

ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ

Διευθύντρια: Μαρία Παπαχατζή- Καλμαντή

**DEPARTMENT OF PEDIATRICS, MEMORIAL SLOAN-KETTERING CANCER
CENTER, NEW YORK, USA**

LONG TERM FOLLOW-UP PROGRAM

Director: Charles Sklar

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ ΠΑΠΑΔΑΚΗ

Ιατρού Παιδιάτρου

ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟ ΤΕΛΙΚΟ ΑΝΑΣΤΗΜΑ

ΚΑΙ ΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΓΟΝΑΔΩΝ

ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΙΑΘΕΙ

ΑΠΟ ΝΟΣΟ ΤΟΥ HODGKIN

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 1999

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια:

ΜΑΡΙΑ ΠΑΠΑΧΑΤΖΗ-ΚΑΛΜΑΝΤΗ

Μέλη Τριμελούς Επιτροπής:

Καθηγητής Σ. ΣΜΠΥΡΑΚΙΣ

Αναπλ. Καθηγητής: Ε. ΠΑΠΑΒΑΣΙΛΕΙΟΥ

Μέλη Επταμελούς Επιτροπής:

Καθηγητής:

Γ. ΔΕΛΙΔΗΣ

Καθηγήτρια:

Μ. ΠΑΠΑΧΑΤΖΗ-ΚΑΛΜΑΝΤΗ

Καθηγητής:

Σ. ΣΜΠΥΡΑΚΙΣ

Αναπλ. Καθηγητής:

Ε. ΠΑΠΑΒΑΣΙΛΕΙΟΥ

Καθηγητής:

Γ. ΗΛΙΟΠΟΥΛΟΣ

Αναπλ. Καθηγητής:

Α. ΜΑΡΓΙΩΡΗΣ

Λέκτορας

Ε. ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ

Στους δασκάλους μου

και

στους γονείς μου

Στην Ελπίδα

ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ ΟΡΚΟΣ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ. ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΞΥΓΓΕΓΡΑΜΕΝΟΙΣ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΟΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΑΤΡΙΚΩ , ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ. ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ. ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ, ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ. ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ ΟΡΚΟΣ

ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΣΤΟ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑ ΚΑΙ Σ' ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΘΕΕΣ, ΠΟΥ ΒΑΖΩ ΜΑΡΤΥΡΕΣ, ΟΤΙ ΘΑ ΕΚΠΛΗΡΩΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΑΥΤΟ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ. ΟΤΙ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΕΚΕΙΝΟΝ ΠΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΙΣΟΝ ΜΕ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΚΑΝΩ ΚΟΙΝΩΝΟ ΤΟΥ ΒΙΟΥ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΦΕΡΩ ΑΠΟ ΤΑ ΔΙΚΑ ΜΟΥ ΟΤΙ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ. ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΞΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ, ΑΝ ΕΠΙΘΥΜΟΥΝ ΝΑ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΜΙΣΘΟ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ ΣΥΜΦΩΝΙΑ. ΟΤΙ ΘΑ ΜΕΤΑΔΩΣΩ ΤΟΥΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟΥΣ ΚΑΝΟΝΕΣ, ΤΑ ΘΕΩΡΗΤΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΥΠΟΛΟΠΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΣΚΗΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΓΙΟΥΣ ΜΟΥ, ΣΤΟΥΣ ΓΙΟΥΣ ΤΟΥ ΔΙΔΑΣΚΑΛΟΥ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΣΕ ΜΑΘΗΤΕΣ ΠΟΥ ΘΑ ΕΧΟΥΝ ΣΥΝΔΕΘΕΙ ΜΑΖΙ ΜΟΥ ΜΕ ΟΡΚΟ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ, ΚΑΤΑ ΤΗ ΣΥΝΗΘΕΙΑ ΤΩΝ ΙΑΤΡΩΝ, ΚΑΙ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ ΑΛΛΟ.

ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΩ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΔΙΑΙΤΑ ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΟΣΟ ΕΞΑΡΤΑΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ, ΚΑΙ (ΥΠΟΣΧΟΜΑΙ ΟΤΙ) ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΩ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΑ.

ΔΕΝ ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΣΩ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΣΟ ΚΑΙ ΑΝ ΠΑΡΑΚΛΗΘΩ, ΟΥΤΕ ΘΑ ΥΠΟΔΕΙΞΩ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ. ΕΠΙΣΗΣ ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΕΚΤΡΩΤΙΚΟ. ΑΓΝΗ ΚΑΙ ΚΑΘΑΡΗ ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ. ΔΕΝ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΩ ΟΠΩΣΔΗΠΟΤΕ ΑΥΤΟΥΣ ΠΟΥ ΠΑΣΧΟΥΝ ΑΠΟ ΠΕΤΡΑ, ΑΛΛΑ ΘΑ ΑΦΗΣΩ ΤΗΝ ΠΡΑΞΗ ΑΥΤΗ ΣΤΟΥΣ ΕΞΑΣΚΗΜΕΝΟΥΣ. ΣΕ ΟΣΑ ΣΠΙΤΙΑ ΠΡΟΣΚΑΛΟΥΜΑΙ, ΘΑ ΜΠΑΙΝΩ ΓΙΑ ΤΟ ΚΑΛΟ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΚΡΑΤΩΝΤΑΣ ΤΟΝ ΕΑΥΤΟ ΜΟΥ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΘΕΛΗΜΑΤΙΚΗ ΑΔΙΚΙΑ Η ΑΛΛΗ ΔΙΑΦΘΟΡΑ ΚΑΙ ΠΡΟ ΠΑΝΤΩΝ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΑΦΡΟΔΙΣΙΑΚΗ ΠΡΑΞΗ ΣΕ ΣΩΜΑΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.

ΟΣΑ ΔΕ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΘΑ ΔΩ Η ΘΑ ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΙΣ ΑΣΧΟΛΙΕΣ ΜΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΖΩΗ, ΟΣΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΝΟΛΟΓΟΥΝΤΑΙ ΣΤΟΥΣ ΕΞΩ, ΘΑ ΤΑ ΑΠΟΣΙΩΠΩ, ΥΠΟΛΟΓΙΖΟΝΤΑΣ ΟΤΙ ΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΙΕΡΑ ΜΥΣΤΙΚΑ. ΟΣΟ ΛΟΙΠΟΝ ΘΑ ΘΗΡΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΚΑΙ ΔΕΝ ΘΑ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΙΑΖΩ, ΕΙΘΕ ΝΑ ΠΕΤΥΧΑΙΝΩ ΣΤΗ ΖΩΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΕΧΟΝΤΑΣ ΚΑΛΟ ΟΝΟΜΑ ΠΑΝΤΟΤΕ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ. ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΓΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΠΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ ΟΡΚΟΣ	1
ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ ΟΡΚΟΣ ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ	2
CURRICULUM VITAE	6
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ	8
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	14
ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ	15
ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΩΝ ΑΠΩΤΕΡΩΝ ΕΠΙΠΤΩΣΕΩΝ	16
Η ΝΟΣΟΣ HODGKIN.....	17
Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ HODGKIN	18
<i>ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ</i>	18
<i>ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ</i>	18
<i>ΣΧΗΜΑ 1:</i>	19
<i>ΣΥΝΗΘΗ ΠΕΔΙΑ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΗΣΗΣ ΓΙΑ ΝΟΣΟ ΤΟΥ HODGKIN</i>	19
<i>ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ</i>	20
ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΠΩΤΕΡΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN	20
<i>ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ</i>	20
<i>ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗ ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ</i>	21
ΑΝΑΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΝΕΟΠΛΑΣΙΩΝ	22
ΑΝΑΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN.....	24
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΓΟΝΑΔΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΝΕΟΠΛΑΣΙΩΝ	25
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΓΟΝΑΔΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN	26
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	28
ΣΚΟΠΟΣ	29
ΜΕΘΟΔΟΣ	30
<i>ΣΧΗΜΑ 2:</i>	31
<i>ΣΧΗΜΑΤΙΚΟ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ MDP</i>	31
ΥΛΙΚΟ	32
ΑΥΞΗΣΗ ΚΑΙ ΤΕΛΙΚΟ ΥΨΟΣ	32
<i>ΑΣΘΕΝΕΙΣ</i>	32
<i>ΠΙΝΑΚΑΣ 1:</i>	33
<i>ΑΥΞΗΣΗ: ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ</i>	33
<i>ΘΕΡΑΠΕΙΑ</i>	34
<i>ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ</i>	34
<i>ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ</i>	35
ΥΛΙΚΟ	37
ΓΟΝΑΔΕΣ	37
<i>ΑΣΘΕΝΕΙΣ</i>	37
<i>ΠΙΝΑΚΑΣ 2:</i>	38
<i>ΓΟΝΑΔΕΣ: ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ</i>	38
<i>ΘΕΡΑΠΕΙΑ</i>	39
<i>ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ</i>	39
<i>ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ</i>	40
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	41

ΑΥΞΗΣΗ.....	41
ΥΨΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	41
ΥΨΟΣ ΣΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	41
ΥΨΟΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	42
ΤΕΛΙΚΟ ΥΨΟΣ ΕΝΗΛΙΚΑ.....	42
ΠΙΝΑΚΑΣ 3:.....	44
ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΥΨΟΥΣ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΔΟ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ.....	44
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1:.....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΣΤΑΘΕΡΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ ΥΨΟΥΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΤΑ ΣΤΑΔΙΟ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ.....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 2:.....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΗΣ ΣΤΑΘΕΡΗΣ ΑΠΟΚΛΙΣΗΣ ΤΟΥ ΥΨΟΥΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3:.....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΗΣ ΣΤΑΘΕΡΗΣ ΑΠΟΚΛΙΣΗΣ ΤΟΥ ΥΨΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΑ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ.....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3Α:.....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΗΣ ΣΤΑΘΕΡΗΣ ΑΠΟΚΛΙΣΗΣ ΤΟΥ ΥΨΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΑ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3Β:.....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΗΣ ΣΤΑΘΕΡΗΣ ΑΠΟΚΛΙΣΗΣ ΤΟΥ ΥΨΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΑ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ. ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3Γ:.....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΗΣ ΣΤΑΘΕΡΗΣ ΑΠΟΚΛΙΣΗΣ ΤΟΥ ΥΨΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΑ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ. ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΧΗΜΕΙΟ- & ΑΚΤΙΝΟ- ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4:.....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΣΤΑΘΕΡΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ ΤΟΥ ΥΨΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΑ ΣΕ ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΣΤΑΘΕΡΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ ΥΨΟΥΣ ΣΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 5:.....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΗΣ ΣΤΑΘΕΡΗΣ ΑΠΟΚΛΙΣΗΣ ΤΟΥ ΥΨΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΑ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΔΟΣΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 5Α:.....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΗΣ ΣΤΑΘΕΡΗΣ ΑΠΟΚΛΙΣΗΣ ΤΟΥ ΥΨΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΑ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΔΟΣΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ. ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 5Β:.....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΗΣ ΣΤΑΘΕΡΗΣ ΑΠΟΚΛΙΣΗΣ ΤΟΥ ΥΨΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΑ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΔΟΣΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ. ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΧΗΜΕΙΟ- & ΑΚΤΙΝΟ- ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ..	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 6Α:.....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ όλων των ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 6Β:.....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ όλων των ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 6Γ:.....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ όλων των ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΗΜΕΙΟ- & ΑΚΤΙΝΟ- ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	58
ΓΟΝΑΔΕΣ.....	58
ΑΡΡΕΝΕΣ.....	58
ΑΡΡΕΝΕΣ: ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ LEYDIG.....	58
ΑΡΡΕΝΕΣ: ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΠΕΡΜΑΤΙΚΩΝ ΣΩΛΗΝΑΡΙΩΝ/ ΓΑΜΕΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ.....	59
ΑΡΡΕΝΕΣ: ΑΠΟΓΟΝΟΙ.....	59
ΘΗΛΕΙΣ.....	60
ΘΗΛΕΙΣ: ΤΙΜΕΣ FSH / LH.....	60
ΘΗΛΕΙΣ: ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ.....	60
ΘΗΛΕΙΣ: ΑΝΑΣΤΡΕΨΙΜΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΩΟΘΗΚΩΝ.....	61
ΘΗΛΕΙΣ: ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ.....	61
ΠΙΝΑΚΑΣ 4:.....	62
ΓΟΝΑΔΕΣ: ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	62
ΠΙΝΑΚΑΣ 5:.....	63
ΘΗΛΕΙΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΘΗΛΩΣΗ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ.....	63
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 7:.....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΑΡΡΕΝΕΣ. ΤΙΜΕΣ LH.....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 8:	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΑΡΡΕΝΕΣ. ΤΙΜΕΣ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ.....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 9:	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΑΡΡΕΝΕΣ. ΤΙΜΕΣ FSH.....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 10:	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΑΡΡΕΝΕΣ. ΟΓΚΟΣ ΟΡΧΕΩΝ.....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 11:	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΘΗΛΕΙΣ. ΤΙΜΕΣ FSH / LH	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 12:	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΘΗΛΕΙΣ. ΑΝΑΣΤΡΕΨΙΜΗ ΕΚΠΤΩΣΗ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ.....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	70
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	77
SUMMARY.....	79
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	81

CURRICULUM VITAE

Όνοματεπώνυμο: Βασίλειος Κ. Παπαδάκης
Οικογενειακή κατάσταση: Παντρεμένος, πατέρας δύο παιδιών
Πτυχίο: Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών (1986)
Ειδικότητα: Παιδιατρικής (1992)
Board Certified in Pediatrics, USA (1990)
Board Certified in Ped. Hematology/ Oncology, USA (1996)
Ξένες Γλώσσες: Αγγλικά, Γαλλικά
Κατοικία: Αρνέλλου 1, Φιλοθέη, ΤΚ 15237
Τηλ/ Fax: (01) 6800-125

Σύντομο Βιογραφικό Σημείωμα

Γεννήθηκα στον Πειραιά (1961) όπου και μεγάλωσα. Αποφοίτησα από την Ιωνίδειο Πρότυπο Σχολή (1979) πρώτος σε σειρά βαθμολογίας και την ίδια χρονιά μετά από επιτυχείς εξετάσεις όπου κατατάχτηκα όγδοος, γράφτηκα στην Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Αποφοίτησα και έλαβα Πτυχίο Ιατρικής με βαθμό “Άριστα” τον Ιανουάριο του 1986, τρίτος σε σειρά βαθμολογίας.

Υπηρέτησα ως αγροτικός ιατρός (5-11/1986) στη Μεσοχώρα Τρικάλων και αργότερα (10/1995 - 5/1996) στο Σχηματάρι Βοιωτίας. Ολοκλήρωσα την ειδικότητα Παιδιατρικής στις ΗΠΑ: Το διάστημα 1987-1988 ως Intern in Pediatrics στο Nassau County Medical Center/ State University of New York at Stony Brook και στη συνέχεια (1988-1990) ως Resident in Pediatrics στο St. Luke’s/Roosevelt Hospital Center, πρόγραμμα του Columbia College of Physicians and Surgeons της Νέας Υόρκης.

Το διάστημα 1990-1993, ολοκλήρωσα επίσημη ειδικότητα Παιδιατρικής Αιματολογίας/ Ογκολογίας (Fellow in Pediatric Hematology/Oncology) στο Memorial Sloan-Kettering Cancer Center και το Cornell University της Νέας Υόρκης, ΗΠΑ. Την επόμενη χρονιά υπήρξα Special Fellow in Pediatric Hematology/Oncology στο Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, ολοκληρώνοντας το κλινικό και εργαστηριακό μου έργο. Ιδιαίτερη βαρύτητα στο ερευνητικό μου έργο είχαν οι απώτερες επιπτώσεις και επιπλοκές των θεραπειών των κακοηθειών, η μεταμόσχευση μυελού των οστών και οι όγκοι του εγκεφάλου. Κατά τη διάρκεια των σπουδών

μου υπήρξα υπότροφος του The Laura Rosenberg Memorial Fund, USA (1992-1993) και του The Greek Children's Fund at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, USA (1993-1994).

Επέστρεψα μόνιμα στην Ελλάδα το 1994 και υπηρέτησα στον Ελληνικό Στρατό (1994-1995). Στη συνέχεια (12/1995 - 5/1996) υπηρέτησα με απόσπαση στη Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών του Νοσοκομείου Παιδών “Αγία Σοφία”. Από το Μάιο του 1996 και για ένα χρόνο εργάστηκα ως Επιμελητής Α΄, Ιατρός του ΕΣΥ στην Παιδιατρική Κλινική του Νοσοκομείου Θηβών, Βοιωτίας και από το Μάιο του 1997, και έως σήμερα εργάζομαι ως Επιμελητής Β΄ στο Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας στο Νοσοκομείο Παιδών “Αγία Σοφία”, Αθηνών.

Τη Διδακτορική Διατριβή με θέμα τη διερεύνηση της ενδοκρινολογικής νοσηρότητας σε νεαρούς ασθενείς μετά από θεραπεία για νόσο του Hodgkin είχα τη τύχη να ξεκινήσω το 1991 με την Καθηγήτρια κ. Μαρία ΠαπαΧατζή-Καλμαντή. Η Διδακτορική Διατριβή ολοκληρώθηκε με την συμπαράσταση και καθοδήγηση της κ. Καλμαντή και των μελών της Τριμελούς Επιτροπής, Καθηγητών κ. Σ. Σμπυράκι και Ε. Παπαβασιλείου τους οποίους και ευχαριστώ βαθύτατα.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Κεφάλαιο Εγχειριδίου

1. Oberfield SE, Sklar C, Allen J, Walker R, McElwain M, Papadakis V, Maenza J, Ralston S, Levine LS: **Thyroid and gonadal function and growth of long-term survivors of medulloblastoma/PNET**, in Green DM, D'Angio GJ (eds): Late effects of treatment for childhood cancer, New York, Wiley-Liss, 1992, p 55-62.

Άρθρα Ιατρικών Περιοδικών

1. Papadakis V, Mackinnon S, Kernan NA:
Differential effect of pretransplant cytoreduction on recovery of day zero host circulating cells. Bone Marrow Transplantation 14:623-630, 1994.
2. Papadakis V, Vlachopapadopoulou E-A, Levine L:
Rhabdoid tumor of the kidney with hypercalcemia and parathyroid hormone-related protein production.
Medical and Pediatric Oncology 24:133-136, 1995.
3. Papadakis V, Diaz-Barrientos T, Heller G, Collins NH, McKeever S, Kernan NA:
Serum granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) levels after allogeneic T cell depleted marrow transplantation.
Bone Marrow Transplantation 15:955-961, 1995.
4. Papadakis V, Ferguson KF, Heller G, Kernan NA:
In vitro sensitivity of post bone marrow transplantation CFU-GM and BFU-E to TNF- α and IFN- γ .
Experimental Hematology 23:1422-1430, 1996.
5. Papadakis V, Tan C, Heller G and Sklar C:
Growth and final height after treatment for Hodgkin's disease.
Journal of Pediatric Hematology/ Oncology 18:272-276, 1996.
6. Papadakis V, Vlachopapadopoulou E, Van Syckle K, Ganshaw L, Kalmanti M, Tan C and Sklar C : **Gonadal function in young patients successfully treated for Hodgkin disease.**
Medical and Pediatric Oncology 32:366-372, 1999.

Σε Προετοιμασία

7. Papadakis V, Dunkel I, Cramer L, Kramer E, Papadopoulos E, Goldman S, Packer RJ, Willoughby M, Baker D, Garvin J, Strandjord S, Coccia P, Kaplan A and Finlay JL:
High dose carmustine, thiotepa, and etoposide followed by autologous bone marrow rescue for the treatment of high-risk central nervous system tumors.

Correspondence

8. S Graphakos, E Goussetis, J Peristeri, V Kitra, V Papadakis, S Aroni:
High dose, continuous r-TPA infusion for treatment of VOD.
Bone Marrow Transplantation 17:1026-1028, 1996.

Πλήρης ανάπτυξη ανακοίνωσης

9. S Graphakos, V Kitra, J Peristeri, E Goussetis, , V Papadakis:
Haemopoietic transplantation for thalassaemic children: The Greek Experience.
Bone Marrow Transplantation 19S2:68-69, 1997.
10. V Papadakis, S Polychronopoulou, JP Panagiotou, V Mikraki, A Parcharidou, M Antoniadis, S Kostaridou, D Keramidas and S Haidas:
Unusual presentation with thoracic involvement of childhood neoplasias.
Proceedings of the 2nd Mediterranean Congress on Thoracic Diseases, p129-133, 1998.

Ομιλίες μετά πρόσκληση

11. Papadakis V and Finlay JL.
High-dose chemotherapy and autologous bone marrow rescue for malignant brain tumors. ABMT in Solid Tumor Symposium. Proceedings XXVI SIOP meeting, p 19-20, International Society of Pediatric Oncology. Paris 21/9/1994.
12. Παπαδάκης Βασίλειος: "**Προβληματισμοί στην αντιμετώπιση της λευχαιμίας και του NHL στα παιδιά: NHL: Μη Hodgkin λέμφωμα νεαρής ηλικίας**" Πρακτικά Πέμπτου Μετεκπαιδευτικού Συνεδρίου Κλινικής Ογκολογίας, σ. 653-660, 1998.
13. Παπαδάκης Βασίλειος: "**Φλεβοαποφρακτική νόσος. Διάγνωση- Θεραπεία** " Πρακτικά Ένατου Πανελληνίου Αιματολογικού Συνεδρίου, Haema 1:4, Suppl 1, p 108-116, 1998.
14. Παπαδάκης Βασίλειος: "**Απότερες επιπλοκές μεταμόσχευσης και θεραπείας αιματολογικών νοσημάτων**" " Πρακτικά Έκτου Μετεκπαιδευτικού Συνεδρίου Κλινικής Ογκολογίας, in press.

Περιλήψεις Εργασιών με Δημοσίευση σε Βιβλίο Περιλήψεων ή Περιοδικό

ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΕΣ

1. Papadakis V, Mackinnon S, Kernan NA:
Absence of circulating lymphocytes with proliferating and cytotoxic potential following pretransplant cytoreduction does not predict durable engraftment or complete donor chimerism.
Experimental Hematology 20:730, 1992.
2. Papadakis V, Vlachopapadopoulou E-A, Levine L:
Rhabdoid tumor of the kidney with hypercalcemia and adenylate cyclase-stimulating activity.
Medical and Pediatric Oncology 20:432, 1992.
3. Papadakis V, Diaz-Barrientos T, Collins NH, McKeever S, Heller G, Kernan NA:
Serum G-CSF levels post T-cell depleted marrow transplant correlate with the absolute neutrophil count, recipient age and bone marrow cell dose.
Blood 82:287a, 1993.
4. Papadakis V, Tan C, Sklar C:
Growth and final height (Ht) after treatment (Rx) for Hodgkin's disease (HD).
Pediatric Research 33:S51, 1993.
5. Papadakis V, Kernan NA:
Decreased absolute numbers and increased sensitivity to suppression by Interferon-gamma of bone marrow progenitor cells in recipients of T cell depleted bone marrow.
Clinical Research 41:602A, 1993.
6. Papadakis V, Ferguson K, Kernan NA:
Susceptibility to late graft failure post T cell depleted bone marrow (TCD-BMT) is not the result of increased sensitivity of post transplant bone marrow cells to TNF- α and IFN- γ .
Blood 82:288a, 1993.
7. Papadakis V, Vlachopapadopoulou E-A, Van Syckle K, Guarino L, Tan C, Sklar C:
Testicular and ovarian function after therapy for Hodgkin's disease (HD).
Pediatric Research 35:167A, 1994.
8. Papadakis V, Malkin M, Thompson SJ, Papadopoulos E, Goldman S, Nachman J, August C, Packer RJ, Willoughby M, Baker D, Garvin J, Strandjord S, Coccia P, Kaplan A, Klemperer M, Stevens M and Finlay JL:
Autologous bone marrow transplantation (ABMT) following thiotepa, etoposide and BCNU in patients with malignant brain tumors.
Medical and Pediatric Oncology 23:185, 1994.
9. Papadakis V, Malkin M, Thompson SJ, Papadopoulos E, Goldman S, Nachman J, August C, Packer RJ, Willoughby M, Baker D, Garvin J, Strandjord S, Coccia P, Kaplan A, Klemperer M, Stevens M and Finlay JL:
High-dose thiotepa, etoposide and BCNU with autologous bone marrow rescue (ABMR) in

patients with malignant brain tumors.

Pediatric Neurosurgery 1994.

10. George, D., Ginsberg, J., Weingast, R., Papadakis, V., Gillio, A.P., Papadopoulos, E., Heller, G. and Finlay, J.L.

Multiorgan system failure syndrome in patients undergoing myeloablative chemotherapy and autologous bone marrow rescue for malignant brain tumors.

Exp.Hematol. 1994.

11. Grafakos S, Papadakis V*, Peristeri J, Kitra V, Goussetis E, Trika E.:

Low infection rate in pediatric bone marrow transplantation patients.

Medical Microbiology Letters, 5:S9, 1996.

12. Graphakos S, Kitra V, Peristeri J, Goussetis E, Papadakis V:

Haemopoietic transplantation for thalassaemic children: The Greek Experience.

Third International Symposium on Bone Marrow Transplantation in Thalassemia - Abstract, Pesaro, Italy, 9/1997.

13. Papadakis V, Polychronopoulou S, Panagiotou JP, Mikraki V, Parcharidou A, Antoniadis M, Keramidis D, Haidas S:

Unusual presentation with thoracic involvement of children neoplasias.

Second Mediterranean Congress on Thoracic Diseases, p181, Athens, Greece 3/1998.

14. Panagiotou JP, Polychronopoulou S, Parcharidou A, Papadakis V, Anagnostou D, Haidas S:

Primary and secondary myelodysplastic syndromes in childhood

British Journal of Hematology, 102:344, 1998

ΕΛΛΗΝΙΚΕΣ

15. Παπαδάκης Β, Kernan NA:

Επιβίωση των υπολειπόμενων T-λεμφοκυττάρων του δέκτη την ημέρα μηδέν μεταμόσχευσης μυελού των οστών (MMO): ο ρόλος του πρωτοκόλλου προετοιμασίας.

Αιματολογικό Διήμερο Λάρισας, p 68, 1994.

16. Παπαδάκης Β, Kernan NA.:

Ποσοτική και ποιοτική ανάλυση αποικιών CFU-GM και BFU-E ένα μήνα μετά μεταμόσχευση μυελού των οστών (MMO).

7ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο, p185, 12/1995.

17. Παπαδάκης Β, Βλαχοπαπαδοπούλου Ε., Tan C., Sklar C., Καλμαντή Μ. :

Απώτερες επιπτώσεις στις γονάδες μετά θεραπεία για νόσο του Hodgkin σε νεαρούς ασθενείς.

7ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο, p220, 12/1995.

18. Παπαδάκης Β, Βλαχοπαπαδοπούλου Ε., Tan C., Sklar C., Καλμαντή Μ. :

Επίδραση της θεραπείας νόσου Hodgkin στην αύξηση και το τελικό ύψος παιδιατρικών ασθενών.

7ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο, p221, 12/1995.

19. Παπαδάκης Β, και J. Finlay:
Μεταμόσχευση μυελού των οστών σε όγκους ΚΝΣ με BCNU/thioTEPA/VP-16.
34ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, 62BA, 6/1996.
20. Παπαδάκης Β, Βλαχοπαπαδοπούλου Ε., Tan C., Sklar C., Καλμαντή Μ. :
Μελέτη της αύξησης και του τελικού ύψους παιδιατρικών ασθενών μετά θεραπεία νόσου του Hodgkin.
23ο Πανελλήνιο Ενδοκρινολογικό Συνέδριο, 3/1996
21. Παπαδάκης Β, Kernan NA:
Επίπεδα αίματος ενδογενούς αυξητικού παράγοντα των ουδετεροφύλων (G-CSF) μετά από αλλογενή μεταμόσχευση των οστών (MMO) απαλλαγμένου από Τ-λεμφοκύτταρα (T-cell depleted BMT).
Αιματολογικό Διήμερο Λάρισας, p 65, 1994.
22. Παπαδάκης Β, Βλαχοπαπαδοπούλου Ε., Tan C., Sklar C., Καλμαντή Μ. :
Αύξηση και τελικό ύψος μετά θεραπεία νόσου του Hodgkin.
33ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, 106AA, 1995.
23. Παπαδάκης Β, Βλαχοπαπαδοπούλου Ε., Tan C., Sklar C., Καλμαντή Μ. :
Λειτουργικότητα όρχεων και ωοθηκών μετά θεραπεία για νόσο του Hodgkin.
33ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, 64BA, 1995.
24. Πολυχρονοπούλου Σ, Παναγιώτου ΙΠ, Παπαδάκης Β, Αντωνιάδης Μ, Σπανού Κ, Κανάριου Μ, Χαϊδάς Σ:
Μελέτη κυτταροκινών κατά τη διάγνωση και την ύφεση της νόσου σε παιδιά με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ).
8ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο, 143, 1997.
25. Παναγιώτου ΙΠ, Κεραμίδας Δ, Αντωνιάδης Μ, Παπαδάκης Β, Πολυχρονοπούλου Σ, Ανδρουλάκη Α, Χαϊδάς Σ :
Ασυνήθης προβολή ιστιοκύτωσης Langerhans.
8ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο, 174, 1997.
26. Αντωνιάδης Μ, Παναγιώτου ΙΠ, Πολυχρονοπούλου Σ, Μικράκη Β, Παπαδάκης Β, Παρχαρίδου Α, Κωσταρίδου Σ, Χαϊδάς Σ:
Οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (ΟΠΛ) σε βρέφος. Επιτυχής θεραπεία με all-trans ρετινοϊκό οξύ (ATRA).
36ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, 265AA, 1998.
27. Παναγιώτου ΙΠ, Κεραμίδας Δ, Αντωνιάδης Μ, Παπαδάκης Β, Πολυχρονοπούλου Σ, Ανδρουλάκη Α, Σ, Χαϊδάς Σ:
Ασυνήθης προβολή ιστιοκύτωσης Langerhans.
36ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, 265AA, 1998.
28. Παπαδάκης Β, Παναγιώτου ΙΠ, Πολυχρονοπούλου Σ, Μικράκη Β, Παρχαρίδου Α, Ψιάχου-Leonard E, Δημητρίου Ι, Παπανδρέου Ε, Προύντζιου-Κασσιού Κ, Χαϊδάς Σ:
Αντιμετώπιση υπερασβεστιαμίας σε παιδιατρικούς ασθενείς με κακοήθειες.
37ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, 249EA, 1999.

ΔΙΑΛΕΞΗ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

Vassilios Papadakis and Jonathan Finley. **High-dose chemotherapy and autologous bone marrow rescue for malignant brain tumors.** ABMT in Solid Tumor Symposium. XXVI SIOF meeting, International Society of Pediatric Oncology. Paris 9/1994. Περίληψη δημοσιευμένη στα πρακτικά του συνεδρίου.

ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Παπαδάκης Βασίλειος: "**Μεταμόσχευση Μυελού των Οστών σε Παιδιατρικούς Συμπαγείς Όγκους**" Όγδοο Πανελλήνιο Ογκολογικό Συνέδριο. Αθήνα, 11/95.
2. Παπαδάκης Βασίλειος: "**Φλεβοαποφρακτική νόσος. Διάγνωση- Θεραπεία**" Ένατο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο. Ηράκλειο, 11/98.

ΣΤΡΟΓΓΥΛΕΣ ΤΡΑΠΕΖΕΣ

1. Παπαδάκης Βασίλειος: "**Προβληματισμοί στην αντιμετώπιση της λευχαιμίας και του NHL στα παιδιά: NHL**" Πέμπτο Μετεκπαιδευτικό Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας, Ηράκλειο Κρήτης 10/1997.
2. Παπαδάκης Βασίλειος: "**Απώτερες επιπλοκές μεταμόσχευσης και θεραπείας αιματολογικών νοσημάτων**" Έκτο Μετεκπαιδευτικό Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας, Ηράκλειο Κρήτης 10/1998.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ

Οι νεοπλασίες είναι νοσήματα με πολυπαραγοντική και συχνά αδιευκρίνιστη αιτιολογία.^{1,2} Υπολογίζεται ότι περίπου 130 νέες περιπτώσεις νεοπλασιών αναμένονται κάθε χρόνο σε πληθυσμό 1,000,000 παιδιών της λευκής φυλής ηλικίας έως 15 χρόνων ενώ στη μαύρη φυλή εμφανίζονται περίπου 100 νέα περιστατικά, διαφορά που οφείλεται στη μικρότερη συχνότητα εμφάνισης λευχαιμίας. Ο καρκίνος ευθύνεται για το 10 % των θανάτων στις ηλικίες αυτές. (Δεδομένα από το SEER: Statistics, Epidemiology, and End Results, USA)

Η αιτιολογία των νεοπλασιών αυτών είναι αρκετά δύσκολο να διαλευκανθεί. Το γενετικό υπόστρωμα συμβάλλει σημαντικά, ιδιαίτερα στα νοσήματα της παιδικής ηλικίας.^{3,4} Έτσι, ενοχοποιούνται ιοί που μπορεί να συμμετέχουν στην προαγωγή της νεοπλασματικής διεργασίας, όπως στην περίπτωση του ιού Epstein-Barr στα λεμφώματα.⁵⁻⁹ Όσον αφορά περιβαλλοντικούς παράγοντες, αν και στατιστικά συνδέονται με την εμφάνιση νεοπλασιών, δεν είναι πάντα εύκολο να περιγραφεί πλήρως ο μηχανισμός ή οι μηχανισμοί μέσω των οποίων δρουν.¹⁰ Συγκεκριμένα φάρμακα, κυρίως τα χημειοθεραπευτικά, και η ιονίζουσα ακτινοβολία ευθύνονται και συμμετέχουν στην εμφάνιση δεύτερων κακοηθειών σε ασθενείς που ιάθηκαν από μία πρώτη νεοπλασία.^{11,12}

Η επίπτωση και ο επιπολασμός των νεοπλασματικών νόσων είναι σαφώς υψηλότερα στους ενήλικες από τα παιδιά. Η συχνότητα εμφάνισης είναι περίπου 28 φορές μεγαλύτερη στους ενήλικες. Αντίθετα, η θνητότητα είναι τα δύο τρίτα αυτής των ενηλίκων ασθενών.^{4,13} Ενθαρρυντικό είναι ότι ενώ μέχρι το 1950 ο καρκίνος ήταν μία θανατηφόρα νόσος, σήμερα με την εξέλιξη των θεραπειών και των χημειοθεραπευτικών σχημάτων η πρόγνωση έχει βελτιωθεί σημαντικά.^{1,2,4,14}

Από τη δεκαετία του 1950, άρχισαν να εφαρμόζονται μονοθεραπείες στην παιδική λευχαιμία¹⁵. Αρκετοί ασθενείς εμφάνιζαν μερική ή πλήρη ύφεση, αλλά μόνον παροδικά. Η νόσος υποτροπίαζε και οι ασθενείς υπέκυπταν. Τα αρχικά ενθαρρυντικά αποτελέσματα έδωσαν έναυσμα για την χρησιμοποίηση συνδυασμών χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Η εξέλιξη των χημειοθεραπευτικών σχημάτων συνεχίστηκε ραγδαία τις επόμενες δεκαετίες, μέσα από εμπειρία ειδικών κέντρων, αλλά και στα πλαίσια πολυκεντρικών μελετών.¹⁶ Σήμερα, περισσότερα από το 50 % των παιδιών με νεοπλασίες αναμένεται να ιαθούν.¹⁷ Στις περισσότερες των περιπτώσεων, τα σύγχρονα πρωτόκολλα θεραπείας χρησιμοποιούν συνδυασμό όλων των θεραπευτικών αρχών που διαθέτουμε:

- 1) τη χημειοθεραπεία,
- 2) τη χειρουργική και
- 3) την ακτινοθεραπεία.

ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΩΝ ΑΠΩΤΕΡΩΝ ΕΠΙΠΤΩΣΕΩΝ

Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις δεν είναι άμοιρες άμεσων ή απώτερων παρενεργειών και επιπλοκών. Οι απώτερες αυτές επιπτώσεις αφορούν οποιοδήποτε από τα συστήματα και τις λειτουργίες του οργανισμού και η βαρύτητα τους ποικίλει.¹⁸⁻²⁰ Μετά την επίτευξη υψηλών ποσοστών επιβίωσης μετά από θεραπεία νεοπλασιών της παιδικής ηλικίας, επιβάλλεται η μελέτη των απώτερων επιπτώσεων τις οποίες μπορεί να εμφανίσουν οι ασθενείς αυτοί.

Η μελέτη των επιπλοκών που εμφανίστηκαν μετά το τέλος της θεραπείας και η τροποποίηση και σχεδιασμός των θεραπευτικών παρεμβάσεων με βάση αυτή τη γνώση, μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Παραδείγματος χάριν, η αρχική ανάλυση των αποτελεσμάτων του Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS I, 1972-1978), για το ραβδομυοσάρκωμα της περιοχής της ουροδόχου κύστης και του προστάτη, έδειξε τριετή επιβίωση 75 %, αλλά με μόνο το 23 % των ασθενών να διατηρούν την κύστη τους. Με διαδοχικές αλλαγές της θεραπείας, όπως αποφυγή χειρουργικών χειρισμών και έμφαση στην έγκαιρη χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία, τα αποτελέσματα άλλαξαν δραστικά. Έτσι, με το τρίτο διαδοχικό πρωτόκολλο θεραπείας (IRS III, 1984-1988) επιτεύχθηκε τριετής επιβίωση στο 93 % των ασθενών και διατήρηση λειτουργικής κύστης στο 60 %.^{4,21}

Η μελέτη των επιπτώσεων της θεραπείας δεν έχει απλά και μόνον θεωρητικό χαρακτήρα. Η γνώση των πιθανών επιπλοκών και της χρονικής σειράς εμφάνισής τους βοηθά τον θεράποντα ιατρό να κατανοήσει και να αναλύσει καλύτερα την συμπτωματολογία του ασθενούς έτσι ώστε να τον θεραπεύει, συμβουλεύει και κατευθύνει ορθά και έγκυρα.¹⁸

Η ΝΟΣΟΣ HODGKIN

Το λέμφωμα Hodgkin αφορά το 5,6 % των νεοπλασιών σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 15 χρόνων.²² Η πρώτη περιγραφή της νόσου από τον T. Hodgkin δημοσιεύτηκε το 1832 και με τίτλο "Επί ορισμένων νοσηρών εμφανίσεων των επιχωρίων αδένων και του σπληνός".²³ Η σαφής περιγραφή της νόσου ολοκληρώθηκε από τους Sternberg²⁴ και Reed²⁵ το 1898 και το 1902, αντίστοιχα. Εμφανίζει δύο αιχμές της επίπτωσης του: μία στη νεαρή ενήλικη ζωή και μία στην γεροντική ηλικία²⁶ και σπάνια εμφανίζεται σε ηλικία κάτω των πέντε χρόνων. Η νόσος εμφανίζεται πιο συχνά σε άτομα με υψηλούς τίτλους αντισωμάτων έναντι του ιού Epstein-Barr και γενετικό υλικό του EBV ιού έχει ανιχνευθεί σε κύτταρα Reed-Sternberg και υλικό βιοψιών.^{5,6,27-34}

Κλινικά, ανώδυνη διόγκωση λεμφαδένων του άνω ημιμορίου του σώματος είναι συχνή και συνοδεύεται από μη ειδικά συμπτώματα, όπως αίσθημα κόπωσης, ανορεξία και απώλεια βάρους. Πυρετός πάνω από 38° C, απώλεια βάρους περισσότερο από 10 % τους προηγούμενους έξι μήνες και νυκτερινοί ιδρώτες έχουν προγνωστική σημασία και αναφέρονται ως B συμπτώματα. Η σταδιοποίηση της νόσου γίνεται κατά το τροποποιημένο σχήμα Ann Arbor, ανάλογα με τις ομάδες των λεμφαδένων που συμμετέχουν. Ο σπλήνας προσβάλλεται συχνά, όπως και οι υπόλοιποι λεμφαδένες.³⁴⁻³⁷

Η νόσος ιστολογικά παρουσιάζει τέσσερις υποτύπους:

1. Οζώδη σκλήρυνση
2. Λεμφοεπικρατητικό τύπο
3. Μικτής κυτταροβρίθειας και τον
4. Λεμφοπενικό τύπο.

Η παθογένεση της νόσου παραμένει αδιευκρίνιστη, αν και πολλές μελέτες έχουν ασχοληθεί με το θέμα αυτό.^{6,7,31,38} Ασθενείς με διάγνωση νόσου Hodgkin εμφανίζουν ανεπάρκεια της κυτταρικής ανοσίας και υψηλούς τίτλους αντισωμάτων έναντι του EBV. Όμως, η σχέση αιτίου-αιτιατού δεν έχει διευκρινιστεί και η πρωταρχική βλάβη στην πορεία της νόσου δεν έχει διερευνηθεί πλήρως.^{6,7,38}

Η νόσος του Hodgkin αποτελεί ένα ακόμη σαφές παράδειγμα επίτευξης ίασης σε παιδιά. Με τα νεώτερα πρωτόκολλα θεραπείας που περιλαμβάνουν συνδυασμένη χημειοθεραπεία και περιορισμένου πεδίου ακτινοθεραπεία επιτυγχάνεται συνεχής ύφεση σε περισσότερα από το 90 % του συνόλου των ασθενών.³⁹

Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ HODGKIN

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Η χειρουργική έχει θέση στη διάγνωση και σταδιοποίηση. Μέχρι πρόσφατα λαπαροτομία με σπληνεκτομή και χειρουργική σταδιοποίηση ήταν απαραίτητες για το σχεδιασμό της θεραπείας. Με την ευρύτερη χρήση χημειοθεραπείας, η χειρουργική σταδιοποίηση δεν είναι απαραίτητη ή γίνεται με λαπαροσκοπικές μεθόδους.⁴⁰

Στα κορίτσια κατά τον χρόνο της λαπαροτομίας γίνεται ωθηκοπηξία (oophorectomy), δηλαδή μετάθεση και καθήλωση των ωθηκών σε σημεία εκτός των πεδίων ακτινοβολήσης, συνήθως πλάγια και ψηλότερα της φυσιολογικής τους θέσης, κάτω από την λαγόνιο ακρολοφία ή πίσω από τη μήτρα. Η πρώτη θέση αποδεικνύεται πλεονεκτικότερη από την δεύτερη για την επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος.⁴¹⁻⁴⁵

ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Το λέμφωμα Hodgkin ανταποκρίνεται στην ακτινοβολία και αυτές οι παρατηρήσεις έχουν ήδη γίνει αντιληπτές από τη δεκαετία του 1950 με ιάσεις της νόσου. Η ομάδα του Karlan στο Stanford τελειοποίησε τις ακτινοθεραπευτικές μεθόδους⁴⁶ ώστε στις επόμενες δεκαετίες, η ακτινοβολήση να αποτελεί τη βάση της θεραπείας του λεμφώματος Hodgkin. Ανάλογα με την προσβληθείσα περιοχή και το στάδιο της νόσου σχεδιάζονται ανάλογα πεδία ακτινοβολήσης (Σχήμα 1).

Η δόση της ακτινοβολίας σαν μονοθεραπείας είναι 4000 με 4400 cGy και χορηγείται σε ημερήσια κλάσματα των 150 με 200 cGy. Οι παρενέργειες που εμφανίζουν οι υψηλές δόσεις ακτινοβολίας, παράλληλα με την εξέλιξη αποτελεσματικών χημειοθεραπευτικών πρωτοκόλλων οδήγησαν στη χρήση συνδυασμού χημειοθεραπείας και ακτινοβολίας. Έτσι, σήμερα δόση έως 2500 cGy σε συνδυασμό με τέσσερις ή έξι κύκλους χημειοθεραπείας είναι ευρέως αποδεκτά. Επιπλέον, σύγχρονες προοπτικές, τυχαίοποιημένες μελέτες προσπαθούν να απαντήσουν το ερώτημα εάν υπάρχουν ασθενείς προχωρημένων σταδίων που δεν χρειάζονται ακτινοβολήση.

^{47,48}

ΣΧΗΜΑ 1:

ΣΥΝΗΘΗ ΠΕΔΙΑ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΗΣΗΣ ΓΙΑ ΝΟΣΟ ΤΟΥ HODGKIN

Προσαρμοσμένο από το:

“Therapiestudie für den morbus Hodgkin bei kindern und jugendlichen. GPOH-HD 95 Studienprotocoll”

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ο DeVita και οι συνεργάτες του πρότειναν το 1964 το πρωτόκολλο MOPP (Mustard, Oncovin, Procarbazine, Prednisone) που έθεσε το θεμέλιο λίθο της αποτελεσματικής χημειοθεραπείας στη νόσο του Hodgkin.⁴⁹ Η ανάγκη θεραπείας ασθενών που εμφάνιζαν νόσο ανθεκτική στο σχήμα MOPP, ώθησε την ομάδα του Bonadonna το 1974, στην εξέλιξη του σχήματος ABVD⁵⁰ (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastine, Darbazine) το οποίο και αποδείχτηκε πολύ αποτελεσματικό, είτε μόνο του ή σε συνδυασμό με εναλλασσόμενους κύκλους του σχήματος MOPP (MOPP / ABVD). Μία σειρά από παραλλαγές και υβρίδια των σχημάτων αυτών έχουν αναπτυχθεί από τότε στη λογική του συνδυασμού δραστικών φαρμάκων, με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης και μη διασταυρούμενες τοξικότητες. Ένα τέτοιο πρωτόκολλο, το Multiple Drug Protocol (MDP) χρησιμοποιήθηκε αποκλειστικά σε νεαρούς ασθενείς και δεν περιλαμβάνει mustard.^{51,52}

Με τις θεραπείες αυτές αναμένεται ότι πάνω από 90 % των ασθενών χαμηλού σταδίου θα έχουν μακρόχρονη επιβίωση σε ύφεση της νόσου, ενώ για τα προχωρημένα στάδια πάνω από τα δύο τρίτα των ασθενών αναμένεται να επιβιώσουν, ιδιαίτερα με τη χρήση μεγαθεραπείας και μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων.^{51,53-57}

ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΠΩΤΕΡΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η ακτινοβολία αλλά και η χημειοθεραπεία έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν βλάβες σε ζωτικά όργανα, που μερικές φορές μπορεί να είναι θανατηφόρες. Είναι γνωστό ότι η ιονίζουσα ακτινοβολία επηρεάζει κάθε ιστό και όργανο το οποίο εκτίθεται σε αυτήν. Η βαρύτητα των συνεπειών σχετίζεται άμεσα με τη δόση, το πεδίο, το δυναμικό ανάπτυξης των ιστών όπως και την τεχνική της ακτινοβόλησης.

Τα μαλακά μόρια και τα οστά εμφανίζουν σημαντικές αλλοιώσεις και αναστολή της αύξησης τους από μεγάλες δόσεις ακτινοβολίας. Ειδικότερα, ακτινοβολία τύπου πεδίου μανδύα επηρεάζει άμεσα την ανάπτυξη των κλειδών και προκαλεί ατροφία και ίνωση των μαλακών μορίων του τραχήλου, με αισθητικά και λειτουργικά επακόλουθα.^{4,41,53,58-67}

Οι πνεύμονες και η καρδιά μπορούν να εμφανίσουν επίσης προβλήματα μετά θεραπεία για λέμφωμα Hodgkin. Μετά από υψηλή δόση ακτινοβολίας τύπου μανδύα 3,6% των παιδιών εμφανίζουν χρόνια πνευμονική νόσο με συνοδό ίνωση και εκδηλώσεις περιοριστικού ή αποφρακτικού τύπου πνευμονοπάθειας. Με συγχρηγήγηση και χημειοθεραπείας 6% των ασθενών εμφανίζει παρόμοιες βλάβες. Με λεπτομερέστερες τεχνικές όμως, έως και 55% των ασθενών μπορεί να παρουσιάσουν βλάβες, όπως παθολογική διάχυση αερίων. Νόσος των στεφανιαίων αγγείων, δυσλειτουργία του μυοκαρδίου και βλάβες των βαλβίδων απαντώνται στο 13% των ασθενών. Λιγότερο συχνές είναι οι απώτερες επιπτώσεις από τα νεφρά, δηλαδή νεφροπάθεια και από τον εντερικό σωλήνα, με εκδηλώσεις χρόνιας εντερίτιδας και δυσασπορρόφησης.^{18,41,61,68-73}

Αντίθετα, ακτινοβολία του θυρεοειδούς αδένος οδηγεί σε υποκλινικό υποθυρεοειδισμό (αυξημένες τιμές θυρεοειδοτρόπου ομόνης με φυσιολογικές τιμές θυροξίνης) σε 17% των ασθενών που έλαβαν δόση μικρότερη από 26 Gy αλλά σε 78% των ασθενών που έλαβαν υψηλότερες δόσεις ακτινοβολίας.^{71,74}

Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα εμφανίζουν επιλεκτικά βλάβες σε ορισμένα όργανα. Ειδικότερα η μπλεομυκίνη προκαλεί πνευμονοπάθεια, η αδριαμυκίνη και η κυκλοφωσφαμίδη καρδιοπάθεια, η κυκλοφωσφαμίδη και η ιφοσφαμίδη νεφροπάθεια.^{68,75} Οι αλκυλιούντες παράγοντες επηρεάζουν τη σπερματογένεση και γενικότερα τη λειτουργία και το αναπαραγωγικό δυναμικό των γονάδων.¹⁸

Η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία έχουν αθροιστική δράση στις περισσότερες από τις επιπτώσεις τους. Αυτό ισχύει ειδικότερα και για την αύξηση και τη λειτουργία των γονάδων τα οποία και θα αναπτυχθούν εκτενώς σε επόμενη ενότητα.

ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗ ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Η ανάπτυξη δευτεροπαθών νεοπλασιών είναι ένα καλά αναγνωρισμένο φαινόμενο, όσο και ένα από τα πλέον δυσάρεστα γεγονότα μετά από την επιτυχή θεραπεία της πρωτοπαθούς νόσου.⁷⁶ Δεν μπορούμε πάντα να διευκρινίσουμε κατά πόσο ευθύνεται για τη δευτεροπαθή νεοπλασία η προηγούμενη θεραπεία ή μία πιθανή γενετική ή άλλη προδιάθεση του ασθενούς. Ειδικότερα για τη νόσο του Hodgkin, συχνότερα εμφανίζεται οξεία μη λεμφοβλαστική λευχαιμία και το πρόδρομό της, το πανκυτταροπενικό μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο. Συνολικά, ο κίνδυνος είναι στο επίπεδο του 1% ετησίως για τα πρώτα δέκα χρόνια μετά τη θεραπεία, ενώ η συχνότητα της δευτεροπαθούς λευχαιμίας είναι λιγότερο από 1% μετά από ακτινοθεραπεία μόνον, 5% έως 7% μετά από πρωτόκολλο MOPP και αυξάνει σε 10% όταν το MOPP συνδυάζεται με ακτινοθεραπεία. Δεν έχουν αναφερθεί ανάλογα περιστατικά μετά από θεραπεία κατά το πρωτόκολλο ABVD με ή χωρίς ακτινοβολία. Παράλληλα, εμφανίζεται αυξημένος ο κίνδυνος

άλλων νεοπλασμάτων, όπως μη-Hodgkin λεμφωμάτων (4%) και σαρκωμάτων. Ανάλογη είναι και η εμπειρία μετά από τη θεραπεία της νόσου του Hodgkin με το πρωτόκολλο MDP.⁷⁷

ΑΝΑΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΝΕΟΠΛΑΣΙΩΝ

Αμφιλεγόμενο θέμα υπήρξε μέχρι πρόσφατα κατά πόσο οι νεαροί ασθενείς κατά τη διάγνωση μιας κακοήθειας είναι υψηλότεροι ή κοντότεροι από το μέσο όρο της ηλικίας τους, αφού ικανός αριθμός μελετών ανέφεραν αντιφατικά αποτελέσματα. Ο Fraumeni⁷⁸ μελέτησε τη σχέση ύψους και νεοπλασιών των οστών και κατέληξε ότι παιδιά και έφηβοι με οστεοσάρκωμα και σάρκωμα Ewing ήταν σημαντικά ψηλότεροι κατά τη διάγνωση από ασθενείς με νεοπλασίες οι οποίες δεν είχαν πρωτοπαθή εντόπιση στα οστά. Ο Bloomhall και οι συνεργάτες του⁷⁹ είχαν ανάλογα ευρήματα σε ασθενείς με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) και ο Hancock και οι συνεργάτες του⁸⁰ βρήκαν ασθενείς με νόσο του Hodgkin ψηλότερους από το γενικό πληθυσμό. Μετέπειτα έρευνες σε παιδιά με οστεοσάρκωμα,⁸¹ σάρκωμα Ewing⁸² και ΟΛΛ⁸³ είχαν συγκρουόμενα αποτελέσματα.

Την τελική απάντηση για το σύνολο των συνήθων νεοπλασιών των παιδιών έδωσαν ο Pui και οι συνεργάτες του⁸⁴, αφού μελέτησαν 3657 ασθενείς με νεοπλασίες διαπίστωσαν ότι στο σύνολο τους οι ασθενείς με κακοήθειες, αλλά και ανά συγκεκριμένο νόσημα (όπως: ΟΛΛ, ΟΜΛ, λέμφωμα Hodgkin, λέμφωμα μη-Hodgkin, οστεοσάρκωμα, ρετινοβλάστωμα, νευροβλάστωμα, νεφροβλάστωμα, ραβδομυοσάρκωμα και σάρκωμα Ewing) δεν διέφεραν στο ύψος κατά τη διάγνωση από το γενικό πληθυσμό και τα δημοσιευμένα πρότυπα.⁸⁴

Παρατηρήσεις μετά τη θεραπεία για κακοήθειες έδειξαν ότι μπορεί να επιβαρυνθεί η ανάπτυξη και η σε μήκος αύξηση. Ακτινογραφικές αλλοιώσεις αναφέρθηκαν ήδη από το 1930.^{85,86} Το 1976, περιγράφηκαν οστικές αλλοιώσεις μετά από δόση ακτινοβολίας 4000 έως 5100 cGy, η οποία δόθηκε μεταξύ των ετών 1935 και 1975.⁶⁰ Συγκεκριμένα, σε μακρά οστά περιγράφηκαν σκλήρυνση της μετάφυσης και διεύρυνση της επίφυσης με αύξηση της πυκνότητας του οστού, αλλοιώσεις οι οποίες προδίκάζαν σημαντικού βαθμού απώτερη βράχυνση των οστών. Ανάλογα ευρήματα αναφέρονται και σε ανασκόπηση του Αμερικανικού Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου (National Cancer Institute).⁶⁵

Η δράση της ακτινοβολίας δεν περιορίζεται στα μακρά οστά. Φαίνεται ότι παρόμοια δράση έχει και στη σπονδυλική στήλη. Ασθενείς που ακτινοβολήθηκαν στη σπονδυλική στήλη στα πλαίσια θεραπειών για όγκους του κεντρικού νευρικού συστήματος^{70,87-89} παρουσιάζουν επιβράδυνση της ανάπτυξης και το ανάστημά τους είναι έως και 5 σταθερές αποκλίσεις χαμηλότερο του μέσου όρου. Προφανώς και η ακτινοθεραπεία του κεντρικού νευρικού συστήματος, η οποία συνεπάγεται ακτινοβόληση της περιοχής υποθαλάμου/ υπόφυσης με επιπτώσεις στην επαρκή

παραγωγή αυξητικής ορμόνης, συμμετέχει στο τελικό δυσμενές αποτέλεσμα για ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών.^{68,70,89} Η ανεπαρκής παραγωγή αυξητικής ορμόνης δεν είναι το μοναδικό αίτιο. Η ακτινοθεραπεία αυτή καθεαυτή επηρεάζει άμεσα την σε μήκος αύξηση των οστών. Οι ασθενείς εμφανίζουν δυσαναλογίες, με βράχυνση του ακτινοβολημένου κορμού και μικρότερες επιπτώσεις στην ανάπτυξη των άκρων.⁸⁷

Επιπλοκές της ακτινοθεραπείας στην ανάπτυξη αναφέρονται σε πολλές ομάδες ασθενών και σε άλλοτε άλλο βαθμό ανάλογα με τη δόση, το πεδίο και την ηλικία χορήγησης. Έχουμε παραδείγματα από ασθενείς οι οποίοι θεραπεύτηκαν για λευχαιμία,^{59,63,90-93} νευροβλάστωμα,^{90,94,95} νεφροβλάστωμα,^{67,90,94} σάρκωμα Ewing.^{60,90} Δημοσιευμένες εργασίες αναφέρουν ότι η μεγαλύτερη δόση και το ευρύτερο πεδίο ακτινοβολίας, καθώς και η νεαρότερη ηλικία που αυτή χορηγήθηκε συνεπάγονται βαρύτερες συνέπειες στη σε μήκος αύξηση.^{41,53,59,61,62,64-67,70,87,90,92,96}

Επίσης, η χημειοθεραπεία που χρησιμοποιείται στη θεραπεία των κακοηθειών επιδρά στην αύξηση. Τα χημειοθεραπευτικά πρωτόκολλα ποικίλουν σε είδος και αριθμό φαρμάκων καθώς και στις χορηγούμενες δόσεις. Τα λιγότερο τοξικά σχήματα έχουν ελάχιστη επίδραση στην αύξηση και αυτή αφορά κυρίως το ρυθμό αύξησης κατά τον χρόνο χορήγησης και όχι μη αναστρέψιμες βλάβες.^{61,90,92} Αντίθετα, εντατικά και μακροχρόνια σχήματα επηρεάζουν την αύξηση δυσμενέστερα.^{63,91-93,95} Ο συνδυασμός χημειοθεραπείας και ακτινοβολίας δρα συνεργικά στην καθυστέρηση και αναστολή της ανάπτυξης. Έτσι, ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εντατικές προσπελάσεις εμφανίζονται με δυσμενέστερες επιπτώσεις.^{58,61,92,94,95,97,98}

ΑΝΑΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

Από τη διεθνή βιβλιογραφία φαίνεται ότι ένας περιορισμένος αριθμός εργασιών έχουν αναλύσει αποκλειστικά ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin, με τις περισσότερες να περιλαμβάνουν μικρό αριθμό ασθενών με λέμφωμα Hodgkin μεταξύ ασθενών με άλλες νεοπλασίες.^{66,90,94}

Οι J.C. Probert και B.R. Parker⁵⁹ (1975, Stanford University School of Medicine) περιέγραψαν τις αρχικές τους παρατηρήσεις σε ασθενείς που έλαβαν υψηλή δόση ακτινοθεραπείας. Βρέθηκε ότι ασθενείς που ακτινοβολήθηκαν σε πολύ μικρή ηλικία είχαν χαμηλότερη εκατοστιαία θέση αναστήματος, ιδιαίτερα σε καθήμενη θέση. Μεγαλύτερη αναστολή της ανάπτυξης παρατηρήθηκε τα πρώτα χρόνια μετά τη θεραπεία. Οι μετρήσεις όμως των ασθενών έγιναν σε διαφορετικούς χρόνους μετά τη θεραπεία και επιπλέον, δεν είχε συνυπολογιστεί το ύψος των ασθενών κατά τη διάγνωση.

Ο J. Wilimas και οι συνεργάτες του⁹⁶ (1980, St. Jude Children's Hospital) μελέτησαν το ανάστημα ασθενών στη διάγνωση και σε μία επόμενη, τυχαία επίσκεψη μετά από χημειο- και ακτινο- θεραπεία. Ποσοστό 50 % των αγοριών και 11 % των κοριτσιών είχαν προβλεπόμενο ύψος ενήλικα κάτω από την πέμπτη εκατοστιαία θέση, ιδιαίτερα εκείνοι που ακτινοβολήθηκαν σε εκτεταμένο πεδίο. Η σημαντικότερη παράμετρος, το τελικό ύψος τους στην ενήλικη ζωή δεν μελετήθηκε.

Στη συνέχεια, οι S.S. Donaldson και H.S. Kaplan⁴¹ από την ομάδα του Stanford μελέτησαν ασθενείς σε τυχαία χρονικά διαστήματα που είχαν λάβει υψηλές δόσεις ακτινοθεραπείας ή συνδυασμένη θεραπεία MOPP και ακτινοθεραπεία χαμηλότερης δόσης και περιορισμένου πεδίου. Στη μελέτη αυτή όμως δεν συνεκτιμήθηκε η ανάπτυξη και το ύψος των ασθενών προ της θεραπείας. Οι συγγραφείς κατέληξαν σε δύο συμπεράσματα. Πρώτο, ότι παρατηρείται μεγαλύτερη υστέρηση της ανάπτυξης του ύψους μετρημένου σε καθιστή θέση και δεύτερο, ότι ακτινοβολήση σε μικρότερη ηλικία επηρεάζει το ανάστημα δυσμενέστερα. Συνολικά φάνηκε ότι η ομάδα που έλαβε συνδυασμένη θεραπεία είχε καλύτερη πρόγνωση όσον αφορά το τελικό ανάστημα. Ενδιαφέρον είναι ότι δεν παρατηρήθηκε μεταβολή της εκατοστιαίας θέσης του ύψους του ασθενούς με την πάροδο του χρόνου. Παρά τα μεθοδολογικά προβλήματά της, η μελέτη αυτή εδραίωσε μία αντίληψη στο θέμα της αύξησης και ανάπτυξης μετά τη θεραπεία για τη νόσο του Hodgkin.

Παράλληλα, ο P.M. Mauch και οι συνεργάτες του⁵³ (1983, Harvard Medical School) ένα χρόνο αργότερα μελέτησαν ασθενείς που έλαβαν κυρίως υψηλή δόση ακτινοθεραπείας, σε πεδίο μανδύα ή εκτενέστερο και έδειξαν ότι η ακτινοβολήση σε νεότερη ηλικία επιδρά δυσμενέστερα στην σε ύψος αύξηση.

Τέλος, οι K.Y. Willman, R.S. Cox και S.S. Donaldson⁶⁴ (1994, Stanford University School of Medicine) επέκτειναν προηγούμενες παρατηρήσεις που προέρχονταν από το ίδιο κέντρο, συνόψισαν και ανέλυσαν τα ευρήματά τους.^{41,59} Ύψος σε ηλικία μεγαλύτερη των δεκαπέντε χρόνων (αγόρια) και δεκατριών χρόνων (κορίτσια) θεωρήθηκε τελικό ύψος, παραδοχή όχι απολύτως ορθή. Οι ασθενείς έλαβαν ακτινοθεραπεία διαφόρων δόσεων και 62 % των ασθενών έλαβαν και χημειοθεραπεία κατά MOPP ή MOPP/ABVD. Οι συγγραφείς παρατήρησαν απώλεια αναστήματος κατά δύο σταθερές αποκλίσεις (-2 SDS, Standard Deviation Score) σε προεφηβικούς ασθενείς οι οποίοι έλαβαν έντονη θεραπεία, ενώ η προσθήκη χημειοθεραπείας δεν φάνηκε να επηρεάζει το τελικό ανάστημα. Επίσης, σε αντίθεση με προηγούμενες μελέτες από το ίδιο κέντρο, φάνηκε ότι το ανάστημα σε καθιστή θέση δεν επηρεάζεται περισσότερο από το ανάστημα σε όρθια θέση με τη θεραπεία.^{41,59}

Από όλες τις παραπάνω μελέτες φαίνεται ότι αναφέρονται και αναλύονται μετρήσεις αναστήματος σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα μετά τη θεραπεία, η οποία συνήθως περιλαμβάνει μεγάλες δόσεις ακτινοθεραπείας και σε εκτεταμένο πεδίο. Επίσης, ενώ αναγνωρίζεται ότι το ποσοστό της περαιτέρω αύξησης μετά την ηλικία των δεκατεσσάρων χρόνων μειώνεται σημαντικά, περιλαμβάνουν και ασθενείς μεγαλύτερους των δεκατεσσάρων χρόνων στη διάγνωση, ενώ το τελικό ύψος ενήλικα δεν μετράται ή δεν ορίζεται ή καθορίζεται αόριστα.

Παρά τα μεθοδολογικά προβλήματα τους, στο σύνολο τους οι παραπάνω εργασίες συγκλίνουν στο ότι μεγαλύτερη δόση, ευρύτερο πεδίο ακτινοθεραπείας και νεότερη ηλικία θεραπείας επιδρούν δυσμενώς στο ανάστημα των ασθενών που θεραπεύονται για λέμφωμα Hodgkin.

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΓΟΝΑΔΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΝΕΟΠΛΑΣΙΩΝ

Οι όρχεις και οι ωθήκες μπορεί να εμφανίσουν δυσλειτουργία μετά την έκθεση τους σε κυτταροστατικά φάρμακα ή ακτινοβολία. Η παραγωγή σπέρματος είναι συχνά μειωμένη ήδη κατά τη διάγνωση, ειδικά σε νεοπλασίες των όρχεων και σε ασθενείς που πάσχουν από λέμφωμα Hodgkin.⁹⁹⁻¹⁰³ Η λειτουργία των ωθηκών συνήθως είναι φυσιολογική στη διάγνωση.^{104,105}

Οι γονάδες υφίστανται τη βλαπτική δράση της χημειοθεραπείας, της ακτινοθεραπείας και πιθανών χειρουργικών χειρισμών. Έχει αποδειχθεί από προηγούμενες μελέτες ότι ακτινοβολήση πάνω από το διάφραγμα δεν μεταβάλλει τη λειτουργία τους, όμως, υψηλές δόσεις ακτινοβολίας στο κεντρικό νευρικό σύστημα επιδρούν στην έκκριση γοναδοτροφινών από την περιοχή της υπόφυσης και του υποθαλάμου. Στους περισσότερους ασθενείς, η βλάβη προκαλείται από άμεση ακτινοβολήση των γονάδων όταν ακτινοβολείται η περιοχή της πυέλου.^{68,89,106}

Τα σπερματικά σωληνάκια είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στην δράση της ακτινοβολίας.¹⁰⁷ Δόσεις μικρότερες από 1 Gy μπορούν να προκαλέσουν παροδική ή και μόνιμη μείωση της παραγωγής σπέρματος. Αν και οι όρχεις προστατεύονται κατά την ακτινοβολία με στοιχεία μολύβδου, η δόση που τελικά λαμβάνουν από διάχυση είναι σημαντική.^{89,108} Υψηλότερες δόσεις ακτινοβολίας στους όρχεις προκαλούν στειρώση σε μεγαλύτερα ποσοστά.^{18,89,109,110} Αντίθετα, τα κύτταρα Leydig και η παραγωγή τεστοστερόνης είναι περισσότερο ανθεκτικά και χρειάζονται πολύ μεγαλύτερες δόσεις ακτινοβολίας για να προκληθεί έκπτωση της λειτουργικότητάς τους.^{89,109}

Στην περίπτωση που οι ωοθήκες συμπεριλαμβάνονται στα πεδία ακτινοβολίας, επιχειρείται χειρουργική μετάθεση και καθήλωση τους εκτός πεδίου (oophoropexy). Με τον τρόπο αυτό, μειώνεται η συνολική δόση ακτινοβολίας που λαμβάνουν, ενώ οι επιπλοκές από την επέμβαση αυτή είναι ελάχιστες. Φαίνεται ότι η καθήλωση πλάγια και ψηλότερα της φυσιολογικής τους θέσης έχει καλύτερα αποτελέσματα, χωρίς όμως να αποτρέπεται τελείως η δυσλειτουργία που μπορεί να προκαλέσει η ακτινοθεραπεία. Η μήτρα μετά από ακτινοβολία της έχει βρεθεί ότι έχει μειωμένες διαστάσεις και λεπτότερο επιθήλιο.^{41-45,89,110,111}

Από τις ομάδες των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, οι αλκυλιούντες παράγοντες (χλωραμβουκίλη, κυκλοφωσφαμίδη, βουσουλφάνη, μεχλωρεθαμίνη) επιβαρύνουν περισσότερο τη λειτουργία των γονάδων, αλλά βέβαια και άλλα φάρμακα έχουν σημαντική βλαπτική δράση (όπως η προκαρβαζίνη, η βινμπλαστίνη). Η δράση αυτή είναι δόσοεξαρτώμενη και αθροιστική ή συνεργική με άλλα χημειοθεραπευτικά. Ακόμη και μικρές δόσεις που χορηγούνται σαν μονοθεραπεία για μη κακοήγη νοσήματα (όπως οι κολλαγονώσεις και το νεφρωσικό σύνδρομο) έχουν προκαλέσει μη αναστρέψιμες βλάβες των γονάδων. Σε σχέση με τα δεδομένα μετά από ακτινοβολία, τα σπερματικά σωληνάκια των όρχεων και η αναπαραγωγική ικανότητα των ωοθηκών εμφανίζονται περισσότερο ευαίσθητα από τα κύτταρα Leydig.^{18,68,110,112-116} Η προσπάθεια προστασίας των γονάδων με ορμονική υποκατάσταση κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν αποδείχτηκε αποτελεσματική, τουλάχιστον από τις περισσότερες μέχρι σήμερα μελέτες.^{117,118}

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΓΟΝΑΔΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

Ενώ αρκετές μελέτες έχουν περιγράψει τις απώτερες επιπτώσεις της θεραπείας σε ενήλικες ασθενείς^{101,105,119-122} πολύ περιορισμένος αριθμός εργασιών έχουν αναλύσει τη λειτουργία των γονάδων και την αναπαραγωγική ικανότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς.^{116,123-126}

Είναι γνωστό ότι τα γαμετικά κύτταρα των σπερματικών σωληναρίων είναι περισσότερο ευαίσθητα. Αυξημένες τιμές θυλακιοτρόπου ορμόνης (follicle stimulating hormone, FSH), με μικρό όγκο όρχεων και μειωμένη παραγωγή σπέρματος είναι συχνό εύρημα. Ανάλογα με το

χημειοθεραπευτικό πρωτόκολλο που εφαρμόζεται παρατηρείται διαφορετικού βαθμού επιβάρυνση των όρχεων. Οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν αυξημένες τιμές FSH και αζωοσπερμία μετά από θεραπεία με ChIVPP ενώ λιγότεροι μετά από θεραπεία με το σχήμα MOPP. Η θεραπεία με το πρωτόκολλο ABVD παρουσιάζει λιγότερα προβλήματα. Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι χορήγηση έως και τριών κύκλων θεραπείας φαίνεται να είναι καλύτερα ανεκτή.^{11,104,114,115,124,126-129}

Τα κύτταρα Leydig και η παραγωγή τεστοστερόνης είναι περισσότερο ανθεκτικά στη δράση της θεραπείας. Έτσι, σε πολύ μικρό ποσοστό ασθενών παθολογική αύξηση της ωχρινοτρόπου ορμόνης (luteinizing hormone, LH) και μείωση των επιπέδων τεστοστερόνης του αίματος.¹²⁹ Υπάρχει ένδειξη, η οποία ακόμη όμως δεν έχει επιβεβαιωθεί, ότι οι προεφηβικοί ασθενείς είναι πιο ευαίσθητοι.¹³⁰ Και σε αυτή την περίπτωση, τα πρωτόκολλα ChIVPP και MVPP έχουν περισσότερο βλαπτική δράση από ότι τα άλλα (MOPP και ABVD).^{115,124,129} Αν και οι τιμές τεστοστερόνης έχουν βρεθεί σε φυσιολογικά όρια, οι μέσες τιμές ομάδων ασθενών μετά από θεραπεία για νόσο Hodgkin φαίνεται να είναι χαμηλότερες από τις αντίστοιχες υγιών μαρτύρων.^{11,114,116,124,127-131}

Οι θήλεις ασθενείς με ωθητική δυσλειτουργία και ανεπάρκεια εμφανίζουν παράλληλη αύξηση των τιμών και της FSH και της LH, που συνδυάζεται με διαταραχές του κύκλου, στειρότητα και πρόωμη εμμηνόπαυση. Η ακτινοβολία στην πύελο φαίνεται να επιδρά αρνητικά και αθροιστικά με τη χημειοθεραπεία. Το πρωτόκολλο ABVD σε σχέση με τις άλλες θεραπείες εμφανίζεται καλύτερο όσον αφορά και τη γονιμότητα. Οι μεταβολές αυτές εκτός από τη γονιμότητα επηρεάζουν δυσμενώς και άλλες ορμονοεξαρτώμενες παραμέτρους, όπως είναι η οστική πυκνότητα.^{18,71,104,110,124,127,131-133}

Η δυσμενής επίδραση της θεραπείας του λεμφώματος Hodgkin στις γονάδες επιβάλλει τον προγραμματισμό αποθήκευσης σπέρματος ίσως και ωαρίων κατά τη διάγνωση. Έτσι σήμερα, επιτυχείς εγκυμοσύνες και τεκνοποίηση από κατεψυγμένο σπέρμα πριν τη θεραπεία έχουν πραγματοποιηθεί σε πολλά κέντρα. Με τις νεότερες τεχνικές είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί και σπέρμα κατώτερης ποιότητας, επομένως σαν γενική τακτική συνιστάται κάθε δείγμα ακόμη και αν δεν είναι άριστο να φυλάσσεται οπωσδήποτε.^{99,102,110,111,124,128,134} Χρειάζεται όμως προσοχή και επιπλέον μελέτες, μια που γενετικές βλάβες έχουν παρατηρηθεί στα σπερματοζωάρια ασθενών μετά θεραπεία για νόσο Hodgkin.^{135,136}

Οι παρατηρήσεις αυτές βεβαίως έχουν κυρίως προκύψει από μελέτες ενηλίκων ασθενών και λιγότερο ασθενών της παιδικής ηλικίας. Κάθε πρωτόκολλο θεραπείας χρειάζεται να αναλυθεί ξεχωριστά, γιατί ακόμη και μικρές παραλλαγές στη δομή τους παρουσιάζουν άλλοτε άλλες επιπτώσεις στη γοναδική λειτουργία. Στην προσιτή σε εμάς βιβλιογραφία δεν έχουν αναφερθεί παιδιατρικοί ασθενείς με διαδοχικές μετρήσεις για μεγάλο χρονικό διάστημα, έτσι ώστε να πιστοποιηθεί κατά πόσο οι βλάβες και οι ανεπάρκειες αυτές μετά από θεραπεία για λέμφωμα Hodgkin στην παιδική ηλικία είναι παροδικές ή μόνιμες.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η αξιολόγηση σε ομοιογενή πληθυσμό νεαρών ατόμων των δύο κύριων παραμέτρων απότερων επιπλοκών της θεραπείας για νόσο Hodgkin:

1. της σε μήκος αύξησης και
 2. της λειτουργίας των γονάδων
- προκειμένου να γίνουν αποδεκτά ή να απορριφθούν θεραπευτικά σχήματα και προσπελάσεις.

Η σημασία της μελέτης ήταν να διευκρινιστούν:

1. Οι μεταβολές του αναστήματος και το τελικό ύψος του παιδιού στην ενήλικη ζωή, μετά από διαδοχικές, διαχρονικές μετρήσεις, και
2. Ο βαθμός γοναδικής δυσλειτουργίας σε παιδιά με νόσο Hodgkin που έλαβαν θεραπεία σύμφωνα με το πρωτόκολλο MDP και εάν η δυσλειτουργία αυτή παραμένει μόνιμη ή αναστρέφεται.

Προηγούμενες μελέτες που εξετάζουν την σε μήκος αύξηση δεν έχουν συνυπολογίσει το ύψος των ασθενών κατά τη διάγνωση, λαμβάνουν μετρήσεις σε διαφορετικά διαστήματα για κάθε ασθενή και δεν έχουν μελετήσει επαρκώς την κυριότερη παράμετρο, το τελικό ύψος του ανάστημα ως ενήλικα. Επίσης, η ανάλυση της γοναδικής λειτουργίας δεν έχει μελετηθεί για το συγκεκριμένο πρωτόκολλο MDP και γενικότερα δεν υπάρχουν εργασίες με διαδοχικές μετρήσεις σε μεγάλο χρονικό διάστημα για να αξιολογηθεί κατά πόσο η πιθανή γοναδική δυσλειτουργία είναι μόνιμη ή ανατάξιμη.

Ιδιαίτερη βαρύτητα στο σχεδιασμό της μελέτης δόθηκε:

1. Στον κατάλληλο και ομοιογενή πληθυσμό των ασθενών.
2. Στα τακτά και συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα εκτίμησης του αναστήματος.
3. Στη μέτρηση του τελικού ύψους ενήλικα.
4. Στις διαδοχικές μετρήσεις της γοναδικής λειτουργίας.
5. Στην παρακολούθηση πιθανής μεταβολής της γοναδικής δυσλειτουργίας.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Για τη μελέτη των ενδοκρινολογικών επιπτώσεων σε ασθενείς μετά από θεραπεία για λέμφωμα Hodgkin επιλέχθηκε μία ομάδα παιδιών που έλαβε την ίδια θεραπεία.

Η θεραπεία αυτή περιελάμβανε ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία κατά το πρωτόκολλο MDP (Multiple Drug Protocol) ή συνδυασμό και των δύο.^{51,52,54,137} Ασθενείς οι οποίοι θεραπεύτηκαν πριν το 1970 αποκλείστηκαν από την περαιτέρω ανάλυση, διότι διέφερε ο τρόπος ακτινοβολήσης. Όλοι οι ασθενείς της μελέτης ακτινοβολήθηκαν με γραμμικό επιταχυντή 6 MeV.

Η χημειοθεραπεία (ΧΘ) κατά το πρωτόκολλο MDP σχεδιάστηκε από μία ομάδα του νοσοκομείου Memorial Sloan-Kettering Cancer Center της Νέας Υόρκης.⁵² Το πρωτόκολλο περιλαμβάνει έξι κύκλους θεραπείας με ενδοφλέβια αδριαμυκίνη (25 mg/m² πρώτος κύκλος και 20 mg/m² οι επόμενοι κύκλοι) την ημέρα 1, 2 και 3, ενδοφλέβια βινκριστίνη 1.5 mg/m² (μέγιστη δόση 2.0 mg) τις ημέρες 14, 21, 28 και 35 και ενδοφλέβια κυκλοφωσφαμίδη 1200 mg/m² την ημέρα 42. Προκαρβαζίνη χορηγούνται από το στόμα ξεκινώντας την ημέρα 14, με 50 mg για δύο ημέρες και 100 mg για τις επόμενες 26 ημέρες. Πρεδνιζόνη χορηγούνται από το στόμα σε δόση 30 mg/m² από την ημέρα 14 έως και την ημέρα 35 και με μειούμενες δόσεις από την ημέρα 35 και έως την ημέρα 42. Μετά από ανάπαυλα δύο έως τριών εβδομάδων, οι κύκλοι επαναλαμβάνονταν συνολικά 6 φορές. Το ακριβές χρονοδιάγραμμα του σχήματος φαίνεται στο *Σχήμα 2*.

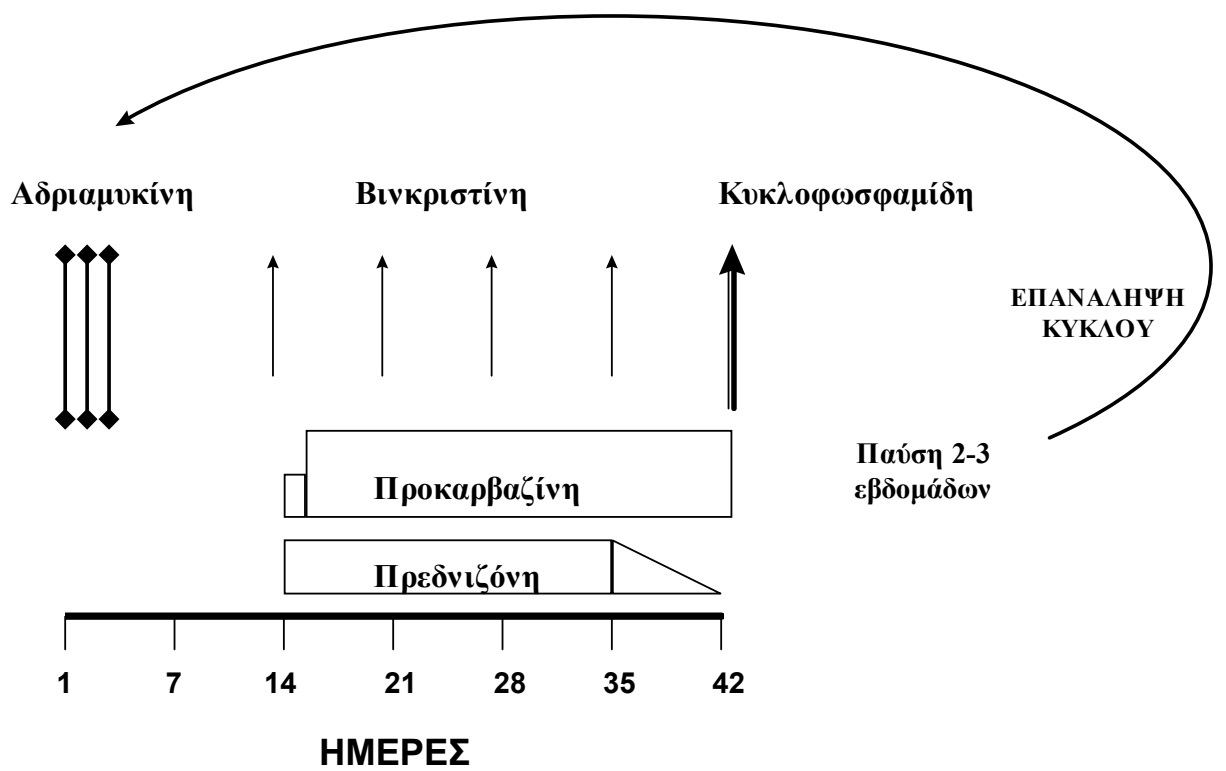
Η ακτινοθεραπεία (ΑΘ) δόθηκε με γραμμικό επιταχυντή σε κλασματικές δόσεις 1.6 έως 2 Gy ημερησίως, πέντε ημέρες την εβδομάδα. Το εύρος της ολικής δόσης ακτινοβολίας ήταν 10 έως 40 Gy. Το πεδίο της ακτινοθεραπείας ήταν περιορισμένο μόνον στα σημεία της νόσου, ή ήταν πεδίο μανδύα, πεδίο ανεστραμμένου Υ ή ολική λεμφική ακτινοβολήση (*Σχήμα 1*).

Σε περίπτωση που ο ασθενής θεραπεύτηκε με συνδυασμό χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας (ΧΘ+ΑΘ), το πρωτόκολλο στις τρεις φάσεις εξέλιξης του προέβλεπε ΑΘ 24 Gy ή 36 Gy μετά τους τρεις πρώτους κύκλους ΧΘ ή ΑΘ 24 Gy μετά το τέλος των 6 κύκλων ΧΘ. Και πάλι, το πεδίο της ακτινοθεραπείας ήταν περιορισμένο μόνον στα σημεία της νόσου ή ήταν πεδίο μανδύα, πεδίο ανεστραμμένου Υ ή ολική λεμφική ακτινοβολήση.

Το πεδίο μανδύα δόθηκε σε συνδυασμό με άνω το κοιλιακό/σπληνικό πεδίο. Άνω κοιλιακό/σπληνικό πεδίο και πυελικό πεδίο συνιστά το πεδίο τύπου ανεστραμμένου Υ. Όλα τα παραπάνω και η περιοχή του τραχήλου συμπεριλαμβανομένου του δακτυλίου του Waldeyer συνιστούν το πεδίο ολικής λεμφικής ακτινοβολήσης. Τα παραπάνω πεδία διαγράφονται στο *Σχήμα 1* και περιγράφονται λεπτομερώς σε ειδικά συγγράμματα.

ΣΧΗΜΑ 2:

ΣΧΗΜΑΤΙΚΟ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ MDP



ΥΛΙΚΟ

ΑΥΞΗΣΗ ΚΑΙ ΤΕΛΙΚΟ ΥΨΟΣ

ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Για τη μελέτη της αύξησης επιλέχθηκαν ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένη νόσο του Hodgkin, ηλικίας μικρότερης των 14 χρόνων στη διάγνωση και έναρξη της θεραπείας, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία (ΧΘ, ΑΘ ή ΧΘ+ΑΘ) όπως περιγράφηκε προηγουμένως και παρέμειναν σε πλήρη ύφεση για τουλάχιστον τρία χρόνια μετά το τέλος της θεραπείας.

Ογδόντα συνολικά ασθενείς (54 αγόρια) πληρούσαν τα παραπάνω κριτήρια. Η διάμεση ηλικία διάγνωσης ήταν 9.7 χρόνια (εύρος, 2.4 - 14.0). Από τους 11, 23 και 46 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ΧΘ, ΑΘ και ΧΘ+ΑΘ αντίστοιχα, οι 4, 14 και 31 ασθενείς είχαν τελικό ύψος ενήλικα. Όλοι οι ασθενείς κατάλληλης ηλικίας εμφάνισαν ήβη και κανείς δεν χρειάστηκε ορμονική υποκατάσταση για την επίτευξη ενήβωσης και σεξουαλικής ωρίμανσης. Περισσότερα χαρακτηριστικά των ασθενών που μελετήθηκαν αναγράφονται στον Πίνακα 1.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1:

ΑΥΞΗΣΗ: ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

		<u>ΧΘ</u>	<u>ΑΘ</u>	<u>ΧΘ+ΑΘ</u>	<u>ΣΥΝΟΛΟ</u>
	N=	11	23	46	80
<u>ΦΥΛΟ</u>	ΑΓΟΡΙΑ	8	18	28	54
	ΚΟΡΙΤΣΙΑ	3	5	18	26
<u>ΗΛΙΚΙΑ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ</u>	ΔΙΑΜΕΣΗ ΕΥΡΟΣ	10.3 (2.4-13.6)	8.9 (5.1-13.7)	11.3 (4.1-14.0)	9.72 (2.4-14.0)
<u>ΣΤΑΔΙΟ</u>	I (B)	1 (1)	12 (1)	1 (0)	14 (2)
	II (B)	1 (1)	10 (1)	12 (6)	23 (8)
	III (B)	3 (3)	1 (0)	25 (9)	29 (12)
	IV (B)	6 (4)	0 (0)	8 (7)	14 (11)
<u>ΑΚΤΙΝΟΘΕΡ ΑΠΕΙΑ</u>					
ΠΕΔΙΟ	ΕΣΤΙΑΚΟ	-	16	5	21
	ΜΑΝΔΥΑ	-	6	31	37
	ΟΛΙΚΗ ΔΕΜΦΙΚΗ ΑΝΕΣΤΡ. Υ	-	1	9	10
		-	-	1	1
ΔΟΣΗ (Gy)	ΔΙΑΜΕΣΗ ΕΥΡΟΣ	-	40 (31-41)	24 (10-40)	
		-			
<u>ΥΨΟΣ</u> (ΣΤΑΘΕΡΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ)					
<u>ΔΙΑΓΝΩΣΗ</u>	ΜΕΣΟ ΕΥΡΟΣ	0.06 (-1.9/+3.2)	0.32 (-1.9/+3.4)	-0.43 (-2.6/+2.5)	-0.15 (-2.60/+3.40)
<u>ΤΕΛΙΚΟ</u>	ΜΕΣΟ ΕΥΡΟΣ	-0.20 (-0.9/+1.2)	0.06 (-3.0/+2.3)	-0.82 (-2.6/+1.1)	-0.52 (-3.00/+2.30)
	N ΑΣΘΕΝΩΝ	4	14	31	49

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σε σύνολο 80 ασθενών (54 αγόρια) οι 11 έλαβαν χημειοθεραπεία μόνον, οι 23 ακτινοθεραπεία μόνον και οι 46 συνδυασμό ΧΘ+ΑΘ. Στο σύνολο των ασθενών, η κατανομή κατά στάδιο της νόσου (I, II, III και IV, σε παρένθεση οι ασθενείς με κλινικές εκδηλώσεις Β) ήταν: στάδιο I: 14 (2), στάδιο II: 23 (8), στάδιο III: 29 (12) και στάδιο IV: 14 (11).

Οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν χημειοθεραπεία μόνο ήταν συνήθως προχωρημένου σταδίου (στάδιο III ή IV: 9 από 11 ασθενείς). Οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ακτινοθεραπεία μόνο είχαν συνήθως εντοπισμένη νόσο (στάδιο I ή II: 22 από 23 ασθενείς), ενώ η διάμεση δόση της ΑΘ σαν μονοθεραπεία ήταν 40 Gy. Αντίθετα, οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ΧΘ+ΑΘ είχαν άλλη κατά στάδιο κατανομή (Πίνακας I) και πιο συχνά έλαβαν ΑΘ πεδίου μανδύα (31 από 46 ασθενείς). Η διάμεση δόση της ΑΘ στο συνδυασμό ΧΘ+ΑΘ ήταν 24 Gy. Συνολικά, δέκα ασθενείς (ΑΘ: 1, ΧΘ+ΑΘ: 9) έλαβαν ΑΘ σε πεδίο ολικής λεμφικής ακτινοβόλησης (Total Lymphoid Irradiation: TLI). Τα παραπάνω δεν ήταν αποτέλεσμα τυχαίας κατανομής, αλλά προεπιλογή με βάση τις ενδείξεις του συγκεκριμένου πρωτοκόλλου θεραπείας.

ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

Διαδοχικές μετρήσεις όρθιου ύψους πάρθηκαν από τα ιστορικά των ασθενών και σε ορισμένα και προκαθορισμένα χρονικά διαστήματα όπως φαίνεται:

- A) Στη διάγνωση
- B) Στο τέλος της θεραπείας
- Γ) Ένα χρόνο μετά το τέλος της θεραπείας
- Δ) Δύο χρόνια μετά το τέλος της θεραπείας
- E) Τρία χρόνια μετά το τέλος της θεραπείας και
- Z) Με την απόκτηση τελικού ύψους.

Η διάρκεια της θεραπείας για τους ασθενείς οι οποίοι θεραπεύτηκαν με ΑΘ μόνον ήταν βραχεία για την εκτίμηση των μεταβολών του ύψους. Συνεπώς, η μέτρηση του "ύψους στο τέλος της θεραπείας", ορίστηκε έξι μήνες μετά τη διάγνωση.

Η παρούσα μελέτη είναι αναδρομική, αν και πολλά δεδομένα συγκεντρώθηκαν προοπτικά μετά την έναρξη της. Μια που η μέτρηση του καθήμενου ύψους δεν ήταν πράξη ρουτίνας για τους κλινικούς οι οποίοι είχαν παρακολουθήσει τα περισσότερα παιδιά, δεν ήταν δυνατό να συγκεντρωθούν και να αναλυθούν στοιχεία και δεδομένα του ύψους μετρημένου σε καθιστή θέση σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών.

Σαν τελικό ύψος ενήλικα ορίστηκε το ύψος εκείνο το οποίο μεταβλήθηκε λιγότερο από 1 cm κατά τον προηγούμενο από τη μέτρηση χρόνο ή το ύψος που μετρήθηκε μετά το δέκατο όγδοο έτος για τα κορίτσια και μετά το εικοστό πρώτο έτος για τα αγόρια.

Όλες οι μετρήσεις απόλυτου ύψους μετατράπηκαν σε σταθερές αποκλίσεις (SDS: Standard Deviation Score) για σύγκριση.¹³⁸ Οι μεταβολές ύψους (απόλυτες τιμές σε εκατοστά του μέτρου) εκφράστηκαν σαν διαφορές του SDS ύψους σε μία από τις παραπάνω μετρήσεις από το SDS ύψους κατά την διάγνωση.

ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Για την παραπέρα ανάλυση των δεδομένων οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες με βάση τη θεραπεία την οποία έλαβαν:

- 1) Ασθενείς οι οποίοι έλαβαν Ακτινοθεραπεία μόνον (ΑΘ), (N=23).
- 2) Ασθενείς οι οποίοι έλαβαν Χημειοθεραπεία μόνον (ΧΘ), (N=11) και
- 3) Ασθενείς οι οποίοι έλαβαν Χημειοθεραπεία και Ακτινοθεραπεία (ΧΘ+ΑΘ), (N=46)

Για να ερευνηθεί η διαφορά στη δόση και στο πεδίο ακτινοθεραπείας μεταξύ των τριών ομάδων (ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία ή συνδυασμό ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας) χρησιμοποιήθηκε το Wilcoxon rank sum test και το Fischer's exact test. Το student's *t* test χρησιμοποιήθηκε για να ερευνηθεί εάν η μεταβολή του SDS ύψους είναι διαφορετική από μηδέν σε δύο χρονικές στιγμές: στο τέλος της θεραπείας και με την απόκτηση του τελικού αναστήματος ενήλικα.

Η συσχέτιση μεταξύ των χαρακτηριστικών: ηλικία κατά την διάγνωση, στάδιο νόσου, ιστολογικός τύπος, τύπος θεραπείας (ΑΘ, ΧΘ, ΧΘ+ΑΘ), αριθμός κύκλων χημειοθεραπευτικού σχήματος MDP, δόση ακτινοθεραπείας, πεδίο ακτινοθεραπείας και της εξαρτημένης μεταβλητής: μεταβολή του ύψους (SDS τελικού ύψους ενήλικα μείον SDS ύψους κατά τη διάγνωση) αναλύθηκε διεξοδικά. Αρχικά, το student's *t*-test ζευγών εφαρμόστηκε για να ελεγχθεί η συσχέτιση μεταξύ καθενός από τα παραπάνω αναφερόμενα χαρακτηριστικά και της

μεταβολής του ύψους. Κατόπιν, ένα πρότυπο γραμμικής συσχέτισης (linear regression analysis) εφαρμόστηκε για να διαφοροποιηθούν τα χαρακτηριστικά που σχετίζονται ανεξάρτητα με τη μεταβολή του τελικού ύψους.¹³⁹

Τέλος, ένα πρότυπο ανάπτυξης καμπυλών (growth curve model¹⁴⁰) εφαρμόστηκε για να μελετηθεί εάν η μεταβολή του SDS ύψους κατά τα τρία χρόνια μετά τη θεραπεία διέφερε μεταξύ των τριών θεραπευτικών ομάδων (ΑΘ, ΧΘ, ΧΘ+ΑΘ). Το πρότυπο αυτό δεν εξετάζει εάν η θέση των καμπυλών είναι διαφορετική, αλλά κατά πόσον η μεταβολή τους είναι ταυτόσημη ή διαφορετική.

ΥΛΙΚΟ

ΓΟΝΑΔΙΕΣ

ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Για τη μελέτη της λειτουργίας των γονάδων επιλέχθηκαν ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένη νόσο του Hodgkin, ανεξαρτήτως ηλικίας κατά τη διάγνωση, οι οποίοι όμως παρέμεναν σε πλήρη ύφεση μετά από θεραπεία με χημειοθεραπεία (ΧΘ) κατά το πρωτόκολλο MDP, ακτινοθεραπεία (ΑΘ) ή συνδυασμό ΧΘ+ΑΘ και κατά την επανεξέταση, η οποία έγινε τουλάχιστον δύο χρόνια μετά το τέλος της θεραπείας, ήταν ηλικίας μεγαλύτερης των 14 χρόνων.

Οι ασθενείς επιλέχθηκαν να είναι μεγαλύτεροι των 14 χρόνων κατά την επανεξέταση, ώστε δυνητικά να υπάρχει ενεργοποίηση του υποφυσιο- υποθάλαμο- γοναδικού άξονα και επίσης να βρίσκονται δύο τουλάχιστον χρόνια μετά το τέλος της θεραπείας, ώστε να μετρηθούν οι απώτερες και όχι οι άμεσες επιπτώσεις της θεραπείας αυτής.

Με βάση τα παραπάνω κριτήρια, επιλέχθηκαν εξήντα πέντε ασθενείς (36 αγόρια). Όλοι οι ασθενείς σε εφηβική ηλικία εμφάνισαν αυτόματη ήβη και κανείς δεν χρειάστηκε ορμονική υποκατάσταση για την επίτευξη ενήβωσης και σεξουαλικής ωρίμανσης.

Η διάμεση ηλικία διάγνωσης ήταν 13.1 χρόνια (εύρος, 2.4 - 22.6), ενώ η διάμεση ηλικία κατά την επανεξέταση ήταν 22.6 χρόνια (εύρος, 15.1 - 33.7). Το διάμεσο διάστημα από το τέλος της θεραπείας και μέχρι την επανεξέταση ήταν 6.7 χρόνια (εύρος, 2.0 - 19.8 χρόνια). Τα χαρακτηριστικά των ασθενών και της θεραπείας φαίνονται στον *Πίνακα 2*.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2:

ΓΟΝΑΔΕΣ: ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

	<u>ΑΡΡΕΝΕΣ</u>	<u>ΘΗΛΕΙΣ</u>	<u>ΣΥΝΟΛΟ</u>
	36	29	65
Ηλικία Διάγνωσης (έτη)	13.0	14.1	13.1
<i>Εύρος</i>	(2.4-22.6)	(6.1-20.0)	(2.4-22.6)
Ηλικία Ελέγχου (έτη)	22.3	23.1	22.6
<i>Εύρος</i>	(15.1-32.5)	(16.6-33.7)	(15.1-33.7)
Τέλος Θεραπείας 6.8 έως Έλεγχου (έτη)	5.2	6.7	
<i>Εύρος</i>	(2.0-19.3)	(2.3-19.8)	(2.0-19.8)
ΣΤΑΔΙΟ			
I (B)	4 (1)	4 (2)	8 (3)
II (B)	12 (7)	17 (6)	29 (13)
III (B)	14 (6)	7 (4)	21 (10)
IV (B)	6 (5)	1 (1)	7 (6)
ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ			
Οζώδης Σκλήρυνση	19	26	45
Μικτή Κυτταροβρίθεια	14	3	17
Λεμφοεπικρατητικός Τύπος	3	-	3
<u>ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ</u>	8	1	9
<u>ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ</u>	5	8	13
Δόση	40 Gy	36 Gy	36 Gy
<i>Εύρος</i>	(34-40)	(36-40)	(34-40)
<u>ΧΗΜΕΙΟ+ ΑΚΤΙΝΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ</u>	23	20	43
Δόση	30 Gy	24.5 Gy	28 Gy
<i>Εύρος</i>	(20-45)	(0.5-45)	(0.5-45)
ΑΘ ΓΟΝΑΔΩΝ 6 ασθ.	6 ασθ.	12 ασθ.	

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σε σύνολο 65 ασθενών, σαράντα τρεις έλαβαν συνδυασμό ΧΘ+ΑΘ, δεκατρείς ΑΘ και εννέα ΧΘ μόνο. Έξι άρρενες και έξι θήλειες ασθενείς (σύνολο 12) οι οποίοι θεραπεύτηκαν με συνδυασμό ΧΘ+ΑΘ έλαβαν ακτινοβολία που περιλάμβανε την περιοχή των γονάδων. Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν νόσο σταδίου ΙΙ και ΙΙΙ (29 και 21 ασθενείς, αντίστοιχα), ενώ οι μισοί ασθενείς (32 από 65) είχαν συμπτωματολογία τύπου Β. Το πρωτόκολλο MDP και ο τρόπος χορήγησης του έχουν περιγραφεί σε προηγούμενα εδάφια.

Κατά την χειρουργική σταδιοποίηση ασθενών με λέμφωμα Hodgkin, συνηθίζεται να γίνεται μετάθεση των ωοθηκών εκτός του πιθανού πεδίου ακτινοβολήσης. Η νέα θέση των ωοθηκών είναι υψηλότερα και εκτός μέσης γραμμής ή πίσω από τη μήτρα.⁴² Δέκα ασθενείς υποβλήθηκαν σε μετάθεση των ωοθηκών τους και σε οκτώ από αυτές οι ωοθήκες τοποθετήθηκαν υψηλότερα και εκτός μέσης γραμμής. Τελικά, μόνο τρεις από τις δέκα ασθενείς πραγματικά ακτινοβολήθηκαν στην πύελο. Παρά τη χειρουργική μετάθεση των γονάδων και τη προστασία τους κατά την ακτινοβολήση, υπολογίζεται ότι η συνολική δόση ακτινοβολίας στις ωοθήκες ή τους όρχεις, όταν το πεδίο περιλαμβάνει την πύελο, υπερβαίνει τα 0.5 Gy^{108,141} και είναι γνωστό ότι δόση 0.2 - 1 Gy είναι ικανή να προκαλέσει βλάβη.^{68,89,106}

Οι δόσεις της ακτινοθεραπείας δίνονται στον *Πίνακα 2*. Όπως αναμένεται με βάση τις οδηγίες του πρωτοκόλλου θεραπείας, η συνολική δόση ακτινοβολίας είναι μεγαλύτερη όταν οι ασθενείς δεν λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία (διάμεση τιμή δόσης σε ΑΘ μόνον: 36 Gy, δόση σε ΧΘ+ΑΘ: 28 Gy).

ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

Συγκεντρώθηκαν στοιχεία σε σχέση με το στάδιο ενήβωσης κατά Tanner^{142,143}, τις τιμές γοναδοτροφινών ορού θυλακιοτρόπου (Follicle Stimulating Hormone, FSH) και ωχρινοτρόπου ορμόνης (Luteinizing Hormone, LH), τις τιμές τεστοστερόνης, τα αποτελέσματα σπερμοδιαγραμμάτων, το ιστορικό εμμήνου ρύσεως και στοιχεία από πιθανές εγκυμοσύνες.

ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Για την ανάλυση των αποτελεσμάτων, οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες, ανάλογα με το είδος της θεραπείας που έλαβαν:

Ομάδα Α (A θ -): ασθενείς που έλαβαν ακτινοθεραπεία μόνο και η οποία δεν περιελάμβανε την πύελο (13 ασθενείς);

Ομάδα Β (X θ \pm A θ -): ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία, με ή χωρίς ακτινοθεραπεία και η οποία δεν περιελάμβανε την πύελο (40 ασθενείς);

Ομάδα Γ (X θ +A θ +): ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία και η οποία περιελάμβανε την πύελο (12 ασθενείς).

Οι τιμές των ορμονών θεωρήθηκαν παθολογικές εάν ήταν εκτός των φυσιολογικών τιμών του εργαστηρίου για το συγκεκριμένο ασθενή με βάση την ηλικία και το στάδιο ωρίμανσης κατά Tanner. Ο όγκος των όρχεων θεωρήθηκε παθολογικός εάν ήταν κάτω από τη δέκατη εκατοστιαία θέση για το στάδιο κατά Tanner του ασθενούς.

Ένα σημαντικό μέρος των αποτελεσμάτων συγκεντρώθηκε προοπτικά σε επισκέψεις ασθενών που κανονίστηκαν για αυτή την εργασία (38 ασθενείς). Τα υπόλοιπα στοιχεία συλλέχτηκαν από τα ιστορικά των ασθενών. Σε αρκετούς ασθενείς για τους οποίους υπάρχουν διαδοχικές μετρήσεις, αναλύθηκαν οι τιμές της πιο πρόσφατης μέτρησης και αναφέρεται σε επόμενο κεφάλαιο (σελίδα 61 και 63) η εξέλιξη των διαδοχικών αυτών τιμών.

Στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε με την εφαρμογή της μη παραμετρικής δοκιμασίας Mann-Witney. Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν σαν μέση τιμή, \pm το πιθανό σφάλμα.¹³⁹

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΑΥΞΗΣΗ

ΥΨΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η εκατοστιαία θέση του ύψους κατά τη διάγνωση είχε ως ακολούθως: Η μέση τιμή (και το εύρος) του SDS ύψους για τις τρεις ομάδες ήταν (Πίνακας 1):

	XΘ	AΘ	XΘ+AΘ	ΣΥΝΟΛΟ
	0.06	0.32	-0.43	-0.15
<i>EYPOΣ</i>	(-1.9/+3.2)	(-1.9/+3.4)	(-2.6/+2.5)	(-2.60/+3.40)

Στο συγκεκριμένο δείγμα ασθενών η το SDS ύψους στη διάγνωση δεν είναι ίση με μηδέν και δεν είναι ίδιο και για τις τρεις ομάδες θεραπείας (XΘ, AΘ, XΘ+AΘ). Η παρατήρηση αυτή αφορά την ομάδα ασθενών που μελετήθηκε, γιατί άλλες μελέτες σε μεγαλύτερο αριθμητικά πληθυσμό ασθενών έχουν δείξει ότι δεν υπάρχει διαφορά του ύψους στη διάγνωση μεταξύ παιδιών με νεοπλασίες, όπως και συγκεκριμένων υποπληθυσμών με λέμφωμα Hodgkin, και του γενικού πληθυσμού.⁸⁴ Εξατομικευμένο SDS ύψους όλων των ασθενών κατά τη διάγνωση και ανά στάδιο της νόσου δίνεται στο *Διάγραμμα 1*.

ΥΨΟΣ ΣΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Στο τέλος της θεραπείας υπήρξε μία σημαντική μεταβολή του SDS ύψους για όλες τις τις θεραπευτικές ομάδες (Πίνακας 3, *Διάγραμμα 2*). Ασθενείς που έλαβαν XΘ+AΘ είχαν την μεγαλύτερη μείωση του SDS ύψους (-0.33 ± 0.06 , $p < 0.001$), ακολουθούμενοι από τους ασθενείς

που έλαβαν ΧΘ μόνον (-0.24 ± 0.06 , $p=0.012$). Μία ήπια αύξηση του SDS ύψους παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν ΑΘ μόνον ($+0.09 \pm 0.03$, $p=0.027$). Οι παραπάνω τιμές εκφράζονται ως μέσος όρος και σταθερό σφάλμα της μέσης τιμής.

ΥΨΟΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι καμπύλες της μεταβολής του SDS ύψους κατά τα τρία χρόνια μετά το τέλος της θεραπείας δεν διέφεραν στατιστικά μεταξύ των τριών ομάδων θεραπείας (ΑΘ, ΧΘ, ΧΘ+ΑΘ). Σαν ομάδα, οι ασθενείς που έλαβαν ΑΘ μόνον και αυτοί που έλαβαν ΧΘ+ΑΘ διατήρησαν την εκατοστιαία θέση του ύψους τους κατά τη διάρκεια των τριών χρόνων μετά το τέλος της θεραπείας. Αν και οι ασθενείς που έλαβαν ΧΘ μόνον φαίνεται πως εμφανίζουν βελτιωμένο SDS ύψους με την πάροδο του χρόνου, η καμπύλη τους δεν διαφέρει στατιστικά από αυτές των δύο άλλων θεραπευτικών ομάδων (*Διάγραμμα 2*).

ΤΕΛΙΚΟ ΥΨΟΣ ΕΝΗΛΙΚΑ

Τελικό ύψος ενήλικα είχε επιτευχθεί και ήταν διαθέσιμο σε σαράντα εννέα συνολικά ασθενείς, τριάντα ένα, δέκα τέσσερις και τέσσερις που έλαβαν ΧΘ+ΑΘ, ΑΘ μόνον και ΧΘ μόνον, αντίστοιχα. Η συνολική μεταβολή του SDS ύψους μεταξύ διάγνωσης και τελικού ύψους ενήλικα ήταν σημαντική μόνον για ασθενείς που θεραπεύτηκαν με ΧΘ+ΑΘ (μέση μεταβολή -0.41 , $p=0.02$). Για τις μικρότερες ομάδες ασθενών που θεραπεύτηκαν με ΑΘ ή ΧΘ μόνον, η παρατηρηθείσα μέση μεταβολή του SDS ύψους ήταν -0.36 ($N=14$) και $+0.43$ ($N=4$), αντίστοιχα (*Διάγραμμα 2*).

Με τη μέθοδο της ανάλυσης της γραμμικής συσχέτισης μελετήθηκε η επίδραση πολλαπλών χαρακτηριστικών του πληθυσμού των ασθενών στην μεταβολή του SDS. Τα αποτελέσματα έδειξαν μία στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της συνολικής μεταβολής της εκατοστιαίας θέσης του ύψους και της ηλικίας του ασθενούς κατά τη διάγνωση ($p=0.005$), τέτοια ώστε οι πιο νέοι ασθενείς να εμφανίζουν μεγαλύτερη μείωση της εκατοστιαίας θέσης ύψους (*Διάγραμμα 3*). Στα *Διαγράμματα 3Α, 3Β, 3Γ* περιγράφονται ξεχωριστά τα δεδομένα για τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ΧΘ, ΑΘ και ΧΘ+ΑΘ, αντίστοιχα.

Ας σημειωθεί, ότι η απόλυτη τιμή του SDS ύψους που παρατηρήθηκε στο τέλος της θεραπείας είχε σημαντική συσχέτιση με την απόλυτη τιμή του SDS τελικού ύψους ενήλικα ($r=0.35$, $p<0.001$), αν και κάποια μεταβλητότητα μεταξύ των διαφόρων ασθενών είναι εμφανής (Διάγραμμα 4).

Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι ασθενείς που έλαβαν μεγαλύτερη δόση ακτινοθεραπείας εμφάνισαν τάση για μεγαλύτερη μείωση της εκατοστιαίας θέσης ύψους ($p=0.08$) (Διάγραμμα 5). Αναλυτικότερα, η μεταβολή του SDS ύψους ενήλικα σε σχέση με τη δόση ακτινοβολίας για ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ΑΘ ή ΧΘ+ΑΘ δίνεται στα Διαγράμματα 5Α και 5Β.

Τα δεδομένα μεταβολών του SDS ύψους ανά ασθενή δίνονται στα Διαγράμματα 6Α, 6Β και 6Γ για τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ΧΘ, ΑΘ και ΧΘ+ΑΘ, αντίστοιχα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3:**ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΥΨΟΥΣ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΔΟ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ**

ΧΡΟΝΟΣ	ΧΘ	Σύνολο	ΑΘ	Σύνολο	ΧΘ+ΑΘ	Σύνολο
ΤΕΛΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	* -0.24 ±0.06	9	* 0.09 ±0.03	22	* -0.33 ±0.06	45
1^{ος} ΧΡΟΝΟΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	* -0.37 ±0.14	10	* 0.09 ±0.04	23	* -0.38 ±0.09	40
2^{ος} ΧΡΟΝΟΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	-0.23 ±0.13	9	-0.01 ±0.08	22	* -0.29 ±0.11	38
3^{ος} ΧΡΟΝΟΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	0.09 ±0.17	10	-0.04 ±0.15	21	* -0.27 ±0.12	36
ΤΕΛΙΚΟ ΥΨΟΣ ΕΝΗΛΙΚΑ	0.42 ±0.43	4	-0.36 ±0.33	14	* -0.41 ±0.17	31

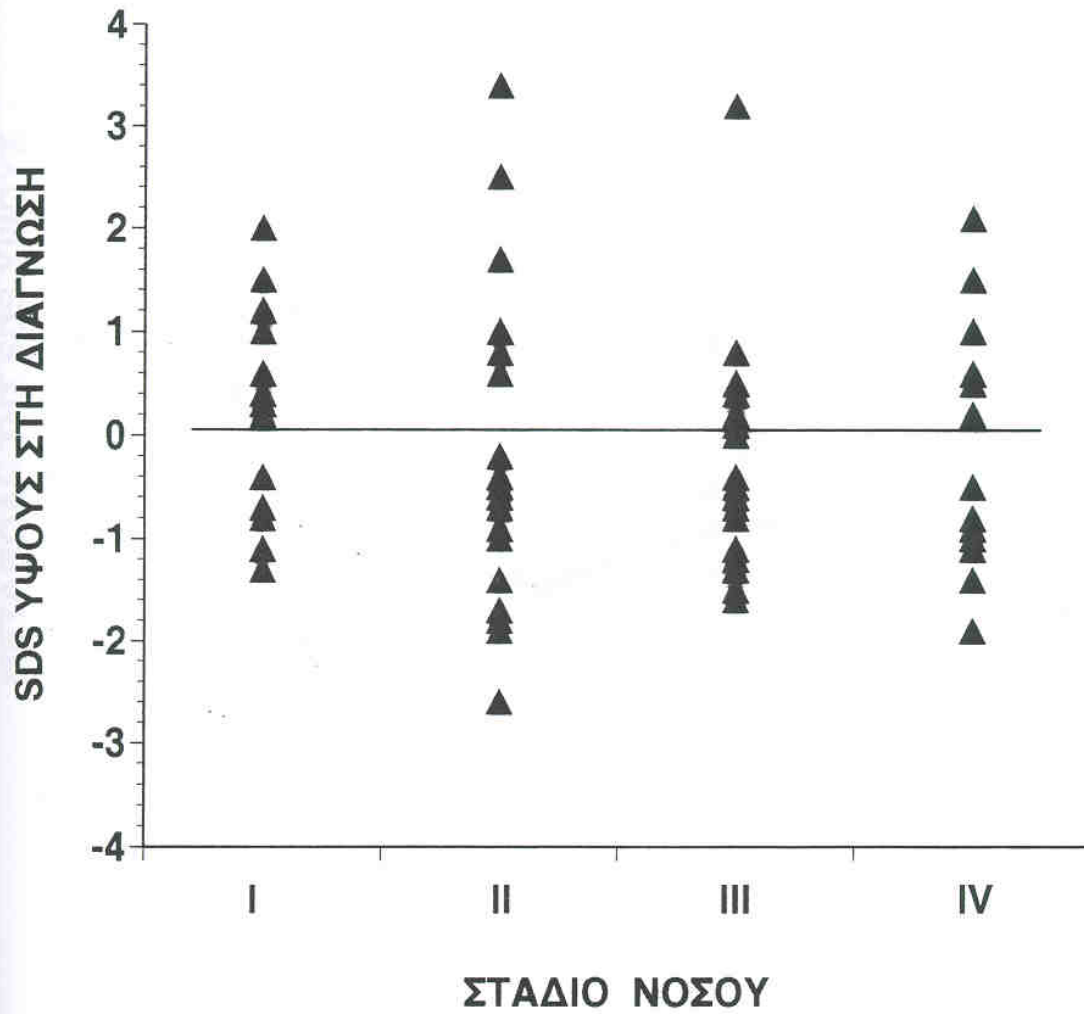
Η μεταβολή σημαίνει διαφορά σταθερής απόκλισης (SDS) ύψους από τη διάγνωση.

Τα αποτελέσματα εκφράζονται σαν μέσος όρος σταθερής απόκλισης (SDS) ± σταθερό σφάλμα (SEM).

Ο αστερίσκος (*) υποδηλώνει $p < 0.05$.

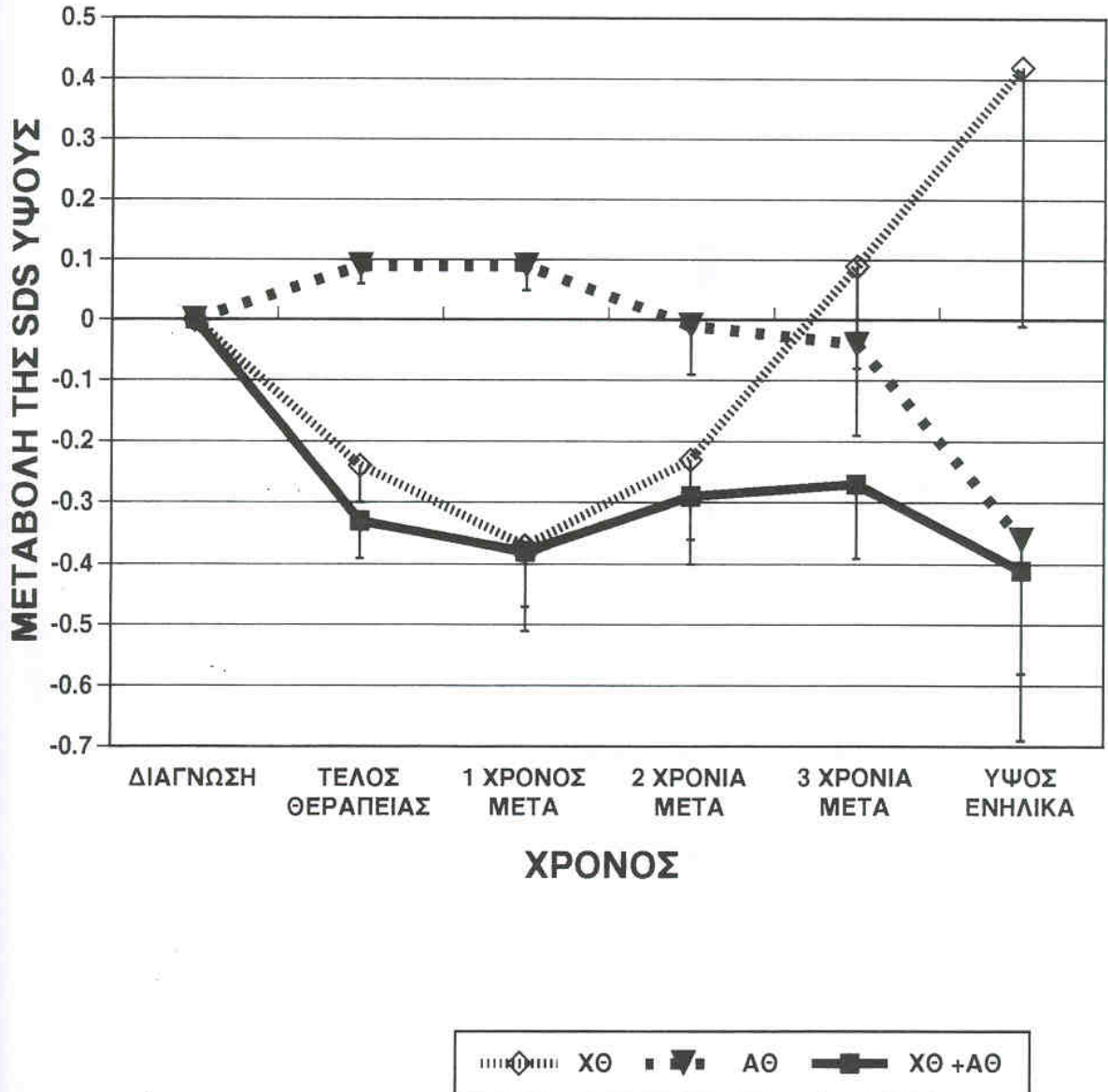
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1:

ΣΤΑΘΕΡΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ ΥΨΟΥΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΤΑ ΣΤΑΔΙΟ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ



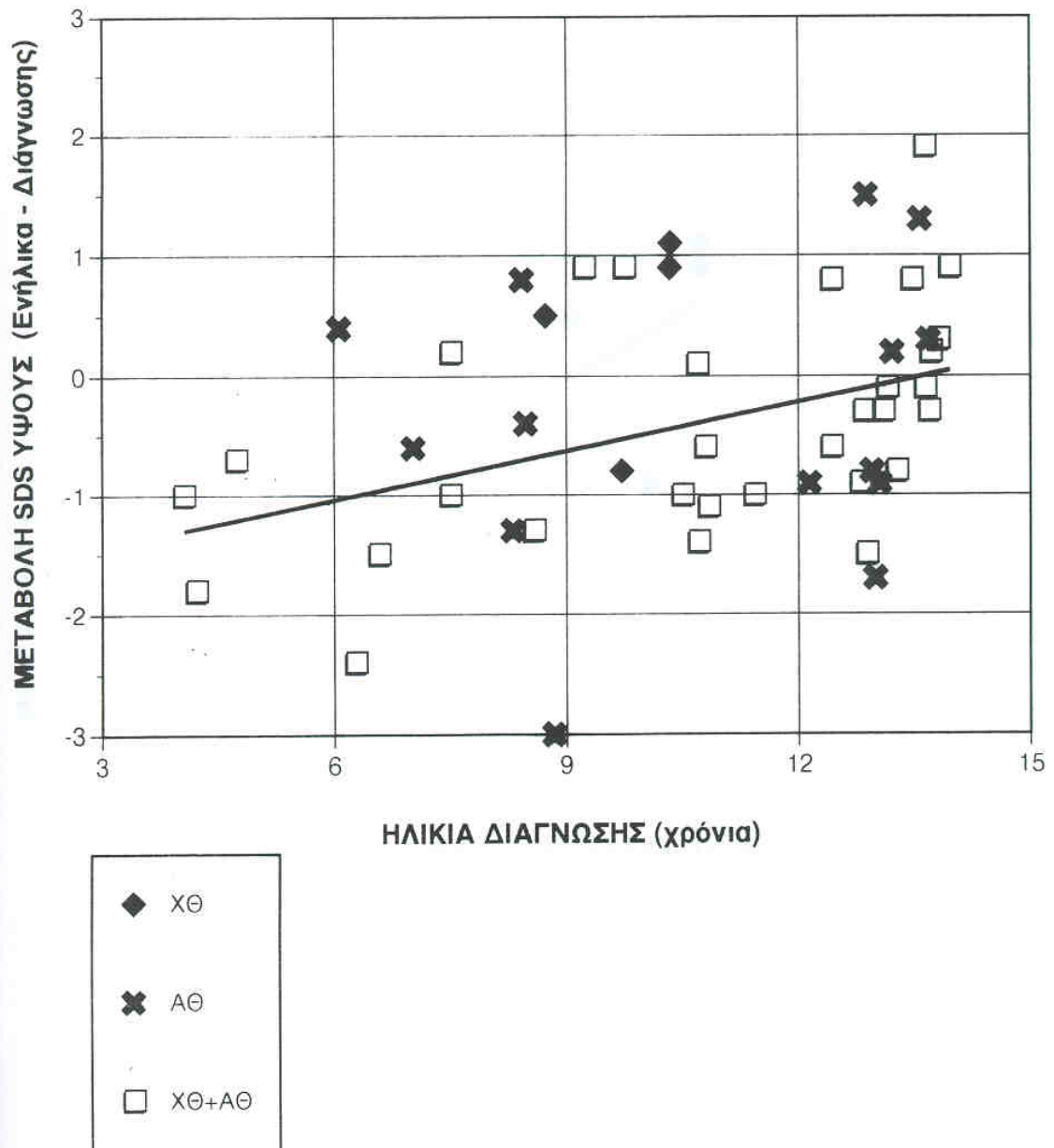
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 2:

ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΗΣ ΣΤΑΘΕΡΗΣ ΑΠΟΚΛΙΣΗΣ ΤΟΥ ΥΨΟΥΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ



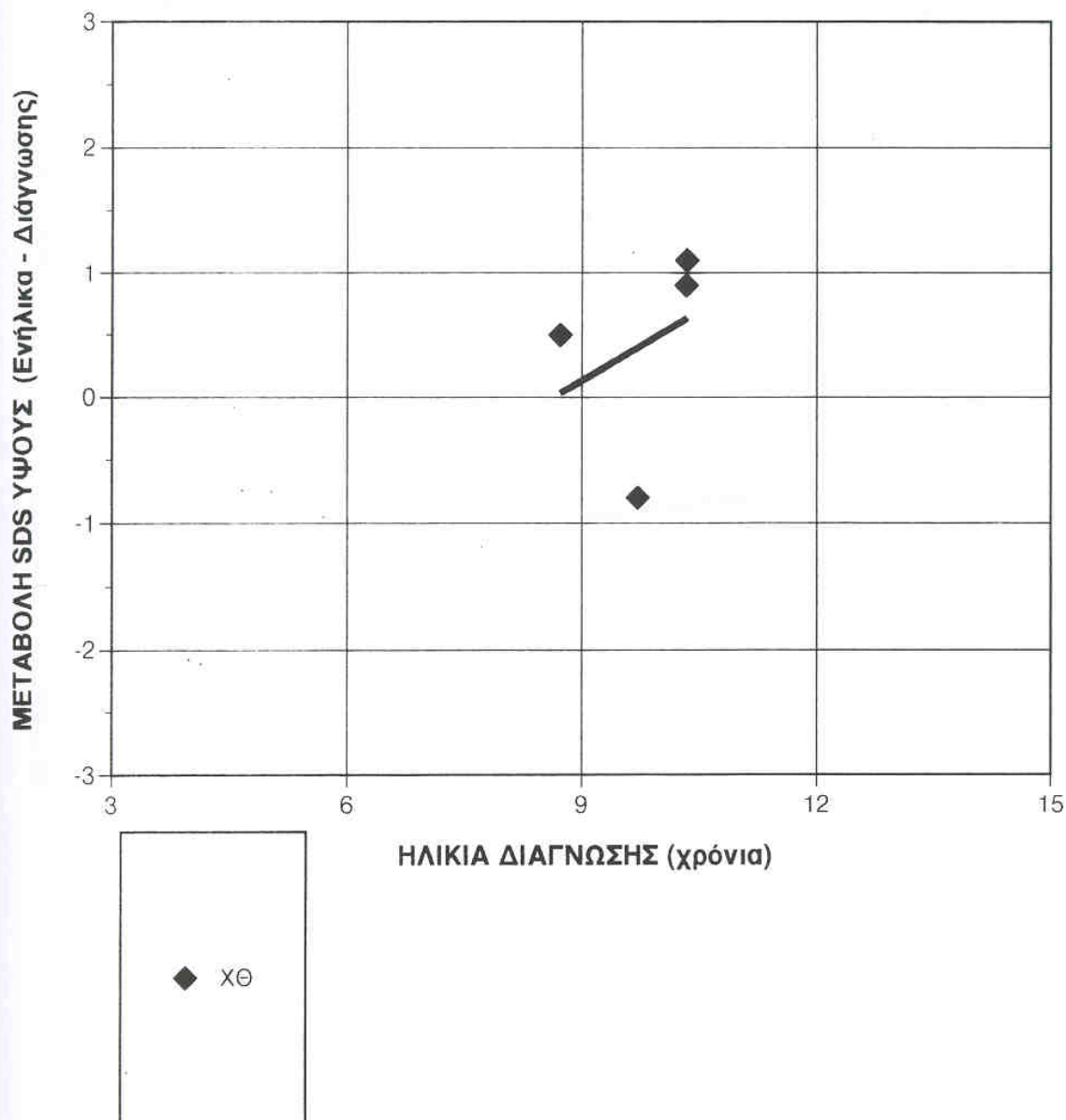
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3:

ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΗΣ ΣΤΑΘΕΡΗΣ ΑΠΟΚΛΙΣΗΣ ΤΟΥ ΥΨΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΑ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ



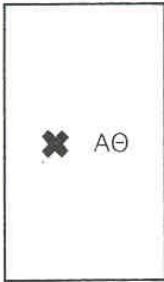
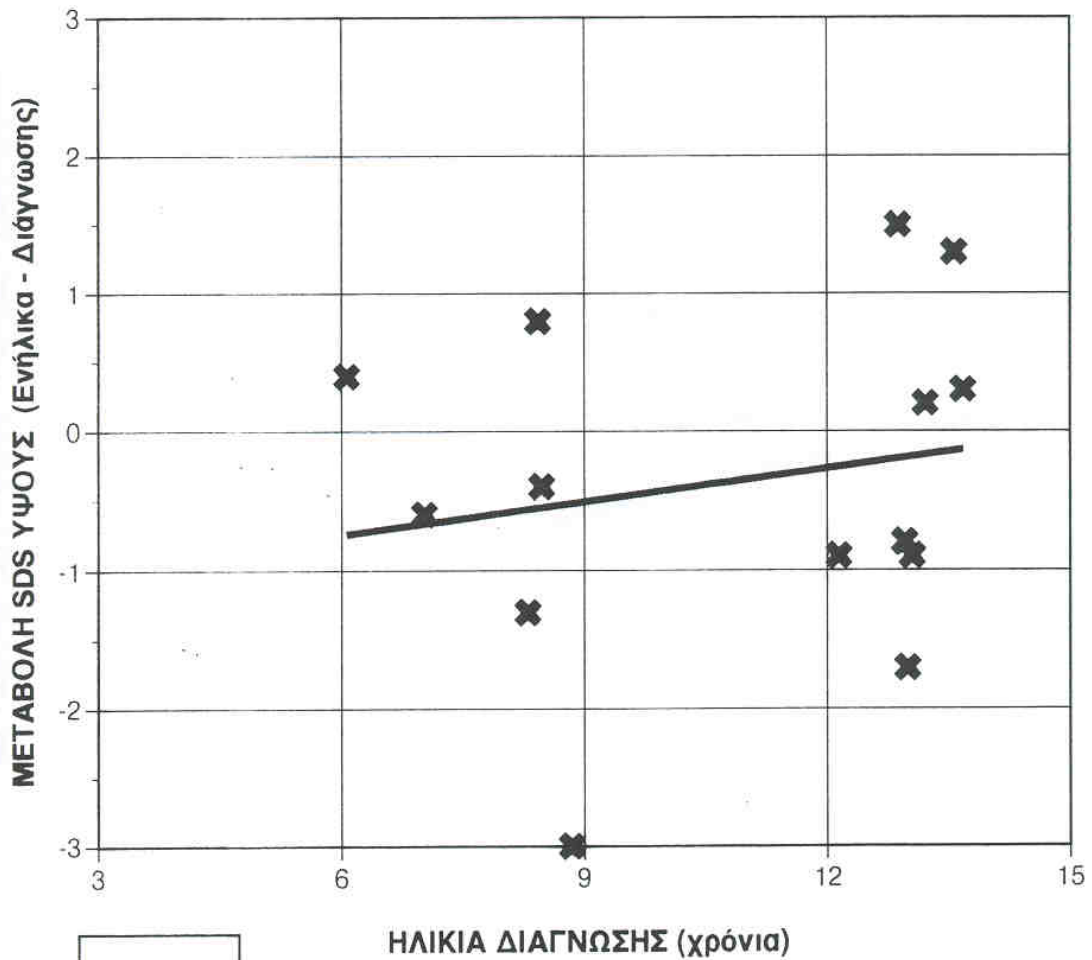
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3Α:

ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΗΣ ΣΤΑΘΕΡΗΣ ΑΠΟΚΛΙΣΗΣ ΤΟΥ ΥΨΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΑ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ



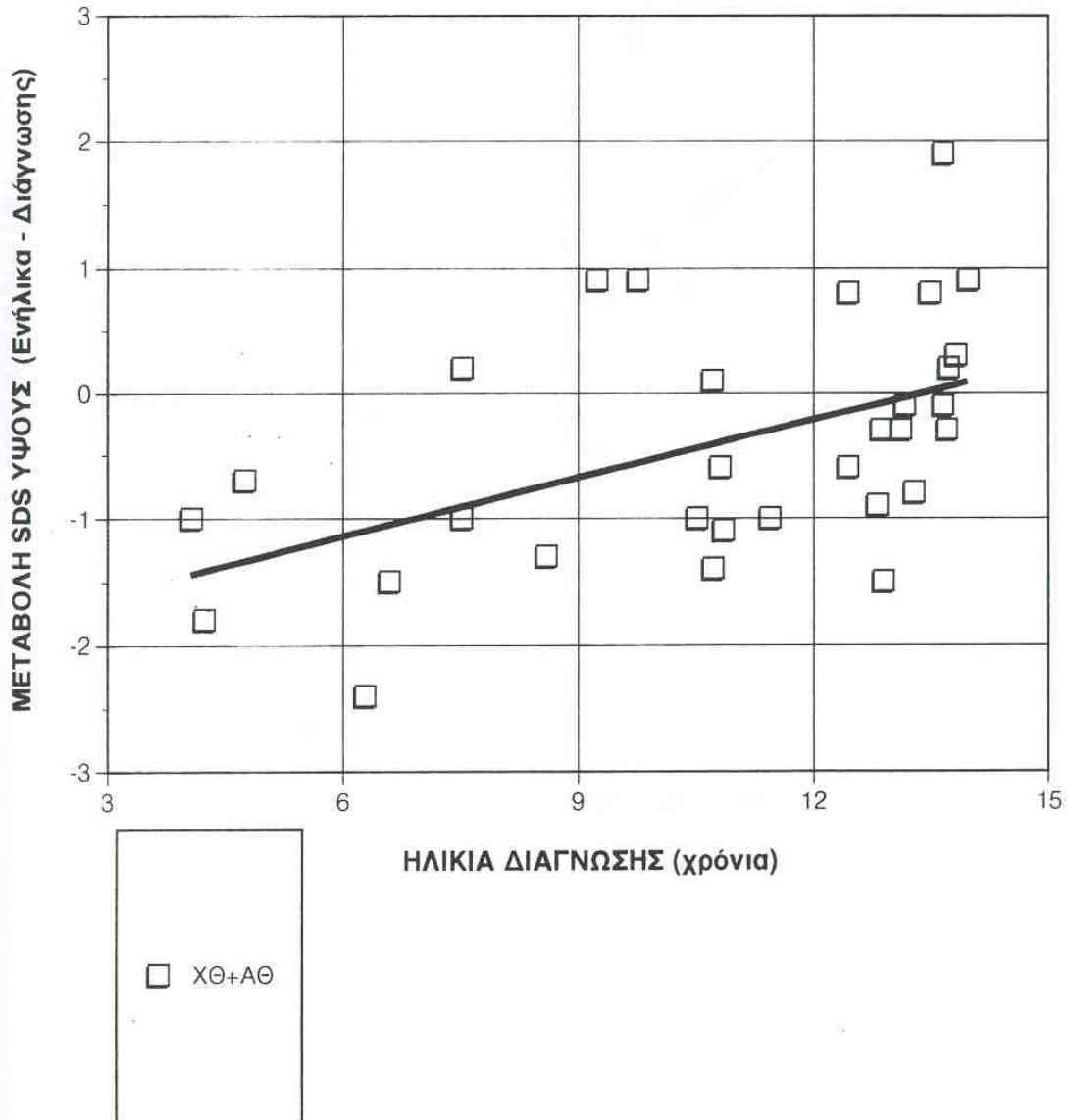
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3B:

ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΗΣ ΣΤΑΘΕΡΗΣ ΑΠΟΚΛΙΣΗΣ ΤΟΥ ΥΨΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΑ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ. ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ



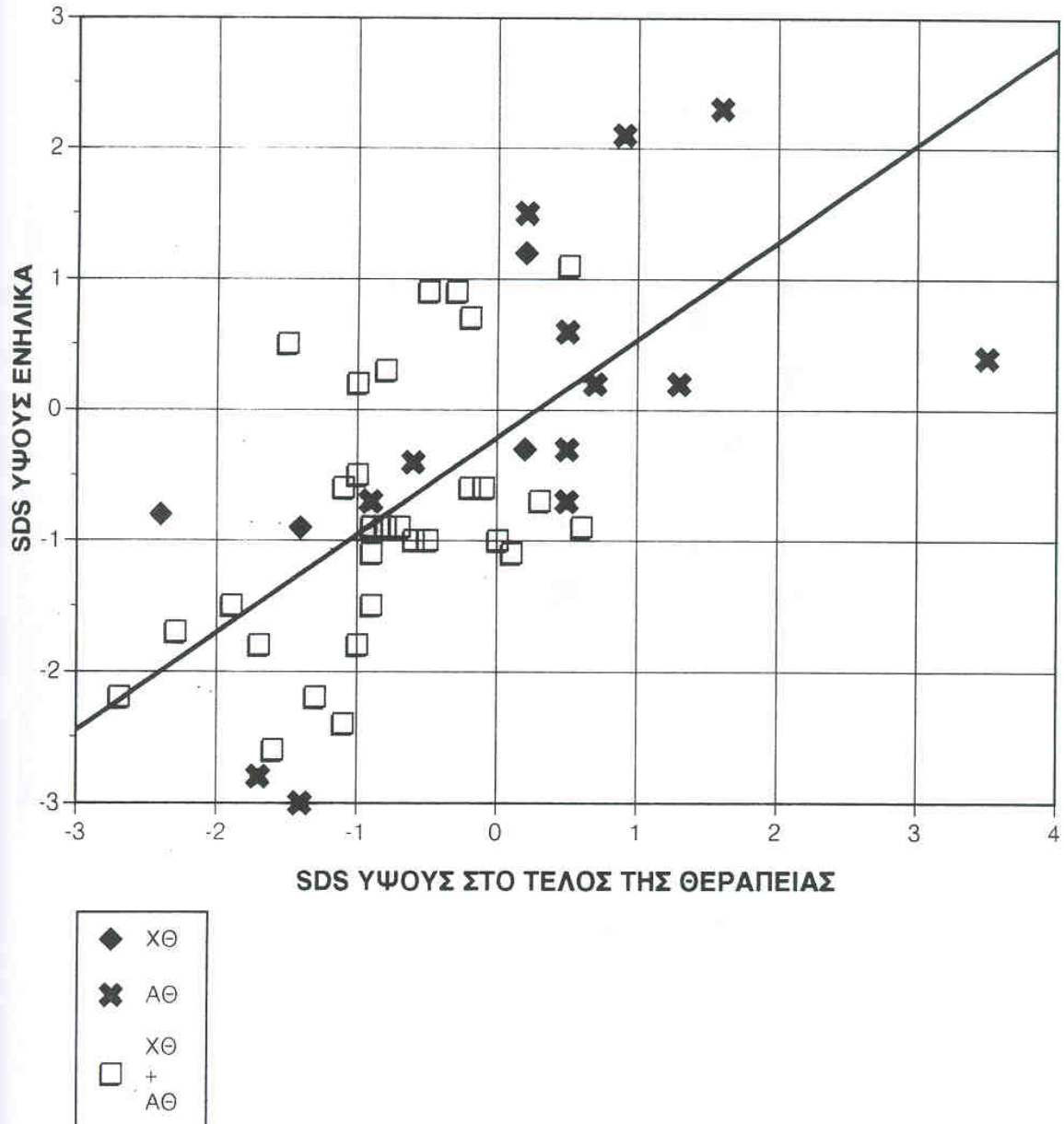
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3Γ:

ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΗΣ ΣΤΑΘΕΡΗΣ ΑΠΟΚΛΙΣΗΣ ΤΟΥ ΥΨΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΑ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ. ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΧΗΜΕΙΟ- & ΑΚΤΙΝΟ-ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ



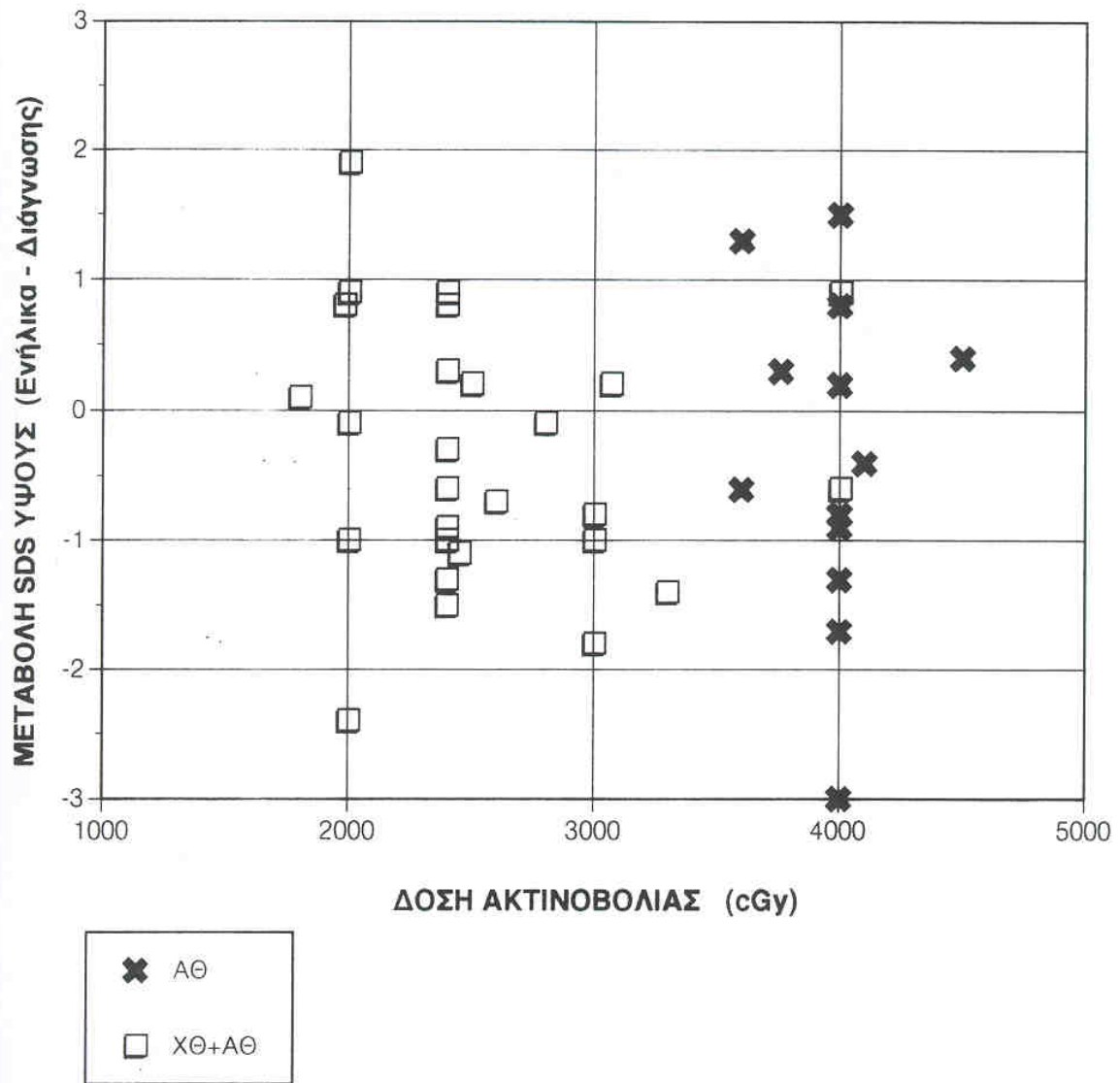
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4:

ΣΤΑΘΕΡΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ ΤΟΥ ΥΨΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΑ ΣΕ ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΣΤΑΘΕΡΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ ΥΨΟΥΣ ΣΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ



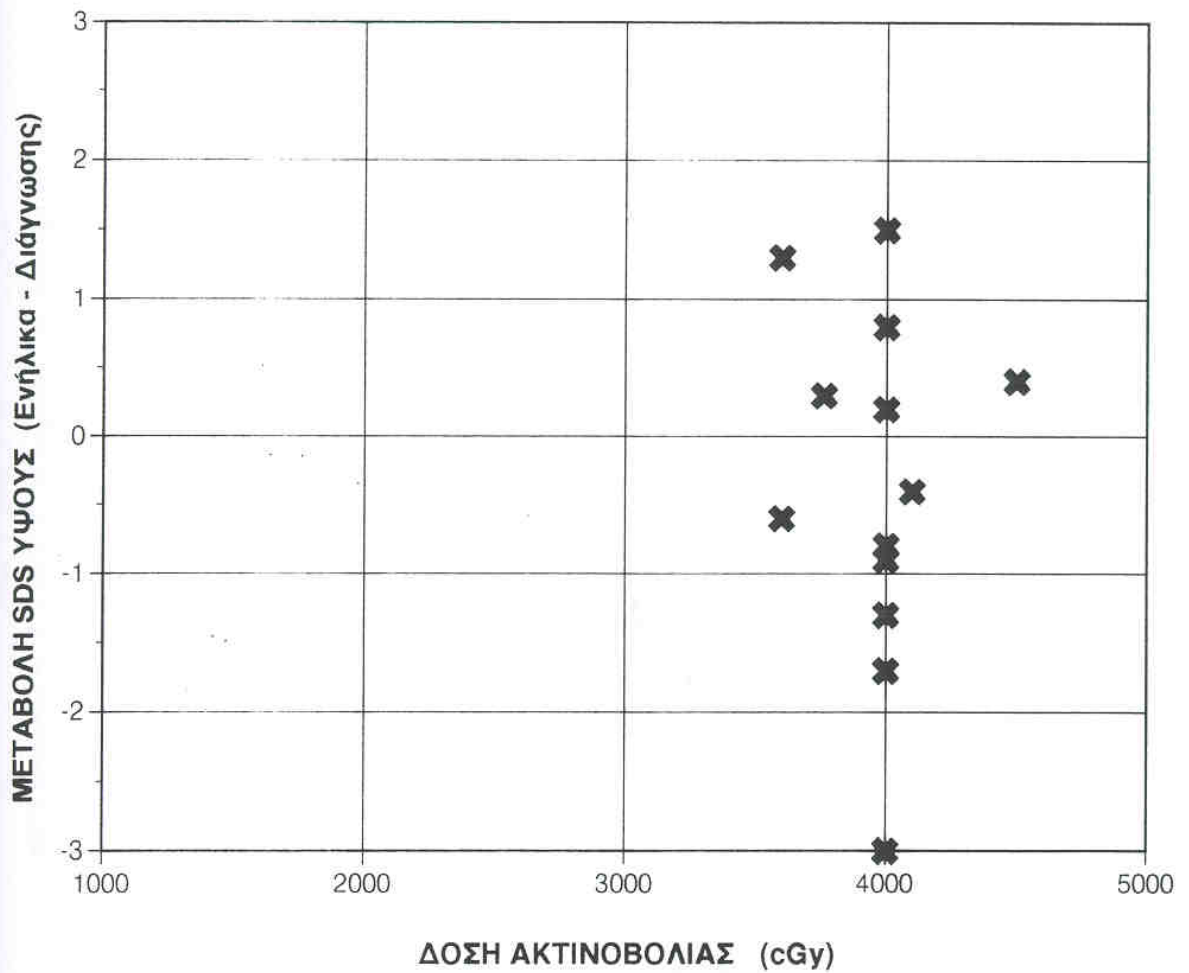
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 5:

ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΗΣ ΣΤΑΘΕΡΗΣ ΑΠΟΚΛΙΣΗΣ ΤΟΥ ΥΨΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΑ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΔΟΣΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ



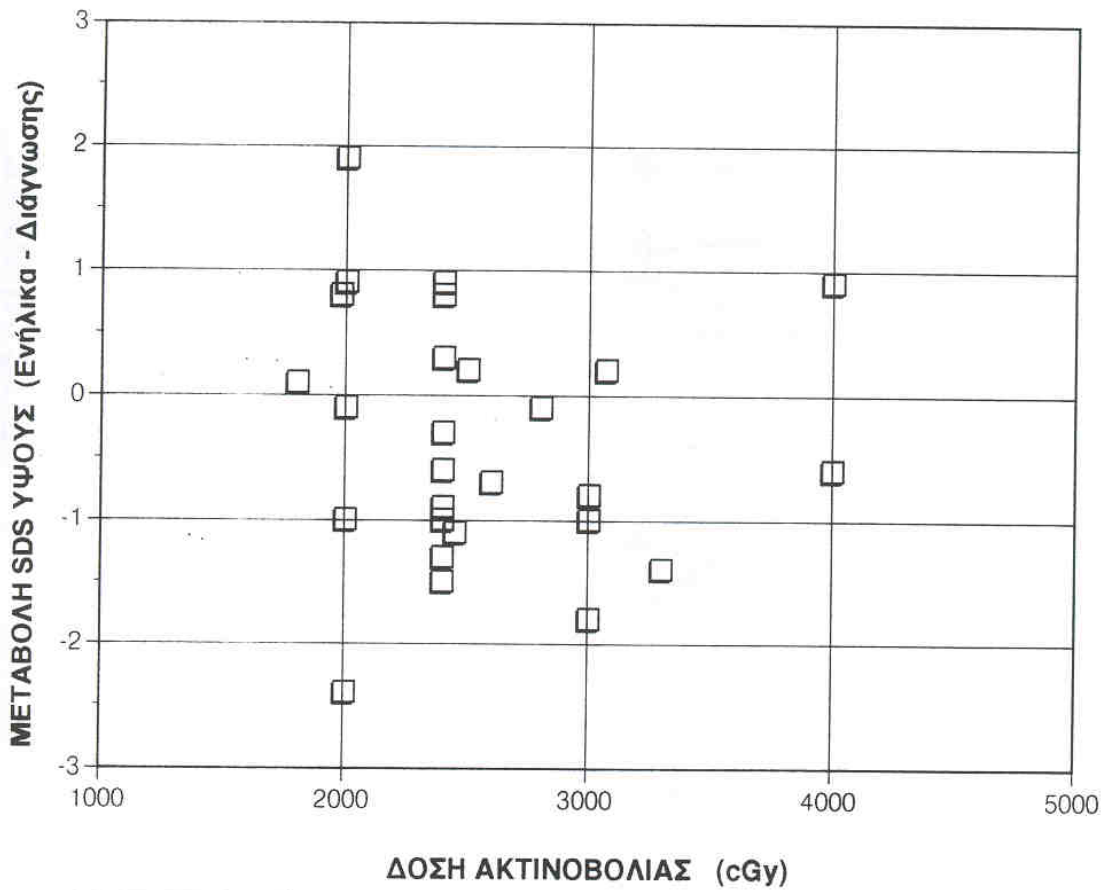
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 5Α:

ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΗΣ ΣΤΑΘΕΡΗΣ ΑΠΟΚΛΙΣΗΣ ΤΟΥ ΥΨΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΑ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΔΟΣΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ. ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ



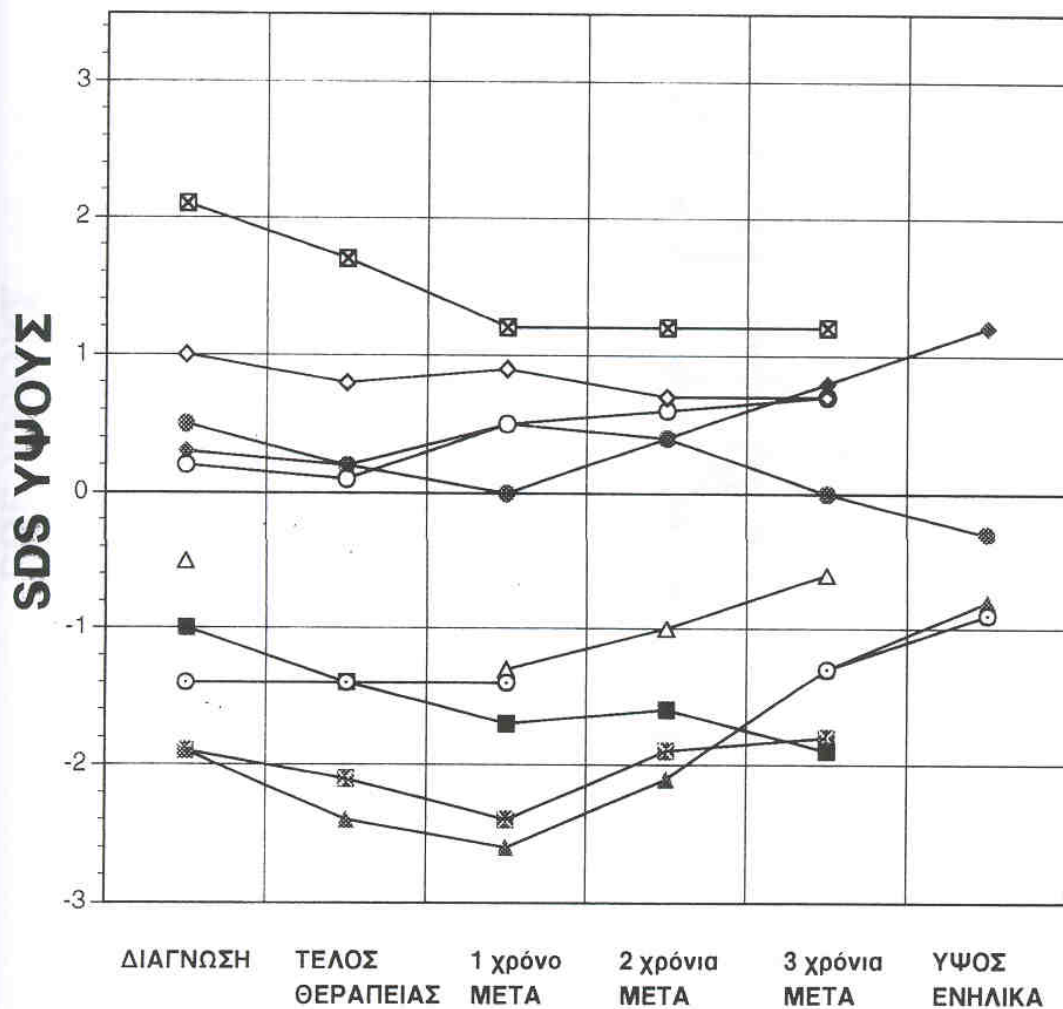
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 5B:

ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΗΣ ΣΤΑΘΕΡΗΣ ΑΠΟΚΛΙΣΗΣ ΤΟΥ ΥΨΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΑ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΔΟΣΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ. ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΧΗΜΕΙΟ- & ΑΚΤΙΝΟ- ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ



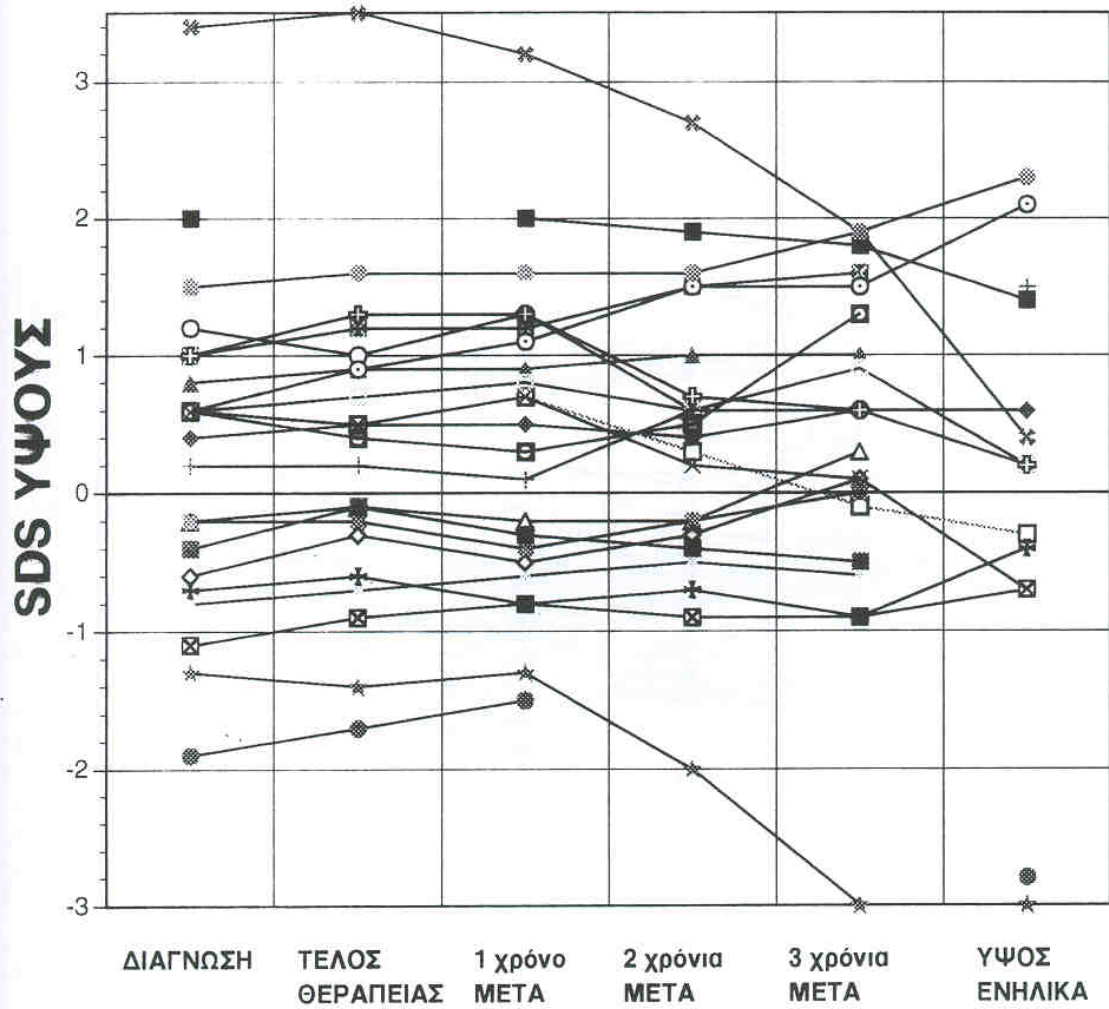
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 6Α:

ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ



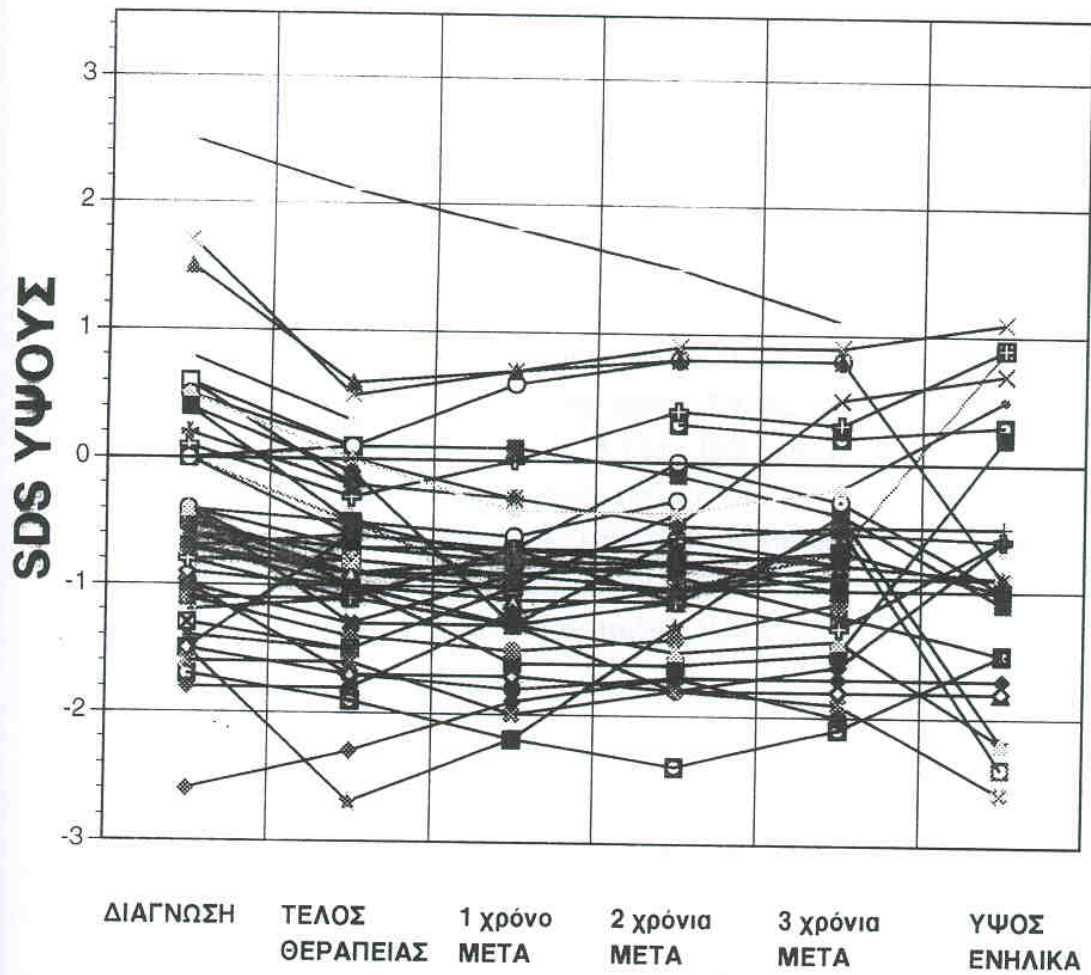
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 6B:

ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 6Γ:

ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ
ΧΗΜΕΙΟ- & ΑΚΤΙΝΟ- ΘΕΡΑΠΕΙΑ



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΓΟΝΑΔΕΣ

Πίνακας 4.

ΑΡΡΕΝΕΣ

Αναλύθηκαν τα δεδομένα 36 αρρένων ασθενών. Η διάμεση ηλικία στη διάγνωση του λεμφώματος Hodgkin ήταν 13.0 χρόνια (εύρος, 2.4 έως 22.6 χρόνια). Η ηλικία κατά τον επανέλεγχο ήταν 22.3 χρόνια (εύρος, 15.1 έως 32.5 χρόνια). Ο επανέλεγχος πραγματοποιήθηκε 6.8 χρόνια (εύρος, 2.0 έως 19.3 χρόνια) μετά το τέλος της θεραπείας. Το στάδιο ενήβωσης κατά Tanner καταγράφηκε σε 18 ασθενείς, και όλοι βρέθηκαν ώριμοι όσον αφορά τα δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου (δηλαδή, σταδίου IV ή V). Ειδικότερα, τρεις, δώδεκα και τρεις ασθενείς των ομάδων Α, Β και Γ ήταν σταδίου VI ή V κατά Tanner, αντίστοιχα.

ΑΡΡΕΝΕΣ: ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ LEYDIG

Η λειτουργικότητα των κυττάρων Leydig εξετάστηκε με τον προσδιορισμό των τιμών της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) και της τεστοστερόνης στον ορό των ασθενών. Η τιμές της LH ήταν σε φυσιολογικά όρια σε 33 από 37 ασθενείς, ποσοστό 89 %. Ειδικότερα, οι τιμές LH βρέθηκαν σε φυσιολογικά όρια σε όλους τους ασθενείς της Ομάδας Α (ΑΘ-), σε 22 από 25 ασθενείς της Ομάδας Β (ΧΘ±ΑΘ-) και σε 5 από 6 ασθενείς της Ομάδας Γ (ΧΘ+ΑΘ+), (Διάγραμμα 7).

Οι τιμές της τεστοστερόνης βρέθηκαν σε φυσιολογικά όρια σε 31 από 35 ασθενείς, ποσοστό 89%. Ειδικότερα, οι τιμές τεστοστερόνης ήταν φυσιολογικές σε 4 από 5 ασθενείς της Ομάδας Α, σε 24 από 25 ασθενείς της Ομάδας Β και σε 2 από 4 ασθενείς της Ομάδας Γ. Οι παθολογικά χαμηλές τιμές ήταν μεταξύ 132 και 233 ng/dl (εύρος φυσιολογικών τιμών ενήλικα άνδρα: 250 - 1000 nd/dl), (Διάγραμμα 8).

ΑΡΡΕΝΕΣ: ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΠΕΡΜΑΤΙΚΩΝ ΣΩΛΗΝΑΡΙΩΝ/ ΓΑΜΕΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

Η λειτουργία των σπερματικών σωληναρίων και των γαμετικών κυττάρων που αυτά περιέχουν, προσδιορίστηκε με τη μέτρηση των τιμών της θυλακιοτρόπου ορμόνης στο αίμα (Follicle Stimulating Hormone, FSH), του όγκου των όρχεων καθώς και ανάλυση σπέρματος.

Οι τιμές της FSH βρέθηκαν μέσα στα φυσιολογικά όρια σε όλους τους ασθενείς της Ομάδας Α (ΑΘ-). Δεκατρείς από 25 (52%) ασθενείς της Ομάδας Β (ΧΘ±ΑΘ-) και 5 από 6 ασθενείς της Ομάδας Γ (ΧΘ+ΑΘ+) είχαν αυξημένες τιμές FSH (Διάγραμμα 9). Η διάμεση τιμή της FSH ήταν 12.2 mIU/ml. Διαδοχικές μετρήσεις των επιπέδων FSH σε έξι άρρηνες ασθενείς έδειξαν ότι τρεις ασθενείς με αρχικά φυσιολογικές τιμές παρέμειναν με φυσιολογικές τιμές και σε τρεις ασθενείς με αρχικά παθολογικά αυξημένες τιμές παρέμειναν όλοι με παθολογικές τιμές και δεν υπήρξε βελτίωση με την πάροδο του χρόνου (από 1 μήνα έως 2.5 χρόνια). Άρρηνες ασθενείς που διαγνώστηκαν και θεραπεύτηκαν σε μικρότερη ηλικία ήταν πιθανότερο να έχουν αυξημένες τιμές FSH ($p=0.07$).

Ο όγκος των όρχεων βρέθηκε κάτω από τη δέκατη εκατοστιαία θέση σε 7 ασθενείς (41%) και συγκεκριμένα σε 1 από 3 ασθενείς της Ομάδας Α (ΑΘ-) σε 4 από 11 ασθενείς της Ομάδας Β (ΧΘ±ΑΘ-) και σε 2 από 3 ασθενείς της Ομάδας Γ (ΧΘ+ΑΘ+), (Διάγραμμα 10).

Δύο ασθενείς δέχτηκαν να προχωρήσουν σε ανάλυση του σπέρματος. Και οι δύο είχαν αζωοσπερμία. Οι δύο αυτοί ασθενείς ανήκαν στην Ομάδα Β και ο έλεγχος του σπέρματος πραγματοποιήθηκε 6.2 και 14.9 χρόνια μετά το τέλος της θεραπείας και σε ηλικία 25.1 και 29.6 χρόνων, αντίστοιχα.

ΑΡΡΕΝΕΣ: ΑΠΟΓΟΝΟΙ

Δύο ασθενείς τη Ομάδας Α τεκνοποίησαν τρία, συνολικά, υγιή παιδιά. Ακόμη, η σύζυγος ενός ασθενούς της Ομάδας Β συνέλαβε, αλλά η κύηση τερματίστηκε με αυτόματη αποβολή.

ΘΗΛΕΙΣ

ΘΗΛΕΙΣ: ΤΙΜΕΣ FSH / LH

Αναλύθηκαν τα δεδομένα από 29 θήλεις ασθενείς. Η διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση του λεμφώματος Hodgkin ήταν 14.1 χρόνια (εύρος, 6.1 έως 20.0 χρόνια). Η ηλικία κατά τον επανέλεγχο ήταν 23.1 χρόνια (εύρος, 16.6 έως 33.7 χρόνια). Ο επανέλεγχος πραγματοποιήθηκε 5.2 χρόνια (εύρος, 2.3 έως 19.8 χρόνια) μετά το τέλος της θεραπείας. Το στάδιο ενήβωσης κατά Tanner καταγράφηκε σε 19 ασθενείς, και όλοι βρέθηκαν να είναι ώριμοι όσον αφορά τα δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου (δηλαδή, σταδίου IV ή V).

Η λειτουργία των ωοθηκών μελετήθηκε με τη μέτρηση των επιπέδων της θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) και της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) στο αίμα. Κανένα κορίτσι δεν παρουσίασε αύξηση μιας μόνον από τις γοναδοτροπίνες. Οι τιμές FSH και LH βρέθηκαν μέσα στα φυσιολογικά όρια σε όλες τις ασθενείς της Ομάδας Α (ΑΘ-), σε 12 από 15 ασθενείς της Ομάδας Β (ΧΘ±ΑΘ-) και σε 4 από 6 ασθενείς της Ομάδας Γ (ΧΘ+ΑΘ+) (Διάγραμμα 11). Σε αυτό τον πληθυσμό θηλέων ασθενών με λέμφωμα Hodgkin δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας κατά τη διάγνωση και της αύξησης των τιμών FSH και LH.

ΘΗΛΕΙΣ: ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

Δέκα ασθενείς υποβλήθηκαν σε χειρουργική μετάθεση και καθήλωση των ωοθηκών. Τρεις από τους ασθενείς της Ομάδας Γ (ΧΘ+ΑΘ+, οι οποίοι τελικά ακτινοβολήθηκαν στην πύελο), είχαν υποβληθεί σε χειρουργική μετάθεση και καθήλωση των ωοθηκών και από αυτούς, δύο ασθενείς είχαν φυσιολογικές τιμές FSH και LH και μία είχε αυξημένες τιμές. Τρεις ασθενείς της Ομάδας Β και τρεις από τέσσερις συνολικά ασθενείς της Ομάδας Β είχαν φυσιολογικές τιμές FSH και LH (Πίνακας 5).

ΘΗΛΕΙΣ: ΑΝΑΣΤΡΕΨΙΜΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΩΟΘΗΚΩΝ

Διαδοχικές μετρήσεις γοναδοτροπινών ήταν διαθέσιμες για 14 γυναίκες. Σε επτά από αυτές οι τιμές παρέμειναν φυσιολογικές για ένα διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 9.6 χρόνων (εύρος, 3.1 έως 16.4 χρόνια) και σε άλλες τρεις ασθενείς τα επίπεδα FSH και LH παρέμειναν παθολογικά αυξημένα για 2.4, 2.5 και 18.0 χρόνια, αντίστοιχα.

Τέσσερις γυναίκες που έλαβαν χημειοθεραπεία αλλά όχι ακτινοβολία στην πύελο (μία ΧΘ μόνο, τρεις ΧΘ+ ΑΘ πεδίου μανδύα) και οι οποίες εμφάνισαν αρχικά αυξημένες γοναδοτροπίνες εμφάνισαν σταδιακή μείωση των τιμών και ανάκτηση της ωοθηκικής λειτουργίας (*Διάγραμμα 12*). Μία μάλιστα από αυτές γέννησε ένα φυσιολογικό μωρό σε χρόνο περισσότερο από μία δεκαετία από το τέλος της θεραπείας της.

ΘΗΛΕΙΣ: ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ

Έξι συνολικά γυναίκες από αυτό τον πληθυσμό ασθενών γέννησαν οκτώ φυσιολογικά παιδιά. Πέντε ασθενείς ανήκαν στην Ομάδα Β (ΧΘ+ΑΘ-) και μία στην Ομάδα Γ (ΧΘ+ΑΘ+). Από αυτές, τρεις είχαν υποβληθεί σε μεταφορά και καθήλωση των ωοθηκών τους και μία χρειάστηκε εξωσωματική γονιμοποίηση (in vitro fertilization) για να τεκνοποιήσει (*Πίνακας 5*). Μία ακόμη ασθενής είχε δύο αυτόματες αποβολές σε ηλικία κύησης 7 και 9 εβδομάδων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4:**ΓΟΝΑΔΕΣ: ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ***

ΟΜΑΔΑ	A	B	Γ
ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΑΘ-	ΧΘ±ΑΘ-	ΧΘ+ΑΘ+
ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ ΓΟΝΑΔΩΝ	-	-	+

4

ΑΡΡΕΝΕΣ

↑ FSH	0 / 5	13 / 25	4 / 6
↓ ΟΓΚΟΣ ΟΡΧΕΩΝ	1 / 3	4 / 11	2 / 3
↑ LH	0 / 5	3 / 25	1 / 6
↓ Τεστοστερόνη	1 / 5	1 / 25	2 / 4

ΘΗΛΕΙΣ

↑ FSH/ LH	0 / 8	3 / 15	2 / 6
------------------	--------------	---------------	--------------

* Αριθμός ασθενών με παθολογικές μετρήσεις / επί συνόλου ασθενών

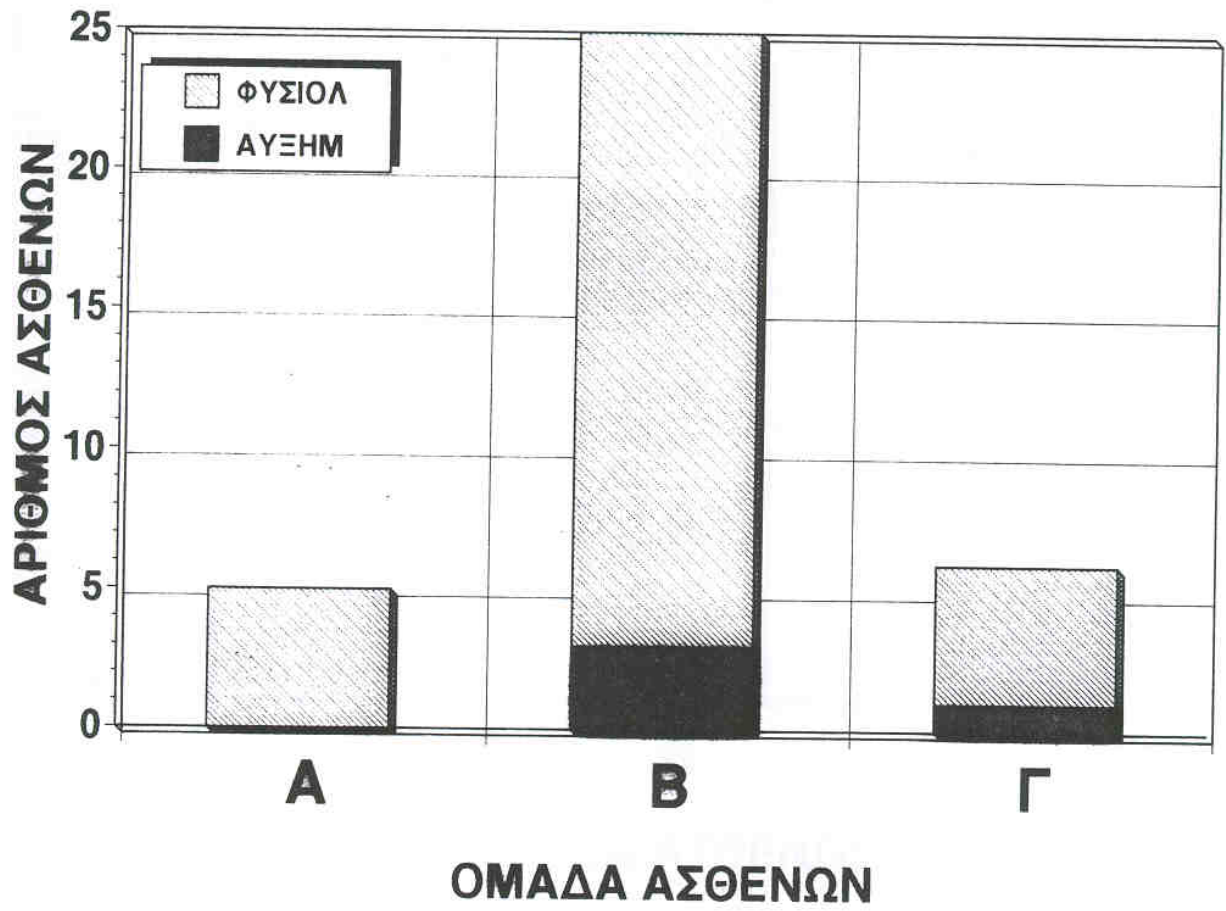
ΠΙΝΑΚΑΣ 5:

ΘΗΛΕΙΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΘΗΛΩΣΗ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

	ΤΙΜΕΣ <u>FSH/LH</u>		<u>ΤΕΚΝΟΠΟΙΗΣΗ</u>	
	<u>ΦΥΣΙΟΛΟ- ΓΙΚΕΣ</u>	<u>ΠΑΘΟΛΟ- ΓΙΚΕΣ</u>	<u>ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΘΗΛΩΣΗ</u>	<u>ΟΛΗ Η ΟΜΑΔΑ</u>
ΟΜΑΔΑ Α	3	0	0	0
ΟΜΑΔΑ Β	3	1	2	5
ΟΜΑΔΑ Γ	2	1	1	1

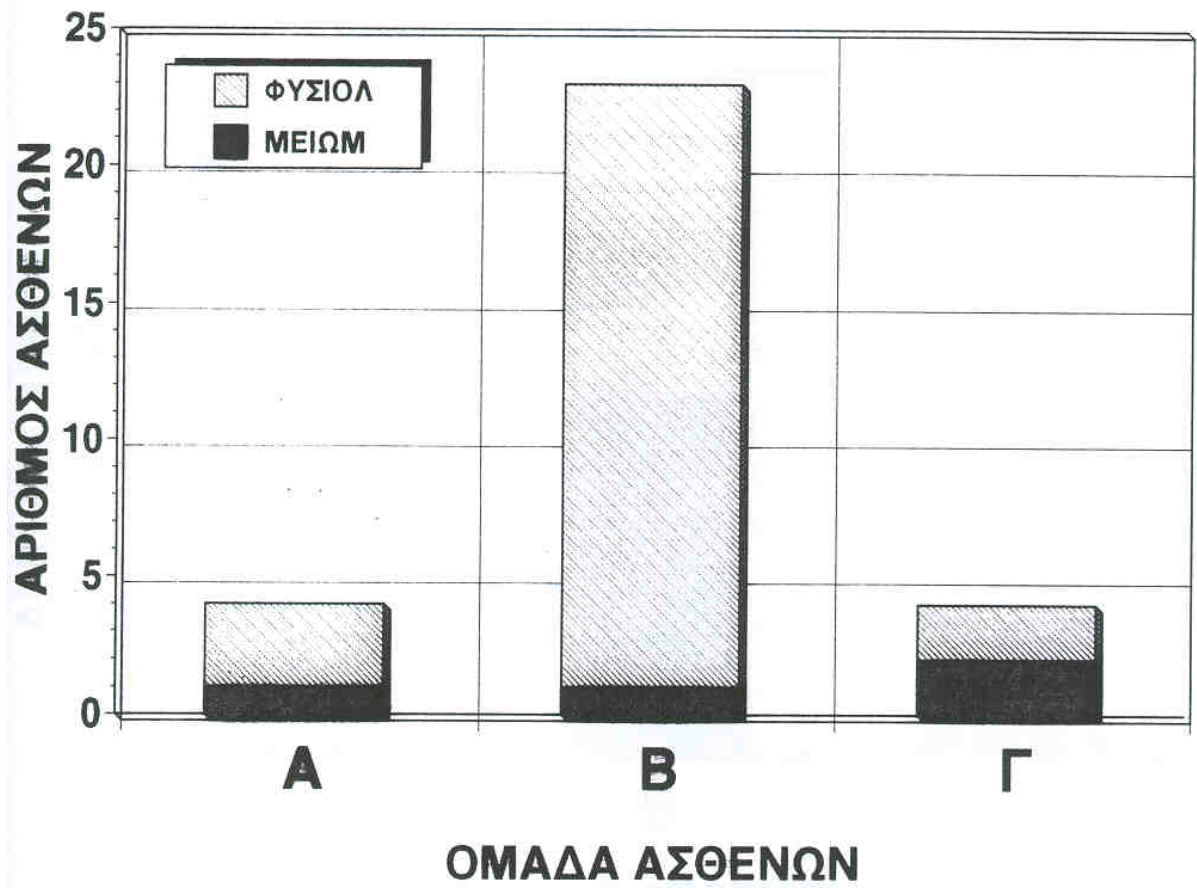
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 7:

ΑΡΡΕΝΕΣ. ΤΙΜΕΣ LH



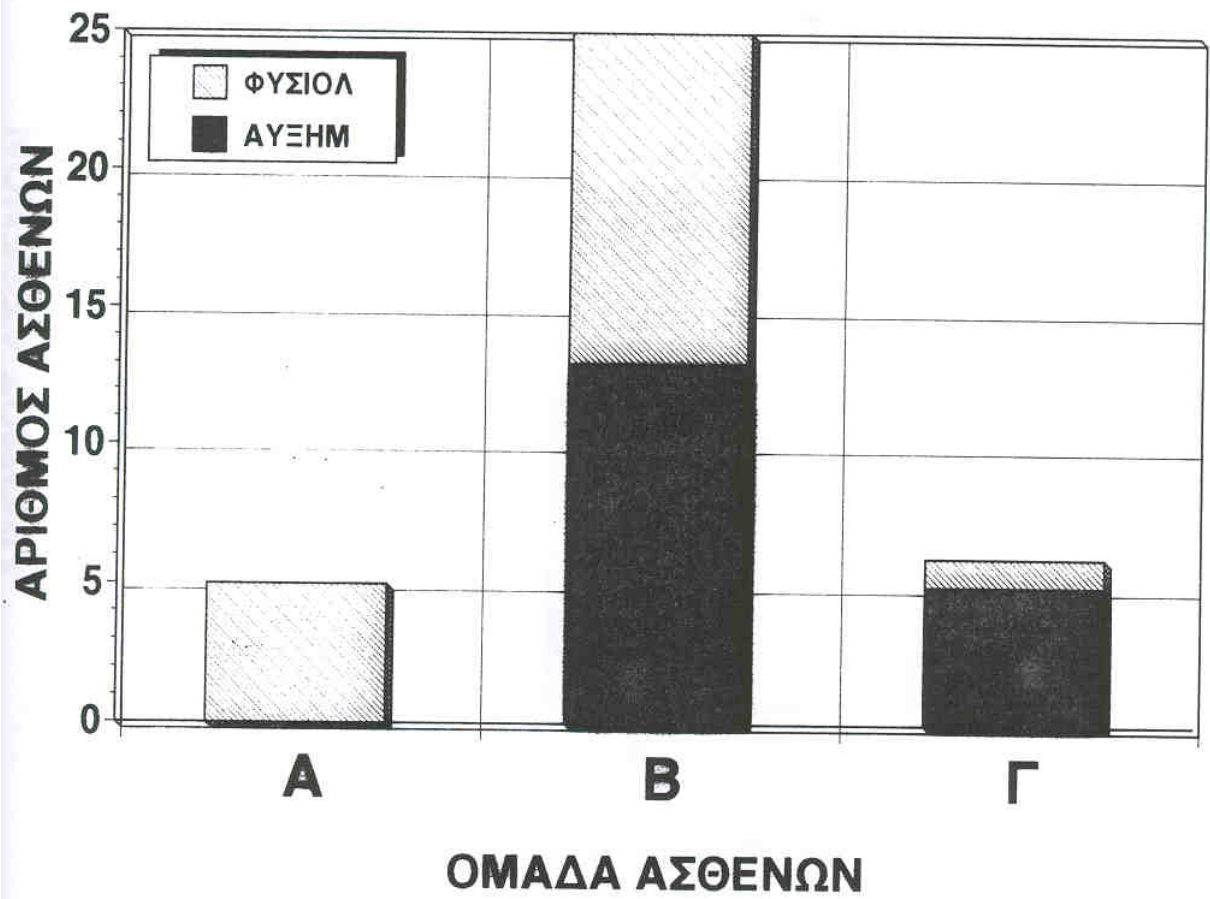
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 8:

ΑΡΡΕΝΕΣ. ΤΙΜΕΣ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ



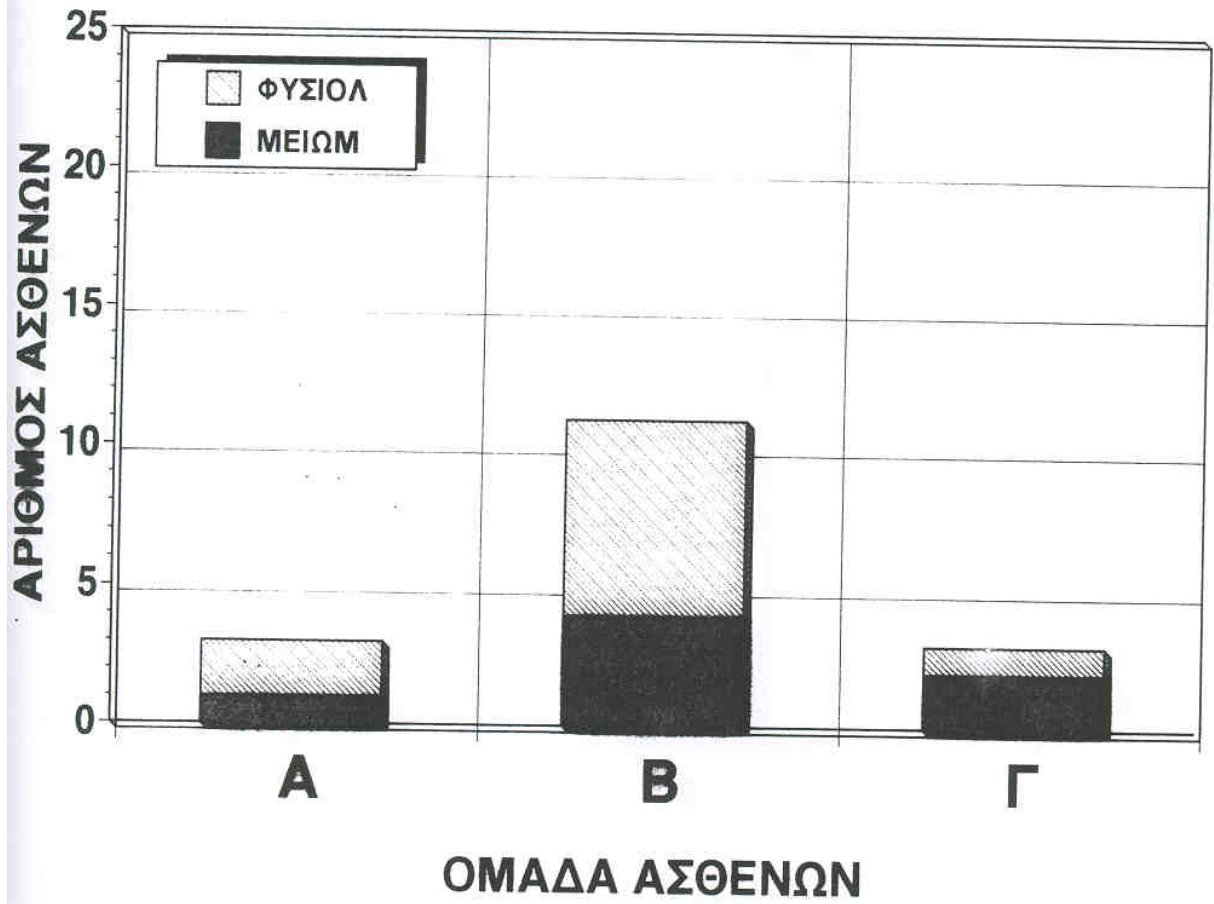
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 9:

ΑΡΡΕΝΕΣ. ΤΙΜΕΣ FSH



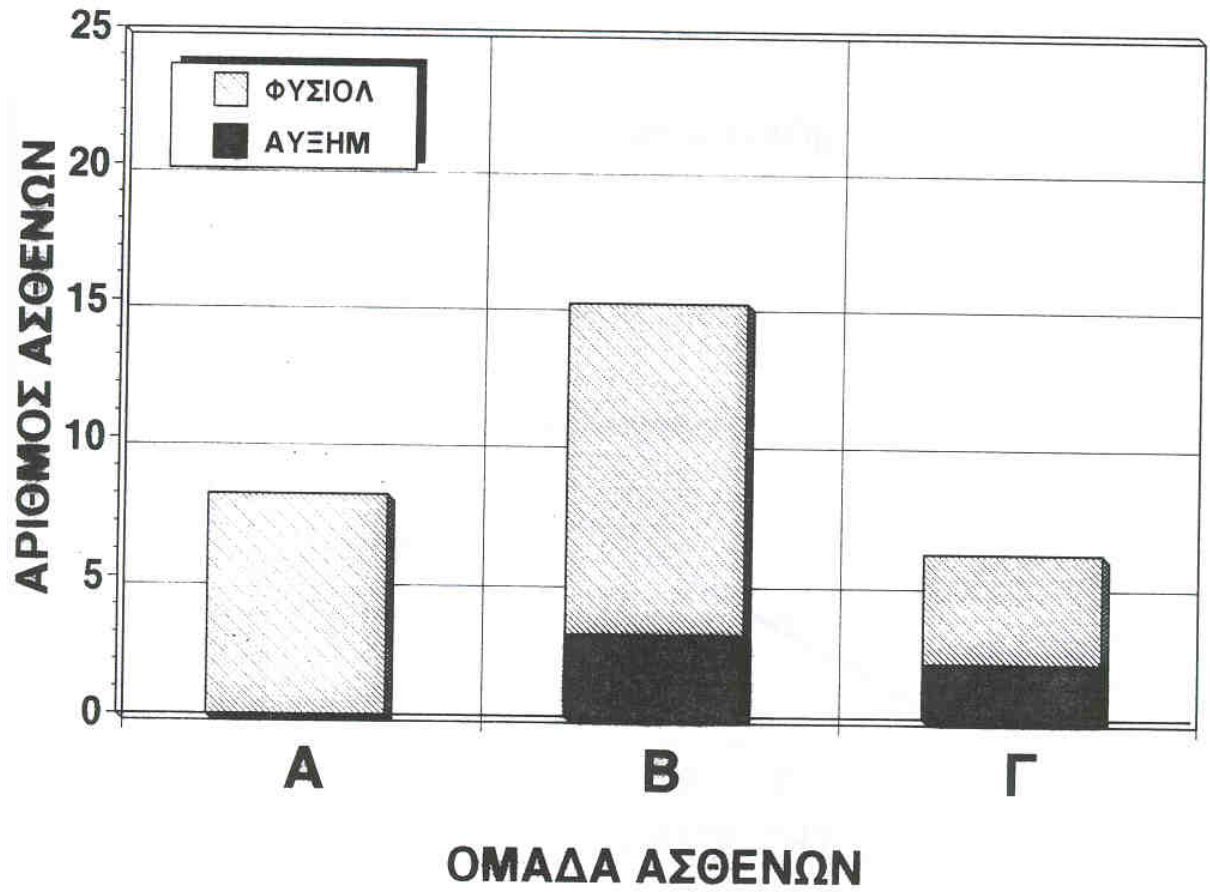
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 10:

ΑΡΡΕΝΕΣ. ΟΓΚΟΣ ΟΡΧΕΩΝ



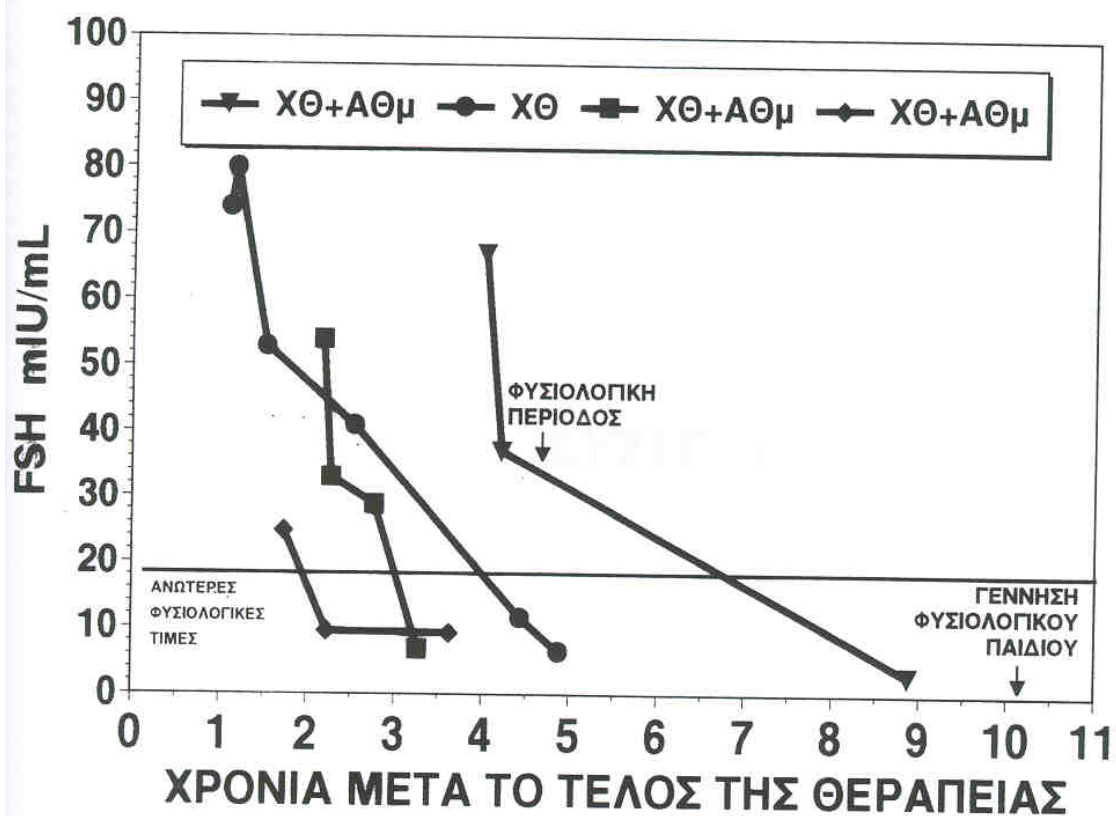
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 11:

ΘΗΛΕΙΣ. ΤΙΜΕΣ FSH / LH



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 12:

ΘΗΛΕΙΣ. ΑΝΑΣΤΡΕΨΙΜΗ ΕΚΠΤΩΣΗ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ



ΑΘμ : Ακτινοβόληση σε πεδίο μανδύα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η νόσος του Hodgkin είναι μία νεοπλασία με ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά μακρόχρονης επιβίωσης και ίασης και όχι ιδιαίτερα συχνή πριν την εφηβεία.³⁴ Η θεραπεία της περιλαμβάνει στις περισσότερες των περιπτώσεων συνδυασμό χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας. Οι απότερες επιπτώσεις και δυσμενείς επιδράσεις της θεραπείας αυτής στον αναπτυσσόμενο οργανισμό των παιδιών δεν είναι πλήρως διευκρινισμένες, ιδιαίτερα όσον αφορά τη σύγχρονη εφαρμογή των θεραπευτικών αυτών προσπελάσεων, οι οποίες περιλαμβάνουν χημειοθεραπεία και μειωμένες δόσεις ή καθόλου ακτινοθεραπεία.¹⁴⁴

Η παρούσα μελέτη αποδεικνύει ότι αν και υπάρχει απώλεια στην εκατοστιαία θέση του αναστήματος των ασθενών τα πρώτα χρόνια μετά το τέλος της θεραπείας με χημειοθεραπεία ή συνδυασμό χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας, σημαντική μείωση του τελικού ύψους όταν γίνουν ενήλικες παρατηρείται μόνο σε εκείνους οι οποίοι έλαβαν συνδυασμένη θεραπεία με ΧΘ+ΑΘ.¹⁴⁵

Πολύ μικρή ηλικία κατά τη διάγνωση συνδυάζεται, ανεξάρτητα από άλλες παραμέτρους, με μεγαλύτερη απώλεια της τελικής εκατοστιαίας θέσης αναστήματος στην ενήλικη ζωή. Επίσης, φαίνεται ότι ασθενείς που έλαβαν μεγαλύτερη δόση ακτινοθεραπείας έχουν μεγαλύτερη απώλεια αναστήματος, αν και όχι στατιστικά σημαντική ($p=0.07$), πιθανότατα όμως λόγω περιορισμένου πληθυσμού ασθενών. Τα παραπάνω αποτελέσματα βρίσκονται σε αναλογία και συμφωνία με δεδομένα άλλων ερευνών που εξέτασαν την ανάπτυξη και το ανάστημα μετά από ακτινοβολήση της σπονδυλικής στήλης σε νεαρή ηλικία για διάφορα άλλα νοσήματα.^{41,53,61,62,64-67,70,90,92,95,96}

Οι περισσότερες από τις προηγούμενες μελέτες που αναφέρονται ειδικά στην αύξηση και το ανάστημα μετά από επιτυχή θεραπεία λεμφώματος Hodgkin έχουν αναλύσει κυρίως τις άμεσες επιπτώσεις μετά τη θεραπεία και παρέχουν περιορισμένα δεδομένα και συμπεράσματα για τη σημαντικότερη παράμετρο, δηλαδή το τελικό ανάστημα στην ενήλικη ζωή.^{41,53,66,96} Παρ' όλα αυτά, οι παραπάνω μελέτες κατέληξαν ότι μεγαλύτερη μείωση εμφανίζεται σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία σε μικρότερη ηλικία καθώς και σε ασθενείς που έλαβαν υψηλή δόση (μεγαλύτερη από 33 με 35 Gy) και εκτεταμένου πεδίου ακτινοθεραπεία σε σχέση με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν μικρότερη δόση (μικρότερη από 25 Gy) και περιορισμένου πεδίου ακτινοθεραπείας.^{41,53,64} Ανάλογα ευρήματα αναφέρονται και σε ασθενείς που ακτινοβολήθηκαν στη σπονδυλική στήλη για άλλες νεοπλασίες, όπως νεφροβλάστωμα, όγκους του κεντρικού νευρικού συστήματος και λευχαιμία.^{61-63,67,70,88,95} Οι περισσότεροι^{41,53,67}, αλλά όχι όλοι⁶⁴, οι ερευνητές έχουν βρει ότι περισσότερο επηρεάζεται το ύψος σε καθιστή θέση, δηλαδή το μήκος της σπονδυλικής στήλης και όχι το ανάστημα σε όρθια θέση ή το μήκος των κάτω άκρων.

Παράλληλα, η χημειοθεραπεία από μόνη της έχει συσχετιστεί με σημαντική απώλεια της εκατοστιαίας θέσης αναστήματος σε αρκετές^{58,88,91,92} αλλά όχι σε όλες τις μελέτες.¹⁴⁶ Κατά πόσο επηρεάζεται το ανάστημα φαίνεται να εξαρτάται από την βαρύτητα και τη δοσολογία όσο

και τη διάρκεια της θεραπείας.^{91,92} Στην παρούσα εργασία, οι ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία μόνον, είχαν σημαντική μείωση της μέσης εκατοστιαίας θέσης του αναστήματος στο τέλος της θεραπείας. Το τελικό αποτέλεσμα της χημειοθεραπείας κατά MDP στο ανάστημα των ασθενών δεν καθορίζεται απόλυτα από τα παρόντα δεδομένα, μιά που ο αριθμός των ασθενών οι οποίοι θεραπεύτηκαν με χημειοθεραπεία μόνο είναι σχετικά μικρός και οι περισσότεροι ασθενείς έλαβαν θεραπεία σε πολύ μικρή ηλικία και δεν έχουν φθάσει τελικό ύψος ενήλικα.

Η παρούσα εργασία όμως αποδεικνύει ότι η απώλεια αναστήματος μετά από σύγχρονη θεραπεία για λέμφωμα Hodgkin είναι αρκετά ήπια και σαφώς μικρότερη από τις απώλειες που αναφέρονται μετά από θεραπεία για άλλες κοινές νεοπλασίες της παιδικής ηλικίας, όπως η λευχαιμία και οι όγκοι του κεντρικού νευρικού συστήματος όπου υπάρχει απώλεια έως και 2 - 3 SDS.^{61,63,67,70,87,91,92,95} Ειδικότερα, στη μελέτη αυτή μετρήθηκε μέση μείωση της εκατοστιαίας θέσης του τελικού αναστήματος ενήλικα της τάξης των 0.41 SDS, στους νεαρούς ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin οι οποίοι έλαβαν συνδυασμένη θεραπεία με χημειοθεραπεία και ακτινοβολία κατά το πρωτόκολλο MDP. Αυτό αντιστοιχεί σε μείωση του τελικού ύψους ενήλικα κατά 2.5 εκατοστά του μέτρου μόνο, σε σχέση με το προβλεπόμενο ύψος με βάση το ανάστημα που μετρήθηκε κατά τη διάγνωση. Όμως, ασθενείς που θεραπεύτηκαν για νόσο Hodgkin με συνδυασμό χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας σε νεαρή ηλικία και με υψηλότερες δόσεις ακτινοβολίας είναι πιθανό να εμφανίσουν σημαντικές απώλειες στο τελικό τους ανάστημα.¹⁴⁵

Η συμβουλευτική και μακρόχρονη παρακολούθηση των ασθενών αυτών υποβοηθείται από τα δεδομένα και συμπεράσματα της παρούσας εργασίας.

Επιπλέον, τα παραπάνω δεδομένα ενισχύουν και εδραιώνουν τη λογική των νεότερων πρωτοκόλλων θεραπείας του λεμφώματος Hodgkin που χρησιμοποιούν τροποποιημένη χημειοθεραπεία και μικρότερες δόσεις έως και πλήρη αποφυγή της ακτινοθεραπείας, με στόχο την πρόληψη απώτερων δυσμενών επιδράσεων όσον αφορά το ανάστημα των νεαρών ασθενών αλλά και άλλων, όπως η διαφύλαξη της γονιμότητας και η μείωση της συχνότητας εμφάνισης δευτεροπαθών νεοπλασιών.⁴⁷

Η θεραπεία των κακοηθειών μπορεί να προκαλέσει βλάβη της λειτουργίας των γονάδων σε άρρνες και θήλεις ασθενείς, τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα. Για τους ενήλικες ασθενείς, οι απώτερες επιπτώσεις στη λειτουργία των όρχεων και των ωοθηκών έχουν μελετηθεί αρκετά.^{101,105,119-122} Παρά τις μελέτες όμως αυτές, υπάρχουν πολύ λιγότερα δεδομένα για τη δράση της θεραπείας στις γονάδες και τη διατήρηση της αναπαραγωγικής ικανότητας σε ασθενείς που θεραπεύτηκαν για λέμφωμα Hodgkin σε παιδική ηλικία.^{116,123-126} Το δεύτερο σκέλος της παρούσας εργασίας διερευνά τις απώτερες επιπτώσεις της θεραπείας για λέμφωμα Hodgkin σε νεαρή ηλικία.

Με τη μελέτη αυτή φάνηκε ότι όλοι οι ασθενείς προχώρησαν αυτόματα και χωρίς τη ανάγκη ορμονικής υποκατάστασης σε εφηβεία και απέκτησαν φυσιολογικά δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου. Αν και περισσότεροι από τους μισούς άρρνες ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία και σχεδόν όλοι όσοι υποβλήθηκαν σε ακτινοβολία της πυέλου εμφανίζουν δυσλειτουργία των σπερματικών σωληναρίων και των γαμετικών κυττάρων, η λειτουργικότητα των κυττάρων Leydig παρέμεινε ακέραια στο 90 % περίπου των ασθενών και ανεξάρτητα από τη θεραπεία (χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία ή συνδυασμό και των δύο). Η λειτουργία των ωοθηκών αποδείχτηκε πολύ πιο ανθεκτική στη βλαπτική δράση και τις απώτερες επιπτώσεις της χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας.¹⁴⁷

Η βλάβη των σπερματικών σωληναρίων στους άρρνες έχει περιγραφεί ικανοποιητικά μετά από χημειοθεραπεία και ιδιαίτερα μετά τη χρήση αλκυλιούντων παραγόντων.^{112-114,148-151} Επιπλέον, υπάρχουν σαφείς ενδείξεις για τη συνεργική και αθροιστική βλαπτική δράση των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, όσο και για το δοσο-εξαρτώμενο αποτέλεσμα επαναλαμβανόμενων δόσεων του ίδιου χημειοθεραπευτικού.^{113,116} Με τα παραπάνω δεδομένα συμφωνούν και τα ευρήματα της παρούσας εργασίας. Από τους ασθενείς που έλαβαν έξι ή περισσότερους κύκλους του πρωτοκόλλου MDP οι περισσότεροι είχαν αυξημένες τιμές της θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH), ενώ αρκετοί βρέθηκαν να εμφανίζουν ιδιαίτερα μειωμένο όγκο όρχεων.¹⁰⁷ Και οι δύο αυτοί παράγοντες συσχετίζονται άμεσα με δυσλειτουργία των γαμετικών κυττάρων στον άνδρα.¹⁵² Επιπρόσθετα, αζωοσπερμία επιβεβαιώθηκε και στους δύο ασθενείς, μετά από θεραπεία κατά το σχήμα MDP, οι οποίοι ελέγχθηκαν με ανάλυση σπέρματος. Σε κανένα από τους ασθενείς με αυξημένες τιμές FSH και διαδοχικές στο χρόνο μετρήσεις δεν παρατηρήθηκε επάνοδος των τιμών σε φυσιολογικά όρια. Συνεπώς, τα δεδομένα από την παρούσα μελέτη, συμφωνούν με τα συμπεράσματα ανάλογων προηγούμενων μελετών, ότι η βλάβη των γαμετικών κυττάρων στον άνδρα και η στειρότητα η οποία παρατηρείται είναι μεγάλης διάρκειας και πιθανότατα μόνιμη στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών.^{102,124-126,128}

Στην παρούσα εργασία βρέθηκε ότι το 52 % των αγοριών που θεραπεύτηκαν με χημειοθεραπεία σύμφωνα με το πρωτόκολλο MDP (Ομάδα Β) παρουσίασαν αυξημένες τιμές της FSH στο αίμα⁴⁸, ποσοστό αντίστοιχο με αυτό που αναφέρεται μετά από χημειοθεραπεία COMP/MOPP¹²⁶,

αλλά σαφώς χαμηλότερο από το ποσοστό 90 % που έχει δημοσιευθεί για αγόρια που θεραπεύτηκαν με ChIVPP για νόσο Hodgkin στην παιδική ηλικία.^{124,125} Τα δεδομένα αυτά συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι η συχνότητα στειρότητας στα αγόρια μετά από θεραπεία κατά MDP είναι χαμηλότερη από τη συχνότητα που αναμένεται μετά από θεραπεία με ChIVPP.

Ένα αναπάντητο ερώτημα ήταν μέχρι τώρα εάν η νόσος του Hodgkin αυτή καθεαυτή επηρεάζει δυσμενώς τη σπερματογένεση. Η υπόθεση αυτή πηγάζει από την παρατήρηση ότι υπάρχει μεγάλο ποσοστό πτωχής ποιότητας σπέρματος σε έφηβους και άνδρες κατά τη διάγνωση της νόσου και πριν τη έναρξη οιασδήποτε θεραπείας.⁹⁹⁻¹⁰³ Τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας από τους ασθενείς της Ομάδας Α, οι οποίοι έλαβαν ακτινοθεραπεία μόνον και σε πεδίο που δεν περιέκλειε την πύελο, υποδηλώνουν ότι αγόρια με νόσο Hodgkin που θεραπεύονται με παράγοντες όχι άμεσα βλαπτικούς στους όρχεις αναμένεται να έχουν φυσιολογική γονιμότητα στη μετέπειτα ζωή τους.

Σύμφωνα και με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, η λειτουργία των κυττάρων Leydig είναι περισσότερο ανθεκτική στη βλάβη από τη θεραπεία.¹⁰⁹ Περίπου 10 % των αγοριών του πληθυσμού αυτής της εργασίας εμφάνισαν αυξημένες τιμές ωχρινότροπου ορμόνης (LH) και παράλληλα αρκετοί από αυτούς είχαν χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης. Τα αποτελέσματα αυτά είναι πιο ενθαρρυντικά από τα ήδη δημοσιευμένα μετά από θεραπεία με άλλα πρωτόκολλα που βασίζονται στους αλκυλιούντες παράγοντες, όπου το ποσοστό των αρρένων ασθενών με αυξημένες τιμές LH κυμαίνεται από 24 έως 57 %.^{116,123-126} Καθώς όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν την εφηβεία χωρίς ανάγκη υποκατάστασης και οι περισσότεροι εκκρίνουν φυσιολογικά επίπεδα τεστοστερόνης, φαίνεται ότι η πιθανή ήπια δυσλειτουργία των κυττάρων Leydig δεν είναι τουλάχιστον κλινικά εμφανής. Υπάρχουν όμως μελέτες σε ενήλικες που αναφέρουν σαφή ελάττωση των επιπέδων τεστοστερόνης με την πάροδο του χρόνου¹²⁵ καθώς και ελάττωση της οστικής πυκνότητας σε όσους θεραπεύτηκαν με χημειοθεραπεία για λέμφωμα Hodgkin.¹³³ Με βάση αυτά τα δεδομένα, συνιστάται μακροχρόνια παρακολούθηση και, σε επιβεβαιωμένη έκπτωση της λειτουργίας, ενδείκνυται ορμονική υποκατάσταση για να αποφευχθούν σοβαρά προβλήματα στη μετέπειτα ζωή των παιδιών που έχουν ιαθεί από νόσο Hodgkin.

Η δυσλειτουργία των ωοθηκών, η οποία εκδηλώνεται με αμηνόρροια, στειρότητα και πρόωμη εμμηνόπαυση είναι αρκετά συχνή σε ενήλικες γυναίκες που έλαβαν θεραπεία για λέμφωμα Hodgkin.^{119,122} Αντίθετα, πληροφορίες και μελέτες για τα αποτελέσματα και τις επιπτώσεις στη λειτουργία των γονάδων σε κορίτσια που θεραπεύτηκαν κατά την παιδική ηλικία, είναι λίγες και αντικρουόμενες. Ενώ οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν ότι διατηρείται φυσιολογική ωοθηκική λειτουργία (δηλαδή, φυσιολογική έμμηνη ρύση και επίπεδα γοναδοτροπινών) μετά από θεραπεία για νόσο του Hodgkin^{71,153}, μία μελέτη αναφέρει υψηλή συχνότητα ωοθηκικής δυσλειτουργίας μετά από θεραπεία κατά το πρωτόκολλο ChIVPP.¹²⁴ Στην τελευταία αυτή εργασία ευρίσκονται αυξημένες τιμές γοναδοτροπινών αίματος σε περισσότερες από 50 % των

ασθενών και συμπτωματική ωοθηκική δυσλειτουργία σε ποσοστό 28 %, ποσοστά ιδιαίτερα υψηλά.¹²⁴

Αντίθετα, μετά τη χημειοθεραπεία κατά το πρωτόκολλο MDP, μόνον 20 % των θηλέων ασθενών εμφάνισαν αυξημένες τιμές FSH/LH, ποσοστό αντίστοιχο με αυτό που παρατηρείται μετά από θεραπεία με MOPP ή COMP/ABVD.^{41,71,153,154}

Η μετέπειτα αποκατάσταση της ωοθηκικής λειτουργίας αρκετά χρόνια μετά από χημειοθεραπεία, όπως επιβεβαιώνεται με επιτυχημένη εγκυμοσύνη, είναι ένα φαινόμενο που πρόσφατα αναφέρθηκε στη διεθνή βιβλιογραφία. Πρόκειται για μία ασθενή με επιβεβαιωμένη ωοθηκική δυσλειτουργία, η οποία τεκνοποίησε σε ηλικία 22 χρόνων και 6 χρόνια μετά το τέλος χημειοθεραπείας για σάρκωμα.¹⁵⁵ Στη μελέτη μας παρατηρήθηκε αναστροφή της ωοθηκικής δυσλειτουργίας, με επάνοδο των τιμών των γοναδοτροπινών σε φυσιολογικά όρια σε 4 από 7 ασθενείς με αρχικά υψηλές τιμές FSH και LH. Μείωση των τιμών FSH/LH πιστοποιήθηκε σε διάστημα 2.2 έως 8.9 χρόνων μετά το τέλος της θεραπείας. Οι ασθενείς αυτές είχαν λάβει χημειοθεραπεία και τρεις έλαβαν συγχρόνως και ακτινοθεραπεία η οποία δεν περιελάμβανε την πύελο. Μία από αυτές γέννησε ένα υγιές βρέφος δέκα χρόνια μετά το τέλος της θεραπείας της.

Τα ευρήματα αυτά έχουν μεγάλη σημασία για τον τρόπο με τον οποίο παρακολουθούμε και συμβουλεύουμε τους νεαρούς ασθενείς μετά το τέλος της θεραπείας για νόσο Hodgkin. Σαφώς, για πολλές από αυτές τις νεαρές γυναίκες η έκπτωση της ωοθηκικής λειτουργίας που παρατηρούμε μετά το τέλος της θεραπείας δεν είναι μόνιμη κατάσταση. Η ωοθηκική ανεπάρκεια, έστω και παροδική, δεν πρέπει να παραμένει αδιάγνωστη και χωρίς θεραπεία. Έχει φανεί ότι υγιείς νεαρές γυναίκες μπορούν να υποστούν απώλεια οστικής μάζας μετά και από σχετικά μικρά διαστήματα αμηνόρροιας.¹⁵⁶ Συνεπώς, έγκαιρη έναρξη ορμονικής υποκατάστασης σε ασθενείς μετά από θεραπεία για λέμφωμα Hodgkin με σημεία ωοθηκικής ανεπάρκειας, καθώς και περιοδικός έλεγχος της οστικής πυκνότητας είναι απαραίτητα, σε μια προσπάθεια να βελτιώσουμε την υγεία και απώτερη λειτουργία αυτών των ασθενών. Παράλληλα, για τη διαπίστωση πιθανής ανάταξης της ωοθηκικής λειτουργίας, επιβάλλεται περιοδική, βραχεία διακοπή της θεραπείας με σκοπό τον επανέλεγχο της λειτουργικότητας των ωοθηκών τους.

Συνολικά, δέκα θήλεις ασθενείς είχαν υποβληθεί σε μεταφορά και καθήλωση των ωοθηκών τους (oophorectomy), σε μια προσπάθεια αυτές να τοποθετηθούν εκτός του πιθανού πεδίου ακτινοβολίας. Τελικά, μόνον τρεις έλαβαν ακτινοθεραπεία στην πύελο. Τα δεδομένα της παρούσας εργασίας δείχνουν διατήρηση της ωοθηκικής λειτουργίας μετά από θεραπεία με το πρωτόκολλο MDP στην πλειοψηφία των γυναικών, ακόμα και αυτών που έλαβαν τελικά ακτινοβολία στη πύελο. Συνεπώς, το συγκεκριμένο θεραπευτικό σχήμα με ταυτόχρονη μεταφορά και καθήλωση των ωοθηκών διατηρεί ακέραια την παραγωγή ωοθηλακίων στις περισσότερες ασθενείς. Επιπλέον, το γεγονός ότι αρκετές από αυτές μετά από την χειρουργική επέμβαση είχαν εγκυμοσύνες, υποδηλώνει ότι ο χειρουργικός αυτός χειρισμός κατά το χρόνο

της αρχικής σταδιοποίησης, μπορεί να εφαρμόζεται με ασφάλεια και δεν εμποδίζει τη γονιμοποίηση του ωαρίου και την εγκατάσταση του εμβρύου στη μήτρα.

Το πλήρες δυναμικό γονιμότητας του πληθυσμού που μελετήθηκε θα είναι διαθέσιμο όταν όλοι οι ασθενείς βρίσκονται σε ηλικία αναπαραγωγής και επιθυμούν να τεκνοποιήσουν. Παρά τις δυσλειτουργίες που βρέθηκαν, η γονιμότητα και η αναπαραγωγή είναι δυνατή στα περισσότερα κορίτσια που θεραπεύονται με επιθετικά πρωτόκολλα για λέμφωμα Hodgkin. Για τα αγόρια, αντίθετα, το προσδόκιμο για γονιμότητα είναι μάλλον πτωχό και αυτό επιβάλλει συνεχείς προσπάθειες για λήψη και διατήρηση σπέρματος κατά τη διάγνωση. Αν και ορχική δυσλειτουργία δεν είναι σπάνια στο χρόνο της αρχικής διάγνωσης, ακόμη και σπέρμα που δεν είναι άριστο από πλευράς ποιότητας πρέπει να καταψύχεται, διότι μπορεί να είναι επαρκές για επιτυχή εγκυμοσύνη στο μέλλον.^{99,100,102,134}

Συνοψίζοντας, τα παιδιά που λαμβάνουν θεραπεία και έχουν ιαθεί από λέμφωμα Hodgkin με το συνδυασμό ΧΘ+ΑΘ υφίστανται μικρή αλλά σημαντική μείωση της εκατοστιαίας θέσης του τελικού τους αναστήματος. Οι μεγαλύτερες απώλειες παρατηρούνται σε πολύ μικρές ηλικίες και σε παιδιά που έλαβαν υψηλότερες δόσεις ακτινοβολίας. Όσον αφορά τη λειτουργία των γονάδων, η πλειοψηφία των αγοριών που θεραπεύονται με ΧΘ ±ΑΘ παρουσιάζουν δυσλειτουργία των γαμετικών κυττάρων, ενώ η λειτουργία των κυττάρων Leydig παραμένει αναλλοίωτη στους περισσότερους. Στα κορίτσια, αν και παρατηρείται δυσλειτουργία αμέσως μετά το τέλος της θεραπείας, η ωοθηκική λειτουργία παραμένει ή επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα στα περισσότερα από αυτά. Συνεπώς, στις γυναίκες τα αποτελέσματα των ορμονικών ελέγχων άμεσα μετά το τέλος της θεραπείας πιθανόν να μην αντιπροσωπεύουν την απώτερη λειτουργία των ωοθηκών και έτσι δεν πρέπει να κρίνεται η αναπαραγωγική τους ικανότητα από αυτές και μόνο τις μετρήσεις.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Βασίλειος Παπαδάκης

Παιδίατρος

Διδακτορική Διατριβή

Οι επιπτώσεις της σύγχρονης θεραπείας της νόσου Hodgkin στα παιδιά όσον αφορά την ανάπτυξη, το τελικό αναστήμα και τη λειτουργία των γονάδων ερευνήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία κατά το πρωτόκολλο MDP (χημειοθεραπεία αποτελούμενη από έξι κύκλους δοξορουβικίνης, προκαρβαζίδης, πρεδνιζόνης, βινκριστίνης και κυκλοφωσφαμίδης, ακτινοθεραπεία ή συνδυασμό και των δύο (XΘ+AΘ)).

Για την ανάλυση της σε μήκος αύξησης και του τελικού αναστήματος, εξετάστηκε ένας πληθυσμός 80 ασθενών (54 αγόρια), ηλικίας μικρότερης των 14 χρόνων κατά τη διάγνωση, με ιστολογικά επιβεβαιωμένη νόσο Hodgkin. Η διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση ήταν 9.7 χρόνια (εύρος, 2.4 έως 14.0 χρόνια). Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ΑΘ (11), ΧΘ (23) ή ΧΘ+ΑΘ (46). Το ύψος μετρήθηκε στη διάγνωση, στο τέλος της θεραπείας, ένα, δύο και τρία χρόνια μετά το τέλος της θεραπείας και με την ολοκλήρωση της ανάπτυξης. Για την ανάλυση των αποτελεσμάτων, οι μετρήσεις μετατράπηκαν σε εκατοστιαίες θέσεις και πηλίκο σταθερών αποκλίσεων (SDS) του ύψους.

Η λειτουργία των γονάδων μελετήθηκε σε 65 ασθενείς (36 αγόρια) με λέμφωμα Hodgkin σε πλήρη ύφεση μετά από θεραπεία με ΑΘ (13), ΧΘ (9) ή ΧΘ+ΑΘ (43). Η διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση ήταν 13.1 χρόνια (εύρος, 2.4 έως 22.6 χρόνια) και η διάμεση ηλικία κατά τον επανέλεγχο ήταν 22.6 χρόνια (εύρος, 15.1 έως 33.7 χρόνια), που ήταν 6.7 χρόνια (εύρος, 2.0 έως 19.8 χρόνια) μετά το τέλος της θεραπείας. Για την ανάλυση της λειτουργίας των γονάδων, οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες: Ομάδα Α: ασθενείς που έλαβαν μόνο ΑΘ η οποία δεν περιελάμβανε την πύελο (8 κορίτσια, 5 αγόρια); Ομάδα Β : ασθενείς που έλαβαν ΧΘ και όχι ΑΘ στην πύελο (15 κορίτσια, 25 αγόρια); Ομάδα Γ: ασθενείς που έλαβαν ΧΘ και επίσης ΑΘ στην πύελο (6 κορίτσια, 6 αγόρια).

Υπήρξε μία σημαντική μεταβολή του SDS αναστήματος στο τέλος της θεραπείας σε σχέση με τη μέτρηση στη διάγνωση της νόσου και για τις τρεις ομάδες θεραπείας (ΧΘ: -0.24, p=0.012; ΧΘ: +0.09, p=0.027; ΧΘ+ΑΘ: -0.33, p<0.001) Κατά τα τρία χρόνια μετά το τέλος της θεραπείας ο ρυθμός αύξησης και η μεταβολή του SDS αναστήματος δεν διέφερε μεταξύ των τριών ομάδων. Το τελικό αναστήμα ενήλικα βρέθηκε σαφώς μειωμένο στους ασθενείς που θεραπεύτηκαν με ΧΘ+ΑΘ (-0.41 SDS, p=0.02; n=31). Η μεταβολή στη SDS τελικού αναστήματος ενήλικα που μετρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν ΑΘ ή ΧΘ ήταν -0.36 (p=0.28; n=14) και +0.42 (n=4), αντίστοιχα. Η απώλεια περισσότερων εκατοστιαίων θέσεων

τελικού αναστήματος συσχετίστηκε με διάγνωση της νόσου σε μικρότερη ηλικία ($p=0.005$). Ασθενείς που έλαβαν υψηλότερες δόσεις ΑΘ φαίνεται να έχουν επίσης μεγαλύτερες απώλειες ($p=0.08$). Το SDS αναστήματος που μετρήθηκε στο τέλος της θεραπείας συσχετίστηκε με το SDS του τελικού αναστήματος ($r=0.35$, $p<0.001$).

Όλοι οι ασθενείς που μελετήθηκαν για τη λειτουργία των γονάδων προχώρησαν αυτόματα σε εφηβεία χωρίς ορμονική υποκατάσταση και οι ασθενείς βρέθηκαν να έχουν αναπτύξει τα δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου (στάδιο κατά Tanner IV ή V). Η θυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH) του αίματος βρέθηκε παθολογικά αυξημένη σε 0/5, 13/25 και 5/6 και επίσης ο όγκος των όρχεων βρέθηκε μειωμένος σε 1/3, 4/11 και 2/3 άρρηνες ασθενείς των Ομάδων Α, Β και Γ, αντίστοιχα. Δυσλειτουργία των κυττάρων Leydig ήταν σπάνια; 89% των ανδρών είχαν φυσιολογικές τιμές ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) και τεστοστερόνης. Τα επίπεδα των ορμονών FSH και LH ήταν αυξημένα σε 0/8, 3/15 και 2/6 θήλεις των Ομάδων Α, Β και Γ, αντίστοιχα, στην τελευταία τους μέτρηση, υποδηλώνοντας 17% επιπολασμό ωοθηκικής δυσλειτουργίας. Διαδοχικές μετρήσεις σε επτά γυναίκες με αρχικά αυξημένες τιμές FSH/LH έδειξαν ότι σε τέσσερις από αυτές οι τιμές επανήλθαν σε φυσιολογικά όρια. Συνολικά, έξι γυναίκες γέννησαν οκτώ φυσιολογικά μωρά.

Συνοψίζοντας, τα παιδιά που λαμβάνουν θεραπεία και έχουν ιαθεί από λέμφωμα Hodgkin με το συνδυασμό ΧΘ+ΑΘ υφίστανται μικρή αλλά σημαντική μείωση της εκατοστιαίας θέσης του τελικού τους αναστήματος. Οι μεγαλύτερες απώλειες παρατηρήθηκαν σε πολύ μικρές ηλικίες και σε παιδιά που έλαβαν υψηλότερες δόσεις ακτινοβολίας.

Όσον αφορά τη λειτουργία των γονάδων, η πλειοψηφία των αγοριών που θεραπεύονται με ΧΘ ±ΑΘ παρουσιάζουν δυσλειτουργία των γαμετικών κυττάρων, ενώ η λειτουργία των κυττάρων Leydig παραμένει αναλλοίωτη στους περισσότερους.

Στα κορίτσια, αν και παρατηρείται δυσλειτουργία αμέσως μετά το τέλος της θεραπείας, η ωοθηκική λειτουργία παραμένει ή επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα στα περισσότερα από αυτά. Συνεπώς, στις γυναίκες τα αποτελέσματα των ορμονικών ελέγχων άμεσα μετά το τέλος της θεραπείας πιθανόν να μην αντιπροσωπεύουν την απώτερη λειτουργία των ωοθηκών και έτσι δεν πρέπει να κρίνεται η αναπαραγωγική τους ικανότητα από αυτές και μόνο τις μετρήσεις.

SUMMARY

Vassilios Papadakis MD, FAAP

Pediatrics, Ped. Hematology-Oncology

Thesis

The impact of contemporary treatment for children with Hodgkin's disease upon the pattern of growth, final height and gonadal function was evaluated on patients treated according to the MDP protocol with either chemotherapy (CT, consisting of six cycles of doxorubicin, procarbazine, prednisone, vincristine and cyclophosphamide), radiation (RT), or both (CT+RT).

For analyzing growth and final height, the study population included 80 patients (54 males), age less than 14 years at diagnosis, with histologically confirmed Hodgkin's disease. Median age at diagnosis was 9.7 years (range, 2.4 to 14.0 years). Patients received RT (n=11), CT (n=23) or CT+RT (n=46). Heights were obtained at diagnosis, at the end of treatment, one, two and three years following the end of treatment and at attainment of final height. Heights were converted to age and sex adjusted standard deviation scores (SDS).

Gonadal function was evaluated in 65 patients (36 males) with Hodgkin's disease in complete remission after treatment with RT (n=13), CT (n=9) or CT+RT (n=43). Median age at diagnosis was 13.1 years (range, 2.4 to 22.6) and median age at evaluation was 22.6 years (range, 15.1 to 33.7) which was 6.7 years (range, 2.0 to 19.8) after the completion of all treatments. For the purpose of gonadal outcome analysis, patients were divided into three groups: Group A: patients who received only RT that did not include the pelvis (8 females, 5 males); Group B : patients who received CT but no pelvic RT (15 females, 25 males); Group C: patients who received CT plus pelvic RT (6 females, 6 males).

There was a significant change in height SDS at the end of treatment compared with the height SDS at diagnosis for all three groups (CT: -0.24, p=0.012; RT: +0.09, p=0.027; CT+RT: -0.33, p<0.001). Beyond the three years following treatment, the rate of change of height SDS was not statistically different between the three treatment groups. Final height SDS was found to be decreased for patients receiving RT+CT (-0.41 SDS, p=0.02; n=31). The change in final height SDS for patients receiving RT or CT only was -0.36 (p=0.28; n=14) and +0.42 (n=4), respectively. Loss of final height SDS correlated with younger age at diagnosis (p=0.005). Patients receiving higher RT doses tended to fair worse (p=0.08). The height SDS observed at the end of treatment correlated with the final adult height SDS (r=0.35, p<0.001).

All patients in the gonadal cohort progressed spontaneously through puberty and evaluable patients were found to be sexually mature (Tanner stage IV and V). Serum follicle stimulating hormone (FSH) was increased in 0/5, 13/25 and 5/6 and testicular volume was decreased in 1/3,

4/11 and 2/3 Group A, B, and C male patients, respectively. Leydig cell dysfunction was uncommon; 89% of males had normal serum concentrations of luteinizing hormone (LH) and testosterone. FSH and LH were increased in 0/8, 3/15 and 2/6 Group A, B and C female patients, respectively, at last follow up, indicating a 17% prevalence of ovarian dysfunction. Serial data in seven females whose initial levels of FSH/LH were elevated revealed normalization in four. A total of six females delivered eight normal children.

In summary, pediatric patients treated for Hodgkin's disease with the combination of RT and CT suffer a small but significant decrease in their final height SDS. Younger patients and those treated with higher RT doses appear to experience the greatest loss of their height potential.

Additionally, the majority of male patients who received CT ±RT show evidence of germ cell dysfunction, while Leydig cell function is unaffected in most of them. In females, although abnormal function early following the end of treatment was observed, ovarian function remained or returned to normal in most young women. Thus, in females the results of hormone testing performed early after treatment may not be predictive of their eventual reproductive potential and those tests should be repeated and followed accordingly.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pui C. Childhood leukemias. *N Engl J Med* 1995;**332**:1618-1625.
2. Sallan SE, Golub TR, Pui C, Campana D, Evans WE, Behm FG, Billet A. Acute lymphoblastic leukemia. In: McArthur JR, Schechter GP, Platt OS, eds. *Hematology 1997. The education program of The American Society of Hematology*. San Diego, CA: ASH, 1997:103-119.
3. Canavee WK, Hansen MF, Nordenskjold M, Koch E, Maumenee I, Squire J, Phillips RA, Gallie BL. Genetic origin of mutations predisposing to retinoblastoma. *Science* 1985;**228**:501-503.
4. Donaldson SS. Lessons from our children. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1993;**26**:739-749.
5. Weiss L, Movahed LA, Warnke RA. Detection of Epstein-Barr viral genomes in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1989;**320**:502-506.
6. Dolcetti R, Boiocchi M. Epstein-Barr virus in the pathogenesis of Hodgkin's disease. *Biomed Pharmacother* 1998;**52**:13-25.
7. Armstrong AA, Alexander FE, Cartwright R, Angus B, Krajewski AS, Wright DH, Brown I, Lee F, Kane E, Jarrett RF. Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease: further evidence for the three disease hypothesis. *Leukemia* 1998;**12**:1272-1276.
8. Okano M. Epstein-Barr virus infection and its role in the expanding spectrum of human diseases. *Acta Paediatr* 1998;**87**:11-18.
9. Razzouk BI, Gan YJ, Mendonca C, Jenkins JJ, Liu Q, Hudson M, Sixbey JW, Ribeiro RC. Epstein-Barr virus in pediatric Hodgkin disease: age and histiotype are more predictive than geographic region. *Med Pediatr Oncol* 1997;**28**:248-254.
10. Schwab M. The epidemiology of cancer in children. In: Voute PA, Kalifa C, Barrett A, eds. *Cancer in children: clinical management*. Oxford: Oxford University Press, 1998:1-20.
11. Whitehead E, Shalet SM, Blackledge G, Todd I, Crowther D, Beardwell CG. The effects of Hodgkin's disease and combination chemotherapy on gonadal function in the adult male. *Cancer* 1982;**49**:418-422.

12. Tucker MA, Giulio DA. Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children. *N Engl J Med* 1987;**312**:588-592.
13. Ries LA, Hankey BF, Miller BA, Harman AM, Edwards BK. Cancer statistics review 1973-1988. Bethesda, MD: National Cancer Institute. *NIH Pub No* 1991;**91**:27-89.
14. Coutard H. Principles of X-ray therapy of malignant disorders. *Lancet* 1934;**2**:1-12.
15. Farber S, Diamond LK, Mercer RD. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist 4-amethopteroylglutamic acid (aminopterin). *N Eng J Med* 1948;**238**:787-793.
16. Henderson EH, Samaha RJ. Evidence that drugs in multiple combinations have materially advanced the treatment of human malignancies. *Cancer Res* 1969;**29**:2272-2280.
17. Mandelson M, Li FP. Survival of children with cancer. *JAMA* 1986;**255**:1572-1578.
- 17a. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *JCO* 1989;**7**:1630-1636.
18. Παπαχατζή-Καλμαντή Μ : Όψιμες επιπλοκές θεραπείας κακοήθων νοσημάτων στα παιδιά. *Ιατρική* 1995;**67**:367-373.
19. Green DM, D'Angio GJ. *Late Effects of Treatment for Childhood Cancer*. New York: Wiley-Liss, 1992.
20. Van Dongen-Melman JEWM. *On Surviving Childhood Cancer. Late Psychosocial Consequences for Patients, Parents and Siblings*. Alblasterdam, The Netherlands: Haveka BV, 1996.
21. Raney RB, Gehan EA, Hays DM, Tefft M, Newton WA, Haberlen V, Mauer HM. Primary chemotherapy with or without radiation therapy and/or surgery for children with localized sarcoma of the bladder, prostate, vagina, uterus and cervix. A comparison of the results in Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I and II. *Cancer* 1990;**66**:2072-2081.
22. Young JLJ, Ries LG, Silverberg E. Cancer incidence survival and mortality for children younger than age 15 years. *Cancer* 1986;**58**:598-602.
23. Hodgkin T. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. *Med Chir Trans* 1832;**17**:68-114.
24. Sternberg C. Uber eine Eigenartige unter dem Bible der Pseudoleukmie verlaufende Tuberculose des lymphatischen Apparates. *Z Heilk* 1898;**19**:21-90.
25. Reed DM. On the pathological changes in Hodgkin's disease, with especial reference to its relation to tuberculosis. *Johns Hopkins Hosp Rep* 1902;**10**:133-196.

26. Grufferman SL, Delzell E. Epidemiology of Hodgkin's disease. *Epidemiol Rev* 1984;**6**:76-106.
27. Kalmanti M, Kanavaros P, Sakalidou A, Tzardi M, Datsaris G, Bolonaki E, Kalmantis T, Kazlaris E, Delides G. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression in childhood lymphomas. *Acta Morph Hungarica* 1992;**40**:215-221.
28. Kanavaros P, Sakalidou A, Tzardi M, Darivianaki K, Delides G, Kazlaris E, Kalmanti M. Frequent detection of Epstein-Barr virus (EBV), Eber transcripts and latent membrane protein-1 (LMP-1) in tumor cells in Hodgkin disease arising in childhood. *Path Res Pract* 1994;**190**:1026-1030.
29. Panayiotidis J, Kanavaros P, Protopapa E, Vlachonokolis J, Tzardi M, Kalmanti M, Delides G. Morphologic differences between latent membrane protein-1 (LMP-1)-positive and negative tumor cells in Epstein-Barr (EBV)-related childhood Hodgkin's disease. A morphologic study. *Path Res Pract* 1996;**192**:210-214.
30. Kanavaros P, Sakalidou A, Goulard P, Jiwa M, Delides G, Tzardi M, Kalmantis T, Lydaki, Kazlaris E, Kalmanti M. Expression of the Epstein-Barr virus encoded latent membrane protein in tumor cells of Hodgkin's disease occurring in childhood. *Acta Morph Hungarica* 1992;**40**:223-230.
31. Kennedy BJ, Fremgen AM, Menck HR. The National Cancer Data Base report on Hodgkin's disease for 1985-1989 and 1990-1994. *Cancer* 1998;**83**:1041-1047.
32. Jarrett AF, Armstrong AA, Alexander E. Epidemiology of EBV and Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1996;**7 Suppl 4**:5-10.
33. Weinreb M, Day PJ, Niggli F, et al. The role of Epstein-Barr virus in Hodgkin's disease from different geographical areas. *Arch Dis Child* 1996;**74**:27-31.
34. Medeiros LJ, Greiner TC. Hodgkin's disease. *Cancer* 1995;**75**:357-369.
35. Carbone P, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana S. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971;**31**:1860-1861.
36. Proceedings of the Third International Symposium on Hodgkin's Lymphoma. Cologne, Germany, September 18-23, 1995. *Ann Oncol* 1996;**7 Suppl 4**:1-146.
37. Macfarlane GJ, Evstifeeva T, Boyle P, Grufferman S. International patterns in the occurrence of Hodgkin's disease in children and young adult males. *Int J Cancer* 1995;**61**:165-169.
38. Stiller CA. What causes Hodgkin's disease in children? *Eur J Cancer* 1998;**34**:523-528.
39. Oberlin O. Hodgkin's disease. In: Voute PA, Kalifa C, Barrett A, eds. *Cancer in children: clinical management*. Oxford: Oxford University Press, 1998:137-153.
40. POG Protocol #9485. Phase III study of laparoscopic surgery vs laparotomy in children with cancer. *PDQ* 1996;**3**:P 680.

41. Donaldson SS, Kaplan HS. Complications of treatment of Hodgkin's disease in children. *Cancer Treat Rep* 1982;**66**:977-989.
42. Thibaud E, Ramirez M, Brauner R, Flamant F, Zucker JM, Fekete C, Rappaport R. Preservation of ovarian function by ovarian transposition performed before pelvic irradiation during childhood. *J Pediatr* 1992;**121**:880-884.
43. Grabenbauer GG, Girke P, Wildt L, Muller RG, Herbst M, Sauer R. Ovariopexy and the treatment of Hodgkin's disease. *Strahlenther-Onkol* 1991;**167**:273-276.
44. Dorsch G, Sauer R, Muller RG. Dosimetry of lower segment irradiation in Hodgkin disease. II. Radiation burden of risk organs. *Strahlentherapie* 1984;**160**:527-534.
45. Hadar H, Loven D, Herskovitz P, Bairey O, Yagoda A, Levavi H. An evaluation of lateral and medial transposition of the ovaries out of the radiation field. *Cancer* 1994;**74**:774-779.
46. Palos B, Kaplan HS, Karzark CJ. The use of thin lung shields to deliver limited whole-lung irradiation during mantle-field treatment of Hodgkin's disease. *Radiology* 1971;**101**:441-442.
47. CCG Protocol #5942. Phase III study of adjuvant low-dose involved-field radiotherapy vs no adjuvant therapy in children with Hodgkin's disease in CR following chemotherapy assigned by clinical stage. *PDQ* 1996;**3**:P 456.
48. Therapiestudie für den morbus Hodgkin bei kindern und jugendlichen: GPOH-HD 95 Studienprotokoll. 1995.
49. DeVita VT, Jr, Serpick A, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1970;**73**:881-895.
50. Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer* 1975;**36**:252-259.
51. Tan C, Jereb B, Chan KAW, Lesser M, Mondora A, Exelby P. Hodgkin's disease in children. Results of management between 1970-1981. *Cancer* 1983;**51**:1720-1725.
52. Tan CTC. Hodgkin's disease in children and adolescents. Experiences from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York. In: Humphrey GB, Kamps WA, eds. *Pediatric Oncology IV: Controversies and Current Practice in Hodgkin's Disease*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1987:291-302.
53. Mauch PM, Weinstein H, Botnick L, Belli J, Cassady RJ. An evaluation of long-term survival and treatment complications in children with Hodgkin's disease. *Cancer* 1983;**51**:925-932.
54. Cham WCC, Tan CTC, Martinez A, Exelby P, Tefft M, Middleman P, D'Angio GJ. Involved field radiation therapy for early stage Hodgkin's disease in children. Preliminary results. *Cancer* 1976;**37**:1625-1632.

55. Gehan EA, Sullivan MP, Fuller LM. The Intergroup Hodgkin's disease in children: A study of stages I and II. *Cancer* 1990;**65**:1429-1437.
56. Donaldson SS, Link MP. Combined modality treatment with low-dose radiation and MOPP chemotherapy for children with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1987;**5**:742-749.
57. Bergsagel DE. Salvage treatment for Hodgkin's disease in relapse. *J Clin Oncol* 1987;**5**:525-526.
58. Glasser DB, Duane K, Lane JM, Healey JH, Caparros-Sison B. The effect of chemotherapy on growth in the skeletally immature individual. *Clin Orth Rel Res* 1991;**262**:93-100.
59. Probert JC, Parker BR. The effects of radiation therapy on bone growth. *Radiology* 1975;**114**:155-162.
60. De Smet AA, Kuhns LR, Fayos JV, Holt JF. Effects of radiation therapy on growing long bones. *Am J Roentgenol* 1976;**127**:935-939.
61. Sklar CA. Growth and pubertal development in survivors of childhood cancer. *Pediatrician* 1991;**18**:53-60.
62. Goldwein JW, Meadows AT. Influence of radiation on growth in pediatric patients. *Clin Plastic Surg* 1993;**20**:455-464.
63. Schriock EA, Schell MJ, Carte M, Hustu O, Ochs JJ. Abnormal growth patterns and adult short stature in 115 long-term survivors of childhood leukemia. *J Clin Oncol* 1991;**9**:400-405.
64. Williman KY, Cox RS, Donaldson SS. Radiation induced height impairment in pediatric Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;**28**:85-92.
65. Parker RG, Berry HC. Late effects of therapeutic irradiation on the skeleton and bone marrow. *Cancer* 1976;**37**:1162-1171.
66. Probert JC, Parker BR, Kaplan HS. Growth retardation in children after megavoltage irradiation to the spine. *Cancer* 1973;**32**:634-639.
67. Wallace WHB, Shalet SM, Morris-Jones PH, Swindell R, Gattamaneni HR. Effects of abdominal irradiation on growth in boys treated for Wilm's tumor. *Med Pediatr Oncol* 1993;**18**:441-446.
68. DeLaat CA, Lampkin BC. Long-term survivors of childhood cancer: Evaluation and identification of sequelae of treatment. *CA* 1992;**42**:263-282.
69. Mefford J, Donaldson SS, Link MP. Pediatric Hodgkin's disease: Pulmonary, cardiac and thyroid function following combined modality therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;**16**:679-685.

70. Oberfield SE, Sklar C, Allen J, Walker R, McElwain M, Papadakis V, Maenza J, Ralston S, Levine LS. Thyroid and gonadal function and growth of long-term survivors of medulloblastoma/PNET. In: Green DM, D'Angio GJ, eds. *Late Effects of Treatment for Childhood Cancer*. New York: Wiley-Liss, 1992:55-62.
71. Hudson MM, Greenwald C, Thompson E, Wilimas J, Marina N, Fairclough D, Kauffman W, Bozeman P, Mackert PW, Abromowitz M, Jenkins J, Boulden T, Kun L. Efficacy and toxicity of multiagent chemotherapy and low-dose involved-field radiotherapy in children and adolescents with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1993;**11**:100-108.
72. Hirsch A, Vander Els N, Straus DJ, Gomez EG, Leung D, Portlock CS, Yahalom J. Effect of ABVD chemotherapy with and without mantle or mediastinal irradiation on pulmonary function and symptoms in early-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1996;**14**:1297-1305.
73. Friedrich SA, Unverdorben M, Kunkel B, Dunst J. The late cardiac sequelae after mantle-field irradiation. The results in Erlangen's patient caseload. *Strahlenther Onkol* 1996;**172**:19-24.
74. Constine LS, Donaldson SS, McDougall IR, Cox RS, Link MP, Kaplan HS. Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin's disease. *Cancer Surv* 1984;**1**:733-744.
75. Perry MC. *The Chemotherapy Source Book*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1992.
76. Maurizi Enrici R, Anselmo AP, Osti MF, Santoro M, Tombolini V, Mandelli F, Biagini C. Analysis of the risk of solid tumor following Hodgkin's disease. *Haematologica* 1997;**82**:57-63.
77. Kushner BH, Zauber A, Tan C. Second malignancies after childhood Hodgkin's disease. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Cancer* 1988;**62**:1364-1370.
78. Fraumeni JFJ. Stature and malignant tumors of bone in childhood and adolescence. *Cancer* 1967;**20**:967-973.
79. Broomhall J, May R, Lilleyman JS, Milner RDG. Height and lymphoblastic leukemia. *Arch Dis Child* 1983;**28**:300-301.
80. Hancock BW, Mosely R, Coup AJ. Height and Hodgkin's disease. *Lancet* 1976;**ii**:1364-1370.
81. Broström L, Adamson U, Filipsson R, Hall K. Logitudinal growth and dental development in osteosarcoma patients. *Acta Orthop Scand* 1979;**51**:755-759.
82. Pendergrass TW, Foulkes MA, Robison LL, Nesbit ME. Stature of Ewing's sarcoma in childhood. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1984;**6**:33-39.
83. Westphal M, Morgan SK, Grush OC. Nutrition and growth in children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Clin Res* 1979;**27**:816
84. Pui C, Dodge RK, George SL, Green AA. Height at diagnosis of malignancies. *Arch Dis Child* 1987;**62**:495-499.

85. Quin JD, Fisher BM, Paterson KR, Inoue A, Beastall GH, MacGuish AC. Acute response to recombinant insulin-like growth factor-I in a patient with Mendenhall's syndrome. *N Engl J Med* 1990;**323**:1425-1426.
86. Florini J. Hormonal control of muscle growth. *Muscle and Nerve* 1987;**10**:577-598.
87. Shalet SM, Gibson B, Swindell R, Pearson D. Effect of spinal irradiation on growth. *Arch Dis Child* 1987;**62**:461-464.
88. Olshan JS, Gubernick J, Parker RJ, D'Angio GJ, Goldwein JW, Willi SM, Moshang T, Jr. The effects of adjuvant chemotherapy on growth in children with medulloblastoma. *Cancer* 1992;**70**:2013-2017.
89. Shalet SM. Disorders of the endocrine system due to radiation and cytotoxic chemotherapy. *Clinical Endocrinol* 1983;**18**:637-659.
90. Silber JH, Littman PS, Meadows AT. Stature loss following skeletal irradiation for childhood cancer. *J Clin Oncol* 1990;**8**:304-312.
91. Clayton PE, Shalet SM, Morris-Jones PH, Price DA. Growth in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1988;**i**:460-462.
92. Sklar C, Mertens A, Walter A, Mitchell D, Nesbit M, O'Leary M, Hutchinson R, Meadows A, Robison L. Final height after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: Comparison of no cranial radiation with 1800 and 2400 centigrays of cranial irradiation. *J Pediatr* 1993;**123**:59-64.
93. Thun-Hohenstein L, Frisch H, Schuster E. Growth after radiotherapy and chemotherapy in children with leukemia or lymphoma. *Horm Res* 1992;**37**:91-95.
94. Maki-pernaa A, Dunkel L, Siimes MA. Growth after treatment of solid tumors in childhood. *Acta Paediatr Scand* 1990;**79**:817-822.
95. Willi SM, Coole K, Goldwein J, August CS, Olshan JS, Moshang J, T. Growth in children after bone marrow transplantation for advanced neuroblastoma compared with growth after transplantation for leukemia or aplastic anemia. *J Pediatr* 1992;**120**:726-732.
96. Wilimas J, Thompson E, Smith KL. Long-term results of treatment of children and adolescents with Hodgkin's disease. *Cancer* 1980;**46**:2123-2125.
97. Rennie MJ, Edwards RHT, Halliday D, Matthews DE, Wolman SL, Millward DJ. Muscle protein synthesis measured by stable isotope techniques in man: the effects of feeding and fasting. *Clinical Science* 1982;**63**:519-523.
98. Wallace WHB, Shalet SM. Letter to the editor: "Chemotherapy with actinomycin D influences the growth of the spine following abdominal irradiation". *Med Pediatr Oncol* 1992;**20**:177

99. Kliesch S, Behre HM, Jurgens H, Nieschlag E. Cryopreservation of semen from adolescent patients with malignancies. *Med Pediatr Oncol* 1996;**26**:20-27.
100. Vigersky RA, Chapman RM, Berenberg J, Glass AR. Testicular dysfunction in untreated Hodgkin's disease. *Am J Med* 1982;**73**:482-486.
101. Chapman RM, Sutcliffe SB, Malpas JS. Male gonadal dysfunction in Hodgkin's disease: A prospective study. *JAMA* 1981;**245**:1323-1328.
102. Redman JR, Bajorunas DR, Goldstein MC, Evanson DP, Gralla RJ, Lacher MJ, Koziner B, Lee BJ, Straus DJ, Clarkson BD, Feldschuh R, Feldschuh J. Semen cryopreservation and artificial insemination for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1987;**5**:233-238.
103. Magnanti M, Malizia S, Garufi G, Lenzi A, Anselmo AP, Beligotti F, Fabbrini A, Santemma V. Luteinizing hormone pulsatility and computer-assisted analysis of sperm features in patients with Hodgkin's disease. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996;**122**:416-420.
104. Clark ST, Radford JA, Crowther D, Swindell R, Shalet SM. Gonadal function following chemotherapy for Hodgkin's disease: A comparative study of MVPP and a seven drug hybrid regimen. *J Clin Oncol* 1995;**13**:134-139.
105. Chapman RM, Sutcliffe SB, Malpas JS. Cytotoxic-induced ovarian failure in women with Hodgkin's disease. *JAMA* 1979;**242**:1877-1881.
106. Kinsella TJ, Trivette G, Rowland J, Sorace R, Miller R, Fraass B, Steinberg SM, Glatstein E, Sherins RJ. Long-term follow-up of testicular function following radiation therapy for early-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1989;**7**:718-724.
107. Siimes MA, Rautonen J. Small testicles with impaired production of sperm in adult male survivors of childhood malignancies. *Cancer* 1990;**65**:1303-1306.
108. Pedrick TJ, Hoppe RT. Recovery of spermatogenesis following pelvic irradiation for Hodgkin's disease. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1986;**12**:117-121.
109. Sklar CA, Robinson LL, Nesbit ME, Sather HN, Meadows AT, Ortega JA, Kim TH, Hammond GD. Effects of radiation on testicular function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1993;**8**:1981-1987.
110. Byrne J, Mulvihill JJ, Myers MH, et al. Effects of treatment on fertility in long-term survivors of childhood or adolescent cancer. *N Engl J Med* 1987;**317**:1315-1321.
111. Crithley HOD, Wallace WHB, Shalet SM, Mamtora H, Higginson J, Anderson DC. Abdominal irradiation in childhood; the potential for pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;**99**:392-394.
112. Guesry P, Lenoir G, Broyer M. Gonadal effects of chlorambucil given to prepubertal and pubertal boys for nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1978;**92**:299-303.

113. Watson AR, Rance CP, Bain J. Longterm effects of cyclophosphamide on testicular function. *Br Med J* 1985;**291**:1457-1460.
114. Bramswing JH, Heimes U, Heiermann E, Schlegel W, Nieschlag E, Schellong G. The effects of different cumulative doses of chemotherapy on testicular function. *Cancer* 1990;**65**:1298-1302.
115. da Cunha MF, Meistrich ML, Fuller LM, Cundiff LH, Hagemeister FB, Velasquez WS, McLaughlin P, Riggs SA, Cabaanillas FF, Salvador PG. Recovery of spermatogenesis after treatment for Hodgkin's disease: limiting dose of MOPP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1984;**2**:571-574.
116. Bramswig JH, Heimes U, Heiermann E, Schlegel W, Nieschlag E, Schellong G. The effects of different cumulative doses of chemotherapy on testicular function. Results in 75 patients treated for Hodgkin's disease during childhood and adolescence. *Cancer* 1990;**65**:1298-1302.
117. Chapman RM, Sutcliffe SB. Protection of ovarian function by oral contraceptives in women receiving chemotherapy for Hodgkin's disease. *Blood* 1981;**58**:849-851.
118. Chatterjee R, Goldstone AH. Gonadal damage and effects on fertility in adult patients with haematological malignancy undergoing stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 1996;**17**:5-11.
119. Horning SJ, Hoppe RT, Kaplan HS, Rosenberg SA. Female reproductive potential after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1981;**304**:1377-1382.
120. Waxman JHX, Terry YA, Wrigley PFM, Malpas JS, Rees LH, Besser GM, Lister TA. Gonadal function in Hodgkin's disease: long-term follow-up of chemotherapy. *Br Med J* 1982;**285**:1612-1613.
121. Andrieu JM, Ochoa-Molina E. Menstrual cycle, pregnancies and offspring before and after MOPP therapy for Hodgkin's disease. *Cancer* 1983;**52**:435-438.
122. Schilsky RL, Sherins RL, Hubbard SM, Wesley MN, Young RC, DeVita VT. Long-term follow-up of ovarian function in women treated with MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *Am J Med* 1981;**71**:552-556.
123. Green DM, Brecher ML, Lindsay AN, Yakar D, Voohees ML, MacGillivray MH, Freeman AI. Gonadal function in pediatric patients following treatment for Hodgkin disease. *Med Pediatr Oncol* 1981;**9**:235-244.
124. Mackie EJ, Radford M, Shalet SM. Gonadal function following chemotherapy for childhood Hodgkin's disease. *Med Pediatr Oncol* 1996;**27**:74-78.
125. Shafford EA, Kingston JE, Malpas JS, Plowman PN, Pritchard J, Savage MO, Eden OB. Testicular function following treatment of Hodgkin's disease in childhood. *Br J Cancer* 1993;**68**:119-1204.

126. Dhabhar BN, Malhotra H, Joseph R, Garde S, Bhasin S, Sheth A, Advani SH. Gonadal function in prepubertal boys following treatment for Hodgkin's disease. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993;**15**:306-310.
127. Bonadonna G, Santoro A. ABVD chemotherapy in the treatment of Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rev* 1982;**9**:21-35.
128. Heikens J, Behrendt H, Adriaanse R, Berghout A. Irreversible gonadal damage in male survivors of pediatric Hodgkin's disease. *Cancer* 1996;**78**:2020-2024.
129. Shafford EA, Kingston JE, Malpas JS, Plowman PN, Pritchard J, Savage MO, Eden OB. Testicular function following the treatment of Hodgkin's disease in childhood. *Br J Cancer* 1993;**68**:1199-1204.
130. Shalet SM, Tsatsoulis A, Whitehead E, Read G. Vulnerability of the human Leydig cell to irradiation damage is dependent upon age. *J Endocrinology* 1989;**120**:161-165.
131. Kreuser ED, Xiros N, Hetzel WD, Heimpel H. Reproductive and endocrine gonadal capacity in patients treated with COPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *J Cancer Res Clin Oncol* 1987;**113**:260-266.
132. Haie-Meder C, Mlika-Cabanne N, Michel G, Briot E, Gerraulet A, Lhomme C, Cosset JM, Sarrazin D, Flamant F, Hayat M. Radiotherapy after ovarian transposition: ovarian function and fertility preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;**25**:419-424.
133. Holmes SJ, Whitehouse RW, Clark ST, Crowther DC, Adams JE, Shalet SM. Reduced bone density in men following chemotherapy for Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 1994;**70**:371-375.
134. Sanger WG, Olson JH, Sherman JK. Semen cryobanking for men with cancer - criteria change. *Fertil Steril* 1992;**58**:1024-1027.
135. Monteil M, Rousseaux S, Chevret E, Pelletier R, Cozzi J, Sele B. Increased aneuploid frequency in spermatozoa from a Hodgkin's disease patient after chemotherapy and radiotherapy. *Cytogenet Cell Genet* 1997;**76**:134-138.
136. Swerdlow AJ, Jacobs PA, Marks A, Maher EJ, Young T, Barber JC, Vaughan Hudson G. Fertility, reproductive outcomes, and health of offspring, of patients treated for Hodgkin's disease: an investigation including chromosome examinations. *Br J Cancer* 1996;**74**:291-296.
137. Jereb B, Tan C, Bretsky S, He SQ, Exelby P. Involved field (IF) irradiation with or without chemotherapy in the management of children with Hodgkin's disease. *Med Pediatr Oncol* 1984;**12**:325-332.
138. Tanner JM, Davies PSW. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr* 1985;**107**:317-329.
139. Bailar JC, Mosteller F. *Medical uses of statistics*. Boston, Massachusetts: New England Journal of Medicine Books, 1992.

140. Schluchter MD. Analysis of incomplete multivariate data using linear models with structured covariance matrices. *Stat Med* 1988;**7**:317-324.
141. Thar TL, Million RR. Complications of radiation treatment of Hodgkin's disease. *Sem Oncol* 1980;**7**:174-173.
142. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of puberal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;**44**:291-296.
143. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of puberal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970;**45**:13-19.
144. Yuen AR, Horning SJ. Recent advances in Hodgkin's disease. *Curr Opin Hematol* 1996;**3**:273-278.
145. Papadakis V, Tan C, Heller G, Sklar C. Growth and final height after treatment for childhood Hodgkin disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;**18**:272-276.
146. Katz JA, Pollock BH, Jacaruso L, Morad A. Final attained height in patients successfully treated for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1993;**123**:546-552.
147. Papadakis V, Vlachopapadopoulou E, Van Syckle K, Ganshaw I, Kalmanti M, Tan C, Sklar C. Gonadal function following therapy for childhood Hodgkin disease. *Med Pediatr Oncol* 1999;**32**:366-372.
148. Viviani S, Santoro A, Ragni G, Bonfante V, Bestetti O, Bonadonna G. Gonadal toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Comparative results of MOPP vs ABVD. *Eur J Clin Onc* 1985;**21**:601-605.
149. Rivkees SA, Crawford JD. The relationship of gonadal activity and chemotherapy-induced gonadal damage. *JAMA* 1988;**259**:2123-2125.
150. Papavasiliou SS, Castanas E, Kalmanti M. Leydig cell function in boys with testicular relapse for acute lymphocytic leukemia. *Alpe Adria J Med* 1993;**118**:43-47.
151. Chapman RM, Sutcliffe SB, Rees LH, Edwards CRW, Malpas JS. Cyclical combination chemotherapy and gonadal function. *Lancet* 1979;285-289.
152. De Kretser DM, Burger HG, Hudson B. The relationship between germinal cells and serum FSH levels in males with infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;**38**:787-793.
153. Ortin TTS, Shostak CA, Donaldson SS. Gonadal status and reproductive function following treatment for Hodgkin's disease in childhood: The Stanford experience. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1990;**19**:873-880.
154. Schwartz CL. Creating life on the plateau: Reproductive potential in survivors of childhood Hodgkin's disease. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1990;**19**:1099-1100.

155. Nasir J, Walton C, Lindow SW, Masson EA. Spontaneous recovery of chemotherapy-induced primary ovarian failure: implications for management. *Clinical Endocrinol* 1997;**46**:217-219.

156. Davies MC, Hall ML, Jacobs HS. Bone mineral loss in young women with amenorrhoea. *Br Med J* 1990;**301**:790-793.