; 7(5): 421-3.
57. Zebrack BJ, Zeltzer LK, Whitton J, et al. Psychological Outcomes in Long-Term Survivors of Childhood Leukemia, Hodgkin's Disease, and Non-Hodgkin's Lymphoma: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatrics*. 2002; 110(1): 42–52.
58. Loge JH, Abrahamsen AF, Ekeberg O, et al. Psychological distress after cancer cure: a survey of 459 Hodgkin's disease survivors. *British journal of Cancer*. 1997; 76(6): 791–796.
59. Smith SK, Zimmerman S, Williams CS, et al. Post-Traumatic Stress Outcomes in Hodgkin's Lymphoma Survivors. *J Clin Oncol*. 2008; 26 (6): 934–941.
60. Chen AB, Punglia RS, Kuntz KM, et al. Cost Effectiveness and Screening Interval of Lipid Screening in Hodgkin's Lymphoma Survivors. *J Clin Oncol*. 2009; 27(32): 5383–5389.
61. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended adult immunization schedule - United States. *MMWR*. 2010-2019.
62. Van Nimwegen FA, et al Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med* 2015; 175 (6): 1007-17.
63. Nathan PC, et al. Family physician preferences and knowledge gaps regarding the care of adolescent and young adult survivors of childhood cancer. *J Cancer Surviv* 2013; 7 (3): 275-82.
64. Engert, A., Plütschow, A., Eich, HT., Lohri, A., Dörken, B., Borchmann, P. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010; 363 (7): 640-52.
65. Global Burden of Disease Cancer Collaboration et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*. 2018; 1, 4(11): 1553-1568.

66. World Health Organisation. Cancer Today – Fact Sheet – Greece (source Globocan 2018), <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/300-greecen-fact-sheets.pdf> (τελευταία επίσκεψη: 15/12/2019).
67. Connors, J. Clinical Manifestations and Natural History of Hodgkin’s Lymphoma. *Cancer J.* 2009; 15: 124–128.
68. Βασιλακόπουλος, Θ. Βιολογικοί παράγοντες και κλινικά χαρακτηριστικά κατά τη διάγνωση και υποτροπή του λεμφώματος Hodgkin: συσχετίσεις και προγνωστική σημασία. 2004, Διδακτορική Διατριβή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ). Σχολή Επιστημών Υγείας. Τμήμα Ιατρικής.
69. Κανελλόπουλος, Α., Βασιλακόπουλος, Θ.Π., Μελέτης, Γ. εξέλιξη της χημειοθεραπείας στο προχωρημένο λέμφωμα Hodgkin. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 2013; 30 (6): 647-658.
70. Glass, C. Role of the Primary Care Physician in Hodgkin Lymphoma. *Am Fam Physician* 2013; 78(5): 615-622.
71. Fend, F. Classical Hodgkin lymphoma and its differential diagnoses. *Diagnostic Histopathology* 2015; 21(2): 222-225.
72. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2019, <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf> (τελευταία επίσκεψη: 15/12/2019).
73. Vassilakopoulos, T.P., Johnson, P. W. M. Treatment of advanced stage hodgkin lymphoma: Who really needs beacopp? *Seminars in Hematology* 2016; 53(3).

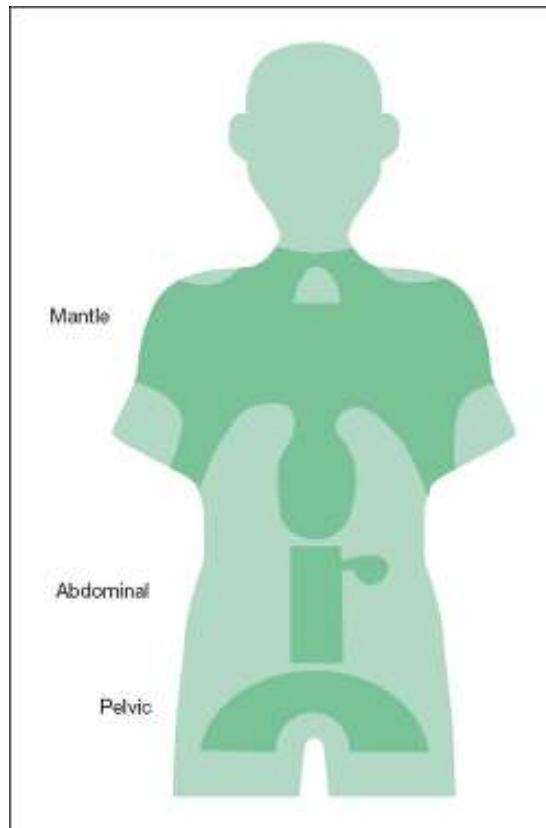
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΕΙΚΟΝΩΝ



Εικόνα 1 – Βιοψία λεμφαδένων που εμφανίζουν HL, υπότυπος μικτής κυτταροβρίθειας (από Wikimedia Commons).

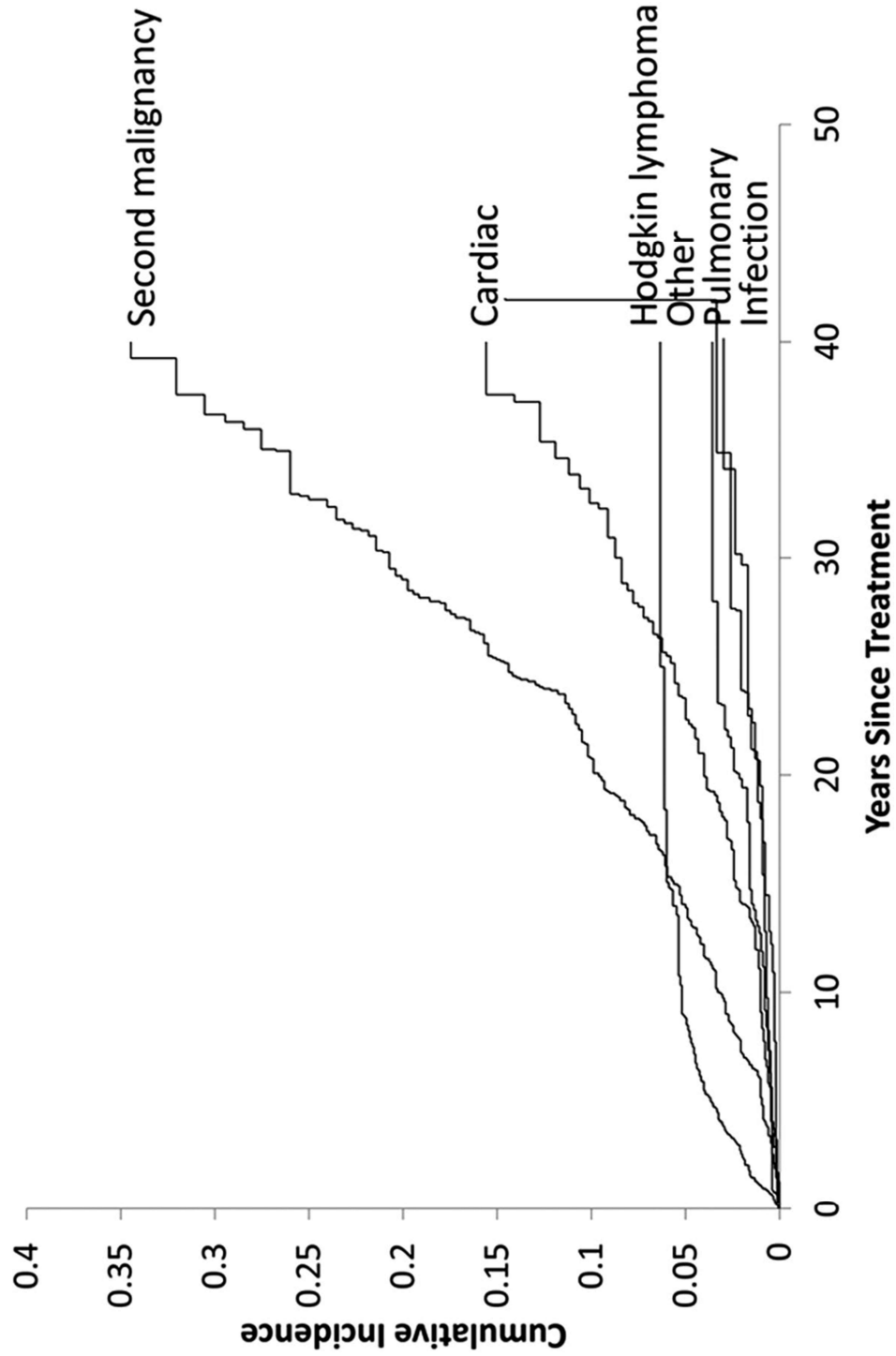


Εικόνα 2 – Διάγραμμα που απεικονίζει τα 4 στάδια του HL. Από αριστερά προς τα δεξιά: I-IV (από Cancer Research UK 2014).



Εικόνα 3 – Τα συνηθέστερα πεδία ακτινοβολίας που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του λεμφώματος Hodgkin (από Wikimedia Commons).

Cumulative Incidence of Cause-Specific Mortality



Εικόνα 4 – Αθροιστική συχνότητα εμφάνισης θνησιμότητας και αιτιών αυτής σε μακροχρόνιους επιζώντες από HL [31].