



RACCOMANDAZIONI PER IL MONITORAGGIO A LUNGO TERMINE DEI PAZIENTI PRECEDENTEMENTE CURATI PER LINFOMA DI HODGKIN, LINFOMA PRIMITIVO DEL MEDIASTINO E LINFOMI NON- HODGKIN AGGRESSIVI TRATTATI CON INTENTO CURATIVO

A cura del Gruppo di Studio del Monitoraggio clinico a lungo termine del paziente: tossicità delle terapie antitumorali

Coordinatore: Enrico Brignardello

Partecipanti:

Elisa Bellini, Eleonora Biasin, Carola Boccomini, Elena Buzzi, Margherita Caramuta, Simona Chiadò Cutin, Maria Teresa Corsetti, Nerina Denaro, Diego Dongiovanni, Francesco Felicetti, Nicoletta Fortunati, Luisa Giaccone, Francesco Moretto, Cristina Piva, Patrizia Piano, Andrea Pizzini, Maria Antonia Polimeni, Agostino Ponzetti, Patrizia Pregno, Roberto Sorasio.

Le presenti raccomandazioni sono applicabili a pazienti off-therapy da almeno 5 anni ed in remissione completa di malattia.

BACKGROUND

A causa delle pregresse terapie antitumorali i pazienti guariti da linfoma sono a rischio di complicanze tardive, alcune delle quali contribuiscono significativamente all'eccesso di mortalità che essi mostrano in confronto con la popolazione generale. Mentre la mortalità per progressione o recidiva dei linfomi tende infatti a ridursi progressivamente col trascorrere del tempo, quella che deriva dalla tossicità tardiva delle terapie oncologiche continua invece ad aumentare.

Per impostare correttamente un programma di *follow-up* a lungo termine, è **indispensabile disporre di tutte le informazioni relative alle pregresse terapie oncologiche.**

Sia la chemioterapia, sia la radioterapia possono essere responsabili di tossicità tardive. I *late effects* che possono originare da tali terapie sono molto variabili e dipendono sia dai farmaci utilizzati (tipo e dose), sia dalla sede, dalla dose e dalla modalità di erogazione della radioterapia.

Nei pazienti curati per linfoma i *late effects* più frequenti e gravi, a cui si riferiscono le presenti raccomandazioni, riguardano:

- ✓ **Sistema Endocrino**
 - Gonadi
 - Tiroide
 - Metabolismo lipidico e glicidico
- ✓ **Apparato cardio-vascolare**
- ✓ **Apparato respiratorio**
- ✓ **“Secondi tumori” maligni:**
 - Leucemie secondarie
 - Tumori solidi
 - Mammella
 - Tiroide
 - Cute
 - Intestino
 - Polmone

1 - CONSIDERAZIONI GENERALI

È necessario che il paziente sia informato dei rischi potenziali correlati con le terapie antitumorali, affinché egli acquisisca la **necessaria consapevolezza** e sia **sensibilizzato a correggere tutti gli eventuali fattori di rischio modificabili**.

Per quanto riguarda lo stile di vita, non esistono raccomandazioni specifiche. **Sono qui riportate le raccomandazioni generali per i cancer survivors, fornite dall'American Cancer Society:**

<i>Peso</i>	<p>mantenere un peso "sano" per tutta la vita</p> <p>bilanciare introito calorico e attività fisica</p> <p>evitare eccessivo aumento di peso</p> <p>raggiungere e mantenere il peso forma, se sovrappeso o obesi</p>
<i>Attività fisica</i>	<p>svolgere almeno 30' di attività fisica moderata-intensa, oltre alle abituali attività, in almeno 5 giorni della settimana</p>
<i>Dieta</i>	<p>mantenere una dieta sana, privilegiando i vegetali</p> <p>almeno 5 varietà di frutta e verdura al giorno</p> <p>scegliere farine integrali</p> <p>limitare il consumo di carni rosse e conservate</p>
<i>Alcool</i>	<p>limitare il consumo a non più di 1 drink/die nella donna e 2/die nell'uomo</p>
<i>Supplementazioni</i>	<p>ottenere sostanze nutritive dagli alimenti</p>

2 - SISTEMA ENDOCRINO

2.1 TIROIDE

Nei *lymphoma survivors*, la tossicità tardiva a livello tiroideo si manifesta pressoché esclusivamente sotto forma di ipotiroidismo primitivo e carcinoma differenziato.

In entrambi i casi, il principale fattore di rischio è rappresentato dalla radioterapia, quando questa coinvolge la loggia tiroidea.

Nel paziente curato per linfoma, sono da considerare a rischio di tossicità tiroidea i seguenti campi di irradiazione:

- Anello di Waldeyer,
- Regione cervicale (collo),
- Regione sovraclaveare,
- Mediastino*.

* per pazienti irradiati prima degli anni '90 considerare anche trattamenti a “campi estesi” (mini-mantellina, mantellina, mantellina estesa).

2.1.1 Ipotiroidismo

Il rischio di sviluppare ipotiroidismo è direttamente correlato alla dose erogata alla tiroide ed al tempo trascorso dalla RT. Nuovi eventi possono verificarsi anche a distanza di oltre 20 anni dal completamento della RT, quando – per dosi comprese fra 35 e 45 Gy – l'incidenza cumulativa di ipotiroidismo primitivo si attesta intorno al 40%.

Il rischio di sviluppare ipotiroidismo post-attinico è più alto nel sesso femminile e nei pazienti trattati in età avanzata.

I pazienti sottoposti ad un trattamento RT che abbia coinvolto la loggia tiroidea devono pertanto effettuare **un prelievo per TSH reflex:**

- **all'ingresso nel programma di monitoraggio** a lungo termine (5 anni dopo il completamento delle terapie),
- **poi TSH reflex a cadenza annuale/biennale, indefinitamente.**

2.1.2 Carcinoma della Tiroide: vedi sezione “Secondi tumori”.

2.2 TESTICOLO

I farmaci antitumorali che, più di tutti, possono causare tossicità tardiva a livello testicolare nei *lymphoma survivors* sono gli alchilanti. Anche la RT è molto dannosa per il testicolo.

Nei pazienti “guariti” da linfoma, il deficit androgenico è assai più raro del deficit spermatogenetico, e non è infrequente osservare maschi infertili con livelli di testosterone sostanzialmente normali.

Per quanto riguarda la spermatogenesi, perché si produca azoospermia permanente è necessario che il trattamento antitumorale distrugga completamente il pool di cellule staminali spermatogenetiche. Azoospermie transitorie, che di solito regrediscono entro 6-12 mesi, si possono però osservare dopo trattamento con qualsiasi farmaco chemioterapico, o dopo irradiazione testicolare anche a basse dosi (0.1 Gy).

2.2.1 Deficit spermatogenetico

Al momento della stadiazione di un paziente con linfoma di nuova diagnosi, è indicato proporre a tutti i soggetti maschi la criopreservazione del liquido seminale.

Dopo la fine delle terapie, all'ingresso nel programma di monitoraggio a lungo termine (5 anni dopo il completamento delle terapie), nei pazienti a rischio di danno gonadico si raccomanda di eseguire:

- 1) Determinazione dei livelli di FSH ed Inibina B;**
- 2) Eventuale esame del liquido seminale, previa valutazione specialistica endocrinologica/andrologica.**

FSH, Inibina B ed esame del liquido seminale, se patologici, possono essere ripetuti dopo 12-18 mesi; comunque è assai improbabile un recupero della spermatogenesi oltre il 5-6° anno dalla fine delle terapie.

2.2.2 Deficit di secrezione androgenica

All'ingresso nel programma di monitoraggio a lungo termine (5 anni dopo il completamento delle terapie), nei pazienti a rischio:

- **Determinazione dei livelli di Testosterone totale e di LH;**
- **Successivamente, con valutazione basale normale, controllo dei livelli di Testosterone totale solo su spunto clinico.**

2.3 OVAIO

Anche per quanto riguarda l'ovaio, i trattamenti maggiormente responsabili di tossicità tardiva sono i farmaci **alchilanti** e la radioterapia addominale (peraltro oggi raramente impiegata).

La radioterapia e la chemioterapia danneggiano i follicoli ovarici e ne accelerano il naturale declino.

Il rischio di insufficienza ovarica acuta è perciò direttamente correlato con l'età della paziente all'epoca del trattamento antitumorale: nelle pazienti più giovani, le terapie antitumorali possono però causare una riduzione del numero di follicoli ed aumentare quindi il rischio di *premature ovarian failure* (POF), con conseguente riduzione della finestra di fertilità.

Nelle pazienti a rischio di ipogonadismo primitivo:

- Valutazione del **calendario mestruale** (a cadenza annuale);
- Determinazione di **FSH, LH, 17betaEstradiolo e AMH** (in III giornata, se la paziente mestrua) all'ingresso nel programma di monitoraggio a lungo termine e, successivamente, in caso di alterazione della ciclicità mestruale.

Le pazienti con normale funzionalità gonadica ma a rischio POF **le quali - per motivi diversi - desiderano procrastinare il concepimento, se AMH > 0.5 ng/ml ed età < 40 anni** possono essere indirizzate al programma Fertisave (**allegato 1**).

N.B.: Si raccomanda che le pazienti a rischio di carcinoma mammario (vedi paragrafo 5.2.1), se viene loro prescritta terapia sostitutiva estrogenica, **aderiscano rigorosamente al programma di screening senologico. In queste stesse pazienti, prendere in considerazione metodi contraccettivi alternativi alla somministrazione di EP.**

2.4 METABOLISMO LIPIDICO E GLICIDICO: vedi sezione “APPARATO CARDIOVASCOLARE”.

3 - APPARATO CARDIOVASCOLARE

Insieme con i “secondi tumori”, le malattie cardiovascolari (soprattutto gli eventi coronarici acuti) rappresentano la principale causa di morte negli *HL survivors* e la principale causa di morbidità nei *lymphoma survivors*.

3.1 CARDIOTOSSICITA' DIRETTA DA CHEMIO-RADIOTERAPIA

La radioterapia mediastinica e la chemioterapia con antracicline ed eventuale intensificazione con trapianto di cellule staminali sono le cause principali di danno cardiaco diretto.

Le antracicline causano pressoché esclusivamente disfunzione ventricolare, mentre la cardiotoxicità post-radioterapia (soprattutto nei pazienti trattati con campi estesi e tecniche meno conformate) può manifestarsi anche sotto forma di alterazione del ritmo, valvulopatia, malattia del pericardio o cardiopatia ischemica.

Il rischio è massimo nei pazienti in cui tali trattamenti sono stati associati, soprattutto se ad alte dosi, nel sesso femminile ed in età pediatrica o avanzata.

Deve essere sottolineato che coronaropatie anche gravi possono svilupparsi in assenza dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolare e **possono essere del tutto asintomatiche fino al momento dell'evento acuto.**

Il punto maggiormente discordante fra le linee guida attualmente disponibili per il monitoraggio della tossicità cardiaca nei *cancer survivors* riguarda la frequenza dei controlli strumentali. Alla luce delle evidenze disponibili, per i *Lymphoma survivors* “fuori terapia” da almeno 5 anni si ritiene appropriato il seguente protocollo di follow-up:

- **Esame clinico**, a cadenza annuale;
- **ECG ed Ecocardiogramma ogni 5 anni, possibilmente presso strutture con esperienza specifica in senso cardio-oncologico.**

Naturalmente, in questo contesto il minimo sospetto clinico di cardiopatia merita attenzione ed approfondimento diagnostico mediante anticipazione sia della visita sia degli esami strumentali.

Nei pazienti che presentano un rischio cardiovascolare elevato (terapia in età pediatrica o avanzata, dose cumulativa di antracicline > 300 mg/mq, dose di RT > 30 Gy, trattamento RT associato a chemioterapia con antracicline, concomitante presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare) è **raccomandata una cadenza più ravvicinata degli esami strumentali (2-3 anni).**

Nei pazienti ad alto rischio per coronaropatia (RT > 30 Gy, trattamento RT associato a CT con antracicline e concomitante presenza di fattori di rischio cardiovascolari classici), **consigliata esecuzione di test ergometrico** 10 anni dopo il completamento della radioterapia (se età > 30 anni), poi a cadenza quinquennale.

I pazienti che mostrano alterazioni significative degli esami strumentali e quelli che nei controlli ecocardiografici seriatati, pur in ambito di normalità, mostrano un progressivo deterioramento dei parametri funzionali, dovranno essere avviati a **visita cardiologica.**

Nei pazienti a rischio di cardiotoxicità tardiva sarebbe opportuno proseguire il follow-up cardiologico indefinitamente.

Nelle pazienti a rischio, in previsione di gravidanza (o nei primi mesi di gestazione) è raccomandata l'esecuzione di ECG + ecocardiogramma.

3.2 CARDIOTOSSICITA' INDIRETTA

Nei *lymphoma survivors* la dislipidemia, che contribuisce ad aumentare il rischio cardiovascolare, può essere sostenuta ed aggravata da alterazioni ormonali (ipogonadismo, ipotiroidismo, diabete) anch'esse - almeno in parte - causate dalle terapie antitumorali. Vi sono evidenze che indicano, in questi soggetti, l'efficacia delle indagini di screening e degli interventi terapeutici per la riduzione del rischio cardiovascolare correlato a dislipidemia.

Nei pazienti sottoposti a irradiazione mediastinica è stato proposto come ragionevole lo **screening lipidologico (determinazione di colesterolo totale + HDL e trigliceridi) a cadenza triennale, iniziando nel 5° anno** dopo il completamento delle terapie e con durata indefinita.

Per quanto riguarda il **diabete e le alterazioni del metabolismo glicidico**, l'incremento del **rischio** è relativamente **modesto** ed è secondario alla **radioterapia addominale (utilizzata ormai assai di rado in questo contesto clinico)** o all'impiego terapeutico di glicocorticoidi ad alte dosi. Si suggerisce comunque di effettuare una determinazione della glicemia a digiuno ogni tre anni, per un periodo di tempo indefinito, indipendentemente dall'età.

3.3 TERAPIA

Gli unici farmaci per cui è stata dimostrata efficacia nel trattamento del danno cardiaco da chemio-radioterapia sono gli **ACE-inibitori, i sartani ed alcuni beta-bloccanti (carvedilolo, bisoprololo)**. Per quanto riguarda il trattamento delle alterazioni del metabolismo lipidico, deve essere sottolineato il **ruolo chiave dello stile di vita**.

La terapia farmacologica di elezione per il trattamento delle dislipidemie è rappresentata dalle statine. In assenza di indicazioni specifiche, per i pazienti sottoposti a terapie potenzialmente cardiotossiche, è ragionevole l'utilizzo dei target proposti per pazienti a medio e alto rischio CV. La tabella sottostante adatta i target di LDL e trigliceridi in funzione della eventuale presenza di fattori di rischio cardiovascolari (FR-CV) aggiuntivi, in questo setting di pazienti:

	Senza FR- CV	Con uno o più FR-CV
Colesterolo LDL	<130 mg/dl	<100 mg/dl
Trigliceridi	<150 mg/dl	<150 mg/dl

Nei *cancer survivors* con precedenti di cardiopatia ischemica o vasculopatia nota, la terapia con statine andrebbe raccomandata indipendentemente dai livelli di colesterolo LDL.

In tutti i *Lymphoma survivors* devono comunque essere considerati e - per quanto possibile - corretti sia gli stili di vita inadeguati (fumo, dieta, sedentarietà), sia i fattori di rischio cardiovascolare modificabili (ipertensione arteriosa, obesità, diabete) e le cardiopatie pre-esistenti.

4 - APPARATO RESPIRATORIO

Nei *Lymphoma survivors*, le tossicità tardive polmonari sono poco frequenti.

Dopo **RT toracica**, al danno infiammatorio iniziale può conseguire una fase fibrosante tardiva. Le pneumopatie post-attiniche si manifestano in genere con un declino della capacità polmonare totale (TLC), indice di patologia restrittiva, ma soprattutto con una riduzione della diffusione del monossido carbonio (DLCO), correlata alla fibrosi interstiziale. L'alterazione funzionale è più significativa al termine del trattamento, con successivo parziale recupero (di solito, senza ripristino dei valori funzionali precedenti il trattamento radioterapico) nei controlli a 1, 3 e 5 anni.

Il trattamento chemioterapico con cicli che prevedano l'utilizzo di **bleomicina**, ciclofosfamide o gemcitabina, l'Ab monoclonale anti-CD30 Brentuximab e i nuovi check-point inhibitors quali il Nivolumab, possono causare quadri di flogosi/edema interstiziale che in genere migliora alla sospensione del farmaco. Il danno tardivo da bleomicina, ciclofosfamide o gemcitabina si può manifestare con fibrosi polmonare e conseguente significativo declino funzionale (soprattutto in termini di riduzione della DLCO), con parziale recupero a 6-12 mesi dalla terapia. Non sono ancora valutabili gli effetti a lungo termine dei farmaci di più recente introduzione, per i quali comunque è prudente effettuare un monitoraggio. **Il tabagismo influenza negativamente il possibile recupero funzionale.**

Per il follow-up pneumologico degli *Lymphoma survivors* si consiglia:

- **Controllo della spirometria all'ingresso nel programma di monitoraggio a lungo termine (5 anni dopo il completamento delle terapie) in tutti i pazienti sottoposti a RT che abbia coinvolto il polmone e/o trattati con i farmaci sopra-indicati.** La spirometria deve includere TLC e DLCO.

Se la spirometria a 5 anni risulta normale, va ripetuta soltanto su indicazione clinica.

Se la spirometria risulta alterata, va ripetuta a cadenza annuale/biennale.

- Se le alterazioni permangono stabili in due successivi controlli, un ulteriore esame dovrà essere effettuato solo su indicazione clinica.
- In caso di peggioramento dei parametri, avviare il paziente a consulenza pneumologica.

5 - SECONDI TUMORI MALIGNI

5.1 LEUCEMIE/MIELODISPLASIE SECONDARIE

L'incidenza di Leucemie/Mielodisplasie successive alle chemioterapie convenzionali (t-MDS/AML), 20 anni dopo l'off-therapy, varia dallo 0.8% al 6.3%, con una **mediana di comparsa a 3-5 anni ed una riduzione del rischio dopo la prima decade** dalla conclusione delle terapie oncologiche.

I fattori associati al rischio di sviluppare t-MDS/AML includono:

- esposizione ad agenti alchilanti,
- esposizione ad inibitori della topoisomerasi II,
- radioterapia,
- età più avanzata al momento del trattamento,
- mobilizzazione di cellule staminali autologhe con etoposide,
- regime di condizionamento con TBI.

Screening di 1° livello:

- emocromo con formula, a cadenza annuale (o se sintomi suggestivi di AML/MDS).

In caso di riscontro di neutropenia e/o anemia e/o piastrinopenia, inviare il paziente a visita ematologica per esami di 2° e 3° livello.

5.2 TUMORI SOLIDI

5.2.1 Secondi Tumori Mammari

Le pazienti sottoposte a radioterapia che abbia coinvolto la regione mammaria in età <30 anni presentano **un elevato rischio** di sviluppare **carcinomi della mammella**.

È perciò opportuno avviare queste pazienti ad un programma di screening del carcinoma mammario.

Le tecniche di diagnostica per immagini comprendono la risonanza magnetica (maggiore sensibilità nell'individuazione di forme tumorali infiltranti) e la mammografia (più efficace nell'individuazione delle microcalcificazioni, possibile espressione di carcinoma duttale in situ). È stato documentato che la combinazione delle due tecniche permette di ottenere una maggiore sensibilità, ma comporta anche un aumentato numero di falsi positivi e di accertamenti bioptici inutili. Non vi sono, al momento attuale, evidenze sufficienti per affermare la superiorità dell'una o dell'altra metodica. Inoltre è stato riportato che un più intenso programma di screening, attuato combinando le due metodiche, può ridurre la compliance da parte delle pazienti ed aumentare la percentuale di interruzioni precoci del follow-up.

Dovrebbero essere avviate al protocollo di sorveglianza le pazienti che soddisfano entrambi i seguenti requisiti:

- 1) **Pregressa RT che abbia coinvolto la regione mammaria, effettuata in età <30 anni;**
- 2) **intervallo di tempo ≥ 8 anni dal completamento della radioterapia.**

PROTOCOLLO DI SORVEGLIANZA

Visita clinica annuale

Diagnostica senologica per immagini:

Età < 25 anni:

- nessuna evidenza circa la necessità di imaging nelle pazienti asintomatiche;

Età ≥ 25 anni (se ≥ 8 anni dal completamento della RT):

- **Mammografia annuale** (due proiezioni standard, eventualmente integrata con ecografia) **o risonanza magnetica mammaria, a cadenza annuale.**

Le raccomandazioni oggi disponibili in letteratura sono **concordi nel raccomandare fortemente un programma di screening senologico a cadenza annuale** in tutte le donne che abbiano effettuato un trattamento radioterapico che abbia coinvolto la regione mammaria.

Il clinico che gestisce il follow-up - d'accordo con il radiologo - individuerà per ogni singolo soggetto la metodica più appropriata, tenuto conto delle evidenze scientifiche disponibili, della storia clinica della paziente e delle sue preferenze. Al fine di evitare ulteriore irradiazione della mammella, quando possibile ed almeno fino al compimento del trentacinquesimo anno di età, è preferibile l'utilizzo della risonanza magnetica.

L'ETG mammaria potrà essere utilizzata, a discrezione dello specialista radiologo, come integrazione della mammografia e della risonanza magnetica. L'ETG potrà essere inoltre utilizzata come esame di screening in pazienti selezionate di età inferiore a 25 anni, se il rischio di carcinoma mammario risulta particolarmente elevato (familiarità, dose erogata, etc.).

Per le donne sottoposte a RT che abbia coinvolto la regione mammaria ad età >30 anni non è previsto un protocollo di sorveglianza specifico. Queste pazienti devono essere comunque invitate a seguire attentamente i programmi di screening raccomandati per la popolazione generale.

Per quanto riguarda la durata del protocollo di screening, le evidenze oggi disponibili dimostrano che l'aumento del rischio persiste almeno sino all'età di 50 anni; per età >50 anni, le evidenze sono meno consistenti, ma l'età a cui interrompere il monitoraggio rimane non definita nella maggioranza delle linee guida attualmente disponibili.

Naturalmente, in questo contesto clinico è particolarmente importante la **consapevolezza** della paziente. Perciò, le pazienti a rischio devono essere invitate a riferire prontamente al medico la comparsa di eventuali alterazioni.

5.2.2 Secondi Tumori Tiroidei

I pazienti irradiati a capo, collo o mediastino hanno un aumentato rischio di sviluppare nel tempo carcinomi della tiroide. Il rischio aumenta in modo lineare fino alla dose di 10 Gy, quindi si stabilizza per poi ridursi a dosi >30 Gy (per le quali è invece molto elevato il rischio di ipotiroidismo); il rischio inoltre è particolarmente elevato per i **sogetti irradiati in età pediatrica**. Vi è accordo circa l'opportunità di effettuare uno screening del carcinoma tiroideo nei pazienti irradiati al collo, ma non sulle modalità con cui attuarlo (ecografia tiroidea vs palpazione del collo).

Pazienti a rischio

Nei *Lymphoma survivors*, sono da considerare a rischio di carcinoma della tiroide i pazienti sottoposti a radioterapia sui seguenti campi:

- Anello di Waldeyer;
- Regione cervicale (collo);

- Regione sovraclaveare;
- Mediastino*.

* per pazienti irradiati prima degli anni '90 considerare anche trattamenti a “campi estesi” (mini-mantellina, mantellina, mantellina estesa).

Follow up

Palpazione annuale della tiroide

È invece tuttora dibattuta l'opportunità di eseguire una sorveglianza ecografica dei pazienti irradiati in regione cervicale, al fine di diagnosticare precocemente eventuali carcinomi tiroidei. Infatti, data la prognosi generalmente eccellente dei carcinomi differenziati della tiroide tale atteggiamento potrebbe comportare un eccesso di procedure diagnostiche, senza un reale beneficio in termini di mortalità e morbilità. D'altro canto, una diagnosi precoce potrebbe comportare un intervento chirurgico meno esteso (quindi un minor rischio di complicanze) ed un minor numero di trattamenti radiometabolici.

Si ritiene pertanto che l'impiego dell'ecografia sia da prendere in considerazione solamente in centri con esperienza consolidata rispetto alla diagnostica ed al trattamento dei carcinomi tiroidei. Qualora tale esame venga impiegato, si ritiene indicato eseguire la prima **ecografia tiroidea 5 anni dopo il completamento della RT. Successivamente**, se negativo per patologia nodulare (non nodi solidi di diametro > 5 mm), l'esame andrà ripetuto ogni 3-5 anni. In caso di presenza di formazioni nodulari, tale esame andrà ripetuto a cadenza annuale (o eventualmente più ravvicinata).

In presenza di formazioni nodulari “sospette”, inviare il paziente a visita endocrinologica per il necessario approfondimento diagnostico.

5.2.3 Secondi Tumori Cutanei

Sono da considerare **a rischio tutti i soggetti precedentemente sottoposti a radioterapia**, relativamente alle sedi irradiate, indipendentemente dal protocollo terapeutico effettuato.

Si deve considerare che, per quanto nella maggior parte dei casi i secondi tumori cutanei siano **basaliomi** (quindi tumori poco aggressivi), il loro riscontro correla con un aumentato rischio di sviluppare altri tumori maligni potenzialmente più aggressivi. Nei soggetti sottoposti a radioterapia è stato inoltre descritto un aumentato rischio di melanomi.

Nei pazienti a rischio, il follow-up prevede l'**ispezione della cute** a cadenza **annuale**, iniziando 5 anni dopo il completamento della radioterapia e per un periodo di tempo indefinito. In caso di lesioni con caratteristiche sospette, inviare il paziente a visita dermatologica (che potrà essere completata mediante dermatoscopia, a discrezione del dermatologo).

5.2.4 Secondi Tumori Polmonari

I *lymphoma survivors* mostrano un rischio di secondi tumori polmonari aumentato di circa 7 volte rispetto alla popolazione generale. Sulla base di recenti evidenze, tali tumori sembrano avere una prognosi peggiore di quelli non secondari.

Pazienti a rischio:

- Pazienti irradiati al torace (soprattutto per dosi >30 Gy);
- Pazienti trattati con farmaci alchilanti (in modo dose-dipendente).

Il fumo amplifica questi fattori di rischio. Nei pazienti a rischio, deve pertanto essere attentamente perseguita la cessazione del fumo di sigaretta.

Non vi sono metodiche di screening con dimostrata efficacia rispetto a tale patologia; **non vi è pertanto indicazione ad eseguire un follow-up radiologico**. Tuttavia, si sottolinea come sia indispensabile che il clinico che si occupa di *cancer survivors* sia consapevole di tale rischio, al fine di **non sottovalutare la presenza di segni o sintomi che possano essere espressione di neoplasia polmonare**.

5.2.5 Secondi Tumori del Tratto Gastro-Intestinale

Numerose evidenze indicano un aumentato rischio di **neoplasie maligne del tratto gastro-enterico (esofago, stomaco, pancreas, e colon-retto)** nei soggetti curati per linfoma Hodgkin. Fattori associati a tale aumento di rischio, oltre alla RT addominale, sono rappresentati da alcuni chemioterapici (procarbazina, dacarbazina, derivati del platino).

Per quanto riguarda i **tumori di esofago, stomaco e pancreas** non vi sono attualmente indicazioni circa l'attuazione di programmi di sorveglianza. Tuttavia, come si è detto per il carcinoma del polmone, anche in questo caso è importante che il clinico che si occupa di *cancer survivors* sia consapevole di tale rischio al fine di **non sottovalutare segni o sintomi che possano essere espressione di neoplasia in tali sedi**.

Per quanto riguarda il **carcinoma del colon-retto**, i *Lymphoma survivors* irradiati all'addome mostrano un rischio di sviluppare tumori del tratto gastroenterico 4.5 volte superiore a quello della popolazione generale. C'è una relazione lineare tra la dose erogata ed il rischio di sviluppare un secondo tumore del colon-retto. La **procarbazine** sembra potenziare gli effetti oncogenetici della RT. La latenza risulta relativamente lunga (> 10 anni).

Per quanto tali trattamenti siano oggi utilizzati assai di rado per curare il linfoma, **nei pazienti che hanno ricevuto RT > 30 Gy nelle seguenti sedi:**

- ✓ Paraaortica;
- ✓ Splenica;
- ✓ Epatica;
- ✓ Inguinale;
- ✓ Pelvica*.

* per pazienti irradiati prima degli anni '90 considerare anche trattamenti a "campi estesi" (mini-mantellina, mantellina, mantellina estesa, Y rovesciata, irradiazione linfonodale totale o subtotale).

Le linee guida disponibili suggeriscono l'esecuzione di **colonscopia ogni 5 anni, iniziando 10 anni dopo il completamento della RT, ma non prima dell'età di 40 anni.**

Per quanto riguarda i pazienti che hanno ricevuto RT nelle stesse sedi a dosi < 30 Gy, si raccomanda la stretta aderenza alle procedure di screening del Ca colon – retto consigliate per la popolazione generale:

- sangue occulto fecale (3 campioni) a cadenza annuale;
- e/o rettosigmoidoscopia ogni 5 anni a partire dall'età di 50 anni.



ALLEGATO 1: Modalità operative di invio delle pazienti al programma Fertisave:

Le pazienti possono essere inviate a valutazione c/o Ambulatori Programma Fertisave dell'Ospedale Sant'Anna:

- **mediante contatto e-mail (progettofertisave@yahoo.it);**
- **mediante contatto telefonico (011-3134411 – Ostetrica Libertone o Beneitone).**

Le pazienti dovranno presentarsi c/o **Ambulatorio di Fisiopatologia della Riproduzione (Ospedale S. Anna, entrata da Via Ventimiglia 1 – 3).**

Torino, 22 dicembre 2017

BIBLIOGRAFIA

- Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL et al (2015) Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 16:e123-e136.
- Armstrong GT, Liu W, Leisenring W, Yasui Y et al (2011) Occurrence of multiple subsequent neoplasms in long-term survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 29:3056-64.
- Bassal M, Mertens AC, Taylor L et al (2006) Risk of selected subsequent carcinomas in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 24:476-483.
- Bateia S (2013) Therapy-related Myelodysplasia and acute myeloid leucemia. *Semin Oncol* 40: 666-675.
- Begg CB, Haile RW, Borg A, et al (2008) Variation of breast cancer risk among BRCA1/2 carriers. *JAMA* 299:194-201.
- Behringer K, Mueller H, Goergen H et al (2013) Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 trials. *J Clin Oncol* 31:231-239.
- Bhatia S, Yasui Y, Robison LL et al (2003). High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol* 21:4386-4394.
- Boitrelle F, Robin G, Marcelli F et al (2011) A predictive score for testicular sperm extraction quality and surgical ICSI outcome in non-obstructive azoospermia: a retrospective study. *Hum Reprod* 26:3215–3221.
- Breast cancer screening and diagnosis – NCCN Guidelines 2013.
- Brignardello E, Corrias A, Isolato G et al (2008) Ultrasound screening for thyroid carcinoma in childhood cancer survivors: a case series. *J Clin Endocrinol Metab* 93:4840-4843.
- Castellino SM, Geiger AM, Mertens AC et al (2011) Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood* 117:1806-1816.
- Clement SC, Kremer LCM, Verburg FA et al. (2017) Balancing the Benefits and Harms of Thyroid Cancer Surveillance in Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult cancer: Recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in Collaboration with the PanCareSurFup Consortium. *Cancer Treatment Reviews* doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.11.005> [Epub ahead of print].
- Chen AB, Punglia RS, Kuntz KM et al (2009) Cost effectiveness and screening interval of lipid screening in Hodgkin's lymphoma survivors. *J Clin Oncol* 27:5383-5389.
- Chow L. Survival and late effects in children with Hodgkin's lymphoma treated with MOPP/ABV and low dose extended field irradiation. *J Clin Oncol* 24:5735-5741.
- Czyz A, Lojko-Dankowska A, Matuszak M et al (2013) Second malignancies after autologous haematopoietic stem cell transplantation following modified BEAM conditioning regimen in patients with Hodgkin Lymphoma – characteristics and risk factor analysis. *Contemp Oncol* 17(2):200-204.
- Daniels LA , Krol AD , Schaapveld M et al (2013) Long-term risk of secondary skin cancers after radiation therapy for Hodgkin's lymphoma. *Radiother and Oncol* 109(1):140-145.

- Doyle C, Kushi LH, Byers T et al (2006) Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. *CA Cancer J Clin* 56:323-353.
- Galper SL, Yu JB, Mauch PM et al (2011) Clinically significant cardiac disease in patients with Hodgkin lymphoma treated with mediastinal irradiation. *Blood* 117:412-418.
- Gharib H, Papini E, Valcavi R et al (2006) American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 12:63-102.
- Ha CS, Hodgson DC, Advani R et al (2014) ACR appropriateness criteria follow-up of Hodgkin lymphoma. *J Am Coll Radiol* 11:1026-1103.
- Hamre H, Kiserud CE, Ruud E et al (2012) Gonadal function and parenthood 20 years after treatment for childhood lymphoma: a cross-sectional study. *Pediatr Blood Cancer* 59:271-277.
- Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S et al (2010) Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Ann Intern Med* 152:444-455.
- Holoch P, Wald M (2011) Current options for preservation of fertility in the male. *Fertil Steril* 96:286-290.
- Koontz MZ, Horning SJ, Balise R et al (2013) Risk of therapy-related secondary leukaemia in Hodgkin lymphoma: the Stanford University experience over three generations of clinical trials. *J Clin Oncol* 31:592-598.
- Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC et al (2005) Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 23:8469-8476.
- Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP et al (2013) Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 26:1013-32.
- Levi F, Moeckli R, Randimbison L et al. Skin cancer in survivors of childhood and adolescent cancer. *Eur J Cancer* 42: 656-659.
- Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD et al (2013) Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 128:1927-1995.
- Meacham LR, Sklar CA, Li S et al (2009) Diabetes mellitus in long-term survivors of childhood cancer. Increased risk associated with radiation therapy: a report for the childhood cancer survivor study. *Arch Intern Med* 169:1381-1388.
- Metzger ML, Meacham LR, Patterson B et al (2013) Female reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancers: guidelines for the assessment and management of female reproductive complications. *J Clin Oncol* 31:1239-1247.
- Moser EC, Noordijk EM, Carde P et al (2005) Late non neoplastic events in patients with aggressive non Hodgkin lymphoma in four randomized european organisation for research and treatment cancer trials. *Clin Lymphoma and Myeloma* 6:122-130.

- Mulder RL, Kremer LC, Hudson MM et al (2013) Recommendations for breast cancer surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer given chest radiation: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 14:e621-e629.
- Ng AK, Garber JE, Diller LR, et al (2013) Prospective study of the efficacy of breast magnetic resonance imaging and mammographic screening in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 31:2282-2288.
- Ng AK, Kenney LB, Gilbert ES, et al (2010) Secondary malignancies across the age spectrum. *Semin Radiat Oncol* 20:67-78.
- Sardanelli F, Boetes C, Borisch B et al (2010) Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 46:1296-1316.
- Saslow D, Boetes C, Burke W et al (2007) American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 57:75-89.
- Schoenfeld JD, Mauch PM, Das P et al (2012). Lung malignancies after Hodgkin lymphoma: disease characteristics, detection methods and clinical outcome. *Ann Oncol* 23:1813-1818.
- Sigurdson AJ, Ronckers CM, Mertens AC et al (2005) Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study. *Lancet* 365:2014-2023.
- Swerdlow AJ1, Higgins CD, Smith P et al (2011) Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British cohort study. *J Clin Oncol* 29:4096-4104.
- The Children's Oncology Group. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult. Version 4.0 – October 2013. <http://www.survivorshipguidelines.org>.
- Travis LB, Ng AK, Allan JM et al (2014) Second malignant neoplasms and cardiovascular disease following radiotherapy. *Health Phys* 106:229-246.
- Tukenova M, Guibout C, Oberlin O et al (2010). Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. *J Clin Oncol* 28:1308-1315.
- Van der Kaaij MA, Heutte N, Meijnders P et al (2012) Premature ovarian failure and fertility in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Cohort Study. *J Clin Oncol* 30:291–299.
- van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP et al (2014) Risk of diabetes mellitus in long-term survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 32:3257-3263.
- Venkatramani R, Kamath S, Wong K et al (2014) Pulmonary outcomes in patients with Hodgkin lymphoma treated with involved field radiation. *Pediatr Blood Cancer*. 61:1277-1281.
- Wallace WH (2011) Oncofertility and preservation of reproductive capacity in children and young adults. *Cancer* 117:2301–2310.
- Watt TC, Inskip PD, Stratton K et al (2012) Radiation-related risk of basal cell carcinoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 104(16):1240-1250.