



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΟΒΑΡΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΕ
ΜΟΝΑΔΕΣ ΥΓΕΙΑΣ »**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Η ευπάθεια σε νέες ασθένειες των ενήλικων ατόμων
που ως παιδιατρικοί ασθενείς υποβλήθηκαν σε
χημειοθεραπεία**

Άννα- Αναστασία Τσακνάκη

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ουρανία Σ. Κώτσιου, Επίκουρος Καθηγήτρια Παθολογικής Φυσιολογίας του
Ανθρώπου, Επιβλέπουσα Καθηγήτρια
Κωνσταντίνος Γουργουλιάνης, Καθηγητής Πνευμονολογίας
Επαμεινώνδας Ζακυνθινός, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας

Λάρισα

Φεβρουάριος 2024



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΟΒΑΡΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΕ
ΜΟΝΑΔΕΣ ΥΓΕΙΑΣ »**

**The vulnerability to new diseases of adults who underwent
chemotherapy as pediatric patients**

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	5
Abstract	6
Εισαγωγή	7
Σκοπός – Μέθοδος.....	9
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ: ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΤΟΥ.....	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ^ο	10
ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ.....	10
Α. Ενότητα: Η διαδικασία ανάπτυξης του καρκίνου	10
Β. Ενότητα: Θύμος.....	12
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ^ο	16
ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΣ ΛΗΘΑΡΓΟΣ. ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΚΑΙ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΟΥΣ	16
Α. Ενότητα: Καρκίνος σε λήθαργο.....	16
Β. Ενότητα: Θεραπείες καρκίνου	21
Γ. Ενότητα: Κυτταροτοξικότητα φαρμάκων και ακτινοβολίας	25
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ^ο	28
ΠΑΙΔΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ.....	28
Α. Ενότητα: Παιδικός καρκίνος και επιβίωση.....	28
Β. Ενότητα: Φλεγμονώδης γήρανση των επιζώντων από παιδικό καρκίνο	30
Γ. Ενότητα: Θεραπείες παιδικού καρκίνου.....	32
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ: ΟΙ ΕΠΙΖΩΝΤΕΣ ΑΠΟ ΠΑΙΔΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ.....	38
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ^ο	38
Η ΖΩΗ ΤΩΝ ΕΠΙΖΩΝΤΩΝ	38
Α. Ενότητα: Παθήσεις των επιζώντων	38
Β. Ενότητα: Ενδοκρινικές διαταραχές των επιζώντων	44
Γ. Ενότητα: Αγονιμότητα.....	49
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ^ο	52
ΚΟΙΝΩΝΙΚΑ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΕΠΙΖΩΝΤΩΝ	52
Α. Ενότητα: Οικονομική ζωή των επιζώντων	52
Β. Ενότητα: Ψυχική υγεία των επιζώντων	54
Γ. Ενότητα: Κοινωνική ζωή των επιζώντων.....	57
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ^ο	63
ΜΕΛΕΤΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ: ΕΠΙΖΩΝΤΕΣ ΑΠΟ ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (ΟΛΛ). ΣΥΜΒΑΝΤΑ ΥΓΕΙΑΣ ΤΟΥΣ	63

A. Ενότητα: Λευχαιμία και Θεραπείες	63
B. Ενότητα: Παθήσεις των επιζώντων από ΟΛΛ	64
Συμπεράσματα	69
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	73
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	81
Ευρετήριο	81

Περίληψη

Το θέμα αυτής της εργασίας εξετάζει το φαινόμενο της αυξημένης νοσηρότητας των ενήλικων ατόμων, οι οποίοι ως παιδιατρικοί ασθενείς χρειάστηκε να αντιμετωπίσουν χημειοθεραπευτικά κάποια νεοπλασία. Η ευαισθησία σε νέες πολυποίκιλες ασθένειες στα άτομα αυτά έχει αποδοθεί σε πολλούς παράγοντες χωρίς να έχει διευκρινιστεί με ακρίβεια τι είναι αυτό που καθιστά τα νεαρά άτομα πιο επιρρεπή στην εμφάνιση των μακροπρόθεσμων αρνητικών επιδράσεων των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Για τον λόγο αυτό, η παρούσα εργασία μέσα από τη σύνθεση της βιβλιογραφίας αναλύει τη βιολογική δράση των καρκινικών κυττάρων και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά τους που τα καθιστούν ανθεκτικά όχι μόνο σε ανοσολογικούς μηχανισμούς, αλλά και σε αντινεοπλασματικούς παράγοντες. Παράλληλα, εξετάζει τον μηχανισμό με τον οποίο τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα επηρεάζουν αρνητικά και μακροχρόνια τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Επιπλέον, εστιάζεται και στις ψυχοκοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις στο άτομο μετά από μία αντικαρκινική θεραπεία. Μέσα από την ανασκόπηση αυτή αναδεικνύεται ότι η ιστολογική καταστροφή του θύμου αδένος κατά την παιδική ηλικία από τα χημειοφάρμακα καθιστά μελλοντικά τα άτομα αυτά αδύναμα να αντιμετωπίσουν νέες μολυσματικές και αυτοάνοσες ασθένειες. Αποτέλεσμα αυτού είναι η επιρρέπεια των ατόμων αυτών στην εμφάνιση νέων μεταστατικών εστιών αλλά και νέων πρωτογενών νεοπλασιών. Επιπρόσθετα, οι βλάβες που προκαλούνται από τα φάρμακα αυτά σε φυσιολογικά κύτταρα προδιαθέτουν τόσο σε ενδοκρινικές παθήσεις όσο και σε καρδιαγγειακά και αιματολογικά νοσήματα. Τέλος, υπογραμμίζει τις δυσκολίες που αντιμετωπίζουν τα άτομα αυτά να αντεπεξέλθουν στις κοινωνικές απαιτήσεις της σύγχρονης εποχής λόγω των ατομικών σωματικών περιορισμών και της ανεπάρκειας του συστήματος αρωγής.

Abstract

This thesis examines the increased morbidity of adults who, as pediatric patients, have had to undergo chemotherapy. Vulnerability to new diverse diseases in these individuals has been attributed to many factors without clarifying precisely what makes young individuals more susceptible to the long-term adverse effects of chemotherapeutic drugs. For this reason, through a synthesis of the literature, this thesis analyses the biological activity of cancer cells and their specific characteristics that make them resistant not only to immunological mechanisms but also to antineoplastic agents. At the same time, it examines the mechanism of how chemotherapeutic drugs have a negative and long-term effect on the function of the immune system. In addition, it focuses on the psychosocial and economic impact on the patient after cancer treatment. The review showcases that the histological destruction of the thymus gland during childhood by chemo drugs renders these individuals unable to cope with new infectious and autoimmune diseases in the future. As a result, these individuals are prone to the development of new metastatic foci and new primary neoplasms. In addition, the damage caused by these drugs to normal cells creates predisposition to endocrine diseases as well as cardiovascular and hematological diseases. Lastly, it draws attention to the difficulties that these people have in meeting the social standards of modern society because of their individual physical limitations and the inadequacy of the support system.

Εισαγωγή

Οι πρόοδοι στη διάγνωση και τη θεραπεία μαζί με τη βελτιωμένη υποστηρικτική φροντίδα έχουν συμβάλει στα τρέχοντα ποσοστά επιβίωσης για τις παιδιατρικές κακοήθειες. Η ιδέα ενός πραγματικά «θεραπευμένου παιδιού» στην παιδιατρική ογκολογία προβλέπει όχι μόνο μια βιολογική θεραπεία της νόσου, αλλά ένα παιδί ισότιμο με τους συνομηλίκους στην ανάπτυξη, σε επιτεύγματα και φιλοδοξίες, τόσο διανοητικά όσο και συναισθηματικά. Λόγω της νεαρής ηλικίας αυτών των επιζώντων και των δυνατοτήτων τους για μακροζωία, οι καθυστερημένες συνέπειες της θεραπείας μπορεί να έχουν σοβαρό αντίκτυπο στη ζωή και την οικογένειά τους γενικότερα από ό,τι οι οξείες επιπλοκές των κυτταροτοξικών θεραπειών που είχαν βιώσει [79]. Άλλωστε, σε αντίθεση με τον ενήλικα, το αναπτυσσόμενο παιδί ανέχεται σχετικά καλά τις οξείες παρενέργειες της θεραπείας. Ωστόσο, η χρήση της θεραπείας του καρκίνου σε νεαρή ηλικία μπορεί να προκαλέσει επιπλοκές που μπορεί να μην γίνουν εμφανείς παρά χρόνια αργότερα [80].

Η εργασία διαρθρώνεται σε δύο μέρη: στο 1ο γενικό μέρος παρουσιάζεται η βιολογία του καρκίνου, τα είδη του καρκίνου και του παιδικού καρκίνου και οι θεραπείες τους και στο 2ο ειδικό μέρος οι παθήσεις των επιζώντων από καρκίνο παιδικής ηλικίας και τα ψυχοκοινωνικά τους χαρακτηριστικά. Συγκεκριμένα, στο 1ο κεφάλαιο του πρώτου μέρους της εργασίας αναλύεται πώς η άμυνα του οργανισμού απέναντι στα καρκινικά κύτταρα παρέχεται από τον «θύμο αδέν» και από τα εξειδικευμένα κύτταρα που αυτός παράγει, αλλά και πώς φυσικές διεργασίες αλλά και κυτταροτοξικές θεραπείες μπορεί να έχουν σαν αποτέλεσμα τη διαταραχή της αρχιτεκτονικής και της λειτουργίας του. Το 2ο κεφάλαιο εστιάζεται στον κυτταρικό λήθαργο στον οποίο μπορούν να μεταπέσουν τα καρκινικά κύτταρα και στο πώς αυτά καταφέρνουν να επιβιώνουν επιτρέποντας την υποτροπή. Στο 3ο κεφάλαιο επισημαίνεται ότι ιδιαίτερα σημαντικό είναι το φαινόμενο αυτό όσον αφορά στους παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο, στους οποίους τόσο οι χημειοθεραπείες όσο και η ακτινοθεραπεία προκαλούν ανοσοκαταστολή, η οποία τους καθιστά ευάλωτους σε ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις και αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας. Ακολούθως, στο 1ο κεφάλαιο του δεύτερου μέρους αναπτύσσονται οι εξίσου σημαντικές επιπτώσεις των θεραπειών στην ενήλικη ζωή των επιζώντων από παιδικό καρκίνο, οι οποίοι εμφανίζουν επιρρέπεια στην εμφάνιση δεύτερων πρωτοπαθών όγκων, μεταστάσεων, νευρομυικών και ενδοκρινικών παθήσεων. Στο 2ο κεφάλαιο του δεύτερου μέρους εξετάζονται τα κοινωνικά και ψυχικά ζητήματα των επιζώντων και συγκεκριμένα η οικονομική κατάσταση των επιζώντων (σε σχέση όχι μόνο με το γενικό πληθυσμό αλλά και σε σχέση με τα αδέρφια τους), η ψυχική τους υγεία (κατάθλιψη, αυτοκτονικός ιδεασμός) και η κοινωνική τους ζωή (εκπαιδευτικές εμπειρίες, φιλίες, συντροφικότητα). Τέλος, στο 3ο και τελευταίο κεφάλαιο

αυτού του μέρους παρουσιάζεται η ασθένεια της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας ως συχνότερη μορφή καρκίνου της παιδικής ηλικίας και οι θεραπείες της, και στη συνέχεια οι παθήσεις που μπορεί να προκύψουν λόγω των θεραπειών στην ενήλικη ζωή των επιζώντων από οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία.

Σκοπός – Μέθοδος

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η απάντηση στο ακόλουθο ερευνητικό ερώτημα: Ποια είναι τα προβλήματα που παρουσιάζονται στους ενήλικες επιζώντες από καρκίνο παιδικής ηλικίας τα οποία προέρχονται από τις θεραπείες που έλαβαν και κυρίως από τη χημειοθεραπεία;

Η κύρια ερευνητική μέθοδος που ακολουθήθηκε είναι η βιβλιογραφική έρευνα μέσω της συγκέντρωσης όλων των πληροφοριών για τα προβλήματα που αντιμετωπίζουν οι επιζώντες από καρκίνο παιδικής ηλικίας, προβλήματα που προκύπτουν λόγω της χημειοθεραπείας που έλαβαν αλλά και άλλων θεραπειών. Συγκεκριμένα, εφαρμόστηκε η μέθοδος της βιβλιογραφικής έρευνας με τη διατύπωση ερευνητικού ερωτήματος και στη συνέχεια με την αναζήτηση λέξεων-κλειδιών: καρκίνος, θύμος, καρκίνος παιδικής ηλικίας, χημειοθεραπεία, θεραπείες παιδικού καρκίνου, χρόνια προβλήματα επιζώντων παιδικού καρκίνου, ψυχοκοινωνικά ζητήματα επιζώντων, οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε σε βάσεις δεδομένων, οι οποίες περιέχουν επιστημονικά περιοδικά με δημοσιευμένα άρθρα και σε αποθετήρια διατριβών πανεπιστημίων. Τέτοιες βάσεις δεδομένων είναι οι εξής: AACR, Cell Press, Taylor & Francis online, American cancer society, Clinicalkey, Frontiers, Rockefeller University Press, Springer Link, Κάλλιπος, MDPI, Mary Ann Liebert, Inc., Hindawi, PubMed, Wiley, Science Direct, Google Scholar, JAMA Network, Oxford Academic, ORBI, PLOS one. Μετά τη συλλογή των άρθρων επιλέχθηκαν αυτά που περιλάμβαναν τις περισσότερες πληροφορίες προκειμένου να απαντηθεί το ερευνητικό ερώτημα, αλλά και αυτά που είναι πιο πρόσφατα χρονολογικά.

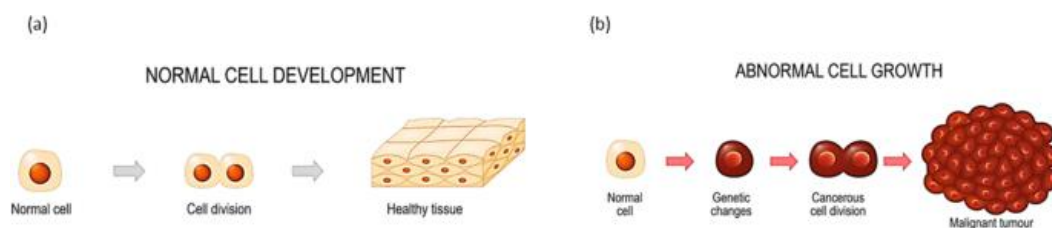
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ: ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΤΟΥ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

A. Ενότητα: Η διαδικασία ανάπτυξης του καρκίνου

I. Ορισμός της ασθένειας του καρκίνου



Εικόνα 1: Φυσιολογική κυτταρική ανάπτυξη και ανώμαλη κυτταρική ανάπτυξη

https://media.springernature.com/full/springer-static/image/art%3A10.1007%2Fs10555-023-10086-2/MediaObjects/10555_2023_10086_Fig1_HTML.png?as=webp

Ο καρκίνος είναι μια ασθένεια ανεξέλεγκτου πολλαπλασιασμού μετασχηματισμένων κυττάρων που υπόκεινται σε εξέλιξη μέσω φυσικής επιλογής. Αυτός ο ορισμός συλλαμβάνει την ουσία της πλειοψηφίας των προηγούμενων και των σημερινών ορισμών. Στον απλούστερο ορισμό του καρκίνου ως ασθένεια του ανεξέλεγκτου πολλαπλασιασμού των κυττάρων, ο παρών ορισμός προσθέτει το επίθετο «μετασχηματισμένων», για να συλλάβει τις πολλές ογκογονικές διεργασίες που υιοθετούν τα καρκινικά κύτταρα για να δώσουν μετάσταση. Στην έννοια του ανεξέλεγκτου πολλαπλασιασμού των μετασχηματισμένων κυττάρων, ο προτεινόμενος ορισμός προσθέτει στη συνέχεια «υπόκειται στην εξέλιξη μέσω φυσικής επιλογής». Το θέμα της εξέλιξης μέσω της φυσικής επιλογής εκσυγχρονίζει τον ορισμό, για να συμπεριλάβει τις γενετικές και επιγενετικές αλλαγές που συσσωρεύονται σε έναν πληθυσμό καρκινικών κυττάρων που οδηγούν στον θανατηφόρο φαινότυπο. [1]

II. Χαρακτηριστικά του καρκίνου

Τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα του καρκίνου περιλαμβάνουν έξι βιολογικές ικανότητες που αποκτήθηκαν κατά την ανάπτυξη πολλαπλών σταδίων των ανθρώπινων όγκων. Τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα αποτελούν μια οργανωτική αρχή για τον εξορθολογισμό της πολυπλοκότητας της νεοπλασματικής νόσου. Περιλαμβάνουν:

- τη διατήρηση της πολλαπλασιαστικής σηματοδότησης

- την αποφυγή των καταστολέων ανάπτυξης
- την αντίσταση στον κυτταρικό θάνατο
- την ενεργοποίηση της αναπαραγόμενης αθανασίας
- την πρόκληση αγγειογένεσης και
- την ενεργοποίηση της εισβολής και της μετάστασης.

Βάση αυτών των χαρακτηριστικών είναι η αστάθεια του γονιδιώματος, η οποία δημιουργεί τη γενετική ποικιλομορφία που επιταχύνει την απόκτησή τους και η φλεγμονή, η οποία ενισχύει πολλαπλές λειτουργίες σημάτων. Η εννοιολογική πρόοδος την τελευταία δεκαετία έχει προσθέσει δύο αναδυόμενα χαρακτηριστικά δυνητικής γενικότητας σε αυτόν τον κατάλογο:

- τον επαναπρογραμματισμό του ενεργειακού μεταβολισμού και
- την αποφυγή της καταστροφής του ανοσοποιητικού.

Εκτός από τα καρκινικά κύτταρα, οι όγκοι παρουσιάζουν μια άλλη διάσταση πολυπλοκότητας: περιέχουν ένα ρεπερτόριο στρατολογημένων, φαινομενικά φυσιολογικών κυττάρων που συμβάλλουν στην απόκτηση χαρακτηριστικών γνωρισμάτων δημιουργώντας το «μικροπεριβάλλον του όγκου». Η αναγνώριση της ευρείας εφαρμογής αυτών των εννοιών θα επηρεάσει όλο και περισσότερο την ανάπτυξη νέων μέσων για τη θεραπεία του ανθρώπινου καρκίνου. [2]

III. Ρυθμός ανάπτυξης ενός όγκου

Ο χρόνος του κυτταρικού κύκλου ή ο μέσος χρόνος, για ένα κύτταρο που μόλις ολοκλήρωσε τη μίτωση, να αναπτυχθεί, να επαναδιαιρεθεί και να περάσει ξανά από τη μίτωση, καθορίζει τον μέγιστο ρυθμό ανάπτυξης ενός όγκου.

Το κλάσμα ανάπτυξης είναι το κλάσμα των κυττάρων που υφίστανται κυτταρική διαίρεση. Αυτό το κλάσμα είναι συνήθως ευάλωτο στη χημειοθεραπεία.

Ο συνολικός αριθμός των καρκινικών κυττάρων στον πληθυσμό είναι ένας δείκτης της συνολικής επιβάρυνσης του καρκίνου. Καθώς ο αριθμός των κυττάρων αυξάνεται, τόσο αυξάνεται και ο αριθμός των ανθεκτικών κυττάρων, γεγονός που οδηγεί σε μείωση της ιάσιμης ικανότητας. Οι μεγάλοι όγκοι έχουν, επίσης, μεγαλύτερο κίνδυνο της παροχής αίματος και ως εκ τούτου εξασθενημένη παροχή φαρμάκου στον όγκο. Οι παραλλαγές σε αυτούς τους τρεις παράγοντες είναι υπεύθυνοι για τα μεταβλητά ποσοστά ανάπτυξης όγκου που παρατηρούνται μεταξύ όγκων διαφορετικής ιστολογίας, καθώς και μεταξύ μεταστατικών και πρωτογενών όγκων της ίδιας ιστολογίας. [3]

IV. Αίτια ανάπτυξης καρκίνου

Παρόλο που έχουν εφαρμοστεί πολλά υποσχόμενες νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις, ο καρκίνος παραμένει αήττητος. Έρευνες έχουν δείξει ότι ορισμένοι παράγοντες κινδύνου σχετίζονται με την ανάπτυξη καρκίνου, προκαλώντας σημαντικά ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας. Μερικοί από τους σχετικούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου περιλαμβάνουν:

- ηλικία
- κατανάλωση αλκοόλ
- καρκινογόνες ουσίες
- χρόνια φλεγμονή
- διατροφή
- γενετικές μεταλλάξεις
- ορμόνες
- ανοσοκαταστολή
- λοιμογόνους παράγοντες
- παχυσαρκία
- ακτινοβολία
- έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία και
- χρήση καπνού.

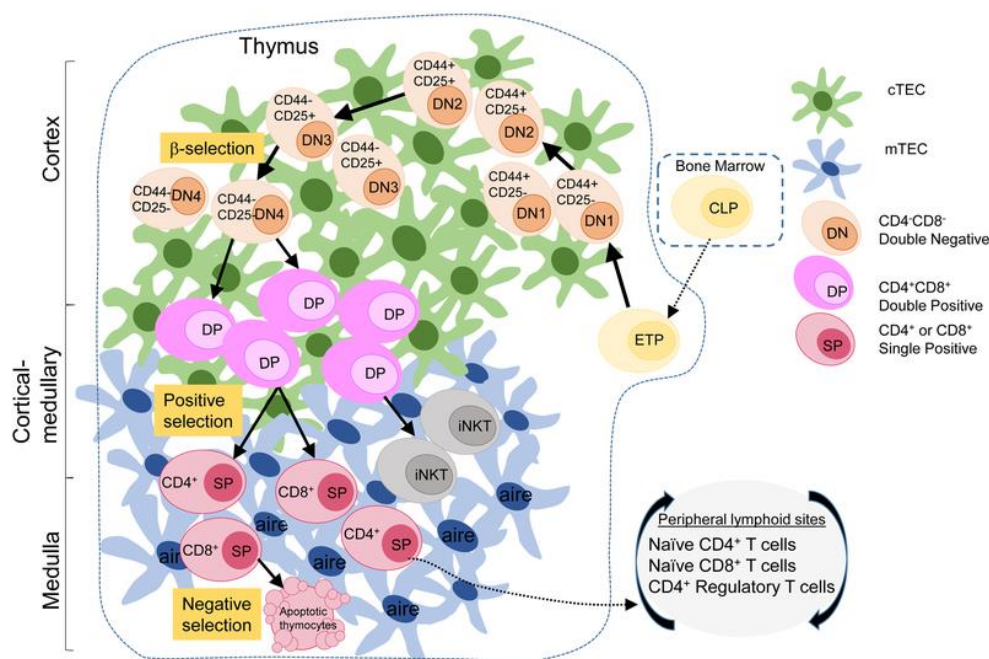
Σύμφωνα με μια νέα μελέτη από την American Cancer Society, περίπου το 42% των περιπτώσεων καρκίνου και το 45% των θανάτων από καρκίνο στις Ηνωμένες Πολιτείες σχετίζονται με τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου και επομένως θα μπορούσαν να προληφθούν. [4]

B. Ενότητα: Θύμος

I. Η φυσιολογική λειτουργία του θύμου

Ο θύμος είναι ένα όργανο σημαντικό για το ανοσοποιητικό σύστημα, καθώς επιτηρεί και προστατεύει έναντι σε διάφορα αντιγόνα όπως αυτά των παθογόνων μικροοργανισμών και τα καρκινικά αντιγόνα. Το ανοσοποιητικό απαρτίζεται από θυμοεξαρτώμενους και μη θυμοεξαρτώμενους μηχανισμούς, οι οποίοι δρουν συνεργικά στην ανοσοαπόκριση. Η φυσική ανοσία αποτελείται από τα μακροφάγα των ιστών, από δένδριτικά κύτταρα και κοκκιοκύτταρα και είναι η πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού, καθώς δρα εντός λεπτών έως ωρών από τη στιγμή έκθεσης στο αντιγόνο. Τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα μπορούν να εξοντώσουν τα αντιγόνα με τη φαγοκυττάρωση, ενώ κύτταρα όπως τα δένδριτικά παρουσιάζουν τα αντιγόνα, ώστε να δράσουν οι μηχανισμοί της επίκτητης ουσίας. Η επίκτητη ανοσία αποτελείται από τα T και B λεμφοκύτταρα τα οποία φέρουν ειδικούς

αντιγονικούς υποδοχείς και προσδίδουν στον οργανισμό μακρόχρονη ανοσία στο ίδιο αντιγονικό ερέθισμα. Και τα δύο είδη κυττάρων προέρχονται από τον μυελό των οστών, αλλά τα Β-λεμφοκύτταρα μπορούν αμέσως να περάσουν στην κυκλοφορία, ενώ τα Τ-λεμφοκύτταρα πρέπει πρώτα να διαφοροποιηθούν στον θύμο. Η αρχιτεκτονική του θύμου περιλαμβάνει επιθηλιακά κύτταρα (TEC), τα οποία χωρίζονται σε αυτά του φλοιού (cTEC) και σε αυτά της μυελώδους μοίρας (mTEC). Ο σχηματισμός των διπλά θετικών (DP) θυμοκυττάρων είναι βασικό βήμα στη δημιουργία των ώριμων Τ-λεμφοκυττάρων και λαμβάνει χώρα στο φλοιό. Σε αυτό το σημείο σχηματίζονται οι υποδοχείς (TCR) και τα Τ-λεμφοκύτταρα από DP καταλήγουν να είναι πλέον μονο-θετικά (SP) και να εκφράζουν τους υποδοχείς είτε των CD 4+ είτε των CD8+. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται θετική επιλογή. Στη συνέχεια, τα κύτταρα αυτά περνούν στη μυελώδη μοίρα, όπου υφίστανται αρνητική επιλογή και τα αυτοαντιδραστικά Τ-λεμφοκύτταρα θα αποπέσουν, ενώ αυτά που θα τα καταφέρουν θα περάσουν στην κυκλοφορία. [5]



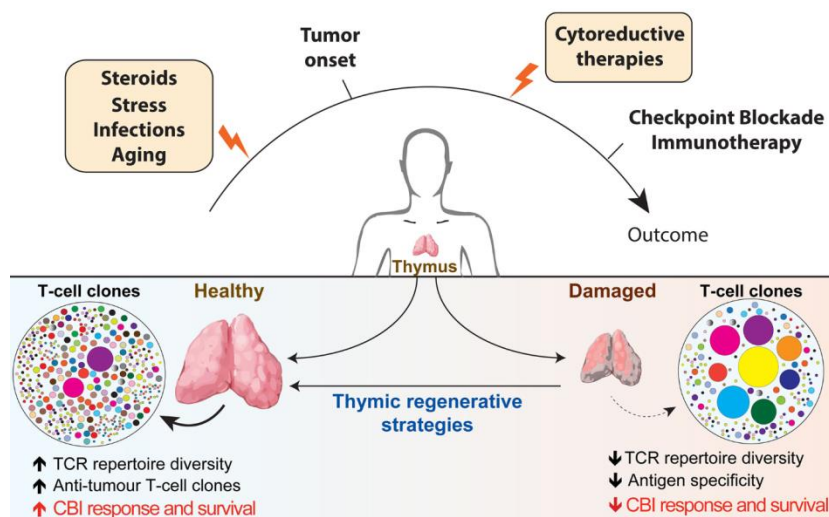
Εικόνα 2: θύμος και Τ κύτταρα [5]

II. Παράγοντες διαταραχής της φυσιολογικής λειτουργίας του θύμου

- **Ηλικία:** Η φυσιολογική διαδικασία της γήρανσης έχει ως αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία του θύμου και τη μείωση της ποικιλίας των υποδοχέων των Τ-λεμφοκυττάρων (TCR). Με το πέρασμα των χρόνων, η λειτουργικότητα του ανοσοποιητικού συστήματος μειώνεται. Συγκεκριμένα, λιγότεροι λεμφοβλάστες παράγονται στον μυελό των οστών, αυξάνεται η πιθανότητα αυτοαντιδραστικών Τ-λεμφοκυττάρων να περάσουν την αρνητική επιλογή και μειώνεται η ποσότητα των ώριμων Τ-λεμφοκυττάρων που βγαίνουν από τον θύμο. Η δυσλειτουργία του θύμου και η μείωση της ποικιλομορφίας των Τ-λεμφοκυττάρων στην περιφέρεια συμβάλλουν στη μειωμένη ανοσολογική επιτήρηση στα ηλικιωμένα άτομα και αυτό

οδηγεί τα άτομα αυτά να προσβάλλονται συχνότερα από μολύνσεις και να εμφανίζουν καρκίνους.

- Μολύνσεις: Οι μολύνσεις μπορούν να προκαλέσουν δυσλειτουργία του θύμου, όπως μειωμένη παραγωγή ώριμων T-λεμφοκυττάρων και περιορισμένο ρεπερτόριο υποδοχέων (TCR). Η μειωμένη ποικιλία των TCR ελαττώνει τη δυνατότητα αναγνώρισης παθογόνων αντιγόνων και φαίνεται ότι ευθύνεται για τη μειωμένη ανοσοαπόκριση των οροθετικών ασθενών.
- Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (HCT): Η λειτουργία του θύμου σε περιπτώσεις μεταμοσχεύσεων είναι ιδιαίτερος ευαίσθητη και η αργή ανάκτηση της λειτουργικότητάς του έχει δυσμενή κλινικά αποτελέσματα. Η αύξηση του απόλυτου αριθμού των λεμφοκυττάρων μετά την HCT, δεν έχει την αναμενόμενη κλινική σημασία λόγω της μειωμένης ποικιλίας των υποδοχέων (TCR) σε αυτά, γεγονός που σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο υποτροπής της νόσου. Η αυξημένη ποικιλομορφία σε TCR έχει συσχετιστεί με μείωση της πιθανότητας υποτροπής της λευχαιμίας.
- Καρκίνος: Τα T-λεμφοκύτταρα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της υποτροπής του καρκίνου και όσο πιο πολυποίκιλο το TCR τόσο πιο καλή η ανοσοαπόκριση στα καρκινικά αντιγόνα. Τα TCR βρέθηκαν μειωμένα σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, καθώς και άτομα που είχαν προσβληθεί από άλλη σοβαρή ασθένεια είχαν μειωμένη αντικαρκινική ανοσία. [6]



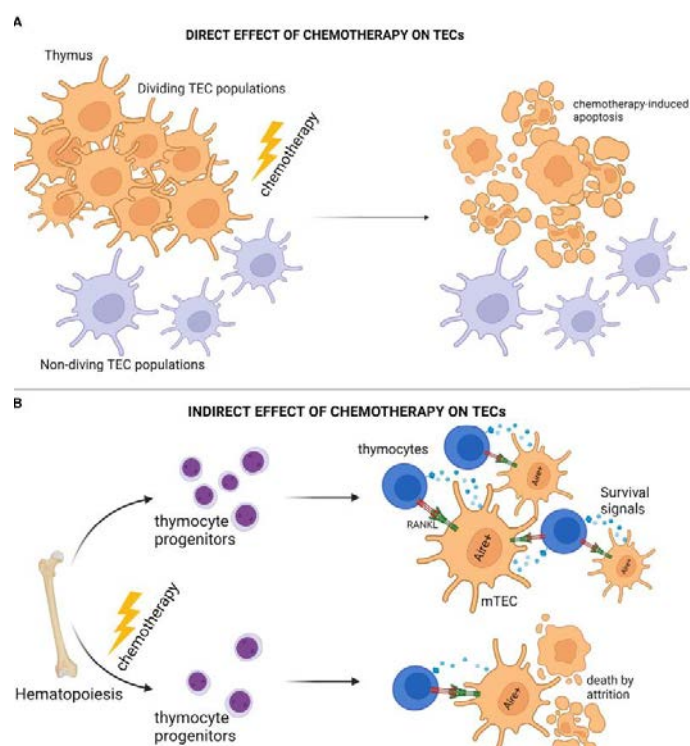
Εικόνα 3: Επισκόπηση των παραγόντων που επηρεάζουν τη λειτουργία του θύμου και τον πιθανό ρόλο τους στη ρύθμιση της ανταπόκρισης των ασθενών στην ανοσοθεραπεία αποκλεισμού σημείων ελέγχου [6]

III. Θύμος και χημειοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία επηρεάζει τα κύτταρα στη φάση της κυτταρικής διαίρεσης και συνεπώς δρα αρνητικά και στον πληθυσμό των επιθηλιακών κυττάρων του θύμου που πολλαπλασιάζονται. Παράλληλα, επηρεάζεται και η διαδικασία της αιμοποίησης. Η μειωμένη παραγωγή λεμφοβλαστών οδηγεί στη μείωση των θυμοκυττάρων που πρόκειται να εξελιχθούν σε ώριμα T-λεμφοκύτταρα. Συνεπώς, η χημειοθεραπεία οδηγεί σε διαταραχή της αρχιτεκτονικής και της λειτουργίας του θύμου προσβάλλοντας τόσο τα θυμοκύτταρα όσο και

τα επιθηλιακά κύτταρα. Κυριότερες βλάβες εντοπίζονται σε mTEC και AIRE+. Με τον τρόπο αυτό, μειώνεται η άμυνα των ιστών λόγω του μειωμένου ρεπερτορίου των TCR και του μειωμένου αριθμού T-λεμφοκυττάρων στην περιφέρεια και την παρουσία αυτοαμυντικών κυτταροτοξικών CD8+. [7]

Τέλος, μετά τη χημειοθεραπεία το φλεγμονικό μικροπεριβάλλον του θύμου προστατεύει και ρυθμίζει τα καρκινικά κύτταρα, ώστε να μεταπέσουν σε λήθαργο και αργότερα υπό κατάλληλες συνθήκες να μεταναστεύσουν σε άλλα όργανα δημιουργώντας νέες καρκινικές εστίες. [8]



Εικόνα 4: Τρόποι θανάτου θυμικών επιθηλιακών κυττάρων μετά από χημειοθεραπεία. Α. Η κυτταρομειωτική χημειοθεραπεία στοχεύει μη ειδικά και άνευ όρων τα κύτταρα πολλαπλασιασμού σε ολόκληρο τον οργανισμό. Β. Η κυτταρομειωτική χημειοθεραπεία καταστέλλει την αιμοποίηση του μυελού των οστών [7]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο

ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΣ ΛΗΘΑΡΓΟΣ. ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΚΑΙ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΟΥΣ

A. Ενότητα: Καρκίνος σε λήθαργο

I. Αδρανής μάζα όγκου

Για να εξηγηθεί η καθυστερημένη υποτροπή, προτάθηκε ένα μοντέλο «αδρανούς μάζας όγκου» που υποθέτει ότι η ισορροπία μεταξύ της αύξησης των καρκινικών κυττάρων μέσω του πολλαπλασιασμού και της μείωσης λόγω του κυτταρικού θανάτου ήταν σε ισορροπία. Ο λήθαργος της μάζας του όγκου μπορεί να επιτευχθεί με δύο διαφορετικούς μηχανισμούς την νεοαγγείωση και την ανοσοδιαφυγή.

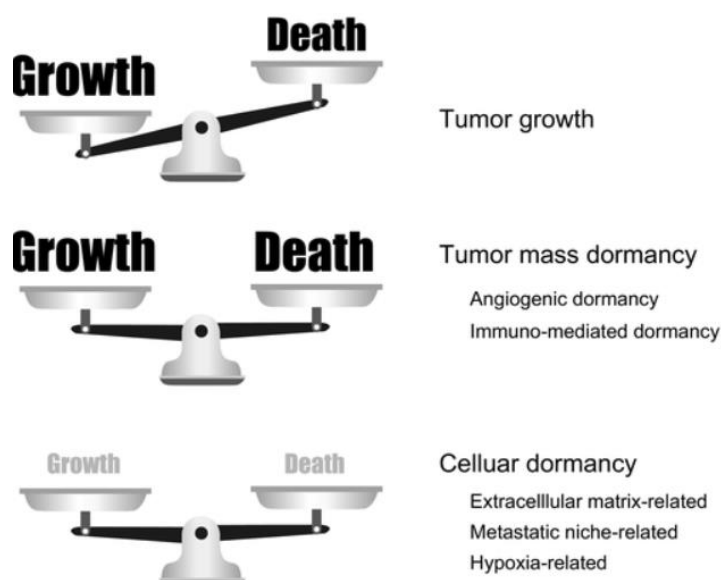
- Νεοαγγείωση και λήθαργος: Για την υποστήριξη του ενεργού πολλαπλασιασμού, τα καρκινικά κύτταρα καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες ενεργειακών πόρων. Για να ικανοποιηθεί αυτή η ανάγκη, η ανάπτυξη του όγκου πρέπει να συνοδεύεται από τη δημιουργία ενός νέου δικτύου αιμοφόρων αγγείων. Η αγγειογένεση ρυθμίζεται με ακρίβεια από προ-αγγειογενείς παράγοντες και αντι-αγγειογενείς παράγοντες. Μετά την αγγειογενετική αλλαγή, όταν η ισορροπία κλίνει προς την προ-αγγειογενετική πλευρά, ένας όγκος εισέρχεται στη φάση εξέλιξης. Πριν από την αγγειογενετική αλλαγή, ο αυξημένος αριθμός καρκινικών κυττάρων προκαλεί κυτταρικό θάνατο στα κύτταρα που βρίσκονται μακριά από τα προϋπάρχοντα αιμοφόρα αγγεία, λόγω έλλειψης οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών. Η ισορροπία μεταξύ του πολλαπλασιασμού και του θανάτου των καρκινικών κυττάρων ονομάζεται αγγειογενής λήθαργος.
- Ανοσοδιαφυγή και λήθαργος: Η ανοσολογική επιτήρηση είναι κρίσιμος παράγοντας για την καταστολή της ανάπτυξης του όγκου και τα καρκινικά κύτταρα σε εγκατεστημένους όγκους αποκτούν την ικανότητα ανοσοδιαφυγής. Το ανοσοποιητικό σύστημα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο όχι μόνο στην αποφυγή της πρώιμης εγκατάστασης των όγκων αλλά και στον λήθαργο. [9]

Χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο μελανώματος σε ποντίκια, οι Eyles et al. [10] έδειξαν ότι τα CD8+ T κύτταρα εμπλέκονται στη διατήρηση του λήθαργου του όγκου στη μεταστατική θέση. Σε αυτό το μοντέλο, η καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος από το αντίσωμα CD8+ προήγαγε σημαντικά τη μεταστατική ανάπτυξη. Μετά από γονιδιακό έλεγχο αναδείχθηκε ότι οι γενετικές αλλαγές είναι κοινές μεταξύ των πρωτογενών και μεταστατικών θέσεων, υποδεικνύοντας ότι οι μεταστάσεις θα μπορούσαν να προέρχονται από κύτταρα που διαδόθηκαν από τον πρωτογενή όγκο σε πρώιμο χρονικό σημείο. Αυτά τα αποτελέσματα

υποδεικνύουν ότι αυτά τα μεταστατικά κύτταρα μπορούν να παραμείνουν αδρανή και να αποφεύγουν την ανοσολογική επιτήρηση. [10]

II. Κυτταρικός λήθαργος

Κυτταρικός λήθαργος (ένα άλλο μοντέλο λήθαργου): ο κυτταρικός λήθαργος χαρακτηρίζεται από τρία χαρακτηριστικά: (i) ελάχιστος πολλαπλασιασμός, (ii) ελάχιστος θάνατος και (iii) αναστρεψιμότητα. Εικόνα 5.



Εικόνα 5: Όταν η ισορροπία μεταξύ ανάπτυξης και θανάτου των καρκινικών κυττάρων είναι ίση, ο όγκος βρίσκεται σε λήθαργο της μάζας του όγκου [9]

Ο λήθαργος βρίσκεται παντού σε ζωντανούς οργανισμούς, συμπεριλαμβανομένων των βακτηρίων, των ζυμομυκήτων, των εντόμων και των θηλαστικών, ως στρατηγική επιβίωσης ενάντια σε ένα υποβαθμισμένο περιβάλλον. Σε κυτταρικό επίπεδο, η κατάσταση αδρανοποίησης παρατηρείται στα βλαστοκύτταρα ιστών και στον καρκίνο. Ο κυτταρικός λήθαργος του καρκίνου έχει μελετηθεί κυρίως στο πλαίσιο της όψιμης υποτροπής, ιδιαίτερα της μετάστασης, στην οποία το μικροπεριβάλλον της θέσης της μετάστασης διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο. Ωστόσο, κυτταρικός λήθαργος μπορεί, επίσης, να υπάρχει σε όγκους που αναπτύσσονται στην πρωτογενή περιοχή, για παράδειγμα στις υποξικές περιοχές. Δεδομένου ότι τα αδρανή κύτταρα υπάρχουν στους όγκους, είναι πιθανό να είναι ανθεκτικά στις συμβατικές θεραπείες, όπως τα αντικαρκινικά φάρμακα και η ακτινοβολία, που στοχεύουν ενεργά πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα. Έχουν αναφερθεί διάφοροι μηχανισμοί κυτταρικού λήθαργου. [9]

- Μικροπεριβάλλον και λήθαργος

Το μικροπεριβάλλον της μεταστατικής θέσης σε ένα απομακρυσμένο όργανο δεν είναι το ίδιο με αυτό του πρωτογενούς όγκου και σε ένα τέτοιο ανώμαλο περιβάλλον τα καρκινικά κύτταρα πεθαίνουν ή γίνονται αδρανή. [9]

Οι Aguirre-Ghiso et al. [11] ανέφεραν ότι η αναλογία ενεργού ERK και p38MAPK κατά τη μετάσταση είναι ο μοριακός διακόπτης για την κυτταρική αδράνεια. Ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων του ανθρώπινου επιδερμοειδούς καρκινώματος ρυθμίζεται από δύο μονοπάτια:

- ενεργοποίηση του ERK από τον υποδοχέα ενεργοποιητή ουροκινάσης-πλασμινογόνου (uPAR) και την ιντεγκρίνη $\alpha 5 \beta 1$ και
- καταστολή της p38MAPK από τη φимπρονεκτίνη.

Όταν μια από τις οδούς είναι εξασθενημένη, η ισορροπία μεταξύ ERK και p38MAPK κλίνει προς την πλευρά καταστολής της ανάπτυξης και, κατά συνέπεια, τα κύτταρα HEP3 γίνονται αδρανή. Αναστέλλοντας το p38MAPK, τα καρκινικά κύτταρα εξέρχονται από τον λήθαργο και αρχίζουν να πολλαπλασιάζονται. Στον καρκίνο του μαστού, η αναστολή της ιντεγκρίνης $\beta 1$ προκάλεσε λήθαργο *in vitro* και *in vivo*. Οι καρκινικές κυτταρικές σειρές του μαστού ποντικού, D2.0R και D2A1, αναπτύσσονται και οι δύο εκθετικά σε συνθήκες καλλιέργειας 2-D, αλλά το D2.0R αποτυγχάνει να αναπτυχθεί σε 3-D καλλιέργειες και καθίσταται αδρανές. Αυτό είναι συμβατό με τα *in vivo* αποτελέσματα ότι η D2A1 δίνει μεταστάσεις στον πνεύμονα σε σύντομες περιόδους, ενώ η D2.0R έχει μεγάλη καθυστέρηση. Τα κύτταρα D2A1 πολλαπλασιάζονται σε τρισδιάστατες καλλιέργειες παράγοντας φимπρονεκτίνη και σχηματίζοντας actin stress fiber μέσω ενεργοποίησης της $\beta 1$ ιντεγκρίνης. Έτσι, η αλληλεπίδραση μεταξύ του μικροπεριβάλλοντος και των καρκινικών κυττάρων παίζει σημαντικό ρόλο στον κυτταρικό λήθαργο. [11]

- Μεταστατική θέση και λήθαργος

Οι κυτταρικές σειρές καρκίνου του προστάτη μπορεί να είναι αδρανείς όταν συγκαλλιεργούνται με την προ-οστεοβλαστική κυτταρική σειρά, MC3T3-E1. Ο ενεργοποιημένος αυξητικός παράγοντας βήτα-2 (TGF β 2) που σηματοδοτείται μέσω του Ax1 και του Gas6, ενός συνδέτη του Ax1 που εκκρίνεται από τους οστεοβλάστες, παίζει καίριο ρόλο στην επαγωγή του λήθαργου.

Χρησιμοποιώντας *in vivo* απεικόνιση, οι Lawson et al [12] έδειξαν ότι τα κύτταρα του πολλαπλού μυελώματος αδρανούν μετά την προσκόλληση στα κύτταρα του περιόστεου. Η αναδιαμόρφωση του μικροπεριβάλλοντος των οστών από τους οστεοκλάστες αναγκάζει τα κύτταρα του μυελώματος να εξέλθουν από τον λήθαργο και να συνεχίσουν τον πολλαπλασιασμό. Ομοίως, ο παράγοντας νέκρωσης όγκου άλφα (TNF- α) και η ιντερλευκίνη (IL)-6 αναδιαμορφώνουν το μικροπεριβάλλον των

οστών, για να ενεργοποιήσουν τα αδρανή μεταστατικά κύτταρα του καρκίνου του μαστού στο μυελό των οστών, για να συνεχίσουν τον πολλαπλασιασμό.

Συγκαλλιερώντας καρκινικά κύτταρα μαστού και ενδοθηλιακά, οι Ghajar et al [13] έδειξαν ότι τα καρκινικά κύτταρα γίνονται αδρανή, όταν η θρομβοσπονδίνη-1 παράγεται από τη σταθερή μικροαγγείωση. Η μείωση του CXCR4 στις μεταστατικές θέσεις του πνεύμονα συσχετίστηκε, επίσης, με τον αδρανοποιημένο φαινότυπο μιας κυτταρικής σειράς καρκίνου του μαστού.

- Υποξικό μικροπεριβάλλον και λήθαργος

Ο ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός των καρκινικών κυττάρων και η αποδιοργανωμένη αγγειογένεση καθιστούν το μικροπεριβάλλον του καρκίνου υποξικό. Η κατανάλωση οξυγόνου από τα καρκινικά κύτταρα έχει κύριο ρόλο στη δημιουργία ενός υποξικού μικροπεριβάλλοντος. Οι υπολειπόμενοι όγκοι είναι εξαιρετικά υποξικοί με μειωμένο πολλαπλασιασμό και κυτταρικό θάνατο. Τόσο η γενετική όσο και η φαρμακολογική αναστολή της αγγειογένεσης έχουν ως αποτέλεσμα οι όγκοι να επανεμφανίζονται. [9]

Χρησιμοποιώντας πειράματα κυτταρικής παρακολούθησης, οι Harada et al [14] έδειξαν ότι τα υποξικά κύτταρα είναι η αρχή της υποτροπής μετά από ακτινοβολία *in vivo*.

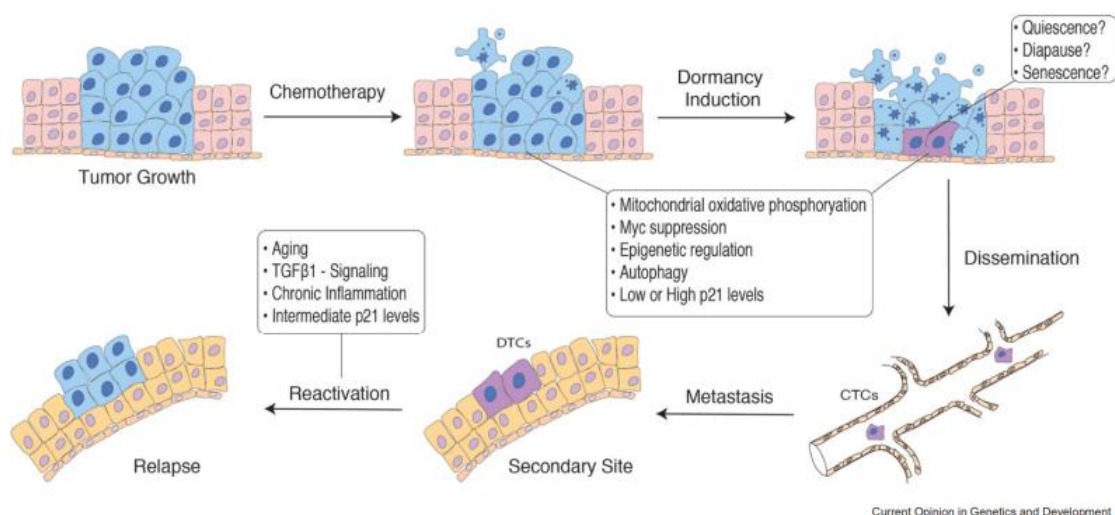
Ο μεταγραφικός παράγοντας HIF κατέχει κεντρικό ρόλο στην οξεία υποξική απόκριση στα καρκινικά κύτταρα. Οι οξείες υποξικές αποκρίσεις έχουν μελετηθεί εντατικά χρησιμοποιώντας καθιερωμένες κυτταρικές σειρές πλήρως εφοδιασμένες με θρεπτικά συστατικά εκτός από οξυγόνο για σύντομο χρονικό διάστημα από αρκετές ώρες έως 48 ώρες. Κάτω από τέτοιες οξείες υποξικές συνθήκες, η κατανάλωση γλυκόζης αυξάνεται δραστικά λόγω της ενεργοποιημένης γλυκόλυσης. Σε ένα μικροπεριβάλλον στο οποίο η παροχή γλυκόζης είναι περιορισμένη, δεν είναι πιθανό τα καρκινικά κύτταρα να συνεχίσουν να καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες γλυκόζης. Επομένως, θα πρέπει να υπάρχουν άλλοι μηχανισμοί διαφορετικοί από την τυπική οξεία υποξική απόκριση για τα αδρανοποιημένα καρκινικά κύτταρα στην υποξία.

Μια κυτταρική σειρά παγκρεατικού καρκίνου, η AsPC-1, ήταν αδρανής στη χρόνια υποξία κατά τη διάρκεια πειραμάτων *in vitro*.

Η κατανάλωση ενεργειακών πόρων, όπως το οξυγόνο και η γλυκόζη, και ο κύκλος εργασιών ATP μειώνονται σε κατάσταση αδράνειας. Σε αντίθεση με την οξεία υποξική απόκριση, η παραγωγή γαλακτικού, ενός τελικού προϊόντος της γλυκόλυσης, μειώθηκε επίσης. Η καταστολή της δραστηριότητας της AKT είναι απαραίτητη για τον λήθαργο των κυττάρων AsPC-1, καθώς κύτταρα με αναγκαστική έκφραση της ενεργού μορφής AKT δεν μπορούσαν να είναι αδρανή, συνέχισαν να καταναλώνουν

ενεργειακούς πόρους και πέθαναν κάτω από χρόνιες υποξικές συνθήκες. Έτσι, η καταστολή της κυτταρικής δραστηριότητας σε ένα υποβαθμισμένο μικροπεριβάλλον είναι ευεργετική για την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων.

Το μέλος της οικογένειας γονιδιακής περιοχής που προκαλείται από υποξία 1A (HIGD1A) εκφράζεται κοντά στη νεκρωτική περιοχή συμπαγών όγκων. Καθώς ο επαγωγέας HIGD1A είναι μεθυλιωμένος, το γονίδιο δεν επάγεται παρά μόνο στην υποξία. Κάτω από συνθήκες στέρησης γλυκόζης, η δραστηριότητα της DNA-μεθυλοτρανσφεράσης καταστέλλεται, ο επαγωγέας HIGD1A απομεθυλιώνεται και η HIGD1A εκφράζεται. Το HIGD1A καταστέλλει την οξειδωτική φωσφορυλίωση, ενεργοποιεί την AMPK και καταστέλλει την παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS). Κατά συνέπεια, το HIGD1A υποστηρίζει την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων κάτω από σοβαρές υποξικές συνθήκες. Ο ορφανός πυρηνικός υποδοχέας, NR2F1, συμβάλλει στη διατήρηση του λήθαργου μέσω των αναστολέων SOX9, PARβ και CDK στα κύτταρα HEp3. [9]



Εικόνα 6: Ο λήθαργος ως προσαρμοστική στρατηγική για τα καρκινικά κύτταρα κατά τη διάρκεια μιας περιόδου στρες για την τροφοδότηση της καρκινικής υποτροπής [15]

III. Μετάσταση και DDCC (αδρανοποιημένα διάσπαρτα καρκινικά κύτταρα)

Οι μεταστάσεις είναι μια κύρια αιτία θανάτου που σχετίζεται με τον καρκίνο και οι αποτελεσματικές θεραπείες για ασθενείς με απομακρυσμένες δευτερογενείς βλάβες εξακολουθούν να είναι πολύ περιορισμένες. Επιπρόσθετα, σε ορισμένους τύπους όγκων οι μεταστάσεις μπορεί να εμφανιστούν αρκετά χρόνια μετά την κλινική ίαση των ασθενών, φανερώνοντας ότι τα διάσπαρτα καρκινικά κύτταρα (DCC: disseminated cancer cells) παραμένουν αφανή για χρόνια, ακόμη και δεκαετίες αδρανοποιημένα.

Τα όσα γνωρίζουμε για τα DDCC (τα αδρανοποιημένα DCC) είναι περιορισμένα. Αυτό οφείλεται κυρίως:

- στην τρέχουσα έλλειψη τεχνικών για την παρακολούθηση μεμονωμένων ή μικρών συστάδων DDCC
- στα ηθικά και τεχνικά ζητήματα που αφορούν τη συλλογή και την ανάλυση μεταστατικών οργάνων σε θεραπευμένους υγιείς ασθενείς.

Ο μυελός των οστών είναι μια συχνή εστία υποτροπής για αρκετούς καρκίνους. Εκεί, μεμονωμένα DDCCs έχουν απομονωθεί και παρείχαν κλινικές ενδείξεις για την ύπαρξη DDCC σε ασθενείς χωρίς ένδειξη νόσου. Η απομόνωση κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων ή κυκλοφορούντων παραγόντων που προέρχονται από όγκο, έχει μεγάλη δυνατότητα να ξεπεράσει τους περιορισμούς, αν και πρέπει ακόμη να μελετηθεί το πώς θα διαφοροποιούνται τα DCC (διάσπαρτα καρκινικά κύτταρα) με ικανότητα σχηματισμού μετάστασης από εκείνα ενός ετερογενούς πληθυσμού DCC. Επιπλέον, τα DDCC δεν ανταποκρίνονται αποτελεσματικά σε χημειοθεραπείες ή ακτινοθεραπείες ως συνέπεια της ηρεμίας και λόγω του προστατευτικού ρόλου του μικροπεριβάλλοντος. Επομένως, η ανοσοθεραπεία διατηρεί μεγάλες ελπίδες για εκκαθάριση οργάνων από DDCC (αδρανοποιημένα διάσπαρτα καρκινικά κύτταρα) πριν από την υποτροπή. [16]

B. Ενότητα: Θεραπείες καρκίνου

I. Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες

Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες είναι οι εξής:

- Αλκυλιωτικοί παράγοντες: Αυτοί δρουν βλάπτοντας τη λειτουργία των κυττάρων σχηματίζοντας ομοιοπολικούς δεσμούς με τις ομάδες αμίνης, καρβοξυλίου, σουλφυδρυλίου και φωσφόρου σε βιολογικά σημαντικά μόρια. Οι σημαντικές θέσεις αλκυλίωσης είναι στο DNA, το RNA και τις πρωτεΐνες. Οι χημειοθεραπευτικές και κυτταροτοξικές δράσεις σχετίζονται άμεσα με την αλκυλίωση του αζώτου στην 7η θέση της γουανίνης στο DNA. Οι αλκυλιωτικοί παράγοντες εξαρτώνται από τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων ως προς τη δραστηριότητα, αλλά δεν είναι ειδικοί για τη φάση του κυτταρικού κύκλου. Ένα σταθερό ποσοστό κυττάρων θανατώνονται με τη χορηγούμενη δόση. Η αντίσταση του όγκου οφείλεται, μάλλον, στην αποτελεσματική σύζευξη της γλουταθειόνης ή στους ενισχυμένους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA. Αυτή η κατηγορία φαρμάκων περιλαμβάνει αζωτούχο υπερίτη, νιτροζουρίες και σύμπλοκα πλατίνας, μεταξύ άλλων παραγόντων.
- Αζωτούχος υπερίτης: Στην κατηγορία αυτή, συμπεριλαμβάνονται φάρμακα όπως η μεχλωραιθαμίνη, η μιτομυκίνη-C, τα αλκαλοειδή της βίνκας, η πλατίνα και οι

ανθρακοκυκλίνες. Οι ουσίες αυτές μπορεί να προκαλέσουν προβλήματα που κυμαίνονται από τοπική νέκρωση ιστού, πνευμονική ίνωση, αιμορραγική κυστίτιδα. Οι μεταβολίτες αυτών των ενώσεων είναι εξαιρετικά δραστικοί σε υδατικό διάλυμα. Το αιματοποιητικό σύστημα είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο σε αυτές τις ενώσεις. Η δόσοεξαρτώμενη τοξικότητα (DLT) συμπεριλαμβάνει μυελοκαταστολή, ναυτία και έμετο. Περιστασιακά μπορεί να παρατηρηθεί αλωπεκία, στείρωση, διάρροια και θρομβοφλεβίτιδα.

- **Νιτροζουρίες:** Χαρακτηρίζονται από τη χημική τους αστάθεια και τη μεγάλη λιποδιαλυτότητά τους. Αποσυντίθενται αυτόματα σε δύο ιδιαιτέρως δραστικά ενδιάμεσα: το χλωρο-αιθυλο-διαζωϋδροξείδιο και το ισοκυανικό. Δρουν, επίσης, και μέσω αλκυλίωσης. Λόγω της λιπόφιλης φύσης τους, διαπερνούν ελεύθερα όλες τις μεμβράνες. Συνεπώς, περνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, φτάνοντας σε χημειοθεραπευτικές συγκεντρώσεις στο ΚΝΣ, για αυτό και σε ποικιλία όγκων εγκεφάλου. Έχουν δόσοεξαρτώμενη μυελοτοξική δράση.
- **Platinum Agents:** Η σισπλατίνη έχει τη δράση ενός μη ειδικού της φάσης του κύκλου αλκυλιωτικού παράγοντα, αναστέλλοντας τη σύνθεση DNA, RNA και πρωτεϊνών. Η καρβοπλατίνη έχει το ίδιο ενεργό τμήμα διαμινοπλατίνας με τη σισπλατίνη, αλλά διαφορετική τοξική δράση. Η δόσοεξαρτώμενη τοξικότητα της σισπλατίνης αφορά την ωτοτοξικότητα, τη νεφρική ανεπάρκεια και την περιφερική νευροπάθεια. Η καρβοπλατίνη προκαλεί μυελοκαταστολή, κυρίως θρομβοκυτταροπενία.
- **Αντιμεταβολίτες:** Αυτοί είναι δομικά ανάλογα των φυσικών μεταβολιτών που συμμετέχουν στη σύνθεση DNA και RNA. Παρεμβαίνουν στα δομικά στοιχεία της σύνθεσης DNA κυρίως κατά τη φάση S του κυτταρικού κύκλου και λιγότερο στη φάση G0. Επομένως, είναι πιο αποτελεσματικά σε όγκους με υψηλό κλάσμα ανάπτυξης. Πάνω από μια ορισμένη δόση, δεν θανατώνονται άλλα κύτταρα (η φθοριοουρακίλη [5-FU] αποτελεί εξαίρεση). Οι αντιμεταβολίτες κατατάσσονται σε ανάλογα φολικού οξέος, ανάλογα πουρίνης, ανάλογα πυριμιδίνης, ανάλογα αδενοσίνης και υποκατάστατα ουρίας. Αυτές περιλαμβάνουν μεθοτρεξάτη, φθοριοουρακίλη, κυταραβίνη, γεμισιταβίνη, πεντοστατίνη, φλουδαραβίνη και κλαδιριβίνη.
- **Φυσικά Προϊόντα:** Ποικιλία ενώσεων με αντικαρκινική δράση έχει απομονωθεί από φυσικές ουσίες, όπως φυτά, μύκητες και βακτήρια.
- **Αντικαρκινικά αντιβιοτικά:** Η βλεομυκίνη επιλεκτικά τοποθετεί το DNA σε αλληλουχίες γουανίνης-κυτοσίνης και γουανίνης-θυμίνης, προκαλώντας αυθόρμητη οξειδωση και σχηματισμό ελεύθερων ριζών οξυγόνου που προκαλούν θραύση του κλώνου. Οι κυριότερες παρενέργειες είναι πνευμοτοξικότητα στο 10-40% των

θεραπευόμενων 4 έως 10 εβδομάδες μετά την έναρξη. Επιπλέον, παρατηρούνται πυρεξία, ρίγος, ανορεξία και δερματολογικά προβλήματα.

- Ανθρακυκλίνες: Είναι αντιβιοτικά, που παράγονται από τον μύκητα *Streptomyces percelatus* var *caesius*. Παρεμβαίνουν ανάμεσα στα ζεύγη βάσεων του DNA και αναστέλλουν τις τοποϊσομεράσες I και II. Ο σχηματισμός ελεύθερων ριζών οξυγόνου από μειωμένα ενδιάμεσα δοξορουβικίνης ευθύνεται για την καρδιοτοξικότητά της.
- Eripodophyllotoxins: Ετοπισίδη εξάγεται από τη ρίζα του *Podophyllum peltatum* (μανδραγόρας). Αναστέλλει τη δράση της τοποϊσομεράσης II, σταματώντας τον κυτταρικό κύκλο στη φάση G1. Η κυριότερη παρενέργεια είναι η μυελοκαταστολή.
- Αλκαλοειδή της Βίνκα: Παράγονται από το φυτό *Vinca rosea*. Σε αυτή την κατηγορία κατατάσσονται η βινκριστίνη, η βινβλαστίνη και η βινορελβίνη. Δρουν στη φάση S και παρεμποδίζουν τον πολυμερισμό των μικροσωληνίσκων, με συνέπεια τον μειωμένο σχηματισμό μιτωτικής ατράκτου στη φάση M. Κύρια παρενέργεια είναι η περιφερική νευροτοξίκωση.
- Ταξάνες. Η πακλιταξέλη και η δοσεταξέλη είναι ημισυνθετικά παράγωγα εκχυλισμένων πρόδρομων ουσιών από τις βελόνες του φυτού «πουρνάρι». Οι ταξάνες προάγουν τη δημιουργία και τη σταθερότητα των μικροσωληναρίων, και σταματούν τον κυτταρικό κύκλο στη μίτωση. Κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της πακλιταξέλης είναι η μυελοκαταστολή, περιφερική νευροτοξικότητα, μυαλγίες και οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Επίσης, η δοσεταξέλη μπορεί να ευθύνεται για την εμφάνιση περιφερικού οιδήματος και συλλογών σε περικάρδιο και υπεζωκότα.
- Τα ανάλογα της καμπτοθεκίνης περιλαμβάνουν την ιρινοτεκάνη και την τοποτεκάνη. Αυτά τα ημι-συνθετικά ανάλογα του αλκαλοειδούς καμπτοθεκίνη, που προέρχονται από το κινέζικο καλλωπιστικό δέντρο *Camptotheca acuminata*, αναστέλλουν την τοποϊσομεράση I και διακόπτουν τη φάση επιμήκυνσης της αντιγραφής του DNA. Το DLT του Topotecan είναι μυελοκαταστολή, και η ιρινοτεκάνη προκαλεί οξεία διάρροια. [3]

Η χημειοθεραπεία είναι μια πολύ γνωστή και αποτελεσματική θεραπεία για διαφορετικούς καρκίνους. Δυστυχώς, δεν ήταν τόσο αποτελεσματική στην εκρίζωση όλων των καρκινικών κυττάρων όσο αναμενόταν. Ο μηχανισμός αυτής της αποτυχίας δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί πλήρως. Εν τω μεταξύ, οι αλλαγές στις φυσιολογικές συνθήκες του μικροπεριβάλλοντος του όγκου (TME: tumor microenvironment) προτάθηκαν ως μία από τις υποκείμενες πιθανότητες.

Τα φάρμακα χημειοθεραπείας μπορούν να ενεργοποιήσουν πολλαπλές οδούς σηματοδότησης και να αυξήσουν την έκκριση φλεγμονωδών μεσολαβητών. Η φλεγμονή μπορεί να εξυπηρετεί δύο αντίθετους ρόλους στο TME:

- από τη μια πλευρά, η φλεγμονή, ως έμφυτη ανοσολογική απόκριση, προσπαθεί να καταστείλει την ανάπτυξη του όγκου, αλλά από την άλλη
- μπορεί να μην είναι αρκετά ισχυρή για να εξαλείψει τα καρκινικά κύτταρα και ακόμη μπορεί να παρέχει κατάλληλες συνθήκες για την προώθηση και την υποτροπή του καρκίνου.

Για αυτό, η χορήγηση ήπιων αντιφλεγμονωδών φαρμάκων κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε πιο επιτυχημένα κλινικά αποτελέσματα. [17]

II. Ακτινοθεραπεία

40% των θεραπευμένων περιπτώσεων καρκίνου επιτεύχθηκε με ακτινοθεραπεία. Σε αρχικό στάδιο εφαρμόστηκε αποκλειστικά ακτινοθεραπεία σε καρκίνους:

- δέρματος
- προστάτη
- τραχήλου μήτρας
- πνεύμονα (μη μικροκυτταρικού)
- λέμφωμα (Hodgkin και non- Hodgkin)
- κεφαλιού και τραχήλου (γλώσσας, φάρυγγα...)

Ακτινοθεραπεία συνδυασμένη με άλλου τύπου θεραπείες εφαρμόστηκε σε καρκίνο τραχήλου μήτρας, μαστού, κεφαλιού και τραχήλου, λεμφώματος, πνεύμονα, ενδομητρίου, ουροδόχου κύστεως, σαρκώματα μαλακών μορίων, όγκους ΚΝΣ (εγκεφάλου, νωτιαίου μυελού), παιδιατρικοί καρκίνοι και γαστρεντερικού. [18]

Η RT (ακτινοθεραπεία) είναι ένα ζωτικό συστατικό της θεραπείας του καρκίνου, με στόχο την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων, ελαχιστοποιώντας παράλληλα τη βλάβη στους περιβάλλοντες υγιείς ιστούς. Η έλευση των προηγμένων τεχνολογιών έχει πυροδοτήσει μια επανάσταση στον τομέα της RT, προωθώντας σημαντικά τις δυνατότητές της για ακριβή και ασφαλή διανομή της δόσης σε θέσεις όγκου. Η ανάπτυξη εξελιγμένων συστημάτων, συμπεριλαμβανομένων των IMRT (Ρυθμιζόμενης Έντασης Ακτινοθεραπεία), SBRT και θεραπεία με πρωτόνια, έχει φέρει επανάσταση στον τομέα.

- Το IMRT είναι η πιο προηγμένη μορφή τρισδιάστατης διαμορφωτικής RT, η οποία επιτρέπει τον ακριβή έλεγχο της έντασης και της κατεύθυνσης των ακτίνων ακτινοβολίας, επιτρέποντας εξαιρετικά στοχευμένες θεραπείες και επιτρέποντας τη

χορήγηση υψηλότερων και πιο αποτελεσματικών δόσεων ακτινοβολίας χωρίς να επηρεάζονται σημαντικά οι περιβάλλοντες υγιείς ιστοί.

- Το SBRT παρέχει υψηλές δόσεις ακτινοβολίας σε όγκους με ακρίβεια, ενώ ελαχιστοποιεί την έκθεση σε κοντινούς υγιείς ιστούς.
- Η θεραπεία με πρωτόνια χρησιμοποιεί πρωτόνια αντί για ακτίνες X, γεγονός που επιτρέπει την ακριβέστερη κατανομή της δόσης και τη μείωση της βλάβης στους περιβάλλοντες υγιείς ιστούς.

Επιπλέον, η ενσωμάτωση της τεχνολογίας απεικόνισης παίζει σημαντικό ρόλο στη βελτίωση της RT. Για παράδειγμα, το IGRT (ακτινοθεραπεία καθοδηγούμενης εικόνας) χρησιμοποιεί υπολογιστική τομογραφία (CT) ή μαγνητική τομογραφία (MRI) για τον ακριβή εντοπισμό και παρακολούθηση των όγκων κατά τη διάρκεια των συνεδριών θεραπείας. Αυτή η απεικόνιση σε πραγματικό χρόνο επιτρέπει προσαρμογές στην παροχή ακτινοβολίας και διασφαλίζει τη βέλτιστη ακρίβεια θεραπείας. [19]

Γ. Ενότητα: Κυτταροτοξικότητα φαρμάκων και ακτινοβολίας

I. Τοξική επίδραση της θεραπείας του καρκίνου

Τα άτομα που εκτίθενται σε ακτινοβολία και χημειοθεραπεία είναι ευάλωτα σε μακροχρόνια τοξικότητα οργάνων:

- οι πολύ νέοι επειδή τα όργανά τους αναπτύσσονται και
- οι ηλικιωμένοι λόγω της γήρανσης των οργάνων τους
- επιπλέον, η γενετική προδιάθεση και η αλληλεπίδρασή της με τις θεραπευτικές εκθέσεις μπορεί δυνητικά να επιδεινώσει την τοξική επίδραση της θεραπείας σε φυσιολογικούς ιστούς και συστήματα οργάνων.

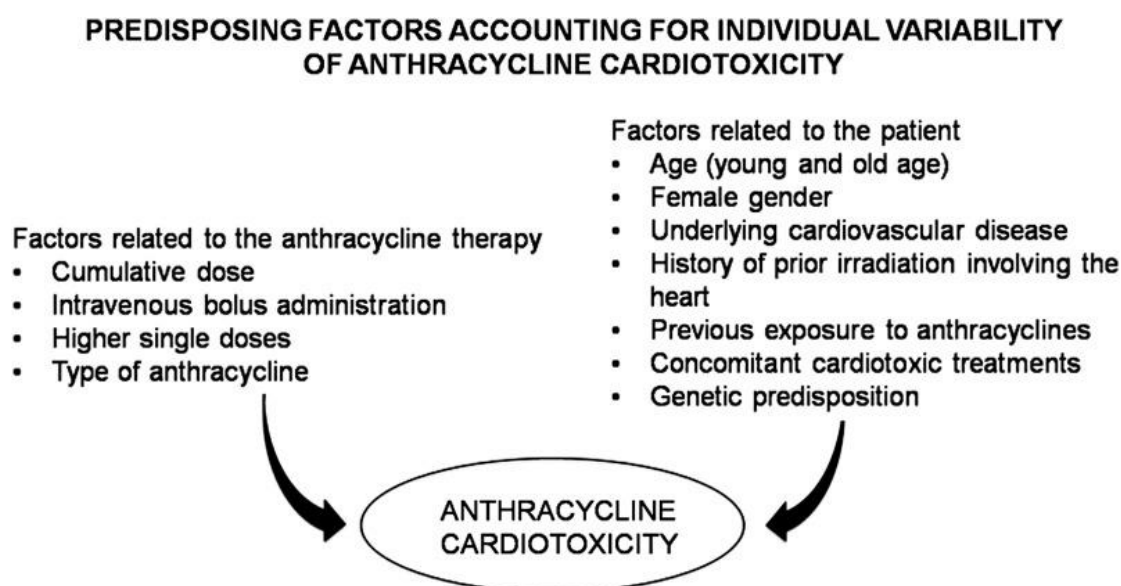
II. Καρδιοτοξικότητα - Αίτια

Οι αντινεοπλασματικές θεραπείες έχουν οδηγήσει σε παρατεταμένο προσδόκιμο ζωής για πολλούς ασθενείς, αλλά η CTX (cardiovascular toxicity) είναι μια σχετικά συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια αυτών των θεραπειών και οφείλεται:

- στη θεραπεία με πολλαπλά αντικαρκινικά φάρμακα
- αλλά και στα διαφορετικά φάρμακα που είναι απαραίτητα για τον μετριασμό των συμπτωμάτων
- ακόμη και σε στοχευμένες θεραπείες που παραδοσιακά θεωρούνταν λιγότερο τοξικές και μπορεί να ασκήσουν CTX
- επιπλέον, στα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη των επιπλοκών του CV (καρδιαγγειακού), τα οποία έχουν εγείρει κάποια ανησυχία σχετικά με την πρόκληση καρκίνου. [20]

III. Καρδιοτοξικότητα από ανθρακυκλίνες

Οι ανθρακυκλίνες έχουν σχέση με το μιτοχονδριακό φωσφολιπίδιο, την καρδιολιπίνη, και για αυτό συσσωρεύεται στα μιτοχόνδρια των καρδιακών κυττάρων. Με τον τρόπο αυτό, επηρεάζει τη φυσιολογική λειτουργία της καρδιολιπάσης στο μιτοχόνδριο και προάγεται η παραγωγή ROS/RNS, οι οποίες ρίζες με τη σειρά τους εμποδίζουν την οξειδωτική φωσφοριλίωση. Με τον τρόπο αυτό, βλάπτεται το μιτοχονδρικό DNA, μειώνεται η παραγωγή ενέργειας και το κύτταρο δυσλειτουργεί. Παράλληλα, οι ανθρακοκυκλίνες φαίνεται να αυξάνουν τη συγκέντρωση ασβεστίου στα μιτοχόνδρια, προκαλώντας, έτσι, βλάβες στη μεμβράνη τους. Επιπλέον, μειώνουν και την ικανότητα αναγεννητικότητας του καρδιακού ιστού μετά από τη φθορά που υπέστησαν. [20]



Εικόνα 7: Απλοποιημένος αλγόριθμος που δείχνει τους παράγοντες που σχετίζονται με τη θεραπεία με ανθρακυκλίνη ή τα χαρακτηριστικά του ασθενούς που μπορεί να καθορίσουν την καρδιακή βλάβη [20]

IV. Τρόπος αποτροπής καρδιοτοξικότητας

- Οι κλασικοί χημειοθεραπευτικοί κυτταροτοξικοί παράγοντες καθώς και
- τα μονοκλωνικά αντισώματα κατά των υποδοχέων της τυροσινικής κινάσης
- οι αναστολείς της τυροσινοκινάσης και
- τα αντιαγγειογενετικά φάρμακα

ασκούν καρδιοτοξικές επιδράσεις και βλάπτουν το καρδιαγγειακό σύστημα ενισχύοντας τα θρομβωτικά συμβάντα και αλλάζοντας την αιμοδυναμική ροή. Μια προφανής εξήγηση για την καρδιοτοξικότητα που προκαλείται από πολλές θεραπείες καρκίνου είναι ότι δεν στοχεύουν μόνο στον όγκο αλλά στοχεύουν και το μικροπεριβάλλον του. Στην

πραγματικότητα, οι οδοί σηματοδότησης που προάγουν τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων προστατεύουν, επίσης, τα καρδιομυοκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα.

Οι έγκυρες προσεγγίσεις για την αποφυγή της καρδιοτοξικότητας που προκαλείται από τη θεραπεία του καρκίνου πρέπει:

- να εκμεταλλεύονται τις ειδικές για τον ιστό διαφορές μεταξύ των καρκινικών κυττάρων και των άλλων τύπων κυττάρων προκειμένου
- να στοχεύουν καρδιοτοξικούς μηχανισμούς χωρίς να αλλοιώνεται η αντικαρκινική δραστηριότητα. [21]

V. Ωτοτοξικότητα

Η ωτοτοξικότητα που σχετίζεται με τα παράγωγα της πλατίνας προκύπτει από την καταστροφή των τριχωτών κυττάρων του κοχλία του οργάνου του Corti, λόγω του οξειδωτικού στρες. Το μέγεθος της βλάβης αυξάνεται με την αθροιστική έκθεση στη χημειοθεραπεία.

VI. Παχυσαρκία

Η έλλειψη ευαισθησίας στη λεπτίνη παίζει, πιθανώς, έναν ρόλο στην ανάπτυξη παχυσαρκίας που σχετίζεται με την κρανιακή ακτινοβολία. Η λεπτίνη είναι μια ορμόνη που προέρχεται από λιποκύτταρα που συνδέεται με τον βιολογικά ενεργό υποδοχέα στον υποθάλαμο. Έχει προταθεί ότι η βλάβη που προκαλείται από την ακτινοβολία στον άξονα υπόφυσης-υποθάλαμου διαταράσσει το σήμα της λεπτίνης, με αποτέλεσμα την παχυσαρκία. Ωστόσο, η ατομική μεταβλητότητα πιθανώς σχετίζεται με τη γενετική ευαισθησία. [22]

VII. Μεταγενέστερη μεταστατική νεοπλασία

Οι άνθρωποι που διαγνώστηκαν με καρκίνο ως παιδιά έχουν 20% πιθανότητα να εμφανίσουν καρκίνο ως ενήλικες, γεγονός που τους κάνει 4-6 φορές πιο ευάλωτους από τον μέσο πληθυσμό. Συγκεκριμένα θεραπευτικά πρωτόκολλα έχουν ενοχοποιηθεί για το φαινόμενο αυτό και με βάση αυτά έχουμε δύο κατηγορίες. Η μια είναι η σχετιζόμενη με τη χημειοθεραπεία μυελοδυσπλασία και οξεία μυελοειδής λευχαιμία (t-MDS/AML), ενώ η άλλη είναι αυτή που αφορά την ακτινοθεραπεία. Η t-MDS/AML χαρακτηρίζεται από μικρό διάστημα μεταξύ της εμφάνισης των συμπτωμάτων, λιγότερο από τρία χρόνια από τη διάγνωση του πρωτογενούς καρκίνου, και αφορούν χημειοθεραπευτικά πρωτόκολλα που περιλαμβάνουν αλκυλιωτικούς παράγοντες και αναστολείς της τοποϊσομεράσης II. [22]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο

ΠΑΙΔΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

A. Ενότητα: Παιδικός καρκίνος και επιβίωση

I. Γενικά

Ο καρκίνος είναι η κύρια αιτία θανάτου τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά, αλλά σε απόλυτους αριθμούς, ο παιδικός καρκίνος είναι μια σχετικά σπάνια ασθένεια. [23]

Το συνολικό ποσοστό επίπτωσης των παιδικών καρκίνων έχει εκτιμηθεί σε περίπου 150 ανά εκατομμύριο για παιδιά ηλικίας 0 έως 19 ετών, με τους συχνότερους καρκίνους να είναι η λευχαιμία, οι όγκοι του κεντρικού νευρικού συστήματος και τα λεμφώματα. [24]

II. Παγκόσμια κατηγοριοποίηση παιδικών καρκίνων

1. Λευχαιμίες, μυελοδυσπλαστικά και μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα

Λευχαιμίες:

- λεμφοειδείς λευχαιμίες (Ia)
- οι οξείες μυελοειδείς λευχαιμίες (Ib)
- χρόνιες μυελοϋπερπλαστικές νόσοι, συμπεριλαμβανομένων των χρόνιων μυελοειδών λευχαιμιών (Ic)
- απροσδιόριστοι ή συνδυασμένοι τύποι (Ie).

2. Λεμφώματα και δικτυοενδοθηλιακά νεοπλάσματα

Λεμφώματα:

- Hodgkin (IIa)
- μη Hodgkin λεμφώματα (IIb)
- το λέμφωμα Burkitt(IIIc)
- τα διάφορα λεμφοειδή νεοπλάσματα περιλαμβάνουν τους όγκους των σιτευτικών κυττάρων, τα κακοήγη νεοπλάσματα ιστιοκυττάρων και δένδριτικών κυττάρων (IIId).

3. Κεντρικό νευρικό σύστημα και διάφορα ενδοκρανιακά και ενδοσπονδυλικά νεοπλάσματα

- τα επιενδυώματα και οι όγκοι του χοριοειδούς πλέγματος (IIIa)
- οι αστροκυτταρικοί όγκοι και το γλοιοβλάστωμα και το γλοιώμα του οπτικού νεύρου (IIIβ)
- οι ενδοκρανιακοί και ενδοσπονδυλικοί εμβρυονικοί όγκοι (IIIγ)
- τα άλλα γλοιώματα (IIIδ). [25]

Η πρόοδος στην απεικόνιση του κεντρικού νευρικού συστήματος, τη χειρουργική, την παροχή RT και τη συμβατική χημειοθεραπεία έχει βελτιώσει τα αποτελέσματα για τα παιδιά με νεοπλασίες του ΚΝΣ. Παράλληλα, ο μοριακός χαρακτηρισμός των τύπων των νεοπλασιών του ΚΝΣ έχει συμβάλει προς αυτήν την πορεία. Έτσι, έχουν γίνει αλλαγές και πλέον η θεραπευτική αντιμετώπιση προσαρμόζεται ανάλογα με το συγκεκριμένο περιστατικό και βρέθηκαν νέοι θεραπευτικοί παράγοντες οι οποίοι στοχεύουν σε μοριακό επίπεδο. Η μοριακή ετερογένεια των όγκων υψηλής κακοήθειας και η ροπή τους να αναπτύσσουν προσαρμοστικούς μηχανισμούς σε, άλλοτε, αποτελεσματικές θεραπείες, αποτελούν

τροχοπέδη. Για παράδειγμα, ένας LGG είναι πιθανό να έχει για μεγάλο διάστημα ευαισθησία στον αναστολέα της MAPK, ενώ ένα μυελοβλάστωμα που ενεργοποιείται με SHH μπορεί να αναπτύξει ταχέως μεταλλάξεις που το κάνουν ανθεκτικό στους αναστολείς που χρησιμοποιούνται. [26]

4. Νευροβλάστωμα και όγκοι περιφερικών νευρικών κυττάρων. Οι περισσότεροι όγκοι αυτής της ομάδας εμπίπτουν στην υποομάδα IVa,
 - νευροβλάστωμα και γαγγλιονευροβλάστωμα IVa, οι οποίοι είναι οι τυπικοί όγκοι των μικρών παιδιών.
 - Η υποομάδα IVb περιλαμβάνει σπάνιους όγκους, όπως οι οσφρητικοί όγκοι και κάποια νευροεπιθηλιακά νεοπλάσματα εξωκρανιακών και εξωσπονδυλικών θέσεων.
5. Όλοι οι μορφολογικοί τύποι ρετινοβλαστώματος περιλαμβάνονται σε αυτή τη μοναδικά ομοιογενή ομάδα όγκων, οι οποίοι εμφανίζονται σχεδόν αποκλειστικά σε παιδιά ηλικίας 5 ετών.
6. Νεφρικοί όγκοι
 - Επιθηλιακοί όγκοι (VIa), οι οποίοι αποτελούν το 90% των νεφρικών όγκων και χωρίζονται στις εξής κατηγορίες: τα νεφροβλάστωμα, τους ραβδοειδείς νεφρικούς όγκους, τα σαρκώματα του νεφρού και το περιφερικό PNET (pPNET) του νεφρού
 - Τα νεφρικά καρκινώματα (VIb)
 - Οι απροσδιόριστοι κακοήθεις νεφρικοί όγκοι (VIc).
7. Ηπατικοί όγκοι
 - Ηπατοβλάστωμα: πρόκειται για έναν σπάνιο κακοήγη εμβρυϊκό όγκο (VIIa)
 - Καρκινώματα ήπατος (VIIb)
 - Απροσδιόριστοι κακοήθεις ηπατικοί όγκοι (VIIc).
8. Κακοήθειες οστών
 - Οστεογενείς κακοήθεις όγκοι (VIIIa)
 - Σαρκώματα Ewing (VIIIc). Οι υπόλοιποι κακοήθεις όγκοι των οστών στα παιδιά αντιπροσωπεύονται σχεδόν εξίσου από
 - Όγκους των χόνδρων (VIIIb)
 - Καθορισμένους (VIIId) και μη καθορισμένους (VIIIe) κακοήθεις όγκους των οστών
 - Καθορισμένους όγκους, όπως χορδώματα, ινώδεις, οδοντογενείς και διάφοροι όγκοι (όπως γιγαντοκυτταρικός όγκος των οστών και το αδαμαντίνωμα των μακρών οστών).
9. Σαρκώματα μαλακών ιστών και άλλα εξωοστεϊκά σαρκώματα

- Ραβδομυοσαρκώματα (IXa)
 - Ινοσαρκώματα, όγκοι περιφερικών νεύρων
 - Σάρκωμα Karosi (IXc).
10. Όγκοι των γεννητικών κυττάρων, τροφοβλαστικοί όγκοι και νεοπλάσματα των γονάδων.
Η ομάδα αυτή των όγκων περιλαμβάνει όλους τους κακοήθεις όγκους των γονάδων (στα παιδιά αντιπροσωπεύονται κυρίως από όγκους των γεννητικών κυττάρων) καθώς και τους όγκους των γεννητικών κυττάρων όλων των άλλων περιοχών.
11. Κακοήγη μελανώματα
- καρκινώματα του φλοιού των επινεφριδίων (XIa)
 - καρκινώματα του θυρεοειδούς (XIb)
 - καρκινώματα του ρινοφάρυγγα (XIc)
 - κακοήγη μελανώματα (XIδ)
 - καρκινώματα του δέρματος (XIε).
12. Άλλα και απροσδιόριστα κακοήγη νεοπλάσματα. Όλα τα νεοπλάσματα που δεν αναφέρονται παραπάνω περιλαμβάνονται στην ομάδα XII. α. [25]

III. Κίνδυνος ενδοσκομειακών λοιμώξεων από παιδιατρικούς ασθενείς υπό χημειοθεραπεία

Η εμπύρετη ουδετεροπενία είναι μια επείγουσα κατάσταση στους ογκολογικούς ασθενείς. Η σοβαρότητα της κατάστασης ποικίλει από ήπια, η οποία μπορεί να αντιμετωπιστεί με χορήγηση αντιβιοτικών από το στόμα, έως θανατηφόρα. Οι παράγοντες που επηρεάζουν την έκβαση του περιστατικού είναι α. ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων $<100/\text{mm}^3$, β. η πυρεξία κατά την προσκόμιση $> 39^\circ\text{C}$, γ. η κλινική εικόνα του ασθενή κατά την προσκόμιση και δ. η προηγούμενη διάγνωση οξείας μυελοειδούς λευχαιμίας. Ταυτόχρονα οι έφηβοι φαίνεται να είναι μια ευαίσθητη ηλικιακή ομάδα στην οποία η συγκεκριμένη κατάσταση οδηγεί συχνότερα σε ανάγκη νοσηλείας και θάνατο, από ό,τι σε άλλες ηλικίες.

Ως προγνωστικοί δείκτες αναφέρονται:

- η βακτηριαιμία, καθώς υπάρχει αυξημένη πιθανότητα πρόκλησης σηψαιμικού σοκ
- λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού κατά την προσκόμιση
- πρόσφατη αντιβιοτική θεραπεία. [27]

B. Ενότητα: Φλεγμονώδης γήρανση των επιζώντων από παιδικό καρκίνο

I. Χρόνια φλεγμονή

Οι τρέχουσες αντινεοπλασματικές θεραπείες βελτιώνουν την επιβίωση των παιδιών με καρκίνο, έτσι ώστε το 80% των παιδιών που υποβάλλονται σε θεραπεία για καρκίνο παιδικής ηλικίας να επιβιώνουν μακροχρόνια (>5 ετών). [28]

Αν και η χημειοθεραπεία προάγει το ποσοστό επιβίωσης για τους ασθενείς με καρκίνο της παιδικής ηλικίας, οι εντατικές πολυτροπικές θεραπείες θέτουν τους μακροπρόθεσμους επιζώντες σε υψηλό κίνδυνο για σοβαρές, ακόμη και θανατηφόρες καθυστερημένες συνέπειες για την υγεία, συμπεριλαμβανομένων των SPM (Second Primary Malignancies: δευτερογενών πρωτοπαθών κακοηθειών). [29]

Συγκεκριμένα, στους επιζώντες του παιδικού καρκίνου (CCS) παρατηρείται μια διαδικασία πρόωρης γήρανσης που προκαλεί βλάβη ζωτικών οργάνων και, κατά συνέπεια, εμφάνιση χρόνιων ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία, όπως:

- η οστεοπόρωση
- τα καρδιαγγειακά νοσήματα
- η παχυσαρκία και
- η στειρότητα. [30]

Αυτή η κατάσταση ονομάζεται ευθραυστότητα και είναι επακόλουθη μιας χαμηλού βαθμού συστηματικής χρόνιας φλεγμονής, φλεγμονής-γήρανσης, που προκαλείται από προσβολές χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας. [31]

II. Η διαδικασία της κυτταρικής γήρανσης

Οι αντineοπλασματικές θεραπείες είναι υπεύθυνες για τη φλεγμονή και για την αύξηση των γηρασμένων κυττάρων, τη μετάλλαξη του DNA και την παραγωγή αντιδρώντων ειδών οξυγόνου (ROS). Η συσσώρευση γηρασμένων κυττάρων και η έκθεση σε ογκογόνες προσβολές (χημειο-και ακτινοθεραπεία) οδηγεί σε φλεγμονή, συσσώρευση γηρασμένων κυττάρων και αύξηση των μεταλλάξεων του DNA και των αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS), που εμπλέκονται στη διέγερση των κυττάρων του ανοσοποιητικού. Η συνεχής ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος στους επιζώντες παιδικού καρκίνου (CCS: Childhood cancer survivors) προκαλεί χρόνια φλεγμονή χαμηλού βαθμού που προδιαθέτει σε υψηλότερο κίνδυνο δευτερογενών νοσημάτων. Πιο συγκεκριμένα, η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία επάγουν μια επίμονη ενεργοποίηση και στρατολόγηση ανοσοκυττάρων, όπως λεμφοκύτταρα και μακροφάγα, προσδιορίζοντας την παραγωγή προφλεγμονωδών μορίων και ενισχύοντας τη φλεγμονώδη απόκριση. Το οξειδωτικό στρες παίζει βασικό ρόλο στη φλεγμονή της γήρανσης, συμβάλλοντας στην εμφάνιση αρκετών ασθενειών στο CCS μέσω της ενεργοποίησης των προφλεγμονωδών οδών. Δεδομένου ότι το μιτοχονδριακό DNA (mtDNA) βρίσκεται κοντά σε θέσεις παραγωγής ROS, θα μπορούσε να υποστεί μεταλλάξεις μετά από αντineοπλασματικές θεραπείες. Η φλεγμονώδης γήρανση προκαλεί πρόωμη έναρξη της γήρανσης στο CCS, η οποία προκαλεί μοριακή και κυτταρική βλάβη και πρόωρη απώλεια της φυσιολογικής λειτουργίας, καθορίζοντας μια επιτάχυνση της γήρανσης. Κατά τη διάρκεια της γήρανσης, παρατηρείται μια αύξηση του αριθμού των γηρασμένων κυττάρων η

οποία χαρακτηρίζεται από έναν ειδικό εκκριτικό φαινότυπο που σχετίζεται με τη γήρανση (SASP), που αντιπροσωπεύεται κυρίως από προφλεγμονώδη μόρια, τα οποία αλλοιώνουν το περιβάλλον και προκαλούν την ανάπτυξη μεταβολικής δυσλειτουργίας. Κατά τη διάρκεια της κυτταρικής γήρανσης, τα κύτταρα χαρακτηρίζονται από διακοπή της αντιγραφής και ανάπτυξης, γεγονός που προκαλεί τόσο αλλοίωση του DNA όσο και βλάβη των μηχανισμών επιδιόρθωσης, καθιστώντας έτσι το CCS πιο ευάλωτο σε περιβαλλοντικές εκθέσεις. [30]

III. Θνησιμότητα των παιδιών με καρκίνο

Υπολογίζουμε ότι θα υπάρξουν 13,7 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις παιδικού καρκίνου παγκοσμίως μεταξύ 2020 και 2050. Στα τρέχοντα επίπεδα απόδοσης του συστήματος υγείας (συμπεριλαμβανομένης της πρόσβασης και της παραπομπής), 6,1 εκατομμύρια (44,9%) από αυτά τα παιδιά θα είναι αδιάγνωστος. Μεταξύ 2020 και 2050, 11,1 εκατομμύρια παιδιά θα πεθάνουν από καρκίνο εάν δεν γίνουν πρόσθετες επενδύσεις για τη βελτίωση της πρόσβασης σε υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης ή τη θεραπεία του παιδικού καρκίνου. Από αυτό το σύνολο, 9,3 εκατομμύρια παιδιά (84,1%) θα βρίσκονται σε χώρες χαμηλού και χαμηλότερου μεσαίου εισοδήματος. Αυτή η επιβάρυνση θα μπορούσε να μειωθεί σημαντικά με νέα χρηματοδότηση για την κλιμάκωση των οικονομικά αποδοτικών παρεμβάσεων. Η ταυτόχρονη ολοκληρωμένη κλιμάκωση των παρεμβάσεων θα μπορούσε να αποτρέψει 6,2 εκατομμύρια θανάτους παιδιών με καρκίνο σε αυτήν την περίοδο, περισσότερο από το ήμισυ (56,1%) του συνολικού αριθμού θανάτων που προβλεπόταν διαφορετικά. Λαμβάνοντας υπόψη τον υπερβολικό κίνδυνο θνησιμότητας, αυτή η μείωση του αριθμού των θανάτων προβλέπεται να αποφέρει κέρδη 318 εκατομμυρίων ετών ζωής. Επιπλέον, τα παγκόσμια κέρδη παραγωγικότητας κατά τη διάρκεια ζωής των 2.580 δισεκατομμυρίων δολαρίων ΗΠΑ το 2020–50 θα ήταν τέσσερις φορές μεγαλύτερα από το σωρευτικό κόστος θεραπείας των 594 δισεκατομμυρίων δολαρίων, παράγοντας καθαρό όφελος 1.986 δισεκατομμυρίων δολαρίων στην παγκόσμια επένδυση: καθαρή απόδοση 3 \$ για κάθε 1 δολάριο επένδυσης. [32]

Γ. Ενότητα: Θεραπείες παιδικού καρκίνου

I. Θεραπευτικές επιλογές για τον παιδικό καρκίνο

Οι στρατηγικές για τη θεραπεία του παιδικού καρκίνου έχουν εξελιχθεί σημαντικά με την πάροδο του χρόνου. Πλέον πέρα από τη χειρουργική αντιμετώπιση έχουν αναπτυχθεί νέες θεραπευτικές επιλογές, οι οποίες είναι οι εξής:

- χημειοθεραπεία
- ακτινοβολία
- χειρουργική επέμβαση και
- μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων. [33]

II. Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία στα παιδιά εφαρμόζεται κυρίως στο μυελοβλάστωμα, τους όγκους των γεννητικών κυττάρων, τη νόσο του Hodgkin, το ρετινοβλάστωμα, τον όγκο του Wilm, το σάρκωμα του Ewing και τη λευχαιμία. Η ελάχιστη αποτελεσματική συνολική δόση ακτινοβολίας υπολογίζεται και χορηγείται μέσα σε 3 έως 6 εβδομάδες. Η ακτινοθεραπεία διαρκεί λίγα λεπτά και το παιδί πρέπει να παραμένει στην απαραίτητη θέση καθόλη τη διάρκεια αυτής. Οι πολύ νεαροί ασθενείς μπορεί να χρειαστούν ηρέμηση ή γενική αναισθησία για να επιτευχθεί αυτό. Οι δεσμίδες ακτινοβολίας δεν δρουν ειδικά στα καρκινικά κύτταρα, αλλά μπορεί να βλάψουν και υγιά. Στις άμεσες παρενέργειες της ακτινοθεραπείας περιλαμβάνεται το παροδικό δερματικό ερύθημα, η ξηροστομία και η κόπωση. Τα ώριμα κύτταρα του γαστρεντερικού βλεννογόνου έχουν μέσο όρο επιβίωσης 4 έως 7 ημέρες και σε περίπτωση βλάβης τους παρουσιάζονται συμπτώματα, όπως ναυτία, έμετος και ανορεξία. Όσον αφορά στο μυελό των οστών η βλάβη από την ακτινοθεραπεία γίνεται αντιληπτή 5-6 μέρες μετά με την πτώση των λεμφοκυττάρων, ενώ 2-3 εβδομάδες μετά παρατηρείται πτώση των ουδετεροφύλων και των αιμοπεταλίων. Η απώλεια μαλλιών παρατηρείται στο σημείο που εφαρμόστηκε ακτινοβολία και ξεκινά κατά την τρίτη εβδομάδα της θεραπείας και το τριχωτό επανεκφύεται 3-4 μήνες μετά το τέλος των ακτινοβολιών, αν και αυτό εξαρτάται από τη δόση. Συμπτώματα υπνηλίας, απάθειας και ευερεθιστότητας, μπορεί να γίνουν αντιληπτά μετά από 1 έως 2 μήνες θεραπείας στους μισούς περίπου ασθενείς και είναι αυτοπεριοριζόμενα. Βλάβες στη λευκή ουσία του ΚΝΣ μπορεί να επέλθουν μετά από 3-6 μήνες ακτινοθεραπείας και να προκαλέσουν μόνιμες μαθησιακές δυσκολίες. Οι όψιμες επιπτώσεις εμφανίζονται 6 έως 12 μήνες μετά την ακτινοθεραπεία και είναι μόνιμες και περιλαμβάνουν τη διάμεση ίνωση των πνευμόνων, την περικαρδίτιδα, την περικαρδιακή συλλογή, τη θυρεοειδική ή υπογυσιακή δυσλειτουργία, την ηπατική ίνωση, τη νεφρίτιδα, την απόφραξη του λεπτού εντέρου, την εγκεφαλική νέκρωση και την ανώμαλη ανάπτυξη των οστών.

III. Χειρουργική αντιμετώπιση

Στο παρελθόν η χειρουργική αντιμετώπιση ήταν μονοθεραπεία για τους παιδικούς καρκίνους που αφορούσαν συμπαγείς όγκους, με μικρά, όμως, ποσοστά επιβίωσης των ασθενών μακροπρόθεσμα. Σήμερα χρησιμοποιείται συνδυασμός χειρουργικής εξαίρεσης, ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας. Η χειρουργική χρησιμοποιείται για τη λήψη βιοψιών και τη σταδιοποίηση της νόσου, την αγγειακή πρόσβαση και την εξαίρεση του όγκου. Στο οστεοσάρκωμα η θεραπεία είναι χειρουργική και ακολουθεί χημειοθεραπεία σε περιπτώσεις μεταστάσεων. Η χειρουργική επέμβαση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αρχική διάγνωση των παιδιατρικών κακοηθειών. Σε πολλές περιπτώσεις, η διάγνωση επιβεβαιώνεται με εξέταση βιοψίας του πρωτοπαθούς όγκου.

IV. Μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων HSCT

Η μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων χρησιμοποιείται σε νεοπλάσματα του μυελού των οστών. Συγκεκριμένα, μετά τη χορήγηση χημειοθεραπείας ή/και ακτινοθεραπείας, γίνεται σωστικά η HSCT. Με τον τρόπο αυτό, παρέχονται στον ασθενή τα πρόδρομα κύτταρα των ερυθρών αιμοσφαιρίων, των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων, τα οποία βλάπτονται κατά τη θεραπευτική αγωγή. Υπάρχουν δύο είδη HSCT, η αυτόλογη, στην οποία ο μυελός των οστών που χρησιμοποιείται είναι του ίδιου του ασθενούς, και η αλλογενής, στην οποία ο μυελός προέρχεται από άλλο υγιές άτομο. Χρειάζονται 2 έως 6 εβδομάδες μέχρι τα νέα βλαστικοκύτταρα να εμφυτευτούν και να αρχίσει η παραγωγή αιμοκυττάρων. Μετά την εμφύτευση, είναι πιθανή η εμφάνιση της ασθένειας graft-versus-host (GVHD). Η οξεία GVHD εντός εκατό ημερών, ενώ η χρόνια από εκατό ημέρες έως δυο χρόνια μετά την εμφύτευση. Για την οξεία τα συμπτώματα είναι η διάρροια, το δερματικό εξάνθημα ή τα αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων και η ηπατίτιδα. Η χρόνια GVHD εμφανίζεται οπουδήποτε από 100 ημέρες έως 2 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση. Για τη χρόνια τα συμπτώματα είναι η ξηροφθαλμία, η ξηροστομία, ο πόνος κατά την κατανάλωση πικάντικων τροφών, υπομελάγχρωση ή υπερμελάγχρωση του δέρματος, σκλήρυνση ή πάχυνση του δέρματος, αρθρίτιδα, αναπνευστική δυσχέρεια ή πνευμονική ίνωση. Για την αντιμετώπιση της GVHD χορηγούνται ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, όπως στεροειδή, κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους ή μυκοφαινόλη. Ταυτόχρονα χορηγούνται αντιβιοτικά και ανοσοσφαιρίνη για την πρόληψη λοιμωδών επιπλοκών λόγω ανοσοκαταστολής. Το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς ανακάμπτει περίπου 1 έτος μετά τη μεταμόσχευση ή μετά από 6 μήνες διακοπής της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. [33]

Ο πίνακας 1 παρουσιάζει παιδικές ασθένειες και τις θεραπευτικές επιλογές. [33]

Πίνακας 1. Θεραπευτικές επιλογές κακοηθειών και νοσημάτων παιδικής ηλικίας [33]

Διάγνωση	Χημειοθεραπεία	Ενδορραχιαία Θεραπεία	Χειρουργική επέμβαση	Ακτινοβολία	Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Βλαστοκυττάρων	Ερευνα
Λεμφοειδής Λευχαιμία	X	X		CNS+	Υψηλού κινδύνου ή υποτροπής	Μελέτες εμβολίων
Μυελογενής Λευχαιμία	X	X		CNS+	Υψηλού κινδύνου ή υποτροπής	Γονιδιακή θεραπεία; εμβόλια
Λέμφωμα μη Hodgkin	X			X	"	Γονιδιακή θεραπεία; εμβόλια
Χότζκιν	X		X	X	"	Μελέτες εμβολίων

Νευροβλάστωμα	X		X		Αυτόλογο-πρότυπο Αλλογενική ερευνητική	Μελέτες εμβολίων
Ο όγκος του Wilm	X		X			
Όγκοι εγκεφάλου	X		X	X	Αυτόλογο- διερευνητικό	
Οστεοσάρκωμα	X		X		Αυτόλογο- διερευνητικό	
Απλαστική Αναιμία	Ανοσοκατασταλτική θεραπεία				Ταίριαξε sib πρώτη γραμμή του tx? ή άσχετο αν απέτυχε tx	
Μεταβολικές Διαταραχές:					X	
του Hurler						
Αδρενολευκοδυστροφία						
Δρεπανοκυτταρική νόσος με ιστορικό εγκεφαλικού					Ταιριασμένα αδερφικά αλλογενή	

V. Θεραπεία παιδικού καρκίνου με «φυσικό» τρόπο

Τα φυτά, οι θαλάσσιοι οργανισμοί και οι μικροοργανισμοί έχουν ορισμένες βιολογικές οδούς σηματοδότησης που τους προστατεύουν από τους θηρευτές τους. Η εξαγωγή βιολογικά δραστικών ουσιών από αυτά τα προϊόντα αποκάλυψε νέους χημειότυπους που είναι αποτελεσματικοί στη θεραπεία ανθρώπινων ασθενειών, ιδιαίτερα του καρκίνου. Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι αυτά τα φυσικά προϊόντα έχουν την ικανότητα να συνδέονται με σύνθετες πρωτεΐνες και βιολογικούς υποδοχείς στα ανθρώπινα κύτταρα οδηγώντας στην αντικαρκινική τους δράση. Έχει καταγραφεί ότι το 52% των εγκεκριμένων χημειοθεραπευτικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται σήμερα είναι από φυσικά προϊόντα και ένα άλλο 11% των αντικαρκινικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται τώρα είναι συνθετικά παράγωγα φυσικών προϊόντων.

Μερικοί από τους βασικούς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται στη σύγχρονη ιατρική, όπως τα αλκαλοειδή Vinca (Βινκριστίνη) και οι ποδοφυλλοτοξίνες (ετοποσίδη) έχουν την προέλευσή τους από φυτικά παράγωγα.

Πολλά προϊόντα με βάση τη θάλασσα έχουν εισέλθει σε κλινικές δοκιμές και μερικά από αυτά έχουν εγκριθεί από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA: Food and Drug Administration). Πράγματι, ένα μεγάλο ποσοστό εγκεκριμένων φυσικών ενώσεων προέρχεται

από θαλάσσιους οργανισμούς, συμπεριλαμβανομένων των θαλάσσιων σπόγγων. Πραγματικά, η κοινή χημειοθεραπεία και τα ADC που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των παιδιατρικών όγκων ανακαλύφθηκαν αρχικά από τη φύση από διαφορετικές πηγές:

- θαλάσσια προϊόντα
- μικροοργανισμούς στο έδαφος και
- φυτά. [34]

VI. Γονιδιακή θεραπεία

Η ανοσοθεραπεία χρησιμοποιεί κύτταρα τα οποία έχουν υποστεί τροποποίηση του γονιδιώματός τους και τμήματα ιών τα οποία ενεργοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα να επιτεθεί στα καρκινικά κύτταρα. Δεύτερης και τρίτης γενιάς εμβόλια που έχουν αναπτυχθεί με τη μέθοδο αυτή έχουν δείξει να είναι αποτελεσματικά έναντι τύπων καρκίνου, όπως αυτός του πνεύμονα, του παγκρέατος, του προστάτη και του μεταστατικού μελανώματος.

Μία άλλη μέθοδος περιλαμβάνει τη χρήση ογκολυτικών ιών, οι οποίοι πολλαπλασιάζονται μέσα στα καρκινικά κύτταρα και προάγουν τον θάνατό τους. Τέλος, η μεταφορά γονιδίων λειτουργεί με την απευθείας μεταφορά γονιδίων μέσα στα καρκινικά κύτταρα ή στα κύτταρα των πέριξ τού καρκίνου ιστών προκαλώντας έτσι κυτταρικό θάνατο ή καθυστέρηση της ανάπτυξης του καρκίνου.

Οι μέθοδοι αυτές φαίνεται να είναι το μέλλον της αντιμετώπισης του καρκίνου συνδυαζόμενες με τις ήδη παγιωμένες μεθόδους. [35]

VII. Θεραπεία καρκίνου με NK κύτταρα

Τα τελευταία χρόνια, η ανοσοθεραπεία με βάση τα φυσικά φονικά κύτταρα NK (natural killer) έχει αναδειχθεί ως μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση για συμπαγείς όγκους και αιματολογικές κακοήθειες. Τα κύτταρα NK είναι έμφυτα λεμφοκύτταρα με μια σειρά από λειτουργικές ικανότητες, συμπεριλαμβανομένων των αντικαρκινικών, αντι-ιικών και αντι-μοσχευμάτων-εναντίον-ξενιστή. Η αξιοποίηση τέτοιων ισχυρών έμφυτων τελεστών του ανοσοποιητικού συστήματος για τη θεραπεία του καρκίνου οδήγησε στην ανάπτυξη κλινικών δοκιμών βασισμένων στη θεραπεία με NK κύτταρα ή στη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων που στοχεύουν τα κύρια σημεία ελέγχου του ανοσοποιητικού των κυττάρων NK. Βέβαια, η ανοσοθεραπεία σημείου ελέγχου που στοχεύει ανασταλτικούς υποδοχείς των T κυττάρων, αντιστρέφοντας τον λειτουργικό αποκλεισμό τους, σηματοδότησε μια σημαντική ανακάλυψη στην αντικαρκινική θεραπεία και άνοιξε νέες προσεγγίσεις για την ανοσοθεραπεία του καρκίνου, ενώ παράλληλα οδήγησε σε εκτεταμένη έρευνα σε σημεία ελέγχου του ανοσοποιητικού. Ωστόσο, η κλινική αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας με βάση τα T κύτταρα παρουσιάζει μια σειρά περιορισμών, συμπεριλαμβανομένης της

αδυναμίας των Τ κυττάρων να αναγνωρίσουν και να σκοτώσουν κύτταρα όγκου HLA-I αρνητικών. Για αυτούς τους λόγους, νέες στρατηγικές για την ανοσοθεραπεία του καρκίνου επικεντρώνονται πλέον στα NK κύτταρα. Ο αποκλεισμός με αναστολείς σημείων ελέγχου κυττάρων NK που αντιστρέφουν το λειτουργικό τους αποκλεισμό μπορεί να ξεπεράσει τους περιορισμούς της ανοσοθεραπείας με βάση τα Τ κύτταρα, κυρίως έναντι στόχων όγκου HLA-I neg. [36]

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ: ΟΙ ΕΠΙΖΩΝΤΕΣ ΑΠΟ ΠΑΙΔΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

Η ΖΩΗ ΤΩΝ ΕΠΙΖΩΝΤΩΝ

Α. Ενότητα: Παθήσεις των επιζώντων

Ι. Συχνότερα προβλήματα υγείας που σχετίζονται με τον παιδικό καρκίνο ή τη θεραπεία του

Στις ΗΠΑ κάθε χρόνο γίνεται διάγνωση 15.000 παιδιών με καρκίνο για τις ηλικίες 0 – 19 ετών. Το 85% και πάνω από αυτές τις περιπτώσεις επιβιώνει για 5 έτη τουλάχιστον. Το 95% όσων επιβιώσουν από τον καρκίνο θα παρουσιάσουν ένα σοβαρό πρόβλημα υγείας μέχρι την ηλικία των 45 ετών, πρόβλημα το οποίο έχει σχέση με τη διάγνωση του καρκίνου ή τη θεραπεία του. 500.000 άνθρωποι που διαβιώνουν σήμερα στις ΗΠΑ είναι επιβιώσαντες από παιδικό καρκίνο. Τα σχετιζόμενα με τον παιδικό καρκίνο ή τη θεραπεία του πιο συχνά σοβαρά ή απειλητικά χρόνια προβλήματα είναι τα εξής:

- ενδοκρινικές διαταραχές, όπως ο υποθυρεοειδισμός ή η ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης (44%)
- επακόλουθα νεοπλάσματα, όπως ο καρκίνος του μαστού ή ο καρκίνος του θυρεοειδούς (7%) και
- οι καρδιαγγειακές παθήσεις, όπως η μυοκαρδιοπάθεια ή η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η στεφανιαία νόσος και η εγκεφαλοαγγειακή νόσος (5,3%).

Η ακτινοθεραπεία και οι χημειοθεραπείες που χρησιμοποιούνται για θεραπεία του καρκίνου είναι αυτές που προκαλούν συχνότερα ιατρικές παθήσεις που έχουν σχέση με τη διάγνωση του καρκίνου κατά την παιδική ή την εφηβική ηλικία. Οι παθήσεις αυτές μπορούν να αναπτυχθούν σε διάφορα χρονικά διαστήματα μετά την έκθεση σε αυτές τις θεραπείες. Συγκεκριμένα:

- Τα άτομα που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης προβλημάτων υγείας που σχετίζονται με τη θεραπεία περιλαμβάνουν ασθενείς με καρκίνο του εγκεφάλου που υποβάλλονται σε θεραπεία με κρανιακή ακτινοβολία (περίπου 70% αναπτύσσουν σοβαρά ή απειλητικά για τη ζωή προβλήματα υγείας) και αλλογενείς λήπτες μοσχευμάτων αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (περίπου 60% αναπτύσσουν σοβαρά ή απειλητικά για τη ζωή τους προβλήματα υγείας).
- Στα άτομα με το χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης προβλημάτων υγείας που σχετίζονται με τη θεραπεία περιλαμβάνονται αυτά που επέζησαν από συμπαγείς

όγκους (όπως ο όγκος Wilms) που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με χειρουργική εκτομή μόνο ή με ελάχιστη χημειοθεραπεία, για τα οποία ο επιπολασμός επακόλουθων προβλημάτων υγείας είναι παρόμοιος με εκείνους που δεν είχαν καρκίνο κατά την παιδική ή εφηβική ηλικία.

Τέλος, τα άτομα που διαγνώστηκαν με παιδικό καρκίνο στη δεκαετία του 1990 και επέζησαν για τουλάχιστον 5 χρόνια μετά τη διάγνωση του καρκίνου έχουν μικρότερη διάρκεια ζωής (κατά περίπου 9 χρόνια) σε σύγκριση με τα παιδιά που δεν είχαν διαγνωστεί με καρκίνο τη δεκαετία του 1990. [37]

II. Όψιμες επιπλοκές της πρωτογενούς θεραπείας του καρκίνου- αίτια

Το ισχυρό κλινικό όφελος για τους παιδιατρικούς ασθενείς (η ανάπτυξη νέων πολυτροπικών ογκολογικών στρατηγικών καθώς και οι βελτιωμένες διαγνωστικές διαδικασίες αύξησαν τις μέσες πιθανότητες 5ετούς επιβίωσης των ασθενών με παιδικό καρκίνο από λιγότερο από 30% πριν από το 1960 σε 80% σήμερα) σε μακροπρόθεσμη επιβίωση μειώνεται από τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης όψιμων συνεπειών που σχετίζονται με τη θεραπεία, που προκαλούνται κυρίως από τη γονοτοξική επίδραση των δύο ακρογωνιαίων λίθων της θεραπείας του καρκίνου: ακτινοθεραπεία (RT: radiation therapy) και χημειοθεραπεία (CT: chemotherapy):

- Το 60-90% των μακροχρόνιων επιζώντων από καρκίνο παιδικής ηλικίας αναπτύσσουν μία ή περισσότερες χρόνιες παθήσεις και
- το 20-80% βιώνουν σοβαρές δυσμενείς συνέπειες για την υγεία που σχετίζονται με τη θεραπεία κατά την ενηλικίωση, με ένα δεύτερο πρωτοπαθές νεόπλασμα (SPN: second primary neoplasm) να αντιπροσωπεύει μία από τις πιο επιβλαβείς όψιμες επιπλοκές της πρωτογενούς θεραπείας του καρκίνου.

Ο κίνδυνος να αναπτύξουν δεύτερα πρωτοπαθή νεοπλάσματα (SPNs: second primary neoplasms) είναι γνωστό ότι εξαρτάται από:

- τον τρόπο ζωής και
- τους γενετικούς παράγοντες
- την οντότητα και τη θεραπεία του πρώτου πρωτοπαθούς νεοπλάσματος (FPN: first primary neoplasm) και ιδιαίτερα
- την ηλικία κατά τη θεραπεία. [38]

Ειδικότερα, οι υψηλές δόσεις ιονίζουσας ακτινοβολίας (IR: ionizing radiation) που εφαρμόζονται κατά τη διάρκεια της RT (ακτινοθεραπείας) καθώς και πολλά φάρμακα χημειοθεραπείας (CT: χημειοθεραπείας), όπως:

- αλκυλιωτικοί παράγοντες

- ετοποσίδη ή κυκλοφωσφαμίδη,

αποτελούν καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου για τα SPN (δεύτερα πρωτοπαθή νεοπλάσματα). [39]

Ωστόσο, αυτές οι αντineοπλασματικές στρατηγικές διαφέρουν ως προς τον τρόπο δράσης τους και προκαλούν ποικίλα φάσματα SPN.

Η βλάβη του DNA που προκαλείται από το IR κατά τη διάρκεια της RT μπορεί να προκαλέσει καθυστερημένο στρες αντιγραφής και γονιδιωματική αστάθεια.

- Η αυξημένη εγγενής ευαισθησία στο ενδογενές ή εξωγενές στρες αντιγραφής και
- η επακόλουθη γονιδιωματική αστάθεια

συνδέονται με υψηλότερο κίνδυνο για σποραδικά FPN ή SPN που σχετίζονται με τη θεραπεία.

Εν κατακλείδι, η αυξημένη ευπάθεια στο στρες αντιγραφής που προκαλείται από θεραπείες καρκίνου που βλάπτουν το DNA, δηλαδή CT και RT, σε ένα υποσύνολο καρκινοπαθών αύξησε τον κίνδυνο για SPN.[38]

III. Ομάδες υψηλού κινδύνου για νοσηλείες και ανάπτυξη δεύτερων πρωτοπαθών όγκων (SPN)

Οι επιζώντες του παιδικού καρκίνου έχουν πολύ αυξημένο μακροχρόνιο φορτίο ασθενειών, με ένα ευρύ φάσμα όψιμων επιπτώσεων που απαιτούν νοσηλεία σε νοσοκομείο και ουσιαστικά μεγαλύτερες παραμονές στο νοσοκομείο σε σύγκριση με τον πληθυσμό παρόμοιας ηλικίας και φύλου. Αυτό θα αποτελέσει αναπόφευκτα:

- μια αυξανόμενη πρόκληση υγειονομικής περίθαλψης για την κοινωνία μας, επηρεάζοντας το ιατρικό κόστος και
- μπορεί να επηρεάσει βαθιά την ποιότητα ζωής και το προσδόκιμο ζωής των επιζώντων από καρκίνο της παιδικής ηλικίας.

Τα ευρήματα υπογραμμίζουν την ανάγκη για συνεχή παρακολούθηση των επιζώντων, με ιδιαίτερη έμφαση στους επιζώντες:

- νευροβλαστώματος
- ηπατικών όγκων
- όγκων του ΚΝΣ
- λεμφώματος Hodgkin και
- λευχαιμίας.

Ειδικότερα, οι γιατροί πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας θα πρέπει να γνωρίζουν τον κίνδυνο για δεύτερους πρωτοπαθείς καρκίνους σε ασθενείς που είναι επιζώντες από καρκίνο της παιδικής ηλικίας, καθώς οι σχετικοί κίνδυνοι για καρκίνους είναι υψηλοί και οι όγκοι μπορεί να εμφανιστούν νωρίτερα από το συνηθισμένο στη ζωή τους. [40]

IV. Κίνδυνοι για αδένωμα και καρκίνο του παχέος εντέρου στους επιζώντες

Οι επιζώντες από καρκίνο παιδικής ηλικίας που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ακτινοθεραπεία στην περιοχή του παχέος εντέρου - συμπεριλαμβανομένης της ολικής ακτινοβολίας σώματος (TBI: Total body irradiation) - διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αδενωμάτων σε σύγκριση με μια ομάδα σύγκρισης αδελφών και οι επιζώντες από καρκίνο παιδικής ηλικίας διατρέχουν περισσότερο από τριπλάσιο κίνδυνο για καρκίνου του παχέος εντέρου (CRC: colorectal cancer) σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.

Επιπλέον, οι παράγοντες κινδύνου αδενώματος περιλαμβάνουν:

- τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (HCT: hematopoietic cell transplantation)
- προηγούμενη θεραπεία με τους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες σισπλατίνη και προκαρβαζίνη
- προσωπικό ιστορικό ηπατοβλαστώματος (σχετιζόμενο με FAP: familial adenomatous polyposis: οικογενή αδενωματώδη πολύποδα) και
- οικογενειακό ιστορικό πρώιμης έναρξης CRC. [41]

V. Δευτερογενή κακοήγη νεοπλάσματα (SMN)

Η βελτιωμένη επιβίωση των παιδιατρικών ασθενών με καρκίνο θα οδηγήσει σε αύξηση των όψιμων επακόλουθων, όπως τα δευτερογενή κακοήγη νεοπλάσματα Secondary malignant Neoplasm (SMN). Ειδικοί παιδιατρικοί παράγοντες που προδιαθέτουν σε αυτά τα SMN είναι οι εξής:

- μεγάλη προσδοκώμενη διάρκεια ζωής
- υψηλό κυτταρικό πολλαπλασιαστικό δυναμικό
- τοξικότητα συχνά συνδυασμένων θεραπειών καρκίνου (ραδιο- και χημειοθεραπείες) και
- συχνότερη γενετική προδιάθεση για καρκίνο.

Η καλύτερη κατανόηση αυτών των παραγόντων θα μπορούσε να βελτιώσει τη διαχείριση των ασθενών και θα μπορούσε να οδηγήσει στην ανάπτυξη λιγότερο τοξικών μελλοντικών θεραπειών με την ελπίδα να μειωθεί ο κίνδυνος SMN. [42]

VI. Χρόνιες παθήσεις των επιζώντων

Οι επιζώντες του παιδικού καρκίνου αναπτύσσουν πρώιμες και σοβαρές χρόνιες παθήσεις (CHC: chronic health conditions).

Τα δεύτερα νεοπλάσματα, οι διαταραχές της σπονδυλικής στήλης και η πνευμονική νόσος συνέβαλαν σημαντικά στην υπερβολική συνολική αθροιστική επιβάρυνση. Παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη ετερογένεια στην κατανομή του φορτίου CHC σε επιζώντες με διαφορετικές διαγνώσεις πρωτοπαθούς καρκίνου.

Η αθροιστική επιβάρυνση των CHC βαθμού 1-5 στην ηλικία των 50 ετών ήταν:

- υψηλότερη σε επιζώντες κακοηθειών του ΚΝΣ και
- χαμηλότερη σε επιζώντες όγκων γεννητικών κυττάρων.

Οι πολυμεταβλητές αναλύσεις έδειξαν ότι η μεγαλύτερη ηλικία κατά τη διάγνωση, η περίοδος θεραπείας και οι υψηλότερες δόσεις ακτινοβολίας εγκεφάλου και θώρακα σχετίζονται σημαντικά με μεγαλύτερη αθροιστική επιβάρυνση και σοβαρότητα των CHC. [43]

VII. Επιδράσεις της χημειοθεραπείας στους σκελετικούς μυς

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της χημειοθεραπείας στους σκελετικούς μυς είναι πιο εμφανείς όταν η θεραπεία χορηγείται κατά την παιδική ηλικία. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι επιζώντες ορισμένων καρκίνων που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία κατά την παιδική ηλικία έχουν:

- υψηλά ποσοστά απώλειας και δυσλειτουργίας της σκελετικής μυϊκής μάζας μαζί με
- καρδιαγγειακή νόσο
- αντίσταση στην ινσουλίνη και
- μεταβολικό σύνδρομο αρκετά χρόνια μετά τη θεραπεία.

Η απώλεια σκελετικών μυών επηρεάζει τη λειτουργική ικανότητα των ατόμων αλλά και τη μεταβολική τους υγεία. Αυτό συμβαίνει επειδή οι σκελετικοί μύες δεν έχουν μόνο συστατικές λειτουργίες αλλά και μεταβολικές, συμπεριλαμβανομένου του ότι είναι η κύρια θέση οξείδωσης λιπιδίων και πρόσληψης γλυκόζης και, επομένως, κύριος καθοριστικός παράγοντας της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Έχει προταθεί ότι η μακροχρόνια δυσλειτουργία και ατροφία των σκελετικών μυών μπορεί να προηγείται από:

- παραγωγή μιτοχονδριακών αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (mtROS)
- μεταλλάξεις mtDNA επιζήμιες για τη δομή και λειτουργία των σκελετικών μυών που διαρκούν όλη τη ζωή
- μιτοχονδριακή βλάβη και

- αλλοιωμένο χειρισμό Ca^{2+} .

Αυτοί οι παράγοντες οδηγούν σε απώλεια μυϊκής μάζας, συνδυαζόμενοι με την εξαρτώμενη από τη βλάβη του DNA βλάβη της αντιγραφής των μυϊκών δορυφορικών κυττάρων και των αναγεννητικών μηχανισμών, της απονεύρωσης των μυών και της βλάβης της νευρομυϊκής σύνδεσης. Στις μεταμιτωτικές μυϊκές ίνες, το μεταλλαγμένο mtDNA μπορεί να παραμείνει και να συσσωρευτεί. Ωστόσο, ο αντίκτυπος τέτοιων μεταλλάξεων μπορεί να πάρει πολλά χρόνια για να γίνει εμφανής μέσω της αντιγραφής του mtDNA. [21]

VIII. Δυσανεξία στην άσκηση των επιζώντων από παιδικό καρκίνο

Η δυσανεξία στην άσκηση είναι διαδεδομένη μεταξύ των επιζώντων από καρκίνο της παιδικής ηλικίας και σχετίζεται με θνησιμότητα από όλες τις αιτίες. Οι καρδιακές, πνευμονικές και μυϊκές βλάβες που σχετίζονται με τη θεραπεία (ανιχνεύονται με σφαιρική διαμήκη καταπόνηση), αυτόνομες, πνευμονικές και μυϊκές βλάβες αυξάνουν τον κίνδυνο. Οι επιζώντες με αναπηρίες μπορεί να απαιτήσουν παραπομπή σε εκπαιδευμένους ειδικούς, για να μάθουν να αντιμετωπίζουν συγκεκριμένα ελλείμματα όταν ασκούνται. [44]

IX. Νευρολογικές παθήσεις

Οι βελτιώσεις στην επιβίωση των ασθενών με καρκίνο της παιδικής ηλικίας τις τελευταίες δεκαετίες ήταν σημαντικές, αλλά οι επιζώντες ενός όγκου του ΚΝΣ είναι μεταξύ εκείνων που διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο για σωματικά και γνωστικά ελλείμματα. Η επιληψία ήταν η πιο κοινή αιτία νοσηλείας τόσο πριν όσο και μετά τη διάγνωση ενός όγκου του ΚΝΣ. Περισσότερο από το ένα τρίτο των 5ετών επιζώντων είχαν κάνει πρώτη εισαγωγή για επιληψία είτε πριν από τη διάγνωση του όγκου είτε κατά τα πρώτα 5 χρόνια μετά, και ο κίνδυνος νοσηλείας για αυτή την πάθηση ήταν επίσης πολύ αυξημένος στους 5χρονους επιζώντες. Η ακτινοβολία στον εγκέφαλο αύξησε τον κίνδυνο για επιληπτικές κρίσεις. [45]

Ο υδροκέφαλος είναι μια συχνή, πολύ γνωστή επιπλοκή ενός επεκτεινόμενου όγκου εγκεφάλου. [46]

Ωστόσο, ο κίνδυνος εισαγωγής στο νοσοκομείο για υδροκεφαλία παρέμεινε αυξημένος ακόμη και δεκαετίες μετά τη διάγνωση. Τα αίτια μπορεί να είναι τα ακόλουθα:

- η υποτροπή του αρχικού όγκου
- ένας νέος πρωτοπαθής όγκος στον εγκέφαλο, για τον οποίο οι επιζώντες διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο, ή
- μια αποτυχία παροχέτευσης.

Ο υδροκέφαλος είναι μια σημαντική επιπλοκή, καθώς οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις του μπορεί να περιλαμβάνουν:

- γνωστική δυσλειτουργία
- επιληψία
- χρόνιο πονοκέφαλο και κατάθλιψη
- εκτός από την ανεργία και την
- εξάρτηση από τη φροντίδα. [47]

Βρέθηκαν, επίσης, πολύ αυξημένοι κίνδυνοι νοσηλείας για άνοια, νόσο Alzheimer και άλλες εκφυλιστικές ασθένειες του ΚΝΣ μεταξύ των επιζώντων που έλαβαν ακτινοβολία ως μέρος της θεραπείας τους για τον καρκίνο. Η κρανιακή ακτινοθεραπεία στα παιδιά προκαλεί γνωστικές αλλαγές που οδηγούν σε άνοια με την πάροδο του χρόνου, αν και μια μακροπρόθεσμη επίδραση του υδροκεφαλίου είναι μια άλλη πιθανή εξήγηση. [45]

B. Ενότητα: Ενδοκρινικές διαταραχές των επιζώντων

I. Αίτια ενδοκρινικών διαταραχών στους επιζώντες

Ο αυξημένος κίνδυνος μακροχρόνιων ενδοκρινικών διαταραχών μπορεί να αποδοθεί σε ειδικές για τη νόσο αλλοιώσεις στην ενδοκρινική λειτουργία ή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών της θεραπείας με ακτινοβολία, χειρουργική επέμβαση ή χημειοθεραπεία. Η μακροχρόνια παρακολούθηση των αποτελεσμάτων της υγείας είναι κρίσιμη για τη διάγνωση και τη θεραπεία ενδοκρινικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένων:

- των ελλείψεων ορμονών του υποθαλάμου/υπόφυσης
- των ανωμαλιών της ανάπτυξης
- της παχυσαρκίας και
- των μεταβολικών διαταραχών.

Η πρόσβαση στη μακροχρόνια περίθαλψη παραμένει πρόκληση για τους επιζώντες του παιδικού καρκίνου, αλλά η τυποποίηση της μακροπρόθεσμης παρακολούθησης και η χρήση ψηφιακών παρεμβάσεων υγείας που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς μπορεί να προσφέρει νέους τρόπους βελτίωσης των συμπεριφορών και των αποτελεσμάτων υγείας. [48]

II. Οι κίνδυνοι ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη στους επιζώντες

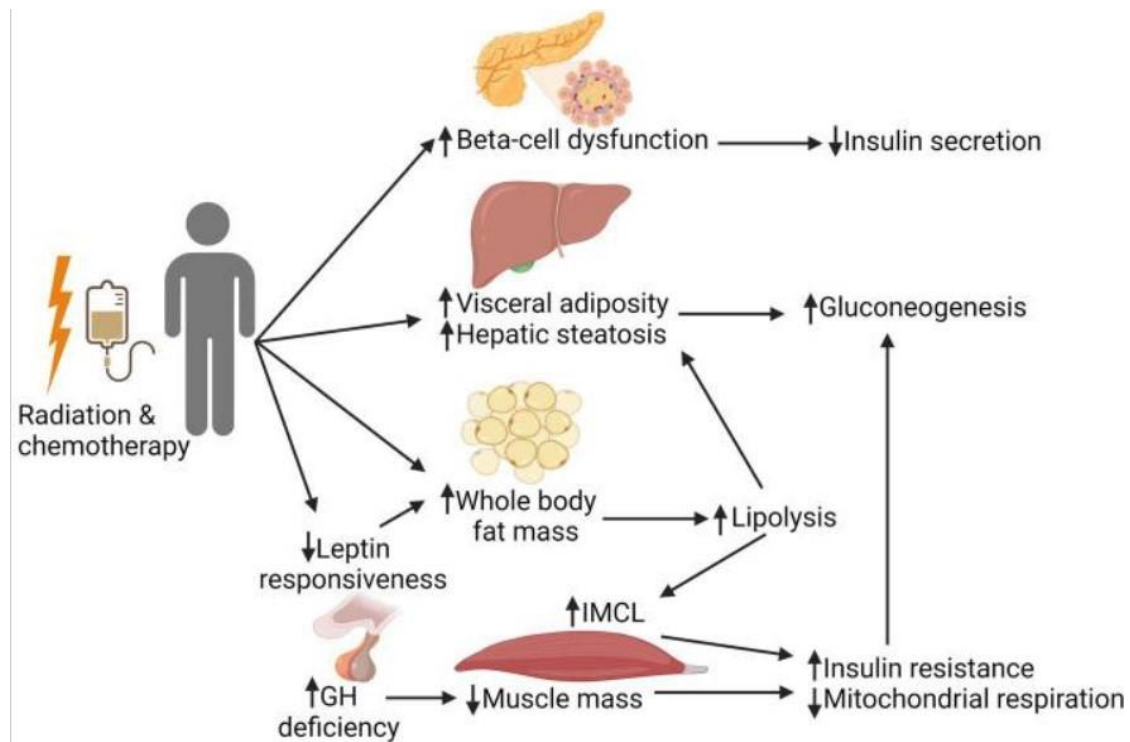
Παρά τη συνολική μείωση της συχνότητας των περισσότερων χρόνιων παθήσεων υγείας στους επιζώντες του παιδικού καρκίνου τις τελευταίες δεκαετίες, η σωρευτική επίπτωση ορισμένων όψιμων επιπτώσεων, ιδιαίτερα του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ) (DM: diabetes mellitus), έχει αυξηθεί. Οι επιπτώσεις είναι σημαντικές, επειδή ο ΣΔ είναι ένας βασικός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, η κύρια αιτία πρόωρου θανάτου σε άτομα που επιβιώνουν από καρκίνο της παιδικής ηλικίας. Η υποκείμενη παθοφυσιολογία του ΣΔ σε επιζώντες καρκίνου είναι πολυπαραγοντική.

Ο ΣΔ αναπτύσσεται σε μικρότερες ηλικίες σε επιζώντες σε σύγκριση με τους ελέγχους, γεγονός που μπορεί να αντικατοπτρίζει έναν φαινότυπο «επιταχυνόμενης γήρανσης» σε αυτά τα άτομα. Οι σχετιζόμενες με τη θεραπεία εκθέσεις (δηλαδή χημειοθεραπεία, ακτινοβολία) που αυξάνουν τον κίνδυνο για ΣΔ σε επιζώντες από καρκίνο της παιδικής ηλικίας μπορεί να είναι κάτι παραπάνω από προσθετικές με καθορισμένους παράγοντες κινδύνου ΣΔ (π.χ. μεγαλύτερη ηλικία, παχυσαρκία, φυλή και εθνικότητα). Η αναδυόμενη έρευνα επισημαίνει, επίσης, παραλληλισμούς στις κυτταρικές διεργασίες που εμπλέκονται στο ΣΔ που σχετίζεται με τη γήρανση και τη θεραπεία του καρκίνου.

Όπως φαίνεται στην εικόνα 8, υπάρχουν πολλαπλοί περίπλοκοι και αλληλένδετοι μηχανισμοί που σχετίζονται με τη θεραπεία που βασίζονται στην ανάπτυξη ΣΔ σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Αυτό περιλαμβάνει τις επιδράσεις της ακτινοβολίας και της χημειοθεραπείας:

- στο πάγκρεας
- το ήπαρ
- την υπόφυση και
- τους λιπώδεις και μυϊκούς ιστούς,

με αποτέλεσμα τελικά έναν κύκλο υπεργλυκαιμίας και αντίστασης στην ινσουλίνη με ή χωρίς μειωμένη παραγωγή ινσουλίνης. Η ακτινοβολία είναι ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου που σχετίζεται με τη θεραπεία που σχετίζεται με την ανάπτυξη επακόλουθου ΣΔ στο CCS. Συνοπτικά, τα CCS έχουν αυξημένη επιβάρυνση ΣΔ, που συμβάλλει σημαντικά στην πρόσθετη νοσηρότητα και θνησιμότητα, σε μεγάλο βαθμό λόγω αλλαγών που προκύπτουν από τη θεραπεία του καρκίνου. [49]



Εικόνα 8

Η ακτινοβολία και η χημειοθεραπεία μπορεί να έχουν ένα πλήθος πολύπλοκων, αλληλένδετων επιδράσεων στο πάγκρεας, στο ήπαρ, στην υπόφυση και στο λιπώδη και μυϊκό ιστό [49]

(GH: αυξητική ορμόνη, IMCL: ενδομυοκυτταρικά λιπίδια)

III. Διαταραχές του θυρεοειδούς στους επιζώντες

Οι διαταραχές του θυρεοειδούς είναι οι πιο συχνές ενδοκρινικές επιπλοκές σε επιζώντες από καρκίνο παιδικής ηλικίας (CCS). Η αθροιστική επίπτωση των διαταραχών του θυρεοειδούς αυξάνεται στα CCS και ανωμαλίες του θυρεοειδούς αναφέρθηκαν σε έως και 66% των CCS. Ο επιπολασμός του πρωτοπαθούς υποθυρεοειδισμού στο συνολικό πληθυσμό των επιζώντων κυμαινόταν από 13,8 έως 20,8%. Ο κεντρικός υποθυρεοειδισμός εντοπίζεται, συνήθως, ειδικά μεταξύ των επιζώντων από όγκο στον εγκέφαλο. Λίγες μελέτες έχουν αναφέρει διαταραχές του θυρεοειδούς σε μακροχρόνια CCS στην Κορέα. Μια προηγούμενη μελέτη έδειξε ότι ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός ήταν ο πιο συχνός (24,6%).

Παράγοντες κινδύνου για επίμονο υποθυρεοειδισμό ήταν:

- ο καρκίνος του εγκεφάλου ή του ρινοφαρυγγικού
- το λέμφωμα και
- η ακτινοβολία κεφαλής.

Τα τρία τέταρτα των επιζώντων από το μυελοβλάστωμα και τον περιφερικό νευροεκτοδερμικό όγκο (PNET) εμφάνισαν δυσλειτουργία του θυρεοειδούς και περισσότεροι από τους μισούς (56%) είχαν μόνιμη δυσλειτουργία του θυρεοειδούς. Η συχνότητα της δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τη διάγνωση και τις μεθόδους θεραπείας:

- Η ακτινοθεραπεία έχει αναφερθεί ως παράγοντας κινδύνου για υποθυρεοειδισμό και όζους του θυρεοειδούς.
- Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, όπως η βουσουλφάνη και η κυκλοφωσφαμίδη, συσχετίστηκαν με παροδικές και συχνά ήπιες μορφές υποθυρεοειδισμού.
- Οι αναστολείς τυροσινικής κινάσης (TKIs) και οι αναστολείς του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου που χρησιμοποιούνται ως στοχευμένη θεραπεία σε ορισμένους καρκίνους είναι γνωστό ότι έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τον θυρεοειδή. [50]

Ο κίνδυνος καρκίνου του θυρεοειδούς αναφέρθηκε, επίσης, ότι είναι αυξημένος μετά από ακτινοθεραπεία για τον παιδικό καρκίνο. [51]

IV. Υπόφυση και ενδοκρινικές ανεπάρκειες

Οι ενδοκρινικές ανεπάρκειες είναι συχνές μετά από ακτινοβολία της υπόφυσης στο πλαίσιο όγκων του εγκεφάλου, της κεφαλής και του τραχήλου. Επιπλέον, τα τρέχοντα δεδομένα δεν επιτρέπουν την επισήμανση σημαντικών διαφορών μεταξύ των τεχνικών ακτινοθεραπείας. Οι τρέχουσες συστάσεις σχετικά με τους περιορισμούς δόσης για την υπόφυση είναι συχνά προαιρετικές και η ευαισθησία στην ακτινοθεραπεία της υπόφυσης, η οποία διαφέρει μεταξύ ορμονικών αξόνων, φαίνεται να υποτιμάται στην πρακτική ρουτίνας, όπως φαίνεται από τη συχνή έλλειψη ενδοκρινικής παρακολούθησης. [52]

V. Ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης σε επιζώντες

Ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης μπορεί να αναπτυχθεί μετά από ακτινοθεραπεία που περιλαμβάνει την περιοχή υποθαλάμου-υπόφυσης (HP: hypothalamic-pituitary), με υψηλότερες δόσεις ακτινοβολίας να σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα για ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης (GHD) και πρόωπη έναρξη. Εκτός από την εξασθενημένη γραμμική ανάπτυξη, τα παιδιά με GHD έχει βρεθεί ότι έχουν:

- μειωμένη καρδιακή μυϊκή μάζα
- μειωμένα προφίλ λιπιδίων και
- αυξημένη μάζα λίπους. [53]

Οι επιζώντες του παιδικού καρκίνου με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης (GHD) έχουν παρόμοια συμπτώματα και συννοσηρότητες με εκείνα του μη καρκινικού πληθυσμού. Οι

ασθενείς που λαμβάνουν κρανιονωτιαία ακτινοβολία διατρέχουν ακόμη μεγαλύτερο κίνδυνο για κοντό ανάστημα από εκείνους που λαμβάνουν μόνο κρανιακή ακτινοβολία λόγω άμεσης βλάβης της ακτινοβολίας της σπονδυλικής στήλης στη μήτρα των οστών, με το μεγαλύτερο έλλειμμα να εμφανίζεται σε αυτούς που ακτινοβολούνται σε μικρότερη ηλικία. [54]

Υπάρχουν θεωρητικές ανησυχίες σχετικά με την ανάπτυξη κακοήθειας εάν ξεκινήσει θεραπεία με αυξητική ορμόνη GH (Growth hormone), εάν διαγνωστεί ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης (GHD) σε άτομα που έχουν επιβιώσει από καρκίνο της παιδικής ηλικίας (CCS). Ωστόσο, η συσχέτιση μεταξύ θεραπείας με GH και καρκίνου έχει διερευνηθεί εκτενώς και, ενώ πολλές υπάρχουσες μελέτες περιορίζονται λόγω έλλειψης ομάδας σύγκρισης, τα τρέχοντα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η θεραπεία με GH δεν αυξάνει την υποτροπή του όγκου στους CCS. Ορισμένες μελέτες έχουν προτείνει αυξημένο κίνδυνο SN (secondary neoplasm) μετά από θεραπεία με GH, με το πιο συχνό να είναι τα μηνιγγιώματα, αλλά τα μηνιγγιώματα συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με την έκθεση σε ακτινοβολία ανεξάρτητα από τη θεραπεία με GH. Συνολικά, τα δεδομένα ασφάλειας από τις μελέτες είναι καθησυχαστικά, αλλά υπάρχουν περιορισμοί. Καθώς τα μακροπρόθεσμα δεδομένα είναι άγνωστα, η αναλογία κινδύνου προς όφελος θα πρέπει να προσδιορίζεται για κάθε ασθενή ξεχωριστά. Επιπλέον, καθώς οι γνώσεις για το ρόλο της γενετικής στην ανάπτυξη καρκίνου αυξάνονται, ένα αναπάντητο ερώτημα είναι εάν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος SN (secondary neoplasm) κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με GH σε άτομα με σύνδρομο καρκινικής προδιάθεσης. [53]

VI. Δυσλειτουργία του ενδοκρινικού συστήματος σε επιζώντες από λέμφωμα Hodgkin (HL)

Το λέμφωμα Hodgkin (HL) είναι ένα από τα πιο κοινά κακοήγη λεμφοπολλαπλασιαστικά νοσήματα. Η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του LH προκαλούν μια σειρά από τοξικές επιδράσεις που οδηγούν σε δυσλειτουργία του ενδοκρινικού συστήματος.

Οι πιο διαδεδομένες ενδοκρινικές διαταραχές στους επιζώντες του LH ήταν:

- ο υποθυρεοειδισμός (25%)
- ο υπερπαραθυρεοειδισμός (15,6%) και
- ο υπογοναδισμός (29% των ανδρών και 25,3% των γυναικών).

Ο υποθυρεοειδισμός ήταν σημαντικά πιο συχνός στους ασθενείς μετά από χημειοακτινοθεραπεία σε σχέση με αυτούς που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία.

Σε ασθενείς με υπερπαραθυρεοειδισμό, υπήρχαν αρνητικές συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων της παραθορμόνης (PTH) και της οστικής πυκνότητας (BMD: Bone mineral density) στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και στον αυχένα του μηριαίου.

Οι άνδρες με HL εμφάνισαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις ελεύθερης τεστοστερόνης σε σύγκριση με τους ελέγχους. Τα επίπεδα LH και FSH ήταν αυξημένα. Στους άνδρες με HL τα επίπεδα της θεικής δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA-S: dehydroepiandrosterone sulfate) μειώθηκαν. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις σφαιρίνης που δεσμεύει τη σεξουαλική ορμόνη (SHBG: sex-hormone binding globulin) βρέθηκαν σε 23,6% των ανδρών.

Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με HL είχαν υψηλότερα επίπεδα LH (ωχρινοτροπίνης) στην ωχρινική φάση και FSH (θυλακιοτρόπου ορμόνης) στην ωοθυλακική φάση από τις μάρτυρες. Συμπερασματικά, τα δεδομένα υποδεικνύουν υψηλό επιπολασμό των δυσλειτουργιών του θυρεοειδούς, των παραθυρεοειδών αδένων και των γονάδων σε επιζώντες HL. Συνιστάται ιδιαίτερα ο προσυμπτωματικός έλεγχος για ενδοκρινικές διαταραχές σε αυτούς τους ασθενείς. [55]

Γ. Ενότητα: Αγωνιότητα

Ι. Η σπερματογένεση και τα επίπεδα τεστοστερόνης σε επιβιώσαντες

Όλοι οι επιζώντες που έλαβαν θεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες θα πρέπει να θεωρούνται ότι διατρέχουν κίνδυνο για εξασθενημένη σπερματογένεση.

Η ακτινοβολία των όρχεων βλάπτει τη σπερματογένεση καταστρέφοντας άμεσα τα γεννητικά κύτταρα των όρχεων, τα κύτταρα Sertoli που υποστηρίζουν τη σπερματογένεση και τα κύτταρα Leydig που παράγουν τεστοστερόνη. Ο βαθμός της βλάβης ποικίλει ανάλογα με τη δόση ακτινοβολίας που φτάνει στους όρχεις.

Τα επίπεδα τεστοστερόνης μεταξύ των ανδρών που ακτινοβολήθηκαν στα 12 έως 30 Gy στην ηλικία μετά την εφηβεία συχνά παραμένουν παροδικά στο φυσιολογικό εύρος, αλλά μπορεί να μειωθούν με την πάροδο του χρόνου, με το 20% έως 60% αυτών των ανδρών να λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης τεστοστερόνης 10 χρόνια μετά από ακτινοβολία του όρχεως. [56]

Επιταχυνόμενη είναι η ορμονική γήρανση σε επιζώντες από καρκίνο των όρχεων, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία μόνο με ορχεκτομή. Σε σύγκριση με υγιείς συμμετέχοντες ελέγχου, σε διάμεσο 18 χρόνια μετά τη διάγνωση, οι επιζώντες που έλαβαν θεραπεία μόνο με χειρουργική επέμβαση διέτρεχαν διπλάσιο κίνδυνο για χαμηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης (< 250 εκατοστημόριο), τριπλάσιο κίνδυνο για

υψηλότερα επίπεδα LH (> 75ο εκατοστημόριο) και τέσσερις - έως επταπλάσιο κίνδυνο για επίπεδα τεστοστερόνης ορού κάτω από το εύρος αναφοράς. [57]

II. Στυτική ή εκσπερματική δυσλειτουργία σε επιβιώσαντες

Η νεύρωση που απαιτείται για τη στύση και την εκσπερμάτωση περιλαμβάνει παρασυμπαθητικά νεύρα που προέρχονται από τον ιερό νωτιαίο μυελό (S2 έως S4), συμπαθητικά νεύρα που προέρχονται από το κατώτερο θωρακικό και άνω οσφυϊκό τμήμα του νωτιαίου μυελού (T11 έως L2) και τα σπληναιώδη νεύρα, τα οποία βρίσκονται πλάγια προς το άνω ορθό, οπίσθια πλάγια προς τον προστάτη και περνούν κατά μήκος της προστατικής κορυφής και της ουρήθρας στον σπληναιώδη λείο μυ του πέους. Έτσι, η χειρουργική επέμβαση ή η ακτινοβολία που περιλαμβάνει:

- τον κάτω νωτιαίο μυελό
- τον προστάτη
- το περιφερικό κόλον ή το ορθό

μπορεί να διαταράξει αυτή τη νεύρωση και να οδηγήσει σε στυτική ή εκσπερματική δυσλειτουργία.

Η κρυοσυντήρηση του σπέρματος μέσω αυνανισμού είναι καθιερωμένη πρακτική και θα πρέπει να προσφέρεται σε όλους τους ασθενείς με νέα διάγνωση καρκίνου που βρίσκονται μετά την εφηβεία, ανεξάρτητα από τη γοναδοτοξικότητα της προγραμματισμένης θεραπείας τους. Η πρόοδος στην τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής με χρήση ενδοκυτταροπλασματικής έγχυσης σπέρματος (ICSI) έχει αυξήσει την πιθανότητα επιτυχών εγκυμοσύνων με χρήση σπερματοζωαρίων, επειδή η εγκυμοσύνη μπορεί να επιτευχθεί με ένα μόνο βιώσιμο σπερματοζωάριο, καθιστώντας την υποβέλτιστη ποιότητα του σπέρματος λιγότερο ανησυχητική. Έχουν, επίσης, γίνει βελτιώσεις στις τεχνικές αποθήκευσης σπέρματος και μελέτες έχουν τεκμηριώσει επιτυχημένες εγκυμοσύνες με σπέρμα αποθηκευμένο έως και 28 ετών.

Εάν ο αυνανισμός δεν είναι δυνατός λόγω θρησκευτικών απαγορεύσεων ή άλλων ψυχοκοινωνικών ή φυσικών παραγόντων, υπάρχουν πιο επεμβατικές εναλλακτικές λύσεις, όπως η δονητική διέγερση του πέους, η ηλεκτροεκσπερμάτιση, η μικροχειρουργική αναρρόφηση σπέρματος επιδιδυμίου ή η εξαγωγή σπερματοζωαρίων όρχεων.

Ωστόσο, μέχρι στιγμής, δεν υπάρχουν αποδεδειγμένες επιλογές διατήρησης της γονιμότητας για προεφηβικούς ασθενείς που δεν παράγουν ακόμη ώριμο σπέρμα.

III. Δυσμενή αναπαραγωγικά αποτελέσματα που σχετίζονται με τη θεραπεία για καρκίνο

Τα σύγχρονα θεραπευτικά πρωτόκολλα για τη θεραπεία του καρκίνου έχουν σχεδιαστεί για τη βελτίωση της αναπαραγωγικής υγείας περιορίζοντας τη σωρευτική δόση αλκυλιωτικού παράγοντα, ελαχιστοποιώντας τη δόση και το πεδίο ακτινοθεραπείας και βελτιώνοντας τις χειρουργικές τεχνικές. Παρά αυτές τις τροποποιήσεις της θεραπείας, οι μελλοντικοί επιζώντες του καρκίνου θα παραμείνουν σε κίνδυνο για δυσμενή έκβαση και θα εξαρτηθούν από παρεμβάσεις για τη διατήρηση και την αποκατάσταση της αναπαραγωγικής υγείας. Η θεραπεία δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ακριβή πρόβλεψη του κινδύνου υπογονιμότητας ενός επιζώντος. Επομένως, η ανακάλυψη βιοδεικτών ή γενετικών πολυμορφισμών που εντοπίζουν ασθενείς με προδιάθεση για γοναδοτοξικότητα που σχετίζεται με τη θεραπεία θα μπορούσε ενδεχομένως να ενημερώσει τα εξατομικευμένα σχέδια θεραπείας και τις ενδείξεις για τη διατήρηση της γονιμότητας πριν από τη θεραπεία. Η συνεχής εργαστηριακή διερεύνηση των τεχνικών διατήρησης της γονιμότητας πριν από τη θεραπεία για τα προεφηβικά αγόρια και των τεχνολογιών αναπαραγωγής για επιζώντες με αζωοσπερμία εκσπερμάτωσης είναι επίσης δικαιολογημένη. Επιπλέον, διαχρονικές μελέτες που μετρούν τις αλλαγές στη σπερματογένεση και τα επίπεδα ορμονών είναι κρίσιμες για την ακριβή συμβουλή των επιζώντων με έκθεση σε διάφορες θεραπείες σχετικά με τον συνεχή κίνδυνο υπογονιμότητας και την πιθανή ανάγκη για θεραπεία υποκατάστασης τεστοστερόνης καθώς γερνούν. Τέλος, έχει εντοπιστεί ανάγκη για προγράμματα υποστηρικτικής φροντίδας που αφορούν την αναπαραγωγική υγεία και απαιτείται μελέτη για την ανάπτυξη τους, ώστε αυτά να ανταποκρίνονται στις ποικίλες ψυχοσεξουαλικές ανάγκες των επιζώντων από καρκίνο. [56]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο

ΚΟΙΝΩΝΙΚΑ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΕΠΙΖΩΝΤΩΝ

A. Ενότητα: Οικονομική ζωή των επιζώντων

I. Το εισόδημα των επιζώντων σε σχέση με τα αδέρφια τους

Σε ερωτηματολόγιο προς επιζώντες από παιδικό καρκίνο με ερωτήσεις σχετικά με την εκπαίδευση, το επάγγελμα και το εισόδημα τους και χρησιμοποιώντας ως ομάδα σύγκρισης τα αδέρφια τους διαπιστώθηκαν τα εξής:

- Το εισόδημα στους επιζώντες ήταν χαμηλότερο από ό,τι στα αδέρφια.
- Τα κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά, όπως η ηλικία, το φύλο, οι ώρες εργασίας και η εκπαίδευση των γονέων επηρεάζουν το εισόδημα.
- Οι επιζώντες από λευχαιμία, λέμφωμα, όγκους του ΚΝΣ και όγκους των οστών ήταν πιθανό να έχουν χαμηλότερο εισόδημα από τα αδέρφια τους.
- Από τους επιζώντες όσοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με κρανιακή ακτινοθεραπεία ήταν πιο πιθανό να έχουν χαμηλότερο εισόδημα.

Ακόμη και μετά τον έλεγχο πολλών κοινωνικοδημογραφικών παραγόντων που επηρεάζουν το εισόδημα (ηλικία, φύλο, εκπαίδευση γονέων, προσωπική εκπαίδευση, ώρες εργασίας), φαίνεται ότι το εισόδημα ήταν χαμηλότερο στους επιζώντες από ό,τι στα αδέρφια. Πιθανοί παράγοντες για χαμηλό εισόδημα στους επιζώντες σε σύγκριση με τα αδέρφια μπορεί να είναι ότι οι επιζώντες κάνουν διαφορετικές επιλογές σταδιοδρομίας ή λαμβάνουν διαφορετικές προσφορές εργασίας από τα αδέρφια.

Βρέθηκε, επίσης, ότι οι επιζώντες που διαγνώστηκαν σε ηλικία >15-20 ετών είχαν υψηλότερα εισοδήματα από τους επιζώντες που διαγνώστηκαν σε ηλικία 0-5 ετών. Οι μεγάλες περιόδους θεραπείας μπορεί να εξηγήσουν γιατί οι επιζώντες κερδίζουν λιγότερα, καθώς αυτό ωθεί πίσω την εκπαιδευτική τους κατάρτιση και μπορεί να τους κάνει να αρχίσουν να εργάζονται αργότερα από τους συνομηλίκους τους στο γενικό πληθυσμό. Το εισόδημα επιζώντων μπορεί, επίσης, να αρχίσει να αυξάνεται αργότερα από το εισόδημα των αδελφών.

Η συνεχής έρευνα για μια συντομότερη και λιγότερο τοξική θεραπεία του παιδικού καρκίνου καθώς και η εκπαιδευτική υποστήριξη κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία μπορεί να συμβάλει στη βελτίωση και στην επιτάχυνση της εκπαίδευσης, η οποία μπορεί να αυξήσει το εισόδημα. Δεν είναι γνωστό, όμως, εάν οι επιζώντες επιλέγουν θέσεις εργασίας που πληρώνουν λιγότερο, εάν τους προσφέρονται χαμηλότεροι μισθοί από τα αδέρφια όταν κάνουν αίτηση για την ίδια δουλειά ή εάν συγκεκριμένες καθυστερημένες επιπτώσεις από τη θεραπεία, όπως η κόπωση, επηρεάζουν το εισόδημα. [58]

II. Η ανεργία στους επιζώντες

Οι επιζώντες από καρκίνο της παιδικής ηλικίας κινδυνεύουν από σωματικές και ψυχικές μακροπρόθεσμες συνέπειες που μπορεί να επηρεάσουν την εργασιακή τους κατάσταση στην ενήλικη ζωή.

Σε έρευνες διαπιστώθηκε ότι ένας σημαντικός αριθμός επιζώντων αντιμετώπισε προβλήματα που σχετίζονται με την απασχόληση στην ενήλικη ζωή. Περίπου ένας στους έξι επιζώντες ήταν άνεργος. Σε σύγκριση με τους ελέγχους του πληθυσμού, οι επιζώντες είχαν 1,5 φορές περισσότερες πιθανότητες να είναι άνεργοι.

- Στη Γερμανία, μια μελέτη βασισμένη στο Γερμανικό Μητρώο Καρκίνου της Παιδικής Ηλικίας αποκάλυψε ποσοστό ανεργίας 21% μεταξύ των επιζώντων σε σύγκριση με 16% στους ελέγχους. Ωστόσο, παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ περιοχών και διαγνωστικών ομάδων.
- Συγκεκριμένα, οι επιζώντες από τις ΗΠΑ και τον Καναδά σε αντίθεση με την Ευρώπη και οι επιζώντες από όγκους του ΚΝΣ είχαν αυξημένες πιθανότητες ανεργίας.

Αυτό προκαλεί ιδιαίτερη ανησυχία, καθώς σε αντίθεση με τις περισσότερες άλλες ανεπτυγμένες χώρες, η ασφάλιση υγείας στις ΗΠΑ παρέχεται κυρίως και καλύπτεται οικονομικά από τους εργοδότες. Οι εργοδότες στην Ευρώπη ενδέχεται να παρέχουν πιο ευέλικτες συνθήκες εργασίας με καλύτερες αποζημιώσεις για άδεια ασθένειας, που βοηθούν τους επιζώντες να παραμείνουν στο εργατικό δυναμικό παρά τις σχετικά συχνές νοσηλεύσεις λόγω καθυστερημένων επιπτώσεων που σχετίζονται με τον καρκίνο. Τα ειδικά για κάθε χώρα συστήματα κοινωνικής πρόνοιας είναι σημαντικά για την υποστήριξη της επιτυχούς ένταξης στην αγορά εργασίας. Για παράδειγμα, οι αποδέκτες επιδομάτων ανεργίας έχουν συχνά πρόσβαση σε επαγγελματικές συμβουλές ή επανεκπαίδευση και πρέπει να πληρούν συγκεκριμένες απαιτήσεις, συμπεριλαμβανομένου ενός ελάχιστου αριθμού αιτήσεων εργασίας ανά μήνα.

- Τα συστήματα κοινωνικής πρόνοιας είναι καλά εδραιωμένα στη Σκανδιναβία. Εκτός από τις πολλές θετικές πτυχές των συστημάτων κοινωνικής πρόνοιας, μπορεί να παρέχουν λανθασμένα κίνητρα καθιστώντας την ανεργία ελκυστική οικονομικά και, ως εκ τούτου, συγκαλύπτοντας τις αρνητικές επιπτώσεις της ανεργίας.
- Διαπιστώθηκε ότι η ανεργία είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη μεταξύ των επιζώντων από όγκο του ΚΝΣ. Προηγούμενες ανασκοπήσεις έδειξαν ότι οι νευρογνωστικές βλάβες που σχετίζονται με τη νοημοσύνη, τη μνήμη και την εκτελεστική λειτουργία είναι κοινές σε άτομα που επιβίωσαν από όγκο του ΚΝΣ, τα οποία όμως χαρακτηριστικά είναι βασικά για την παραμονή στο εργατικό δυναμικό. Αυτοί οι επιζώντες μπορεί να

επωφεληθούν από ειδική εκπαίδευση στην εργασία ή ευκαιρίες για προστατευμένη απασχόληση.

- Αρκετές μελέτες εντόπισαν, επίσης, το γυναικείο φύλο ως παράγοντα κινδύνου για την ανεργία. Μελέτες στις ΗΠΑ διαπίστωσαν ότι οι γυναίκες που επιζούσαν αντιμετώπισαν υψηλότερα εμπόδια που σχετίζονται με την υγεία για την απασχόληση. Μια άλλη πιθανή εξήγηση μπορεί να είναι ότι οι γυναίκες που επιζούν μπορεί να βιώνουν υψηλότερες διακρίσεις λόγω εργασίας ή μπορεί να έχουν άλλες προτεραιότητες στη ζωή τους, όπως η φροντίδα των παιδιών. [59]

B. Ενότητα: Ψυχική υγεία των επιζώντων

I. Ψυχοθεραπευτικές και φαρμακολογικές παρεμβάσεις για την κατάθλιψη των επιζώντων

Η πλειονότητα των επιζώντων από καρκίνο της παιδικής ηλικίας δεν παρουσιάζουν αυξημένα συμπτώματα ψυχολογικής δυσφορίας. Ωστόσο, μπορεί να εμφανιστεί ψυχολογική δυσφορία σε αρκετές δεκαετίες μετά την αρχική τους διάγνωση καρκίνου. Δύο υποομάδες επιζώντων που πιθανότατα θα ωφεληθούν από την παρέμβαση για τον μετριασμό ή την πρόληψη της εμφάνισης συμπτωμάτων είναι οι:

(1) επιζώντες με επίμονα αυξημένη ψυχολογική δυσφορία (κατάθλιψη: 8,9%, άγχος: 4,8%, σωματοποίηση: 7,2%) και

(2) επιζώντες με αναδυόμενα συμπτώματα δυσφορίας με την πάροδο του χρόνου κατά την περίοδο παρακολούθησης (κατάθλιψη: 10,2%, άγχος: 11,8%, σωματοποίηση: 13,0%). Προς αυτόν τον στόχο, υπογραμμίζεται η σημασία του τακτικού προσυμπτωματικού ελέγχου ψυχολογικών νοσηροτήτων σε ενήλικες επιζώντες από καρκίνο παιδικής ηλικίας.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η έναρξη χρήσης ψυχοδραστικών φαρμάκων συσχετίστηκε με αυξημένα συμπτώματα δυσφορίας με την πάροδο του χρόνου. Οι μη φαρμακολογικές προσεγγίσεις για τη διαχείριση της αγωνίας έχουν επιδείξει αποτελεσματικότητα στον γενικό πληθυσμό και παρέχουν μια εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση για τους επιζώντες. Συγκεκριμένα, η γνωσιακή- συμπεριφορική θεραπεία (CBT: cognitive-behavioral therapy) είναι μια καθιερωμένη θεραπεία για το άγχος και την κατάθλιψη με μακροπρόθεσμα οφέλη συγκρίσιμα ή περισσότερα από αυτά που παρατηρούνται μόνο με τη φαρμακοθεραπεία. [60]

Αξιόπιστα θετικά αποτελέσματα ψυχοθεραπευτικών και φαρμακολογικών παρεμβάσεων, με κάποιο πλεονέκτημα για τη CBT (γνωσιακή-συμπεριφορική θεραπεία), παρατηρούνται στους ενήλικες που είχαν διαγνωστεί με καρκίνο και είχαν συννοσηρά αυξημένα καταθλιπτικά συμπτώματα ή διάγνωση κατάθλιψης. Όταν η αξιολόγηση πραγματοποιείται με ψυχομετρικά

ορθά ερωτηματολόγια ή συνεντεύξεις και η παρέμβαση στοχεύει σε καρκινοπαθείς που πληρούν κριτήρια για αυξημένα καταθλιπτικά συμπτώματα, επέρχεται αξιόπιστη βελτίωση της κατάθλιψης. Τα διαθέσιμα στοιχεία υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς που παρουσιάζουν αυξημένα συμπτώματα κατάθλιψης θα πρέπει να παραπέμπονται για θεραπεία. Ωστόσο, μόνο ο συνδυασμός αξιολόγησης της κατάθλιψης και παρέμβασης (όχι ο προσυμπτωματικός έλεγχος από μόνος του) είναι αποτελεσματικός. Υπό το πρίσμα των ψυχολογικών, συμπεριφορικών και οικονομικών επιβαρύνσεων της κατάθλιψης, καθώς και της επιβάρυνσης της υγείας στους ενήλικες με καρκίνο, απαιτείται εντατική προσοχή στην ανάπτυξη και τη διάδοση όσο το δυνατόν πιο αποτελεσματικών, αποδοτικών και προσιτών παρεμβάσεων για ετερογενείς ασθενείς με καρκίνο. [61]

II. Κίνδυνος αυτοκτονικού ιδεασμού σε επιζώντες

Από τους επιζώντες από καρκίνο παιδικής ηλικίας το 7,8% ανέφερε αυτοκτονικό ιδεασμό (SI: suicide ideation) σε σύγκριση με το 4,6% των αδελφών τους. Η αυτοκτονία δεν είχε σχέση με την ηλικία, την ηλικία κατά τη διάγνωση, το φύλο, τη θεραπεία του καρκίνου, την υποτροπή, τον χρόνο από τη διάγνωση ή τη δεύτερη κακοήθεια. Το SI συσχετίστηκε με τα εξής:

- την πρωτοπαθή διάγνωση καρκίνου του ΚΝΣ
- την κατάθλιψη και
- την κακή έκβαση της υγείας, συμπεριλαμβανομένων των χρόνιων παθήσεων, του πόνου και της κακής αξιολόγησης της παγκόσμιας υγείας. Μια ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης έδειξε ότι η κακή τρέχουσα σωματική υγεία συσχετίστηκε σημαντικά με το SI ακόμη και μετά την προσαρμογή για διάγνωση καρκίνου και κατάθλιψη.

Συμπερασματικά, διαπιστώνεται ότι οι ενήλικες που επιβιώνουν από καρκίνους της παιδικής ηλικίας διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για αυτοκτονικό ιδεασμό (SI). Ο κίνδυνος SI σχετίζεται με τη διάγνωση του καρκίνου και την ψυχική και σωματική υγεία μετά τη θεραπεία ακόμη και πολλά χρόνια μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Η συσχέτιση των συμπτωμάτων αυτοκτονίας με τα σωματικά προβλήματα υγείας είναι σημαντική, επειδή αυτές μπορεί να είναι θεραπεύσιμες καταστάσεις για τις οποίες οι επιζώντες αναζητούν φροντίδα παρακολούθησης και υπογραμμίζει την ανάγκη για μια διεπιστημονική προσέγγιση στη φροντίδα των επιζώντων. [62]

III. Αναζήτηση βοήθειας των επιζώντων σε δομές ψυχικής υγείας

Σε έρευνα των 5ετών επιζώντων από καρκίνο παιδικής ηλικίας (CCS: childhood cancer survivors) που διαγνώστηκαν πριν από την ηλικία των 18 ετών και υποβλήθηκαν σε θεραπεία, οι ασθενείς αντιστοιχίστηκαν με ελέγχους πληθυσμού και συνδέθηκαν με βάσεις δεδομένων της διοίκησης υγείας. Συνυπολογίστηκαν τα ποσοστά των επισκέψεων φροντίδας

ψυχικής υγείας (οικογενειακός ιατρός, ψυχίατρος, τμήμα επειγόντων περιστατικών, νοσηλεία) και ο κίνδυνος για ένα σοβαρό συμβάν ψυχικής υγείας (τμήμα επειγόντων περιστατικών, νοσηλεία, αυτοκτονία). Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας αναλύσεις επαναλαμβανόμενων συμβάντων και επιβίωσης. Αποτελέσματα:

- Σε σύγκριση με 20.269 ελέγχους, 4.117 CCS είχαν υψηλότερο ποσοστό επισκέψεων ψυχικής υγείας.
- Τα υψηλότερα ποσοστά συσχετίστηκαν με το γυναικείο φύλο και διαγνώστηκαν σε ηλικίες 15 έως 17,9 ετών.

Ο τύπος του καρκίνου, η ένταση της θεραπείας και οι θεραπείες που στοχεύουν το κεντρικό νευρικό σύστημα δεν ήταν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες. Οι επιζώντες διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο για ένα σοβαρό συμβάν σε σύγκριση με τους ελέγχους. Τα CCS που είχαν διαγνωστεί με καρκίνο σε ηλικία 4 ετών ή μικρότερη διέτρεχαν τον μεγαλύτερο κίνδυνο: 16,3% είχαν βιώσει ένα σοβαρό επεισόδιο μέχρι την ηλικία των 28 ετών.

Συμπεράσματα:

- τα CCS παρουσίασαν υψηλότερα ποσοστά επισκέψεων ψυχικής υγείας και μεγαλύτερο κίνδυνο για ένα σοβαρό συμβάν από τον γενικό πληθυσμό
- οι επιζώντες από εφηβικό καρκίνο έχουν υψηλότερο ποσοστό επισκέψεων ψυχικής υγείας συνολικά, ενώ
- οι επιζώντες καρκίνου πριν από την ηλικία των 4 ετών έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο σοβαρών συμβάντων. [63]

IV. Παράγοντες κινδύνου ψυχικών διαταραχών σε επιβιώσαντες και τα αδέρφια τους

Οι επιζώντες του παιδικού καρκίνου είναι γνωστό ότι διατρέχουν κίνδυνο για μακροχρόνιες σωματικές και ψυχικές επιπτώσεις. Ωστόσο, λίγα είναι γνωστά για το πώς οι καρκίνοι μπορούν να επηρεάσουν την ψυχική υγεία στα αδέρφια αυτών των ασθενών. Στόχος της συγκεκριμένης έρευνας ήταν να αξιολογηθούν οι μακροπρόθεσμοι κίνδυνοι ψυχικών διαταραχών σε επιζώντες από καρκίνο παιδικής ηλικίας και στα αδέρφια τους.

Ευρήματα:

- οι επιζώντες του παιδικού καρκίνου διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο επαφής με το νοσοκομείο για ψυχικές διαταραχές, με HR 1,50 για τους άνδρες και 1,26.
- τα παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών κατά τη διάγνωση είχαν τον υψηλότερο κίνδυνο
- αυξημένοι κίνδυνοι παρατηρήθηκαν σε επιζώντες από όγκους του ΚΝΣ, αιματολογικές κακοήθειες και συμπαγείς όγκους

- οι επιζώντες είχαν υψηλότερο κίνδυνο νευροαναπτυξιακών, συναισθηματικών και συμπεριφορικών διαταραχών από ό,τι οι συγκρίσεις με βάση τον πληθυσμό και τα αδέρφια
- οι άνδρες επιζώντες είχαν υψηλότερο κίνδυνο για μονοπολική κατάθλιψη
- συνολικά, τα αδέρφια δεν είχαν υπερβολικό κίνδυνο για ψυχικές διαταραχές
- ωστόσο, τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι τα αδέρφια που ήταν νεαρά τη στιγμή της διάγνωσης του καρκίνου του επιζώντος διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο για ψυχικές διαταραχές,
- ενώ τα μεγαλύτερα των 15 ετών κατά τη διάγνωση διέτρεχαν χαμηλότερο κίνδυνο από τον γενικό πληθυσμό.

Συμπερασματικά, οι επιζώντες από καρκίνο της παιδικής ηλικίας θα πρέπει να παρακολουθούνται για ψυχικές καθυστερημένες επιπτώσεις, ειδικά όσοι διαγιγνώσκονται σε νεαρή ηλικία. Επιπλέον, οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν ότι τα αδέρφια τους που ήταν μικρά τη στιγμή της διάγνωσης του καρκίνου μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για διαταραχές ψυχικής υγείας. [64]

Γ. Ενότητα: Κοινωνική ζωή των επιζώντων

Ι. Ακαδημαϊκές ανάγκες των επιζώντων παιδιών

Το εκπαιδευτικό επίτευγμα είναι γνωστό ότι είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας του κοινωνικού αποτελέσματος. Η εκπαιδευτική εμπειρία του παιδιού είναι ζωτικής σημασίας για τη βέλτιστη ανάπτυξη των γνωστικών και διαπροσωπικών δεξιοτήτων, που αποτελούν σημαντικά στοιχεία για την κοινωνική επάρκεια και την επιτυχή μετάβαση στην ενήλικη ζωή.

Σε σημαντική ακαδημαϊκή αναστάτωση μπορούν να οδηγήσουν τα εξής:

- η εμπειρία του καρκίνου, συμπεριλαμβανομένων των συμπτωμάτων που οδηγούν στη διάγνωση
- το οικογενειακό στρες μετά τη διάγνωση και
- οι τοξικότητες και η ψυχολογική δυσφορία που σχετίζονται με την ενδονοσοκομειακή και εξωτερική θεραπεία.

Τα ερωτηματολόγια επιζώντων από καρκίνο παιδικής ηλικίας (CCSS: Childhood Cancer Survivor Study), μέχρι σήμερα, δεν έχουν συμπεριλάβει λεπτομερή στοιχεία σχετικά με τις σχολικές επιδόσεις. Ωστόσο, έχουν συμπεριληφθεί ερωτήσεις σχετικά με το μορφωτικό επίπεδο και τη χρήση πόρων ειδικής εκπαίδευσης. [65]

Ο Mitby et al. [66] ανέφεραν ότι η χρήση υπηρεσιών ειδικής αγωγής επιζώντων ήταν 23%. Αντίθετα, μόνο το 8% των αδερφών στην ομάδα σύγκρισης επιζώντων από καρκίνο παιδικής ηλικίας CCSS χρησιμοποιούσε υπηρεσίες ειδικής αγωγής. Οι επιζώντες που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για χρήση των υπηρεσιών ειδικής εκπαίδευσης ήταν εκείνοι που διαγνώστηκαν ως παιδιά προσχολικής ηλικίας (ηλικίας 5 ετών ή μικρότερα) και παιδιά με όγκο στον εγκέφαλο, λευχαιμία ή νόσο του Hodgkin.

Συγκεκριμένα:

- οι επιζήσαντες όγκου εγκεφάλου που διαγνώστηκαν ως παιδιά προσχολικής ηλικίας είχαν 18 φορές υψηλότερες πιθανότητες ιστορικού ειδικής εκπαίδευσης από εκείνους της ομάδας των αδελφών
- επίσης, η χρήση ενδορραχιαίας μεθοτρεξάτης και έκθεσης σε κρανιακή ακτινοβολία, μόνη ή σε συνδυασμό, αύξησε σημαντικά την πιθανότητα ένας επιζών να χρησιμοποιήσει αργότερα υπηρεσίες ειδικής εκπαίδευσης. Το φαινόμενο της κρανιακής ακτινοβολίας ήταν παρόν με μια κλίση απόκρισης δόσης
- ίσως το πιο σημαντικό εύρημα στην ανάλυση ήταν ότι η χρήση των υπηρεσιών ειδικής αγωγής από τους επιζώντες του παιδικού καρκίνου μείωσε σε μεγάλο βαθμό τον αυξημένο κίνδυνο μη ολοκλήρωσης του γυμνασίου. Μόλις περισσότερο από το 12% των επιζώντων, σε σύγκριση με το 9% των αδελφών, δεν ολοκλήρωσαν το γυμνάσιο, με επιζώντες από όγκους στον εγκέφαλο, λέμφωμα μη Hodgkin, νευροβλάστωμα και λευχαιμία με τον μεγαλύτερο κίνδυνο για αυτό το αποτέλεσμα. [65]

Ομοίως, μια μελέτη της ομάδας Children's Cancer Group σε 593 ενήλικες επιζώντες ALL και 409 αδερφούς ελέγχους βρήκε επίσης ότι όλοι οι επιζώντες ήταν πιο πιθανό από τα αδέρφια να εισέλθουν σε ειδική εκπαίδευση ή μάθηση σε πρόγραμμα αναπηρίας και ότι η κρανιακή ακτινοθεραπεία ≥ 24 Gy και η νεαρή ηλικία κατά τη διάγνωση (< 6 έτη) αύξησαν σημαντικά τον εκπαιδευτικό κίνδυνο. [67]

Ωστόσο, οι επιζώντες είχαν γενικά την ίδια πιθανότητα με τα αδέρφια τους να τελειώσουν το γυμνάσιο, να μπουν στο κολέγιο και να αποκτήσουν πτυχίο.

Τέλος, σε μια μελέτη 137 παιδιών (ηλικίας 8 έως 17 ετών) που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πρωτόκολλα της Ογκολογικής Ομάδας Παιδών, [68] οι επιζώντες από νευροβλάστωμα με απώλεια ακοής, όπως αναφέρουν οι γονείς τους, είχαν τουλάχιστον διπλάσιο κίνδυνο εντοπισμένου ακαδημαϊκού προβλήματος με τις δεξιότητες ανάγνωσης, τις μαθηματικές δεξιότητες ή/και την προσοχή, και παρόμοιο υψηλότερο κίνδυνο γενικής μαθησιακής δυσκολίας ή/και ειδικές εκπαιδευτικές ανάγκες σε σχέση με τους επιζώντες

νευροβλαστώματος χωρίς απώλεια ακοής. Σύμφωνα με αυτά τα ευρήματα, η απώλεια ακοής, που πιθανώς προκλήθηκε από θεραπεία από χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη, συσχετίστηκε με χαμηλότερη μέση βαθμολογία κατά 10 μονάδες στην κλίμακα σχολικής λειτουργικότητας του Παιδιατρικού Καταλόγου Ποιότητας Ζωής. Παρατηρήθηκε, επίσης, ένα σαφές μοτίβο χαμηλότερων αυτοαναφερόμενων βαθμολογιών ποιότητας ζωής μεταξύ των παιδιών με ακαδημαϊκά και ψυχοκοινωνικά προβλήματα σε σύγκριση με εκείνα που δεν είχαν τέτοια προβλήματα, ιδιαίτερα με τη σχολική λειτουργία.

Αυτά τα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων επιζώντων από καρκίνο παιδικής ηλικίας (CCSS) και άλλες μελέτες καταδεικνύουν ένα μοτίβο ακαδημαϊκού κινδύνου σε ένα υποσύνολο επιζώντων από καρκίνο παιδικής ηλικίας, με υψηλότερο κίνδυνο να αντιμετωπίζουν:

- τα παιδιά με όγκους στον εγκέφαλο
- αυτά που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για καρκίνο πριν από την ηλικία των 6 ετών
- εκείνα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με κρανιακή ακτινοβολία και
- αυτά που υποβλήθηκαν σε θεραπεία -προκαλούμενη απώλεια ακοής.[65]

Τέλος, οι ενήλικες επιζώντες από καρκίνο παιδικής ηλικίας όλων των διαγνωστικών κατηγοριών διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανεργίας.

Σε συμφωνία με τον κίνδυνο εκπαίδευσης, ο κίνδυνος ανεργίας ενισχύεται μεταξύ εκείνων:

- που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για όγκους εγκεφάλου
- εκείνων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με υψηλές δόσεις κρανιακής ακτινοβολίας
- εκείνων που διαγνώστηκαν σε νεαρή ηλικία
- γυναικών και
- εκείνων με χρόνιες παθήσεις. [65]

II. Εκπαιδευτικές δυσκολίες και ανάπτυξη φιλιών

Σε έρευνα για να συγκριθούν τα εκπαιδευτικά και κοινωνικά αποτελέσματα για νεαρούς επιζώντες από καρκίνο παιδικής ηλικίας με μια ομάδα πληθυσμού ελέγχου ατόμων που δεν διαγνώστηκαν ποτέ με καρκίνο, εντοπίστηκαν παράγοντες κινδύνου και προστατευτικοί παράγοντες για αυτά τα αποτελέσματα που περιγράφονται ως εξής:

Με βάση τη γονική αναφορά, τα παιδιά και οι έφηβοι που επιβίωσαν από καρκίνο παιδικής ηλικίας είχαν περισσότερες πιθανότητες να αντιμετωπίσουν εκπαιδευτικές δυσκολίες και ήταν λιγότερο πιθανό να έχουν στενούς φίλους ή να χρησιμοποιούν φίλους ως έμπιστους συγκριτικά με τα άτομα ελέγχου της ίδιας ηλικίας και φύλου.

Οι επιζώντες παιδικών όγκων του ΚΝΣ και λευχαιμίας είχαν περισσότερες πιθανότητες να έχουν εκπαιδευτικά προβλήματα, ακολουθούμενοι από εκείνους που επιβίωσαν από παιδικό νευροβλάστωμα.

Επιπρόσθετα, δυσκολίες με τις φιλίες βρέθηκαν σε επιζώντες από όγκους του ΚΝΣ, λευχαιμία, νευροβλάστωμα, αλλά τα προβλήματα ήταν πιο σοβαρά σε άτομα που επιβίωσαν από όγκους του ΚΝΣ.

Οι επιζώντες που έλαβαν θεραπεία με κρανιακή ακτινοθεραπεία (CRT) μόνο ή, σε πολύ μικρότερο βαθμό, σε συνδυασμό με ενδορραχιαία μεθοτρεξάτη (IT MTX) φέρεται να είχαν τα χειρότερα εκπαιδευτικά αποτελέσματα.

Η εκμάθηση Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών περιλαμβάνει την ικανότητα αλληλουχίας της σειράς των λειτουργιών και της μνήμης εργασίας, δεξιότητες μειωμένες σε πολλούς επιζώντες από λευχαιμία και όγκους εγκεφάλου.

Επιπλέον, οι επιζήσαντες που έλαβαν μόνο CRT φέρεται να είχαν επίσης δυσκολίες με τις φιλίες, υποδηλώνοντας ότι οι αρνητικές καθυστερημένες επιπτώσεις της θεραπείας του παιδικού καρκίνου είναι ευρύτερες.

Αν και, στο δείγμα επιζώντων, λιγότεροι από το 10% των επιζώντων έλαβαν μόνο κρανιακή ακτινοθεραπεία (CRT), είναι σημαντικό να εξεταστούν οι επιπτώσεις της. Περισσότερο από το 75% των επιζώντων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία μόνο με CRT και το 95% αυτών που έλαβαν και CRT και IT MTX ήταν επιζώντες από όγκους εγκεφάλου και λευχαιμία, αντίστοιχα. Επιπλέον, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία μόνο με CRT έλαβαν γενικά υψηλότερες δόσεις ακτινοβολίας και είχαν περισσότερες πιθανότητες να έχουν πρωτοπαθείς νευροεξωδερμικούς όγκους, οι οποίοι αναπτύσσονται στα εγκεφαλικά ημισφαίρια. Αυτό υποδηλώνει ότι όχι μόνο η θεραπεία, αλλά και η θέση και ο τύπος του όγκου πιθανότατα συνέβαλαν σε κακά εκπαιδευτικά και κοινωνικά αποτελέσματα. Επιπλέον, οι επαναλαμβανόμενες απουσίες από το σχολείο έχουν συσχετιστεί με κακή κοινωνική ένταξη των επιζώντων, καθώς οι ασθενείς με λευχαιμία και όγκο του ΚΝΣ συνήθως λείπουν περισσότερο από το σχολείο κατά τη διάρκεια της θεραπείας από τους ασθενείς με άλλες κακοήθειες της παιδικής ηλικίας. Έτσι, φαίνεται ότι τα φτωχότερα κοινωνικά και εκπαιδευτικά αποτελέσματα των επιζώντων είναι τα αποτελέσματα μιας πληθώρας ασθενειών, θεραπείας και περιστασιακών παραγόντων.

Είναι λιγότερο σαφές γιατί οι επιζώντες από νευροβλάστωμα φέρονται να τα πηγαίνουν άσχημα όσον αφορά τόσο τα εκπαιδευτικά όσο και τα κοινωνικά αποτελέσματα. Αυτοί οι επιζώντες συνήθως διαγιγνώσκονται ως βρέφη. Έτσι, η ασθένεια και η θεραπεία τους, σε

αλληλεπίδραση με το περιβάλλον τους, μπορεί να έχουν παρεμποδίσει τη φυσιολογική κοινωνική και εκπαιδευτική τους ανάπτυξη.

Δύο προσωπικά χαρακτηριστικά, προβλήματα σωματικής υγείας και αυτοεκτίμηση, και ένας οικογενειακός παράγοντας, η εκπαίδευση των γονέων, συσχετίστηκαν θετικά με τα εκπαιδευτικά και κοινωνικά αποτελέσματα των επιζώντων. Πιο συγκεκριμένα, η χαμηλή αυτοεκτίμηση και το χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης των γονέων δείχνουν να έχουν την ισχυρότερη σχέση με τα κακά αποτελέσματα επιζώντων. Η εμφάνιση σωματικών προβλημάτων μπορεί να αντανάκλα τη χρονιότητα των καθυστερημένων επιπτώσεων. Αυτές μπορεί να επηρεάσουν τη φοίτηση στο σχολείο και τη μάθηση. Επίσης, τα προβλήματα σωματικής υγείας μπορεί να μεσολαβούν στη σχέση μεταξύ της αυτοεκτίμησης των επιζώντων και των κοινωνικών και εκπαιδευτικών αποτελεσμάτων.

Έχει αποδειχθεί ότι η αυτοεικόνα επηρεάζεται αρνητικά από τη χρόνια ασθένεια στα παιδιά και τους εφήβους. Οι νεαροί επιζώντες από καρκίνο της παιδικής ηλικίας φέρεται να έχουν χαμηλότερη αυτοεκτίμηση από τους ελέγχους του γενικού πληθυσμού. Ωστόσο, η υψηλή αυτοεκτίμηση στους ελέγχους συσχετίστηκε θετικά μόνο με τα κοινωνικά αποτελέσματα και όχι με τα εκπαιδευτικά αποτελέσματα. Έτσι, η υψηλή αυτοεκτίμηση στους επιζώντες του καρκίνου μπορεί να χρησιμεύσει ως προστατευτικός παράγοντας τόσο για εκπαιδευτικά όσο και για κοινωνικά αποτελέσματα.

Παράλληλα, ένα χαμηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης γονέων σχετιζόταν με χειρότερα εκπαιδευτικά αποτελέσματα και φτωχά κοινωνικά αποτελέσματα. Για αυτό η μεταδευτεροβάθμια εκπαίδευση των γονέων μπορεί να έχει προστατευτική επίδραση στην εκπαιδευτική και κοινωνική ανάπτυξη του παιδιού και του εφήβου ανεξάρτητα από την εμπειρία του καρκίνου.

Αντίθετα, δεν βρέθηκε καμία επίδραση στο φύλο ή την ηλικία για τα εκπαιδευτικά αποτελέσματα. Η θετική σχέση μεταξύ των κοινωνικών αποτελεσμάτων και της μεγαλύτερης ηλικίας και του γυναικείου φύλου μπορεί να αντανάκλα μεγαλύτερη κοινωνική ωρίμανση από τις γυναίκες και από τους μεγαλύτερους σε ηλικία επιζώντες καρκίνου.

Υπάρχουν, όμως, αρκετοί περιορισμοί σε αυτή τη μελέτη. Η εξάρτηση αποκλειστικά από τη γονική αναφορά ενδέχεται να επηρεάζει τα αποτελέσματα.

Καταληκτικά, οι επιζώντες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για όγκους του ΚΝΣ, λευχαιμία και νευροβλάστωμα αποτελούν πληθυσμό σε κίνδυνο για φτωχά εκπαιδευτικά και κοινωνικά αποτελέσματα και ορισμένα βασικά προσωπικά και οικογενειακά χαρακτηριστικά σχετίζονται με χειρότερα αποτελέσματα. Αυτά τα αποτελέσματα μπορεί να εμπλουτίσουν την

κατανόηση για τις δυσκολίες που αντιμετωπίζουν οι νεαροί επιζώντες του παιδικού καρκίνου κατά την ένταξή τους στην κοινωνία καθώς αναπτύσσονται και μαθαίνουν να ζουν με την απειλή της υποτροπής της νόσου. Τέλος, τα ευρήματα αυτά είναι σημαντικά για την παρακολούθηση της μακροχρόνιας φροντίδας που στοχεύει σε επιζώντες υψηλού κινδύνου για πρώιμη εκπαιδευτική αποκατάσταση και το σχεδιασμό προγραμμάτων κατάρτισης κοινωνικών δεξιοτήτων για τη μεγιστοποίηση της ακαδημαϊκής και κοινωνικής τους επιτυχίας και τη βελτίωση της αυτοεκτίμησής τους. [69]

III. Γάμος και διαζύγιο των επιζήσαντων από παιδικό καρκίνο

Οι επιζώντες από καρκίνο παιδικής ηλικίας (CCS) είναι λιγότερο πιθανό να έχουν συντρόφους ζωής από τους συνομηλίκους τους. Τα περισσότερα CCS με σύντροφο ζωής δεν ήταν παντρεμένοι. Η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να επικεντρωθεί στην επίδραση αυτών των διαφορών στην ποιότητα ζωής του CCS. [70]

Σε μελέτη επιζώντων από καρκίνο παιδικής ηλικίας (η οικογενειακή κατάσταση, η τρέχουσα υγεία, η ψυχολογική κατάσταση και η νευρογνωστική λειτουργία προσδιορίστηκαν από έρευνες και επικυρωμένα όργανα) διαπιστώθηκαν τα εξής:

Οι επιζώντες είχαν 1,21 φορές περισσότερες πιθανότητες να είναι άγαμοι από την ομάδα σύγκρισης αδελφών και 1,25 φορές περισσότερες πιθανότητες να είναι άγαμοι από τον πληθυσμό της απογραφής των ΗΠΑ, μετά από προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, και φυλή.

Η νεαρότερη ηλικία κατά τη διάγνωση και το ιστορικό κρανιακής ακτινοβολίας ήταν οι πιο σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες για να μην παντρευτούν ποτέ μεταξύ των περιπτώσεων. Από τη μοντελοποίηση δομικών εξισώσεων, διαπιστώθηκε ότι η έκθεση στην κρανιακή ακτινοβολία είχε έμμεση επίδραση στο να μην παντρευτούν ποτέ λόγω του μικρού αναστήματος, της μειωμένης μνήμης, της χειρότερης ταχύτητας επεξεργασίας και της κακής φυσικής λειτουργίας. Η συναισθηματική δυσφορία μεταξύ των επιζώντων είχε άμεση επίδραση στο να μην παντρευτούν ποτέ, ξεχωριστά από την έκθεση στην κρανιακή ακτινοβολία. Το άλλο σημαντικό εύρημα ήταν ότι τα πρότυπα διαζυγίου μεταξύ των επιζώντων από καρκίνο της παιδικής ηλικίας ήταν παρόμοια με αυτά του γενικού πληθυσμού και μιας ομάδας σύγκρισης αδελφών.

Η μελέτη εντόπισε ως προγνωστικούς παράγοντες μη γάμου τους εξής:

- τους άνδρες
- το ιστορικό όγκου του ΚΝΣ
- την έκθεση σε ακτινοβολία του ΚΝΣ και
- την κακή φυσική λειτουργία. [71]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο

ΜΕΛΕΤΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ: ΕΠΙΖΩΝΤΕΣ ΑΠΟ ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (ΟΛΛ). ΣΥΜΒΑΝΤΑ ΥΓΕΙΑΣ ΤΟΥΣ

A. Ενότητα: Λευχαιμία και θεραπείες

I. Κύριες παιδικές κακοήθειες

Μεταξύ των μικρών παιδιών, οι οξείες λευχαιμίες (οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και οξεία μυελογενής λευχαιμία) είναι η κύρια παιδική κακοήθεια ακολουθούμενη από όγκους του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και συμπαγείς όγκους εκτός κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), όπως το νευροβλάστωμα και ο όγκος Wilms. Στον πληθυσμό των εφήβων και των νέων ενηλίκων, το λέμφωμα Hodgkin είναι η πιο κοινή κακοήθεια. [34]

II. Είδη λευχαιμίας. Θεραπείες

Τα είδη λευχαιμίας είναι τα εξής:

- (ΟΛΛ) Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία
- (ΧΛΛ) Χρόνια Λεμφοβλαστική Λευχαιμία
- (ΟΜΛ) Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία
- (ΧΜΛ) Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία.

Οι οξείες λευχαιμίες συνήθως παρατηρούνται σε άτομα έως 20 ετών, ενώ οι χρόνιες σε άτομα άνω των 50. [72]

Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία: ΟΛΛ (ALL: Acute Lymphocytic Leukemia) είναι μια κακοήθεια αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων που προέρχεται από λεμφοειδείς πρόδρομους λεμφοειδούς γενεαλογίας Β και Τ και προκαλείται από ένα φάσμα γενετικών ανωμαλιών, συμπεριλαμβανομένων μεταλλάξεων, μετατοπίσεων χρωμοσωμάτων και ανευπλοειδίας σε γονίδια που εμπλέκονται στην ανάπτυξη λεμφοειδών κυττάρων και ρύθμιση της εξέλιξης του κυτταρικού κύκλου. [73]

Ειδικότερα, η ΟΛΛ προκαλείται από τον ανώμαλο κλωνικό πολλαπλασιασμό λεμφοειδών βλαστοκυττάρων και ταξινομείται ως οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία της γραμμής Β (B-ALL) ή οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία Τ-κυττάρων (T-ALL) ανάλογα με το αν προέρχεται από ένα Β-κύτταρο ή ένα Τ-κύτταρο. Ένα υψηλό ποσοστό των περιπτώσεων B-ALL και T-ALL παιδικής ηλικίας χαρακτηρίζονται από χρωμοσωμικές αλλοιώσεις. Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία των Τ-κυττάρων έχει χειρότερη πρόγνωση από την B-ALL. Ευτυχώς, η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία της σειράς Β αντιπροσωπεύει πολύ μεγαλύτερο ποσοστό των περιπτώσεων ΟΛΛ (80-85%), ενώ η Τ-ΟΛΛ αντιστοιχεί μόνο στο 15-25%. Τα τρέχοντα κλινικά πρωτόκολλα στο ALL χρησιμοποιούν γονίδια σύντηξης για τη

διαστρωμάτωση των ασθενών και την επιλογή θεραπείας, ωστόσο ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών δεν ταξινομείται κυτταρογενετικά. Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα που να επιτρέπουν την εξατομικευμένη θεραπεία λόγω του γεγονότος ότι αυτοί οι τύποι μεταλλάξεων προκαλούν την ανάπτυξη καρκίνου σε περίπου 16% των περιπτώσεων. [74]

Η τυπική θεραπευτική προσέγγιση πρώτης γραμμής για τη θεραπεία παιδιατρικών και ενηλίκων ασθενών με ΟΛΛ αποτελείται από σχήματα χημειοθεραπείας πολλαπλών παραγόντων, ακολουθούμενα από μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (HSCT) σε ομάδες υψηλού κινδύνου. Αν και έχουν σημειωθεί σημαντικές πρόοδοι στην θεραπεία της ΟΛΛ που οδήγησε σε βελτιωμένη συνολική επιβίωση (OS), εξακολουθούν να υπάρχουν σημαντικά μειονεκτήματα των συμβατικών θεραπειών, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών τοξικοτήτων και της ανάπτυξης χημειοανθεκτικότητας που οδηγεί σε υποτροπή. [75]

III. Σημασία έγκαιρης έναρξης θεραπείας

Τα πρωτόκολλα θεραπείας ALL (Acute Lymphocytic Leukemia) θα πρέπει να τηρούνται αυστηρά καθώς οποιαδήποτε καθυστέρηση μπορεί να οδηγήσει σε χειρότερη επιβίωση των ασθενών. Ακόμα και μια ημέρα καθυστέρησης αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο θανάτου και τον κίνδυνο υποτροπής ή θανάτου. Οι πρώτες 33 ημέρες της θεραπείας είναι μια κρίσιμη περίοδος λόγω της αρχικής ανταπόκρισης του ασθενούς στη χημειοθεραπεία, των μεταβολικών ανωμαλιών και των λοιμώξεων. Οι λοιμώξεις, η ουδετεροπενία και η εμπύρετη ουδετεροπενία μπορεί να οδηγήσουν σε καθυστέρηση χημειοθεραπείας ή αλλαγές στη θεραπεία και συνήθως πιστεύεται ότι συμβάλλουν στη χειρότερη έκβαση. Η πρόληψη παίζει βασικό ρόλο στην αποφυγή αυτών των επιπλοκών. Ένας άλλος παράγοντας που προκαλεί την εγκατάλειψη της θεραπείας είναι η τοξικότητα, η οποία συνήθως οδηγεί σε πρόωρη διακοπή. [76]

B. Ενότητα: Παθήσεις των επιζώντων από ΟΛΛ

I. Νοσηρότητα επιζώντων ΟΛΛ

Η θεραπεία για την παιδική οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) έχει εξελιχθεί τις τελευταίες πέντε δεκαετίες και μεταμόρφωσε μια θανατηφόρα ασθένεια σε ασθένεια με πενταετή ποσοστά επιβίωσης άνω του 90%. Όμως, όχι μόνο σχεδόν όλοι οι επιζώντες (99%) είχαν τουλάχιστον μία χρόνια πάθηση υγείας, αλλά εφαρμόζοντας τη μέτρηση της σωρευτικής επιβάρυνσης ο πραγματικός αριθμός καταστάσεων ανά μεμονωμένο επιζώντα ήταν ουσιαστικά διπλάσιος από τον αριθμό που προσδιορίστηκε στους ελέγχους. Η κατανόηση της πολλαπλότητας των καθυστερημένων συμβάντων υγείας μεταξύ όλων των επιζώντων παρέχει μια πιο ισχυρή αξιολόγηση της νοσηρότητας που βιώνουν αυτά τα άτομα.

II. Επικρατούσες παθήσεις επιζώντων από ΟΑΛ

Οι παθήσεις υγείας εντοπίστηκαν, ιδιαίτερα στο ενδοκρινικό, αναπαραγωγικό, νευρολογικό και καρδιαγγειακό σύστημα. Μεταξύ όλων των επιζώντων που ρωτήθηκαν στην πολυϊδρυματική Μελέτη Επιζώντων Καρκίνου Παιδιού (CCSS: Childhood Cancer Survivor Study) το 50% ανέφερε μία ή περισσότερες χρόνιες καταστάσεις υγείας σε σύγκριση με 37,8% σε μια ομάδα σύγκρισης αδελφών. Οι πιο συχνές παθήσεις ήταν:

- οι ενδοκρινικές
- οι καρδιακές και
- οι νευρολογικές.

III. Τροποποίηση τρόπου ζωής

Ο εντοπισμός των καταστάσεων σε πρώιμο στάδιο έχει επιπτώσεις στην κλινική διαχείριση και τη διατήρηση της υγείας. Η αρχική αντιμετώπιση πολλών από τις αναγνωρισμένες παθήσεις ξεκινά συνήθως με την παροχή συμβουλών υγείας και την τροποποίηση του τρόπου ζωής.

Για παράδειγμα, περισσότεροι από τους μισούς επιζώντες είχαν ενδείξεις υπέρτασης, ενώ το ένα τρίτο (35,4%) ήταν προ-υπερτασικοί (βαθμός 1) και το 18,4% ήταν πιο σοβαρού βαθμού (βαθμοί 2-3), που απαιτούσαν ιατρική παρέμβαση. Ενώ έχει αναφερθεί υψηλός επιπολασμός υπέρτασης σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό μεταξύ των επιζώντων από παιδικό καρκίνο, η αναφερόμενη μελέτη είναι η πρώτη που περιλαμβάνει την προ-υπέρταση, τον πρόδρομο της περιστατικής υπέρτασης και έναν δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου. Πρόσφατα επαναταξινομήθηκε ως αυξημένη αρτηριακή πίεση (120–129/<80) ή υπέρταση σταδίου 1 (130–139/80–89) από τη Μικτή Εθνική Επιτροπή για την Πρόληψη, Ανίχνευση, Αξιολόγηση και Θεραπεία της Υψηλής Αρτηριακής Πίεσης. Η προ- υπέρταση μπορεί να απαιτεί παρέμβαση ανάλογα με τις εκτιμήσεις κινδύνου. Προτείνεται πιο επιθετική παρέμβαση για άτομα με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο ή/και αυξημένο κίνδυνο αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου (ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease). Στον νεαρό ενήλικο πληθυσμό ένας αυξημένος κίνδυνος ASCVD είναι απίθανος, ωστόσο, η υπέρταση είναι ένας σημαντικός τροποποιητής της μυοκαρδιοπάθειας που προκαλείται από ανθρακυκλίνες, αυξάνοντας τον κίνδυνο σχεδόν 86 φορές μεταξύ των επιζώντων με υπέρταση και έκθεση σε ανθρακυκλίνη. Ενώ ο συνολικός επιπολασμός της μυοκαρδιοπάθειας στη μελέτη ήταν χαμηλός (2,7%), πιθανότατα λόγω της χαμηλότερης μέσης δόσης έκθεσης σε ανθρακυκλίνες (105 mg/m²) στα πρωτόκολλα ολικής θεραπείας, ωστόσο η παρακολούθηση και η έγκαιρη αντιμετώπιση της προ-υπέρτασης και της υπέρτασης μπορεί να δικαιολογεί τη διατήρηση της καρδιαγγειακής υγείας.

Άλλες καταστάσεις, όπως η χαμηλή οστική πυκνότητα, θα ωφεληθούν επίσης από τις αλλαγές στον τρόπο ζωής, αλλά απαιτούν πρόσθετο έλεγχο και πιθανή θεραπεία σχετικών καταστάσεων, όπως οι ανεπάρκειες στεροειδών φύλου. Ο αριθμός και η σοβαρότητα των χρόνιων παθήσεων στους επιζώντες του καρκίνου έχει συσχετιστεί με κακή ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία, περισσότερο από την αρχική διάγνωση και θεραπεία του καρκίνου. Η προληπτική φροντίδα, που καθιερώθηκε νωρίς για αυτόν τον πληθυσμό, μπορεί να βοηθήσει στη μείωση ή στη βελτίωση του υψηλού επιπολασμού των χρόνιων καταστάσεων υγείας.

IV. Επιπτώσεις παλαιών και νέων πρωτόκολλων θεραπείας

Παρά τις αλλαγές στη θεραπεία με την πάροδο του χρόνου, το συνολικό μέγεθος των δυσμενών αποτελεσμάτων υγείας που βιώνουν οι επιζώντες της ΟΛΛ δεν έχει μειωθεί. Οι επιζώντες της παιδικής ηλικίας ΟΛΛ συνεχίζουν να αντιμετωπίζουν κατά μέσο όρο περισσότερες από πέντε χρόνιες παθήσεις και, σημαντικότερο, τρεις βαθμού βαρύτητας 2-4, σε σύγκριση με 1,96 και 1,21, αντίστοιχα, μεταξύ των μαρτύρων. Είναι σημαντικό ότι, καθώς οι επιζώντες γερνούν, αυτοί οι αριθμοί αυξάνονται με ρυθμούς σχεδόν διπλάσιους από αυτόν του πληθυσμού ελέγχου. Είναι ενθαρρυντικό ότι το πρότυπο των συνθηκών υγείας έχει αλλάξει με τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης καταστάσεων που είναι άμεσα απειλητικές για τη ζωή. Οι επιζώντες που έλαβαν θεραπεία με παλαιότερα πρωτόκολλα (Total II-XII, 1962-1979) παρουσίασαν καθυστερημένες επιδράσεις που αφορούσαν πολλαπλά συστήματα οργάνων (αναπαραγωγικά, νευρολογικά, λοιμώδη και γαστρεντερικά), ενώ όσοι έλαβαν θεραπεία πιο πρόσφατα (Total XIII-XIV and Total XV, 1991-2007) είχαν περισσότερες μυοσκελετικές επιδράσεις, πιθανώς σχετιζόμενες με πιο εντατική χρήση δεξαμεθαζόνης και ασπαραγινάσης.

V. Οστεονέκρωση

Προσυμπτωματικός έλεγχος παιδιών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία στο Total XV για οστεονέκρωση βρήκαν 40 εκτεταμένες οστεονεκρωτικές βλάβες σε ασθενείς ηλικίας ≥ 10 ετών, καμία από τις οποίες δεν βελτιώθηκε με την πάροδο του χρόνου και 19 χρειάστηκαν χειρουργική επέμβαση. Σε μελέτες συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος που προσαρμόστηκαν για την ηλικία και τη θεραπεία, πολλαπλές γενετικές παραλλαγές συσχετίστηκαν με οστεονέκρωση βαθμού 3- 4. Η φαρμακογονιδιοματική μπορεί να οδηγήσει σε έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών σε κίνδυνο και να καθοδηγήσει την ανάπτυξη προληπτικών μέτρων.

VI. Ενδοκρινοπάθεια

Η σωρευτική επιβάρυνση που αφορά το ενδοκρινικό σύστημα παρέμεινε με την πάροδο του χρόνου, αν και οι συγκεκριμένοι τύποι ενδοκρινοπαθειών έχουν αλλάξει. Οι επιζώντες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία σε παλαιότερες εποχές έχουν ενδοκρινοπάθειες που σχετίζονται με

δυσλειτουργία του άξονα της υποθαλαμικής υπόφυσης, λόγω της χρήσης CRT (κρανιακή και/ή κρανιοσπονδυλική) ακτινοβολίας για θεραπεία ή/και προφύλαξη από το ΚΝΣ. Καθώς αυτές οι θεραπείες άλλαξαν με την πάροδο των ετών, η δυσλειτουργία του υποθαλάμου μειώθηκε, αλλά αντικαταστάθηκε από διαταραχές στον μεταβολισμό της γλυκόζης και στη σύνθεση του σώματος. Πιθανώς λόγω της εθνικής τάσης αυξημένου βάρους στον γενικό πληθυσμό, ο υψηλότερος επιπολασμός υπέρβαρου/παχυσαρκίας μεταξύ όλων των επιζώντων σε σύγκριση με τον πληθυσμό ελέγχου της κοινότητας δεν ήταν πλήρους στατιστικής σημασίας. Οι αλλαγές στην ενδοκρινική δυσλειτουργία μπορεί να επηρεάσουν άλλα όψιμα επακόλουθα που σχετίζονται με τον καρκίνο, καθώς και να έχουν επιπτώσεις στη μακροπρόθεσμη διαχείριση της υγείας.

VII. Αισθητηριακές και κινητικές νευροπάθειες

Οι μειώσεις στη CRT (κρανιακή και/ή κρανιοσπονδυλική) ακτινοβολία έχουν ευτυχώς μειώσει τον κίνδυνο εγκεφαλικού και επιληπτικών κρίσεων σε όλους τους επιζώντες, αλλά έχουν αντικατασταθεί από αυξημένες αισθητηριακές και κινητικές νευροπάθειες που μπορεί να βλάψουν τη σωματική δραστηριότητα, όπως υποδηλώνεται από την έλλειψη βελτίωσης στην αερόβια λειτουργία και κινητικότητα σε σχέση με τα πρωτόκολλα θεραπείας. Άλλοι έχουν εντοπίσει παρόμοια ελλείμματα μεταξύ όλων των επιζώντων, παρά την εξάλειψη της CRT, και βρήκαν συσχετίσεις μεταξύ της μυϊκής δύναμης και μιας ποικιλίας εκθέσεων σε χημειοθεραπεία. Ενώ τα στοιχεία για παρεμβάσεις άσκησης σε παιδιά κατά τη διάρκεια της θεραπείας του καρκίνου είναι μικτά, τα οφέλη της αυξημένης σωματικής δραστηριότητας έχουν αποδειχθεί σε πολλούς καρκίνους που εκδηλώνονται σε ενήλικες. Η υπέρβαση των φραγμών και η προώθηση υγιεινών τρόπων ζωής μεταξύ των επιζώντων του καρκίνου απαιτεί μια διεπιστημονική προσέγγιση που περιλαμβάνει παρόχους πρωτοβάθμιας περίθαλψης και βοηθητικές ιατρικές υπηρεσίες, όπως η φυσικοθεραπεία, για να διασφαλιστούν προγράμματα δομημένα για την αντιμετώπιση των μοναδικών αναγκών αυτών των ατόμων.

VIII. Γνωστική λειτουργία και εκτελεστική δυσλειτουργία

Η προσοχή και η εκτελεστική λειτουργία για όλους τους επιζώντες βελτιώθηκαν, καθώς τα πρωτόκολλα θεραπείας περιόρισαν και τελικά εξάλειψαν την CRT.

Ωστόσο, ενώ ορισμένες μελέτες, δεν εντόπισαν δυσλειτουργία μεταξύ εκείνων που δεν εκτέθηκαν σε CRT, οι περισσότερες έχουν δείξει μειώσεις αλλά επιμονή των ελλειμμάτων, ακόμη και μεταξύ εκείνων που έλαβαν θεραπεία μόνο με χημειοθεραπεία. Εστιάζοντας σε μέτρα προσοχής και εκτελεστικής λειτουργίας, οι βελτιώσεις της γνωστικής λειτουργίας ήταν εμφανείς με τις μειώσεις της CRT και τα ελλείμματα προσοχής δεν διέφεραν πλέον από τα πρότυπα ή τους ελέγχους του πληθυσμού. Ωστόσο, η εκτελεστική λειτουργία, ακόμη και

μεταξύ εκείνων που δεν εκτέθηκαν σε CRT, συνέχισε να πέφτει κάτω από τις κανονιστικές τιμές και τους ελέγχους.

Το 16% όσων δεν εκτέθηκαν σε CRT είχαν ενδείξεις σοβαρής εκτελεστικής δυσλειτουργίας κατά μέσο όρο 26 χρόνια από τη διάγνωση. Επιπλέον, η εκτελεστική δυσλειτουργία έχει συσχετιστεί με συγκεντρώσεις μεθοτρεξάτης στο πλάσμα, δομικές αλλαγές στον εγκεφαλικό φλοιό και αυξημένη δραστηριότητα στους μετωπιαίους λοβούς. Σε σύγκριση με τους μάρτυρες, επίσης, εντοπίστηκαν σημαντικές μειώσεις στην ακεραιότητα της λευκής ουσίας μεταξύ των επιζώντων που ακτινοβολήθηκαν. Απαιτείται συνεχής παρακολούθηση για να κατανοηθεί η τροχιά της γνωστικής έκπτωσης μεταξύ όλων των επιζώντων, εκτεθειμένων ή μη εκτεθειμένων σε CRT, καθώς γερνούν. [77]

IX. Επιπτώσεις χημειοθεραπείας

Η θεραπεία μόνο με χημειοθεραπεία γίνεται όλο και περισσότερο το πρότυπο θεραπείας για την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία παιδικής ηλικίας. Υπάρχουν ενδείξεις ανεπαίσθητων μακροχρόνιων νευρογνωστικών ελλειμμάτων που επιβίωσαν της παιδικής ηλικίας ΟΛΛ μετά από θεραπεία μόνο με χημειοθεραπεία. Αυτές περιλαμβάνουν κυρίως διαδικασίες προσοχής και εκτελεστικής λειτουργίας, ενώ η πνευματική λειτουργία διατηρείται σχετικά. Η νεαρή ηλικία κατά τη διάγνωση και το γυναικείο φύλο αναδείχθηκαν ως παράγοντες κινδύνου. [78]

Συμπεράσματα

Ο θύμος είναι ένα ιστολογικά περίπλοκο όργανο, το οποίο διατρέχουν τα Τ-λεμφοκύτταρα κατά τη διαφοροποίησή τους. Στη διάρκεια αυτής τα Τ-λεμφοκύτταρα καταλήγουν CD8+ ή CD4+, ανάλογα με το είδος των υποδοχέων που εκφράζουν, ενώ τα αυτοαντιδραστικά Τ-λεμφοκύτταρα αποτυγχάνουν να περάσουν τους μηχανισμούς επιτήρησης. Η ιστολογική αυτή ιδιαιτερότητα του θύμου χάνεται με την πάροδο της ηλικίας μετά από μολύνσεις, μετά από μεταμοσχεύσεις αιμοποιητικών κυττάρων (HCT) ή σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα. Σημαντική ιστολογική αντίδραση υφίσταται ο θύμος κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας. Τα γεγονότα αυτά έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση της ικανότητας του θύμου να παράξει αρκετά και ποιοτικά Τ-λεμφοκύτταρα για την αντιμετώπιση μελλοντικών μολύνσεων ή νεοπλασματικών εστιών. Επιπλέον, φθίνει και η ικανότητά του να αναγνωρίσει τα αυτοαντιδραστικά Τ-λεμφοκύτταρα με αποτέλεσμα την επιρρέπεια στην ανάπτυξη αυτοάνοσων νόσων. Στην περίπτωση που ο ασθενής υπόκειται σε χημειοθεραπεία στην παιδική του ηλικία, όταν ο θύμος ακόμη βρίσκεται στη φάση της έντονης δραστηριότητάς του, οι **επιπτώσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα** των ατόμων αυτών είναι ιδιαίτερος πιο εμφανείς.

Το μικροπεριβάλλον των ιστών στις περιοχές μετανάστευσης των καρκινικών κυττάρων τους καθιστά φιλόξενο για αυτά, επειδή, συχνά, επικρατούν υποξικές συνθήκες ή υπάρχει ανεπάρκεια σε θρεπτικές ουσίες, οπότε αυτά, για να επιβιώσουν, μπορεί να μεταπέσουν σε λήθαργο. Στη φάση αυτή τα κύτταρα καταφέρνουν να επιβιώνουν μειώνοντας τις μεταβολικές τους ανάγκες και να ενεργοποιούν τον πολλαπλασιασμό τους, μόνο όταν οι συνθήκες τον ευνοούν. Κατά τη διάρκεια του λήθαργου τα κύτταρα αυτά είναι ανθεκτικά στους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες αποτελώντας, έτσι, μια κύρια πηγή **υποτροπής παλαιότερων καρκίνων**, οι οποίοι φαίνεται πως για χρόνια, ακόμη και δεκαετίες, βρίσκονταν σε αδράνεια.

Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα στοχεύουν σε όλους τους πληθυσμούς των πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων. Για τον λόγο αυτόν, συχνές είναι οι παρενέργειες που αφορούν στην τοξική επίδραση των φαρμάκων αυτών σε υγιείς ιστούς. Επιπλέον, ορισμένα αντινεοπλασματικά φάρμακα φαίνεται να ασκούν στοχευμένη τοξική δράση σε φυσιολογικούς ιστούς, όπως ο **καρδιακός μυς** και ο **ακουστικός πόρος**. Παράλληλα, έχουν συσχετιστεί και με την προδιάθεση σε **παχυσαρκία**, αλλά και με αυτήν της εμφάνισης **οξείας μυελοειδούς λευχαιμίας**. Για αυτό, πρέπει να αναπτυχθούν νέα φάρμακα ή να βρεθούν συνδυασμοί δόσεων και τρόποι χορήγησης των ήδη υπαρχόντων αντινεοπλασματικών φαρμάκων, με στόχο τη μείωση της τοξικότητάς τους.

Οι κλασικές αντινεοπλασματικές θεραπείες, δηλαδή η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία, μακροχρόνια συμβάλουν στην **κυτταρική γήρανση**. Συγκεκριμένα, οι χρόνιες φλεγμονές που εξαντλούν το ανοσοποιητικό σύστημα και η αύξηση των ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS), οδηγούν στη συσσώρευση γηρασμένων κυττάρων στα οποία έχουν συσσωρευθεί γονιδιακές μεταλλάξεις. Οι διαδικασίες αυτές έχουν ως αποτέλεσμα τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νέων πρωτογενών νεοπλασματικών εστιών αλλά και μείωση της ικανότητας του ανοσοποιητικού να ανταποκριθεί σε μελλοντικές μολύνσεις. Για τον λόγο αυτόν, απαραίτητη κρίνεται η συνεργική χρήση και άλλων ειδών θεραπειών, όπως τα NK-κύτταρα, τα μονοκλωνικά αντισώματα, ακόμη και φυσικές μέθοδοι.

Οι επιζώντες παιδιατρικού καρκίνου παρουσιάζουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης των αρνητικών επιδράσεων των αντινεοπλασματικών φαρμάκων κυρίως λόγω του αυξημένου προσδόκιμου ζωής μετά τη θεραπεία. Η σφοδρότητα αυτών των επιδράσεων εξαρτάται τόσο από τη φύση της πρωτογενούς νεοπλασίας όσο και από το είδος της θεραπείας που επιλέχθηκε. Τα άτομα αυτά, λοιπόν, έρχονται αντιμέτωπα συχνά με **νέες μεταστατικές εστίες** ή ακόμη και **νέες πρωτογενείς εστίες**. Παράλληλα, εμφανίζουν **μυϊκή ατροφία** και δυσκολία στη διεκπεραίωση καθημερινών εργασιών αλλά και λόγω χρόνιων αλλοιώσεων στο αναπνευστικό δυσανεξία στην άθληση. Έχουν, επίσης, αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης **νευρολογικών παθήσεων** είτε εκφυλιστικής φύσεως είτε επιληπτικές κρίσεις, υδροκέφαλο και γνωστικές δυσλειτουργίες.

Σημαντικό κομμάτι των χρόνιων επιπτώσεων είναι οι **ενδοκρινικές διαταραχές** των επιζώντων: Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αναπτύσσεται σε μικρότερες ηλικίες στα άτομα αυτά, γεγονός που μπορεί να αντικατοπτρίζει έναν φαινότυπο «επιταχυνόμενης γήρανσης» με την ακτινοβολία να είναι ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου. [49]

Οι διαταραχές του θυρεοειδούς είναι οι πιο συχνές ενδοκρινικές επιπλοκές σε επιζώντες από καρκίνο παιδικής ηλικίας (CCS). Οι θεραπείες που ευθύνονται είναι οι εξής: ακτινοθεραπεία (για υποθυρεοειδισμό και όζους του θυρεοειδούς), βουσουλφάνη και η κυκλοφωσφαμίδη (για ήπιες μορφές υποθυρεοειδισμού), αναστολείς τυροσινικής κινάσης (TKIs) και οι αναστολείς του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου (έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τον θυρεοειδή). [50] Τέλος, παρατηρείται υψηλός επιπολασμός των δυσλειτουργιών του θυρεοειδούς, των παραθυρεοειδών αδένων και των γονάδων σε επιζώντες από λέμφωμα Hodgkin (HL). Για το λόγω αυτό, συνιστάται, ιδιαίτερα, ο προσυμπτωματικός έλεγχος για ενδοκρινικές διαταραχές σε αυτούς τους ασθενείς. [55]

Οι όψιμες επιπτώσεις των θεραπειών απαιτούν μεγαλύτερες παραμονές των επιζώντων στο νοσοκομείο σε σύγκριση με τον πληθυσμό παρόμοιας ηλικίας και φύλου. Χρειάζεται συνεχής

παρακολούθηση της υγείας των επιζώντων κυρίως σε ασθενείς νευροβλαστώματος, ηπατικών όγκων, όγκων του ΚΝΣ, λεμφώματος Hodgkin και λευχαιμίας. [40]

Ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης σε επιζώντες: Προκαλείται από ακτινοθεραπεία που περιλαμβάνει την περιοχή υποθαλάμου-υπόφυσης (HP: hypothalamic-pituitary). Τα αποτελέσματα είναι η εξασθενημένη γραμμική ανάπτυξη, μειωμένη καρδιακή μυϊκή μάζα, μειωμένα προφίλ λιπιδίων και αυξημένη μάζα λίπους. Υπάρχουν, όμως, θεωρητικές ανησυχίες σχετικά με την ανάπτυξη κακοήθειας, εάν ξεκινήσει θεραπεία με αυξητική ορμόνη GH (Growth hormone) στους επιζώντες. [53]

Αγωνιμότητα: Οι επιζώντες από καρκίνο παιδικής ηλικίας κινδυνεύουν από αγωνιμότητα λόγω χημειοθεραπείας με αλκυλιωτικούς παράγοντες αλλά και λόγω χειρουργικών επεμβάσεων ή ακτινοβολιών.

Εισόδημα- ανεργία: Επίσης, το εισόδημα των επιζώντων σε σχέση με τα αδέρφια τους είναι χαμηλότερο, κυρίως των επιζώντων από λευχαιμία, λέμφωμα, όγκους του ΚΝΣ και όγκους των οστών και των υποβληθέντων σε κρανιακή ακτινοθεραπεία. Στο πλαίσιο αυτό, η ανεργία είναι ένα ακόμη ζήτημα που απασχολεί τους επιζώντες και κυρίως τους επιζώντες από όγκο του ΚΝΣ λόγω βλαβών σε πνευματικές λειτουργίες, αλλά και τους επιζώντες που έλαβαν υψηλές δόσεις κρανιακής ακτινοβολίας, καθώς και όσους πάσχουν από χρόνιες παθήσεις. Επομένως, το κράτος πρόνοιας κρίνεται απαραίτητο να μεριμνά για την παροχή αξιοπρεπών συνθηκών διαβίωσης των ατόμων αυτών.

Ψυχική υγεία: Προβλήματα ψυχικής υγείας μπορούν να εμφανιστούν στους επιζώντες δεκαετίες μετά την αρχική τους διάγνωση με κυριότερα προβλήματα την κατάθλιψη και τον αυτοκτονικό ιδεασμό, τα οποία μπορούν να αντιμετωπιστούν με διεπιστημονική προσέγγιση της υγείας των επιζώντων. Υψηλότερα ποσοστά επισκέψεων σε μονάδες ψυχικής υγείας παρουσιάζονται στους επιζώντες από εφηβικό καρκίνο, αλλά πιο σοβαρά συμβάντα εκδηλώνονται σε άτομα που νόσησαν πριν την ηλικία των έξι ετών. Οι άντρες κινδυνεύουν περισσότερο από μονοπολική κατάθλιψη. Συνεπώς, η ψυχιατρική παρακολούθηση των ατόμων αυτών καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους κρίνεται απαραίτητη για την πρόληψη και αντιμετώπιση τέτοιων δυσάρεστων συνεπειών.

Ακαδημαϊκές και κοινωνικές ανάγκες των επιζώντων παιδιών: Η χρήση υπηρεσιών ειδικής εκπαίδευσης είναι πιο συχνή μετά από χρήση ενδοραχιαίας μεθοτρεξάτης και κρανιακής ακτινοβολίας. Η ολοκλήρωση, όμως, της βαθμίδας του γυμνασίου από τους επιζώντες αυτών των κατηγοριών οφείλεται σε λήψη των υπηρεσιών ειδικής αγωγής. Ακαδημαϊκά προβλήματα εμφανίζονται σε όσους δέχτηκαν κρανιακή ακτινοβολία, έλαβαν θεραπεία πριν τα έξι τους χρόνια ή είχαν απώλεια ακοής λόγω της θεραπείας τους.

Παράλληλα, υπάρχει έλλειψη στενών φίλων σε όλους τους επιζώντες από καρκίνο παιδικής ηλικίας, καθώς και φτωχά εκπαιδευτικά αποτελέσματα, με μεγαλύτερο κίνδυνο να διατρέχουν αυτοί που δέχτηκαν θεραπεία για όγκους του ΚΝΣ, λευχαιμία και νευροβλάστωμα. Προκύπτει, λοιπόν, ότι το εκπαιδευτικό σύστημα οφείλει να μεριμνά για την ισότιμη αντιμετώπιση των ατόμων αυτών στα εκπαιδευτικά ιδρύματα και να τους παρέχει παράλληλη στήριξη με στόχο να συμβαδίζουν με τους συνομηλίκους τους.

Επιζώντες από οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία: Η θεραπεία παιδιατρικών και ενήλικων ασθενών με ΟΛΛ αποτελείται από σχήματα χημειοθεραπείας πολλαπλών παραγόντων, ακολουθούμενα από μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (HSCT) σε ομάδες υψηλού κινδύνου. Σοβαρές τοξικότητες και ανάπτυξη χημειοανθεκτικότητας που οδηγεί σε υποτροπή είναι τα προβλήματα που μπορούν να δημιουργήσουν οι συμβατικές θεραπείες. Τα πρωτόκολλα θεραπείας ALL (Acute Lymphocytic Leukemia) θα πρέπει να τηρούνται αυστηρά και οι πρώτες 33 ημέρες της θεραπείας είναι μια κρίσιμη περίοδος λόγω της αρχικής ανταπόκρισης του ασθενούς στη χημειοθεραπεία, των μεταβολικών ανωμαλιών και των λοιμώξεων. Επικρατούσες παθήσεις επιζώντων από ΟΛΛ: μυοκαρδιοπάθειες από ανθρακυκλίνες, χαμηλή οστική πυκνότητα, αναπαραγωγικά- νευρολογικά- λοιμώδη και γαστρεντερικά προβλήματα λόγω παλαιών πρωτοκόλλων θεραπείας, μυοσκελετικές επιδράσεις από χρήση δεξαμεθαζόνης και ασπαραγινάσης, οστεονέκρωση, ενδοκρινοπάθεια λόγω της χρήσης CRT παλαιότερων θεραπειών, διαταραχές στον μεταβολισμό της γλυκόζης και στη σύνθεση του σώματος, αισθητηριακές και κινητικές νευροπάθειες λόγω χημειοθεραπειών, εκτελεστική δυσλειτουργία λόγω μεθοτρεξάτης στο πλάσμα. Η θεραπεία μόνο με χημειοθεραπεία γίνεται όλο και περισσότερο το πρότυπο θεραπείας για την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία παιδικής ηλικίας. Παρατηρούνται, όμως, εξαιτίας της θεραπείας μακροχρόνια νευρογνωστικά ελλείμματα (προσοχή, εκτελεστική δυσλειτουργία) με διατήρηση, ωστόσο, της πνευματικής λειτουργίας. Η νεαρή ηλικία κατά τη διάγνωση και το γυναικείο φύλο αναδείχθηκαν ως παράγοντες κινδύνου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Brown J.S, Amend S.R, Austin R.H, Gatenby R.A, Hammarlund E & Pienta K. (2023). Updating the definition of cancer. Molecular cancer research, AACR Journals. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-23-0411>
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell. 2011 March. 144 (5): 646- 674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
3. Malhotra V & Perry MC. Classical Chemotherapy: Mechanisms, Toxicities and the Therapeutic Window. Cancer Biology & Therapy. 2003 March. Vol. 2. Issue 4: 1-3. <https://doi.org/10.4161/cbt.199>
4. Islami F, Goding Sauer A, Miller K.D, Siegel R.L, Fedewa S.A, Jacobs E.J, McCullough M.L, Patel A.V, Ma J, Soerjomataram I et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. CA Cancer J. Clin. 2018, 68, 31–54.
5. Thapa P, Farber DL. The role of the thymus in the immune response. National library of medicine. 2019, 29(2), 123-131. doi: 10.1016/j.thorsurg.2018.12.001
6. Cardinale A, De Luca CD, Locatelli F, Velardi E. Thymic function and T-cell receptor repertoire diversity: implications for patient response to checkpoint blockade immunotherapy. 2021 November. Volume 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.752042>
7. Lagou MK, Anastasiadou DP, Karagiannis GS (2022). A proposed link between acute thymic involution and late adverse effects of chemotherapy. Front. Immunol, 2022, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.933547>
8. Sizova O, Kuriatnikov D, Liu Y, Su DM. Atrophied thymus, a tumor reservoir for harboring melanoma cells. Molecular Cancer Research. 2018 November. 16 (11): 1652–1664. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-18-0308>
9. Endo H, Inoue M. Dormancy in cancer. Cancer science. 2018 December. 110 (2): 474- 480. <https://doi.org/10.1111/cas.13917>
10. Eyles J, Puaux AL, Wang X, et al. Tumor cells disseminate early, but immunosurveillance limits metastatic outgrowth, in a mouse model of melanoma. J Clin Invest. 2010; 120: 2030-2039.

11. Aguirre-Ghiso JA, Kovalski K, Ossowski L. Tumor dormancy induced by downregulation of urokinase receptor in human carcinoma involves integrin and MAPK signaling. *J Cell Biol.* 1999; 147: 89-104.
12. Lawson MA, McDonald MM, Kovacic N, et al. Osteoclasts control reactivation of dormant myeloma cells by remodelling the endosteal niche. *Nat Commun.* 2015; 6: 8983.
13. Ghajar CM, Peinado H, Mori H, et al. The perivascular niche regulates breast tumour dormancy. *Nat Cell Biol.* 2013; 15: 807-817.
14. Harada H, Inoue M, Itasaka S, et al. Cancer cells that survive radiation therapy acquire HIF-1 activity and translocate towards tumour blood vessels. *Nat Commun.* 2012; 3: 783.
15. Morales-Valencia J, David G. The origins of cancer cell dormancy. *Curr Opin Genet Dev.* 2022 Jun. doi: 10.1016/j.gde.2022.101914
16. Ombrato L, Montagner M. *Frontiers in Oncology. Technical advancements for studying immune regulation of disseminated dormant cancer cells.* 2020 November. Volume 10. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.594514>
17. Behranvand N, Nasri F, Zolfaghari E, Enameh R, Khani P, Hosseini A, Garssen J & Falak R. Chemotherapy: a double-edged sword in cancer treatment. *Cancer Immunology, Immunotherapy.* volume 71, pages507–526, 2022.
18. Σπυρόπουλος Β. Ακτινοθεραπεία [Κεφάλαιο]. Στο Σπυρόπουλος, Β. 2015. Το σύγχρονο νοσοκομείο [Προπτυχιακό εγχειρίδιο]. Κάλλιπος, Ανοικτές Ακαδημαϊκές Εκδόσεις. <https://hdl.handle.net/11419/3041>
19. Boopathi E, Den RB, Thangavel C. Innate Immune System in the Context of Radiation Therapy for Cancer. *Cancers,* 2023 August15(15), 3972. <https://doi.org/10.3390/cancers15153972>
20. Tocchetti CG, Cadeddu C, Di Lisi D, Femminò S, Madonna R, Mele D, et al. From molecular mechanisms to clinical management of antineoplastic drug-induced cardiovascular toxicity: a translational overview. *Antioxidants & redox signaling.* 2019 May. 30 (18). <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6930>
21. Gorini S, De Angelis A, Berrino L, Malara N, Rosano G, Ferraro E. Chemotherapeutic drugs and mitochondrial dysfunction: focus on doxorubicin, trastuzumab, and sunitinib. *Oxidative medicine and cellular longevity.* 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/7582730>

22. Bhatia S. Role of genetic susceptibility in development of treatment-related adverse outcomes in cancer survivors. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. October 2011. 20 (10): 2048–2067. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0659>
23. Verma J, Warsame C, Seenivasagam RK, Katiyar NK, Aleem E & Goel S. Nanoparticle-mediated cancer cell therapy: Basic science to clinical applications. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2023 Febr. 42:601–627. <https://doi.org/10.1007/s10555-023-10086-2>
24. Horn SR, Stoltzfus KC, Mackley HB, Lehrer EJ, Zhou S, Dandekar SC, Fox EJ, Rizk EB. Long-term causes of death among pediatric patients with cancer. *Cancer*, 2020 july, 126 (13): 3102-3113. <https://doi.org/10.1002/cncr.32885>
25. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International classification of childhood cancer. *Cancer*, 2005, 103 (7): 1457-1467. <https://doi.org/10.1002/cncr.20910>
26. Pollack IF, Agnihotri S, Broniscer A. Childhood brain tumors: current management, biological insights, and future directions. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 2019 Mar. 23 (3): 261–273
27. Bothra M, Seth R, Kapil A, Dwivedi SN, Bhatnagar S, Xess I. Evaluation of predictors of adverse outcome in febrile neutropenic episodes in pediatric oncology patients. *The Indian Journal of Pediatrics*, 2013 April, 80 (4): 297-302. DOI 10.1007/s12098-012-0925-3
28. Landier W, Skinner R, Wallace WH, Hjorth L, Mulder R.L, Wong F.L, et al. Surveillance for Late Effects in Childhood Cancer Survivors. *J. Clin. Oncol.* 2018, 36, 2216–2222.
29. Zahnreich S, Schmidberger H. Childhood Cancer: Occurrence, Treatment and Risk of Second Primary Malignancies. *Cancers*. 2021.April. 13(11)2607. <https://doi.org/10.3390/cancers13112607>
30. Rossi F, Di Paola A, Pota E, Argenziano M, Di Pinto D, Marrapodi MM et al. Biological aspects of inflamm-aging in childhood cancer survivors. *Cancers*. 2021 Sept. 13(19), 4933; <https://doi.org/10.3390/cancers13194933>
31. Sulicka-Grodzicka J, Surdacki A, Seweryn M, Mikołajczyk T, Rewiuk K, Guzik T, Grodzicki T. Low-grade chronic inflammation and immune alterations in childhood and adolescent cancer survivors: A contribution to accelerated aging? *Cancer Med*. 2021 Febr. 10. 1772–1782. <https://doi.org/10.1002/cam4.3788>

32. Atun R, Bhakta N, Denburg A, Frazier A, Friedrich P, Gupta S et al. Sustainable care for children with cancer: a Lancet Oncology Commission. 2020 April. The Lancet oncology commission. Volume 21, issue 4. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30022-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30022-X)
33. Alcoser W, Rodgers C. Treatment strategies in childhood cancer. Jurnal of pediatric nursing. 2003 April. 18 (2): 103-112. :<https://doi.org/10.1053/jpnd.2003.10>
34. Al-Antary ET, Gupte A, Carter J, Kaafarani, Howard M, Edwards H, et al. Curing childhood cancer the “Natural” Way: Nature as the source of chemotherapy agents. Biochemical Pharmacology. 2023 July. Volume 213. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115630>
35. Cross D, Burmester JK. Gene therapy for cancer treatment: past, present and future. Clinical medicine & research, 2006, 4(3): 218–227. doi: 10.3121/cmr.4.3.218
36. Minetto P, Guolo F, Pesce S, Greppi M, Obino V, Ferretti E, et al. Harnessing NK cells for cancer treatment. Frontiers in immunology. 2019 December. Volume 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02836>
37. Bhatia S, Tonorezos ES, Landier W. Clinical Care for People Who Survive Childhood Cancer: A Review. JAMA, 2023 September. 330(12):1175-1186. doi:10.1001/jama.2023.16875
38. Zahnreich S, Yusifli K, Poplawski A, Eckhard LS, Mirsch J, Hankeln T. et al. Replication stress drives chromosomal instability in fibroblasts of childhood cancer survivors with second primary neoplasms. DNA repair. 2023 February, Volume 122. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2022.103435>
39. Zahnreich S, Weber B, Rösch G, Schindler D, Schmidberger H. Compromised repair of radiation-induced DNA double-strand breaks in Fanconi anemia fibroblasts in G2. DNA Repair. 2020 December. Volume 96. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2020.102992>
40. Licht SF, Rugbjerg K, Gudmundsdottir T, Bonnesen TG, Asdahl PH, Holmqvist AS et al. Long-term inpatient disease burden in the Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia (ALiCCS) study: A cohort study of 21,297 childhood cancer survivors. Plos medicine. 2017 May. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002296>
41. Teepen JC, Kok JL, van Leeuwen FE, Tissing WJE, Dolsma WV, van der Pal HJ, et al. Colorectal adenomas and cancers after childhood cancer treatment: a DCOG-LATER record linkage study. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2018 July. Volume 110, Issue 7: 758–767. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx266>

42. Forget P, Dresse MF, Schmitz V, Hoyoux C. Secondary cancers in childhood. 2006. *Revue Médicale de Liège*, 61 (2), p. 76-80.
43. Bhakta N, Liu Q, Ness KK, Baassiri M, Eissa H, F Yeo et al. The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE). *The Lancet*. 2017 September. 390 (10112): 2569- 2582. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31610-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31610-0)
44. Ness KK, Plana JC, Joshi VM, Luepker RV, Durand JB, Green DM, Partin RE, Santucci AK, Howell RM, Srivastava DK, Hudson MM, Robison LL, Armstrong GT. Exercise Intolerance, Mortality, and Organ System Impairment in Adult Survivors of Childhood Cancer. 2020 Jan. *Journal of Clinical Oncology*. 1; 38(1): 29–42. doi: 10.1200/JCO.19.01661
45. Kenborg L, Winther JF, Linnet KM, Krøyer A, Albieri V, Holmqvist AS, et al. Neurologic disorders in 4858 survivors of central nervous system tumors in childhood—an Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia (ALiCCS) study
46. Kulkarni AV, Riva-Cambrin J, Butler J, et al. Hydrocephalus Clinical Research Network. Outcomes of CSF shunting in children: comparison of Hydrocephalus Clinical Research Network cohort with historical controls: clinical article. *J Neurosurg Pediatr*. 2013;12(4):334–338.
47. Kahle KT, Kulkarni AV, Limbrick DDJr, Warf BC. Hydrocephalus in children. *Lancet*. 2016;387(10020):788–799.
48. McNerney KP & Jasim S. Long-Term Effects of Cancer Treatment. *Familial Endocrine Cancer Syndromes*. 2023 October.
49. Bhandari R, Armenian SH, McCormack S, Natarajan R, Mostoufi-Moab S. Diabetes in childhood cancer survivors: emerging concepts in pathophysiology and future directions. *Frontiers in medicine*.doi: 10.3389/fmed.2023.1206071
50. Jin HY, Lee JA, Park M, Lee DE, Park HJ. Characteristics and clinical course of thyroid abnormalities arisen in long term survivors of childhood cancer. *BMC Pediatrics*. 2023 March. 23:124. <https://doi.org/10.1186/s12887-023-03900-x>
51. Lorenz E, Scholz-Kreisel P, Baaken D, Pokora R, Blettner M. Radiotherapy for childhood cancer and subsequent thyroid cancer risk: a systematic review. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(12):1139–62.

52. Bouter J, Reznik Y, Thariat J. Effects on the Hypothalamo-Pituitary Axis in Patients with CNS or Head and Neck Tumors following Radiotherapy. *Cancers*. 2023 June. 15(15). <https://doi.org/10.3390/cancers15153820>
53. Pollock NI, Cohen LE. Growth hormone deficiency and treatment in childhood cancer survivors. *Frontiers in Endocrinology*. 2021 October. Volume 12. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.745932>
54. Shalet SM, Gibson B, Swindell R, Pearson D. Effect of Spinal Irradiation on Growth. *Pediatr Res* (1986) 20:1180–0. doi: 10.1203/00006450-198611000-00038
55. Voytko MS , Klimontov VV , Pospelova TI, Shebunyaeva YY, Fazullina ON. Endocrine disorders after combined chemoradiotherapy in Hodgkin Lymphoma survivors. *Problems of Endocrinology*. 2023. Vol 69, No 2. <https://doi.org/10.14341/probl13124>
56. Kenney LB, Antal Z, Ginsberg JP, Hoppe BS, Bober SL, Yu RN, Constine LS, et al. Improving male reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancer: progress and future directions for survivorship research. *Journal of Clinical Oncology*. 2018 July. (36) 21:2160- 2168.
57. Sprauten M, Brydøy M, Haugnes HS, et al: Longitudinal serum testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone levels in a population-based sample of long-term testicular cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2014. 32:571-578.
58. Wengenroth L, Sommer G, Schindler M, Spycher BD, von der Weid NX, Stutz-Grunder E, Michel G, Kuehni CE. Income in adult survivors of childhood cancer. *Plos one*, 2016 May. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155546>
59. Mader L, Michel G, Roser K. Unemployment following childhood cancer: a systematic review and meta-analysis. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2017 Nov; 114(47): 805–812. doi: 10.3238/arztebl.2017.0805
60. Brinkman TM, Zhu L, Zeltzer Lk, Recklitis CJ, Kimberg C, Zhang N, Muriel AC, Stovall M, Srivastava DK, Robison LL, Krull KR. Longitudinal patterns of psychological distress in adult survivors of childhood cancer. 2013 Sep. *Br J Cancer*. 3; 109(5): 1373–1381. doi: 10.1038/bjc.2013.428
61. Hart SL, Hoyt MA, Diefenbach M, Anderson DR, Kilbourn KM, Craft LL, Steel JL, Cuijpers P, Mohr DC, Berendsen M, Spring B, Stanton AL. Meta-analysis of efficacy of interventions for elevated depressive symptoms in adults diagnosed with cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2012 July. 104 (13): 990–1004. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs256>

62. Recklitis CJ, Diller LR, Li X, Najita J, Robison LL, Zeltzer L. Suicide Ideation in Adult Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 1; 28(4): 655–661. doi: 10.1200/JCO.2009.22.8635
63. Nathan PC, Nachman A, Sutradhar R, Kurdyak P, Pole JD, Lau C, Gupta S. Adverse mental health outcomes in a population-based cohort of survivors of childhood cancer. *Cancer*. 2018 May. Volume124, Issue 9: 2045-2057. doi.org/10.1002/cncr.31279
64. Lund LW, Winther JF, Dalton SO, Cederkvist L, Jeppesen P, Deltour I, Hargreave M, Kjær SK, Jensen A, Rechnitzer C, Andersen KK, Schmiegelow K, Johansen C. Hospital contact for mental disorders in survivors of childhood cancer and their siblings in Denmark: a population-based cohort study. *Lancet Oncol* 2013 Sep;14(10):971-80. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70351
65. Gurney JG, Krull KR, Kadan-Lottick N, Nicholson HS, Nathan PC, Zebrack B, Tersak JM, Ness KN. Social Outcomes in the Childhood Cancer Survivor Study Cohort. *J Clin Oncol*. 2009 May 10; 27(14): 2390–2395. 10.1200/JCO.2008.21.1458
66. Mitby PA, Robison LL, Whitton JA, et al. Utilization of special education services and educational attainment among long-term survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2003;97:1115–1126.
67. Haupt R, Fears TR, Robison LL, et al. Educational attainment in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA*. 1994;272:1427–1432.
68. Gurney JG, Tersak JM, Ness KK, et al. Hearing loss, quality of life, and academic problems in long-term neuroblastoma survivors: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatrics*. 2007;120:e1229–e1236.
69. Barrera M, Shaw AK, Speechley KN, Maunsell E, Pogany L. Educational and social late effects of childhood cancer and related clinical, personal, and familial characteristics. *Cancer*. 2005 Octob. Volume104, Issue8: 1751- 1760. https://doi.org/10.1002/cncr.21390
70. Wengenroth L, Rüegg CS, Michel G, Essig S, Ammann RA, Bergstraesser E, Kuehni CE. Life partnerships in childhood cancer survivors, their siblings, and the general population. *Pediatric blood & cancer*. 2014 March. Volume61, Issue3: 538-545. https://doi.org/10.1002/pbc.24821
71. Janson C, Leisenring W, Cox C, Termuhlen AM, Mertens AC, Whitton JA. Predictors of marriage and divorce in adult survivors of childhood cancers: a report from the Childhood

Cancer Survivor Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Octob. 18 (10): 2626–2635. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0959>

72. Χαραλαμποπούλου Σ. Κοινωνικοί παράγοντες και επιβίωση από παιδική λευχαιμία (2012). (Doctoral dissertation, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ). Σχολή Επιστημών Υγείας. Τμήμα Ιατρικής. Τομέας Κοινωνικής Ιατρικής, Ψυχιατρικής και Νευρολογίας. Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής). <https://www.didaktorika.gr/eadd/handle/10442/29736>

73. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med.* 2015;373:1541–52.

74. Ivanov AV, Alecsa MS, Popescu R, Starcea MI, Mocanu AM, Rusu C et al. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Emerging Therapies—From Pathway to Target. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. 24(5), 4661; <https://doi.org/10.3390/ijms24054661>

75. Mohseni M, Uludag H, & Brandwein JM. Advances in biology of acute lymphoblastic leukemia (ALL) and therapeutic implications. *American journal of blood Research.* 2018. 8(4): 29–56.

76. Puła A, Zdunek M, Michalczyk K, Cichosz M, Młynarski W. Chemotherapy delays in children with acute lymphoblastic leukemia might influence the outcome of treatment. *Acta Haematol Pol.* 2022;53(2):141-148. DOI: 10.5603/AHP.a2022.0007

77. Mulrooney DA, Hyun G, Ness KK, Bhakta N, Pui CH, Ehrhardt MJ et al. The Changing Burden of Late Health Outcomes in Adult Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Haematol.* 2019 Jun. 6(6): e306–e316. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30050-X

78. Buizer AI, Sonnevile LMJ, Veerman A. Effects of chemotherapy on neurocognitive function in children with acute lymphoblastic leukemia: a critical review of the literature. *Pediatric blood & Cancer.* 2008 Dec. 52 (4): 447-454. <https://doi.org/10.1002/pbc.21869>

79. Kurkure P, Achrekar S, Dalvi N & Goswami S. Childhood Cancer Survivors- Living Beyond Cure. *Indian Journal of Pediatrics.* 2003 Oct., Volume 70. pages 825–828. <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02723807?fbclid=IwAR0HILUDZId-mF4aPWmQd8S0JCxss8Rb-ZMzqO1FSBNSgEcF90B-FsMha5Y> (ανακτήθηκε 16/1/2024)

80. Marina N. Long-term survivors of childhood cancer: the medical consequences of cure. *Pediatric Clinics of North America.* 1997 August., 44(4), 1021-1042. [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(05\)70543-5](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(05)70543-5)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Ευρετήριο

ACS: American Cancer Society

TEC: thymic epithelial cell

DP: Double Positive

TCR: T- cell receptor

HCT: Hematopoietic cell Transplantation

mTEC: medullary thymic epithelial cell

cTEC: Cortical Thymic Epithelial Cells

DDCC: dormant DCCs (DDCCs)

DCC: disseminated cancer cells

TME: tumor microenvironment

RT: radiation therapy

CTX: cardiovascular toxicity

CV: cardiovascular

ROS: reactive oxygen species

CNS: Central Nervous System

SPM: Second Primary Malignancies

CCS: Childhood cancer survivors

HSCT: haematopoietic Stem Cell Transplantation

GVHD: Graft Versus Host Disease

FDA: Food and Drug Administration

NK: natural killer

CT: chemotherapy

SPN: second primary neoplasm

SPNs: second primary neoplasms

FPN: first primary neoplasm

IR: ionizing radiation

TBI: Total body irradiation

CRC: colorectal cancer

HCT: hematopoietic cell transplantation

FAP: familial adenomatous polyposis

SMN: Secondary malignant Neoplasm

CHC: chronic health conditions

DM: diabetes mellitus

HP: hypothalamic-pituitary

GH: Growth hormone

SN: secondary neoplasm

HL: Hodgkin lymphoma

BMD: Bone mineral density

DHEA-S: dehydroepiandrosterone sulfate

SHBG: sex-hormone binding globulin

CBT: cognitive-behavioral therapy

SI: suicide ideation

CCSS: Childhood Cancer Survivor Study

CRT: cranial radiotherapy

ALL: Acute Lymphocytic Leukemia

CLL: chronic Lymphocytic leukemia

AML: acute myeloid leukemia

CML: chronic myeloid leukemia

ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease

