

Monitoraggio tossicità tardive delle terapie onco-ematologiche



Enrico Brignardello

Dipartimento di Oncologia

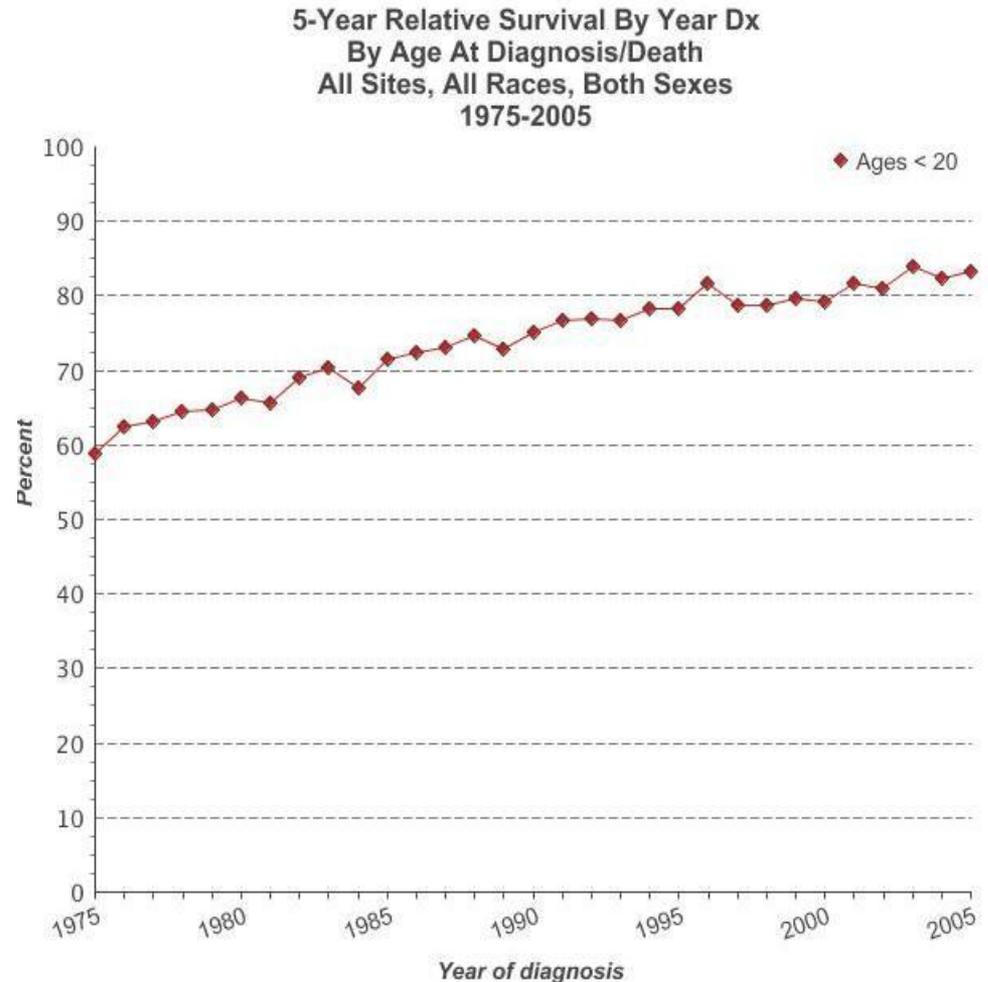
S.S.D. Unità di Transizione per Neoplasie Curate in Età Pediatrica

Torino, 3 marzo 2017

Background

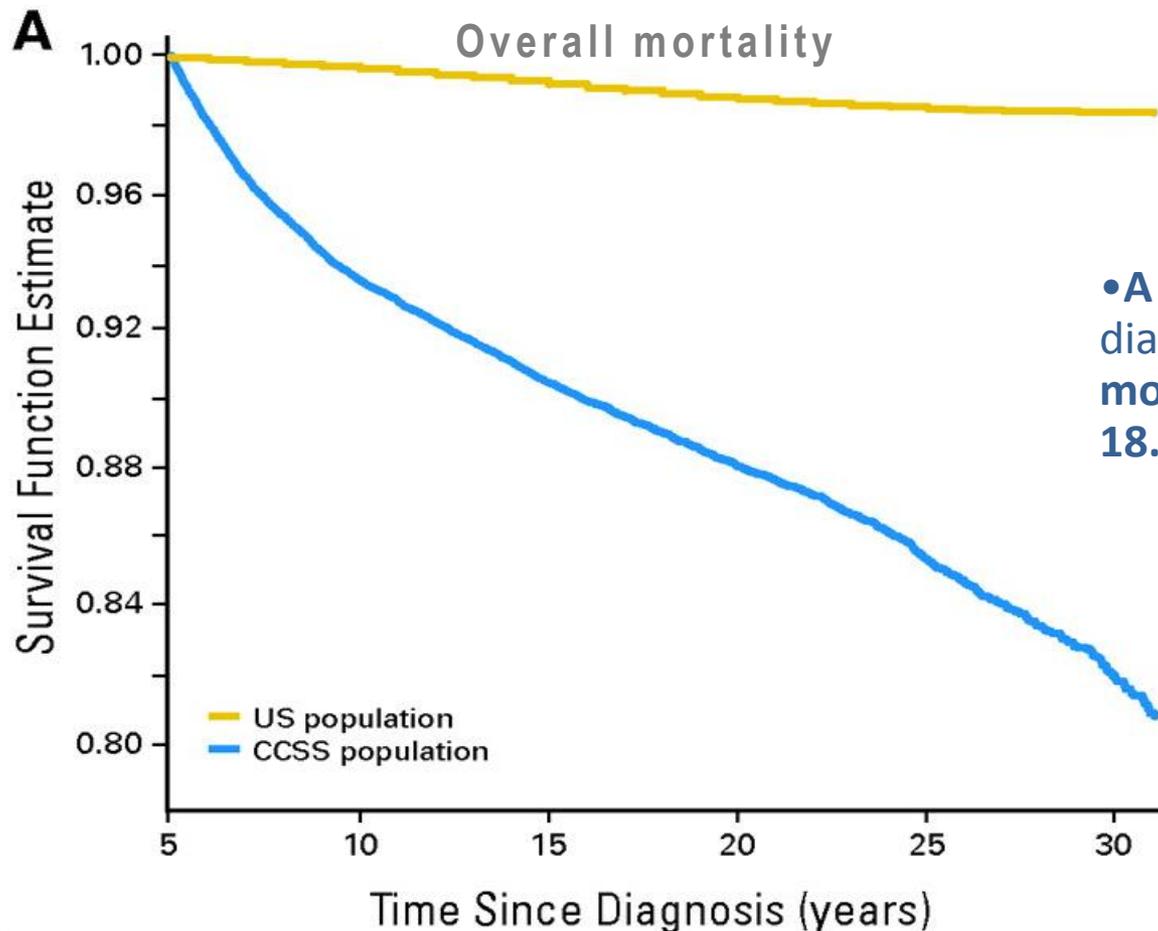
- Nel corso degli ultimi 40 anni le percentuali di guarigione sono notevolmente aumentate ed oggi la maggior parte dei bambini e degli adolescenti a cui viene diagnosticata una neoplasia “guarisce” e diventa un ***childhood cancer survivors (CCS)***.

- Attualmente 1/450 adulti fra 20 e 45 anni è “guarito” da una neoplasia dell’età evolutiva, e si stima che nell’anno 2020 il rapporto sarà 1/350.



Background

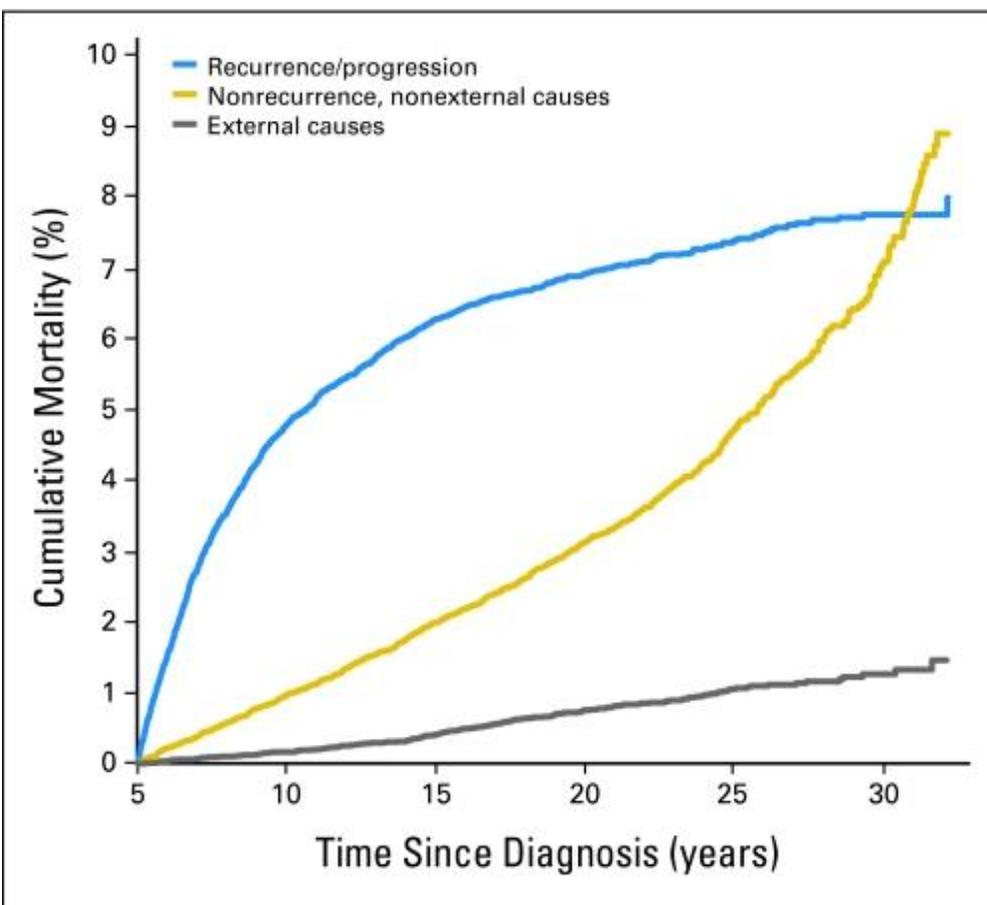
Il concetto di "guarigione" fa riferimento alla guarigione dal tumore primitivo, indipendentemente da ogni **eventuale rischio o presenza di alterazioni patologiche riferibili a tossicità tardiva delle cure.**



• **A 30 anni di distanza** dalla diagnosi di tumore pediatrico, la **mortalità cumulativa globale è 18.1%** (95% CI, 17.3 to 18.9)

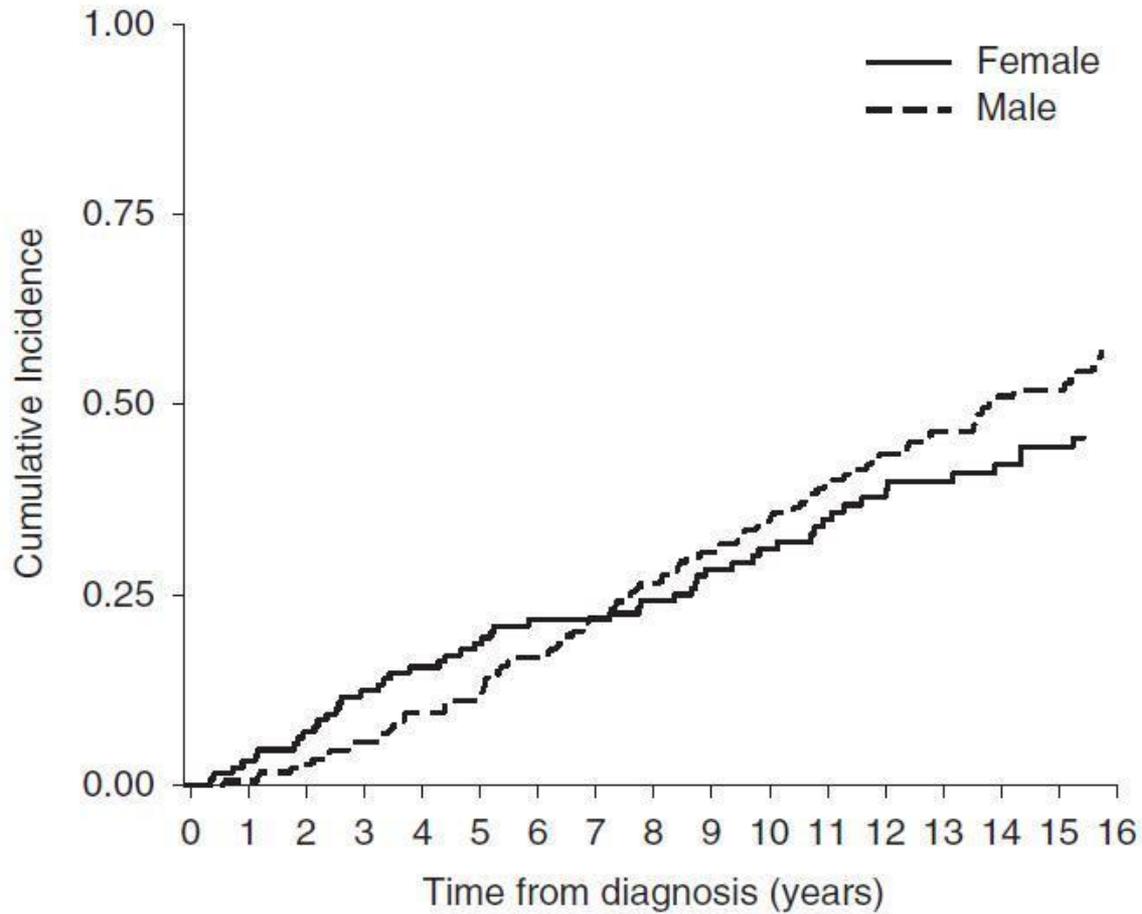
Late Mortality Among 5-Year Survivors of Childhood Cancer: A Summary From the Childhood Cancer Survivor Study

Gregory T. Armstrong, Qi Liu, Yutaka Yasui, Joseph P. Neglia, Wendy Leisenring, Leslie L. Robison, and Ann C. Mertens



- With time mortality attributable to recurrence or progression of primary disease is decreasing, with **increases in rates of mortality attributable to late effects** of anticancer treatments.

- **Subsequent neoplasms** (SMR, 15.2; 95% CI, 13.9 to 16.6) and **cardiac death** (SMR, 7.0; 95% CI, 5.9 to 8.2) are the most common cause of death.



Cumulative incidence of any endocrine disorders after diagnosis by gender.

Modelli di follow-up

- Prosecuzione del monitoraggio in ambiente pediatrico
- “Transizione” al medico di medicina generale
- “Transizione” a centri specializzati, nell’ambito della medicina dell’adulto



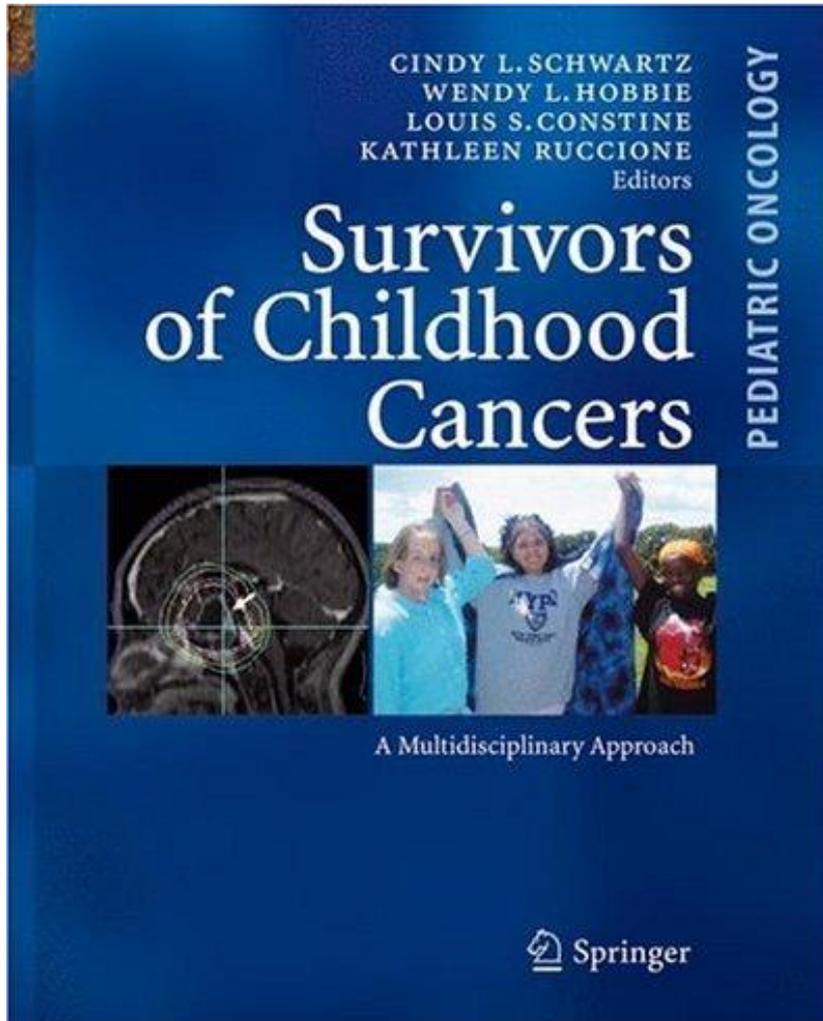
CONFERENZA DI CONSENSO
**DALLA PRATICA
DEL FOLLOW UP ALLA
CULTURA DI
SURVIVORSHIP CARE**

Presidenti della conferenza: Carmine Pinto, Gianmauro Numico



ROMA • 10 -11 SETTEMBRE 2015

Tossicità tardive delle terapie oncologiche



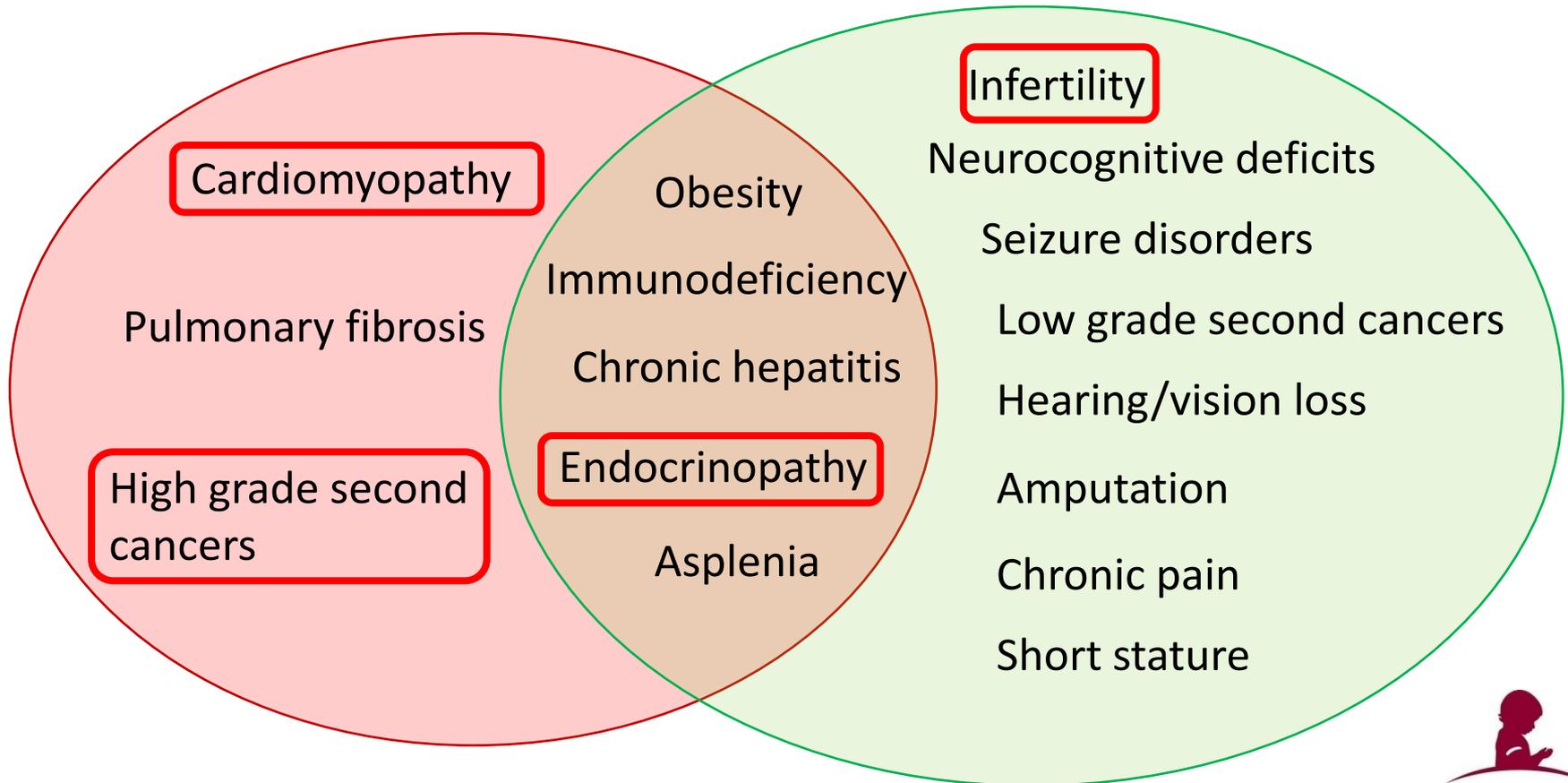
Bisogno sanitario nuovo ed emergente, che pone ai clinici problematiche inedite delle quali sempre più i Servizi Sanitari dovranno occuparsi e che per la sua natura e la sua complessità necessita di un approccio multidisciplinare.

Spectrum of Physical Late Effects

Life Threatening



Life Altering



A.O.U. CITTA' DELLA SALUTE E DELLA SCIENZA DI TORINO
G.I.C. TOSSICITA' TARDIVE DELLE TERAPIE ONCOLOGICHE
(Referente: Dr. Enrico Brignardello)

**RACCOMANDAZIONI PER IL MONITORAGGIO A LUNGO TERMINE DEI PAZIENTI
PRECEDENTEMENTE CURATI PER LINFOMA DI HODGKIN**

Le presenti raccomandazioni sono applicabili al paziente precedentemente curato per linfoma di Hodgkin, off-therapy ed in remissione completa di malattia da almeno 5 anni.

I *late effects* più frequenti e gravi, ai quali fanno riferimento le presenti raccomandazioni, riguardano:

- **Sistema Endocrino**

- Gonadi
- Tiroide
- Metabolismo lipidico e glicidico



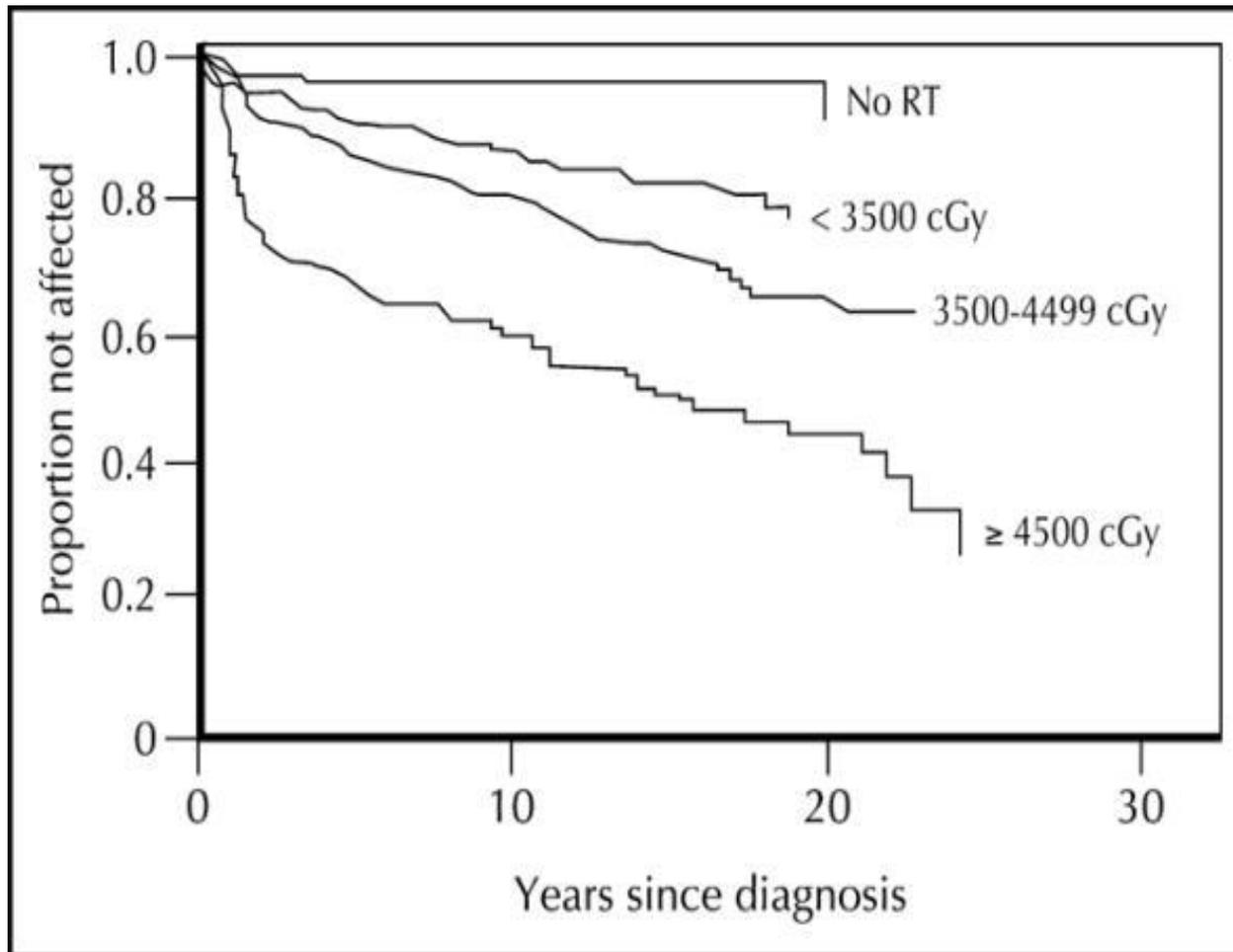
- **Apparato cardio-vascolare**

- **Apparato respiratorio**

- **“Secondi tumori” maligni:**

- Leucemie secondarie
- Tumori solidi
 - Mammella
 - Tiroide
 - Cute
 - Intestino
 - Polmone

Ipotiroidismo primitivo / RT



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.

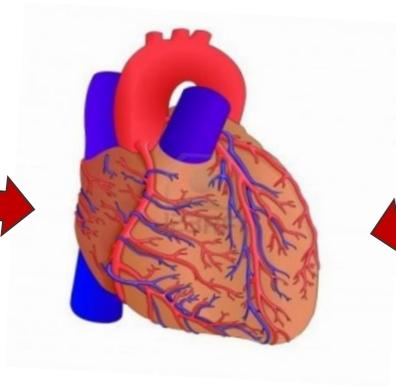
I pazienti sottoposti ad un trattamento RT che abbia coinvolto la loggia tiroidea devono pertanto effettuare un **prelievo per TSH**:

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

Considerato l'aumentato rischio di carcinoma tiroideo correlato all'irradiazione della regione cervicale, in questi pazienti può essere indicato correggere l'ipotiroidismo subclinico anche quando i livelli di TSH risultano solo lievemente sovranormali, eventualmente inviandoli a visita endocrinologica.

Cardiac risk

Radiotherapy

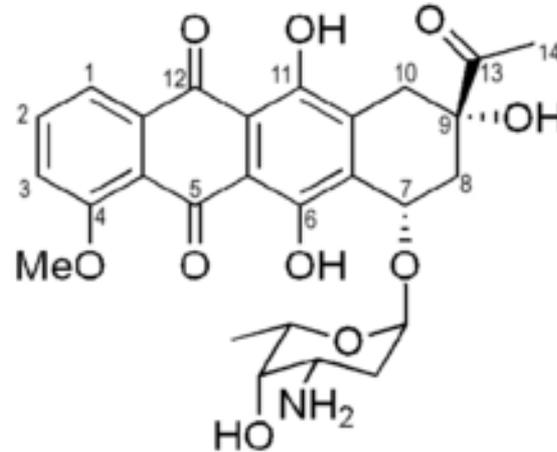


Anthracyclines

Cardiotossicità in CS: chemioterapici

- Antracicline

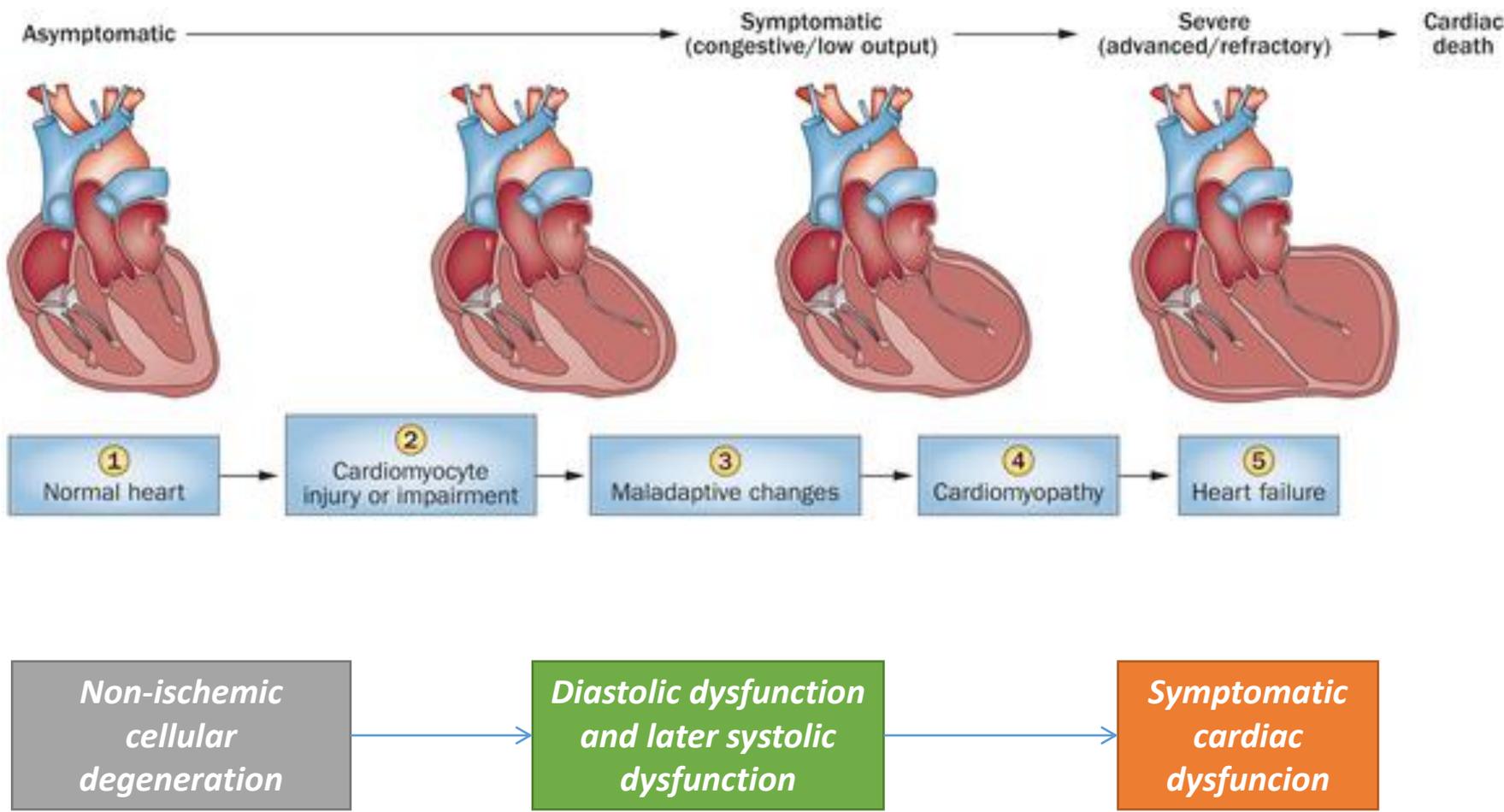
- 5-FU, capecitabina
- Taxani
- Alchilanti
- TK-inibitori
- Ab monoclonali (trastuzumab)



*“Doxorubicin administration was associated with a dose-related **increase in the degree of myocyte damage**, and 27 of 29 patients biopsied at doses ≥ 240 mg/m² had doxorubicin-associated degenerative changes identified on biopsy. “*

Ann Intern Med. 1978;88(2):168-175.

Anthracycline: pathophysiology





Antracicline: incidenza

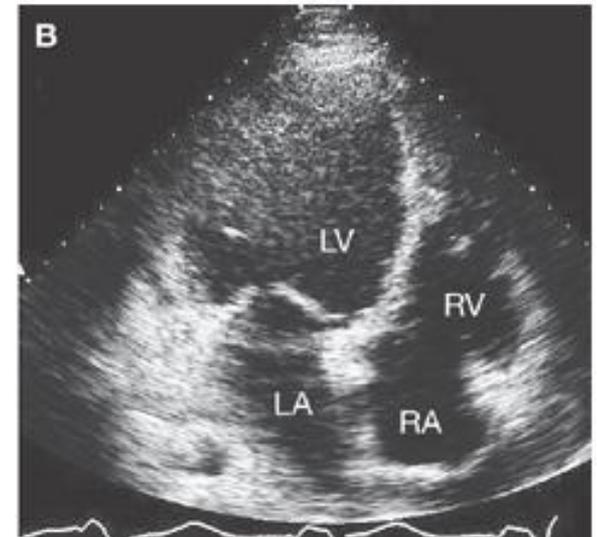
Review and Meta-Analysis of Incidence and Clinical Predictors of Anthracycline Cardiotoxicity

- 18 studi inclusi pubblicati fra il 1979 e il 2011.
- **49.017** pazienti complessivi (48% trattati con antracicline), di cui 23.764 trattati per tumore della mammella.
- Dopo un follow-up mediano di 9 anni, l'incidenza di **cardiopatie subcliniche** era del **17.9%**, quella di **cardiopatie conclamate** del **6.3%**.

Antracicline

Fattori di rischio:

- Dose cumulativa (>450 mg/m²)
- Età alla prima somministrazione (< 5 anni)
- Concomitante RT toracica/mediastinica
- Sesso femminile
- Fattori genetici (trisomia 21, altri?)
- Altri chemioterapici (alchilanti, bleomicina, vincristina)



Eventi intercorrenti (infezioni, gravidanza, ecc) possono rendere manifeste le cardiopatie subcliniche.

Cardiotossicità in CS: radioterapia

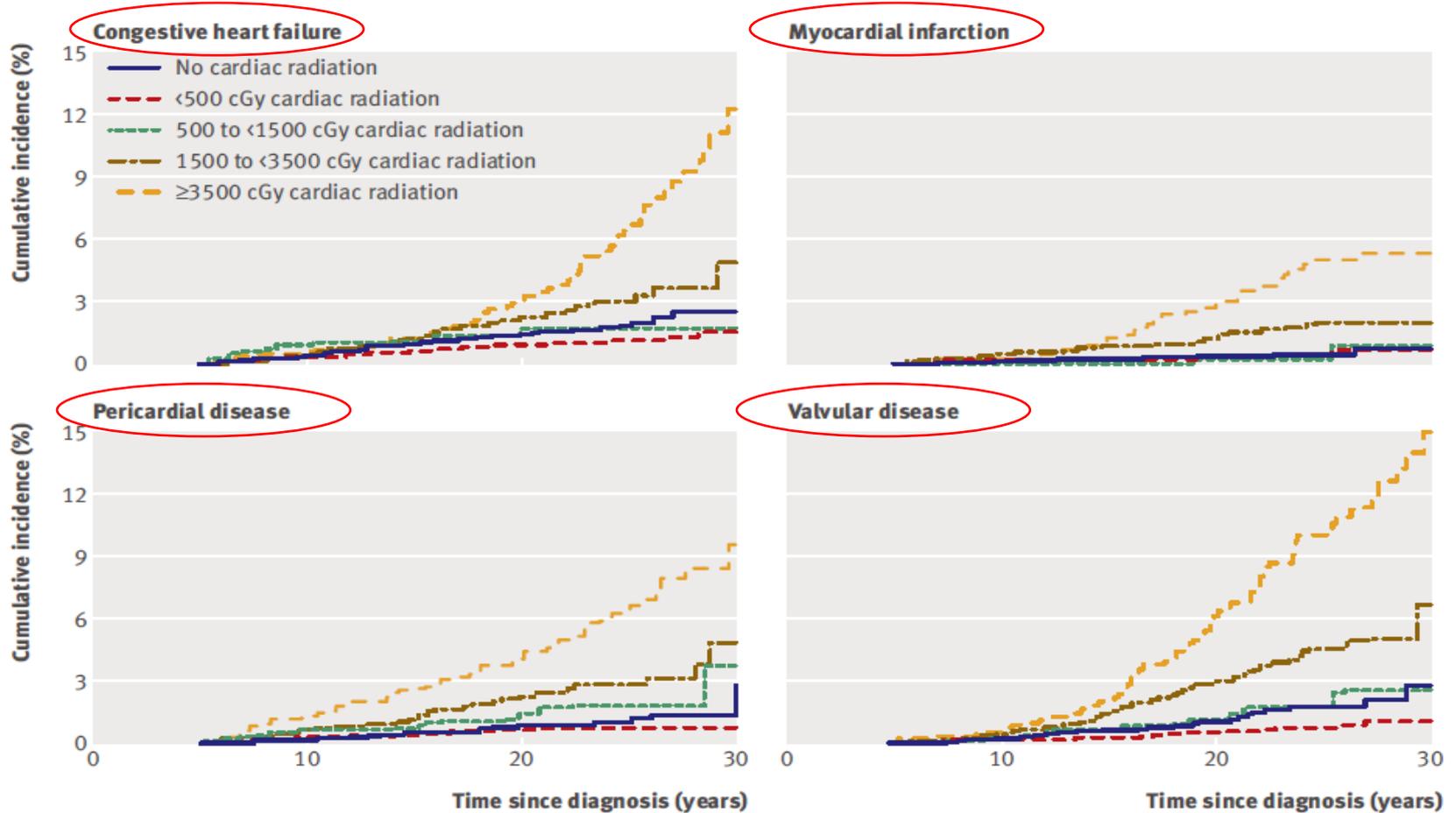
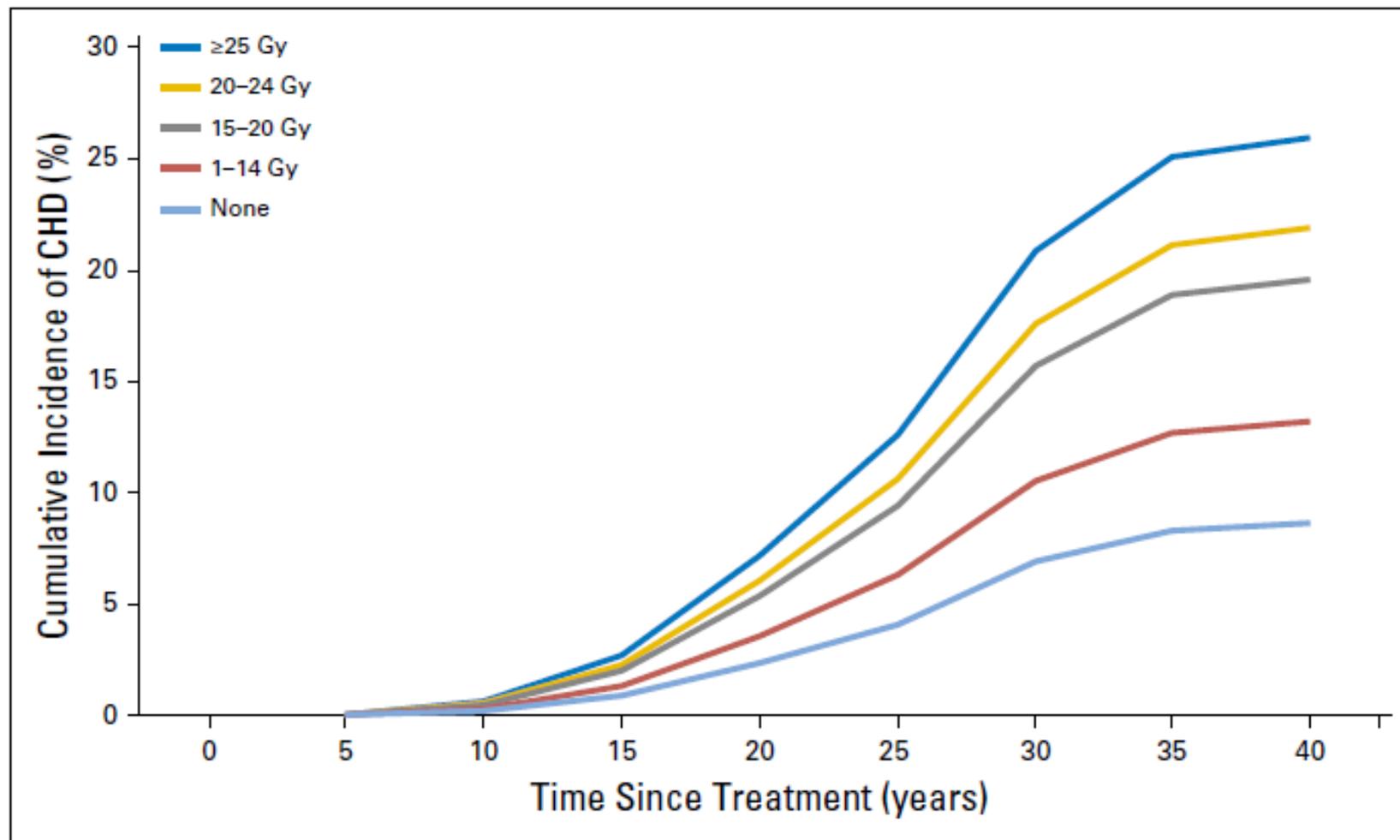


Fig 4 | Cumulative incidence of cardiac disorders among childhood cancer survivors by average cardiac radiation dose

Radiation Dose-Response Relationship for Risk of Coronary Heart Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma

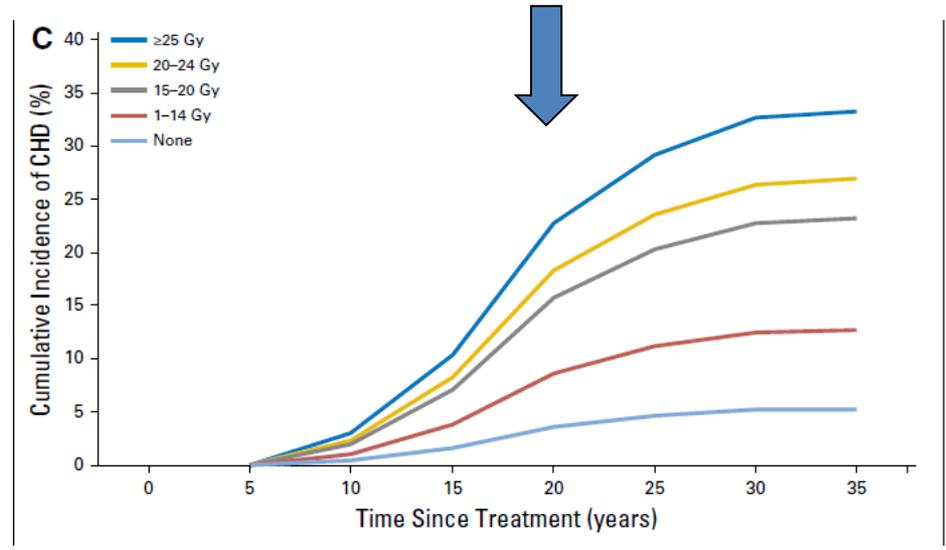
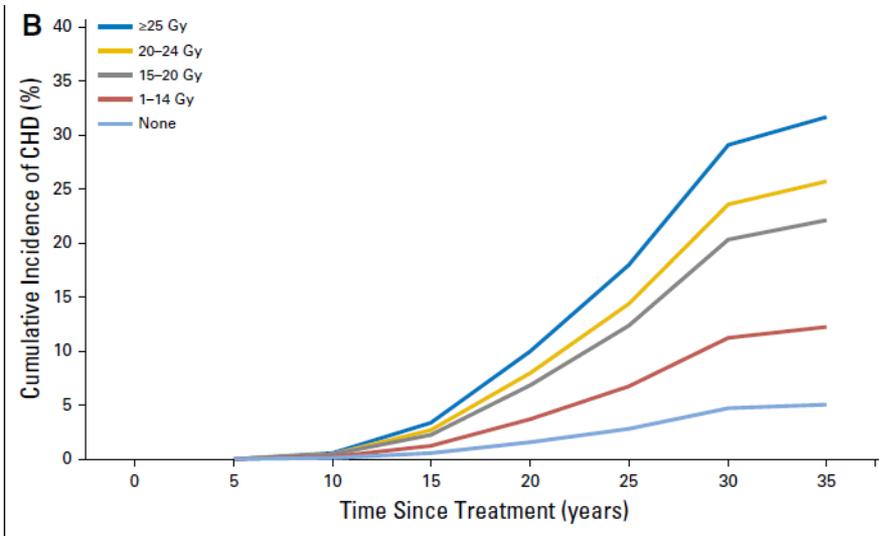
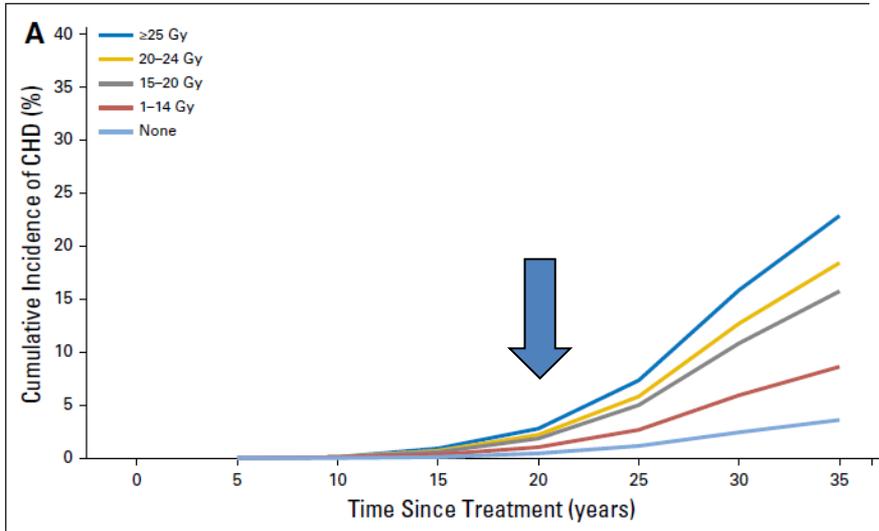
Frederika A. van Nimwegen, Michael Schaapveld, David J. Cutter, Cécile P.M. Janus, Augustinus D.G. Krol, Michael Hauptmann, Karen Kooijman, Judith Roesink, Richard van der Maazen, Sarah C. Darby, Berthe M.P. Aleman, and Flora E. van Leeuwen



Radiation Dose-Response Relationship for Risk of Coronary Heart Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma

Frederika A. van Nimwegen, Michael Schaapveld, David J. Cutter, Cécile P.M. Janus, Augustinus D.G. Krol, Michael Hauptmann, Karen Kooijman, Judith Roesink, Richard van der Maazen, Sarah C. Darby, Berthe M.P. Aleman, and Flora E. van Leeuwen

See accompanying editorial on page 208

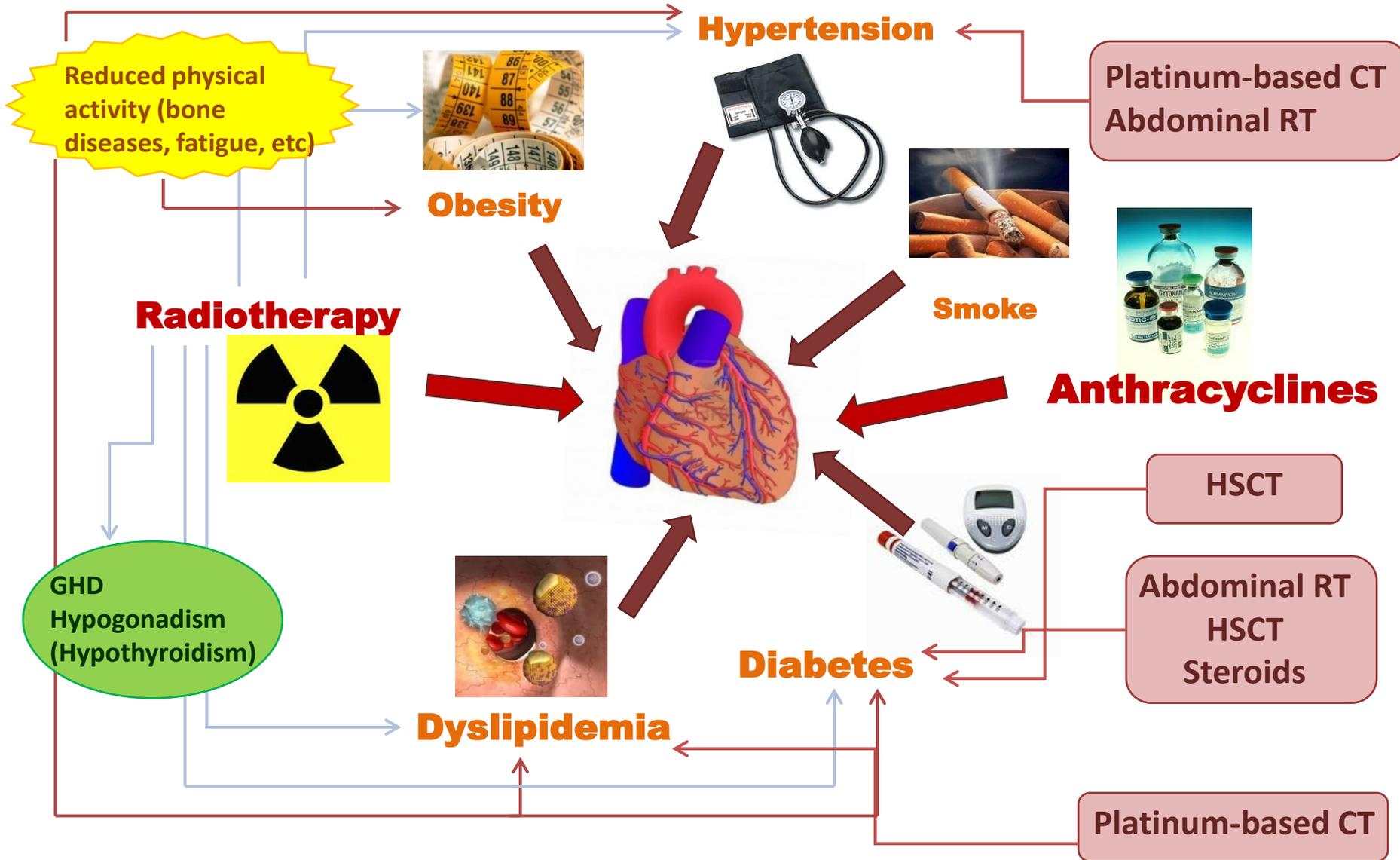


A: < 27,5 yrs

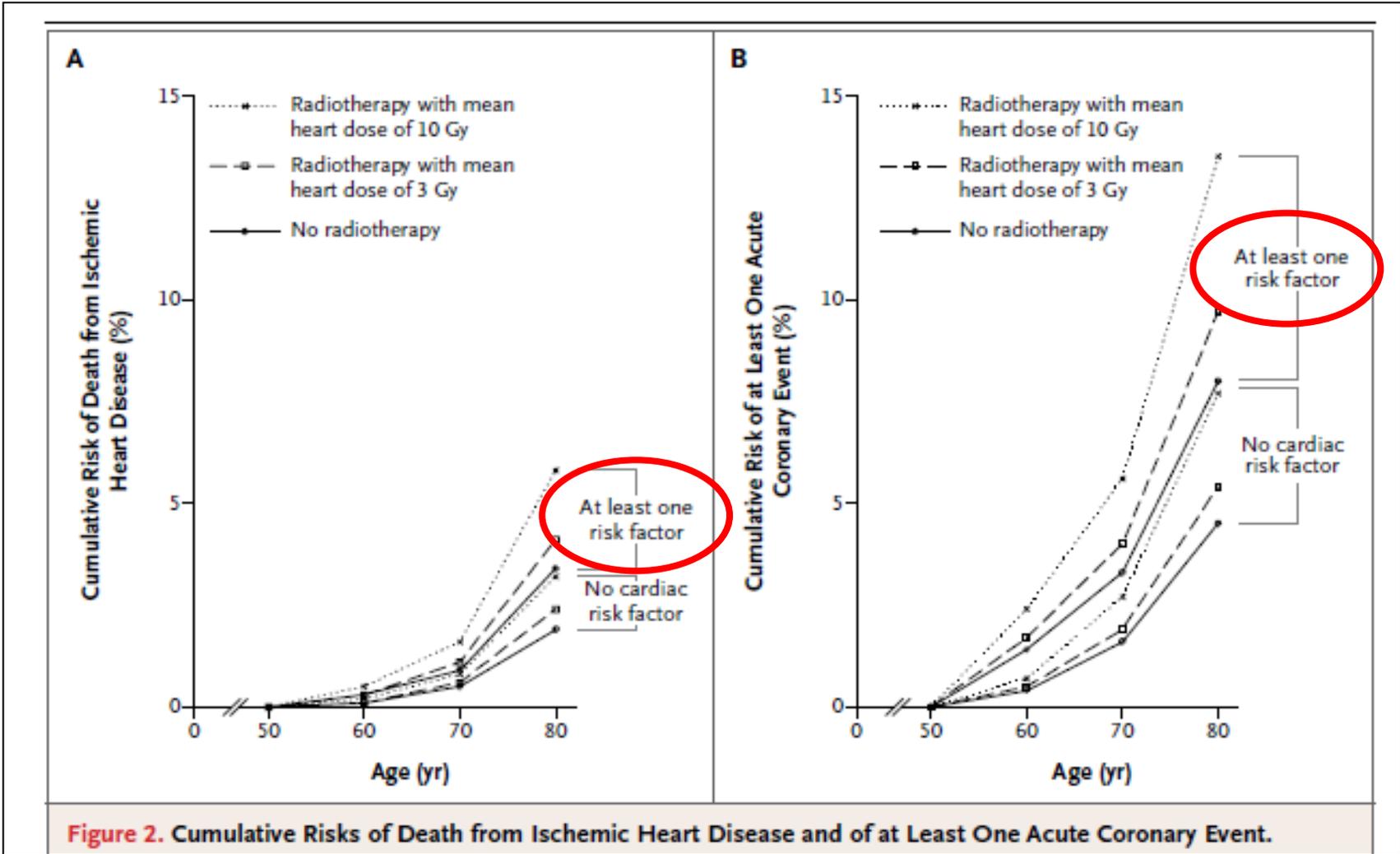
B: 27,5-36,4 yrs

C: 36,5-50,9 yrs

Cardiac risk or cardio-metabolic risk?



Cancer survivors: fattori di rischio CV



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*.

3.1 CARDIOTOSSICITÀ DIRETTA DA CHEMIO-RADIOTERAPIA

La radioterapia mediastinica e la chemioterapia con antracicline sono le cause principali di danno cardiaco diretto. Le antracicline causano pressochè esclusivamente disfunzione ventricolare, mentre la cardiotoxicità post-radioterapia 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, negli *HL survivors*, 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 gli *HL 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.

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) può essere 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, concomitante presenza di fattori di rischio cardiovascolari classici), valutare esecuzione di test ergometrico 5-10 anni dopo il completamento della radioterapia (se età > 30 anni), poi a cadenza quinquennale.

Coronaropatie in *HL survivors*

Prospective Coronary Heart Disease Screening in Asymptomatic Hodgkin Lymphoma Patients Using Coronary Computed Tomography Angiography: Results and Risk Factor Analysis

Theodore Girinsky, MD,* Radhia M'Kacher, PhD,† Nathalie Lessard, MD,* Serge Koscielny, PhD,‡ Eric Elfassy, MD,§ François Raoux, MD,§ Patrice Carde, MD,|| Marcos Dos Santos, MD,* Jean-Pierre Margainaud, MD,¶ Laure Sabatier, PhD,† Mithra Ghalibafian, MD,* and Jean-François Paul, MD§

Int J Radiation Oncol Biol Phys, Vol. 89, No. 1, pp. 59–66, 2014

- 169 CCS** curati per **linfoma di Hodgkin**, con follow-up mediano di **11,6 anni**
- Età mediana al momento della coro-TC: 42 anni (range: 32-48)
- In 46 soggetti (**26%**) sono state riscontrate **alterazioni coronariche**, in assenza di sintomi anginosi.
- in 12 di questi (**6.7%**) la stenosi era di **grado severo** ed ha richiesto l'esecuzione di procedure di rivascolarizzazione miocardica.

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

Il follow-up cardiologico deve essere proseguito indefinitamente.

La frequenza degli esami clinici e strumentali deve essere intensificata durante la gravidanza.

3.2 CARDIOTOSSICITÀ INDIRETTA

Negli *HL 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, dal punto di vista del rapporto costo-efficacia è stato proposto come ragionevole lo screening lipidologico (determinazione di colesterolo totale e HDL, trigliceridi) a cadenza triennale, iniziando nel 5° anno dopo il completamento delle terapie e con durata indefinita. Se si contempla l'utilizzo di statine generiche (rispetto ai farmaci più costosi), sempre in termini di rapporto costo/efficacia viene tuttavia definito come appropriato un intervallo annuale nei soggetti di sesso maschile e triennale in quelli di sesso femminile.

Per quanto riguarda il diabete e le alterazioni del metabolismo glicidico, negli *HL survivors* l'incremento del rischio è relativamente modesto ed è secondario alla radioterapia addominale (soprattutto se diretta ai linfonodi lombo-aortici ed a dosi > 36 Gy), peraltro oggi utilizzata assai di rado nella terapia del linfoma di Hodgkin. Nei pazienti trattati con radioterapia addominale si suggerisce comunque di effettuare una determinazione della glicemia a digiuno ogni tre anni e 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**, in particolar modo per gli adolescenti ed i giovani adulti per i quali, rispetto alle fasce d'età più avanzate, sono disponibili minori evidenze relative all'efficacia e alla sicurezza dei farmaci ipolipemizzanti.

Per quanto riguarda la terapia farmacologica, le linee guida disponibili suggeriscono di trattare in maniera aggressiva i *cancer survivors* con livelli elevati di **colesterolo LDL**. La **terapia farmacologica di elezione per il trattamento delle dislipidemie è rappresentata dalle statine**. Considerando che - sulla base delle considerazioni precedenti - gli *HL survivors* hanno un rischio cardiovascolare aumentato, può essere ipotizzabile l'utilizzo degli stessi target individuati per altre categorie di pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, come ad esempio i pazienti diabetici:

	senza precedenti CV	con precedenti CV
Colesterolo LDL	<100 mg/dl	<70 mg/dl
Colesterolo HDL	>40-50 mg/dl (M-F)	
trigliceridi	<150 mg/dl	

Lifestyle and Metabolic Syndrome in Adult Survivors of Childhood Cancer

A Report From the St. Jude Lifetime Cohort Study

Webb A. Smith, MS¹; Chenghong Li, MS²; Kerri A. Nottage, MD³; Daniel A. Mulrooney, MD^{1,4}; Gregory T. Armstrong, MD¹; Jennifer Q. Lanctot, PhD¹; Wassim Chemaitilly, MD⁵; Joseph H. Laver, MD⁴; Deo Kumar Srivastava, PhD²; Leslie L. Robison, PhD¹; Melissa M. Hudson, MD^{1,4}; and Kirsten K. Ness, PhD¹

BACKGROUND: Childhood cancer survivors (CCS) are at an increased risk of developing metabolic syndrome (MetSyn), which may be reduced with lifestyle modifications. The purpose of this investigation was to characterize lifestyle habits and associations with MetSyn among CCS. **METHODS:** CCS who were ≥ 10 years from diagnosis, aged > 18 years, and participating in the St. Jude Lifetime Cohort Study completed medical and laboratory tests and a food frequency questionnaire. The Third Report of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel criteria were used to classify participants with MetSyn. Anthropometric, food frequency questionnaire, and self-reported physical activity data were used to characterize lifestyle habits according to World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) recommendations. Those who met ≥ 4 of 7 recommendations were classified as having followed guidelines. Sex-stratified log-binomial regression models were used to evaluate associations between dietary/lifestyle habits and MetSyn, adjusted for age, age at cancer diagnosis, receipt of cranial radiotherapy, education, and household income. **RESULTS:** Among 1598 CCS (49.2% of whom were male, with a median age of 32.7 years [range, 18.9 years-60.0 years]), 31.8% met criteria for MetSyn and 27.0% followed WCRF/AICR guidelines. Females who did not follow WCRF/AICR guidelines were 2.4 times (95% confidence interval, 1.7-3.3) and males were 2.2 times (95% confidence interval, 1.6-3.0) more likely to have MetSyn than those who followed WCRF/AICR guidelines. **CONCLUSIONS:** Adherence to a heart-healthy lifestyle is associated with a lower risk of MetSyn among CCS. There is a need to determine whether lifestyle interventions prevent or remediate MetSyn in CCS. *Cancer* 2014;120:2742-50. © 2014 American Cancer Society.

KEYWORDS: childhood cancer survivor, metabolic syndrome, dietary intake, healthy lifestyle.

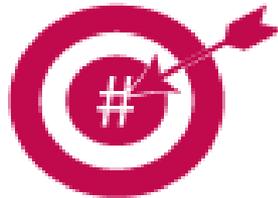


THE AMERICAN HEART ASSOCIATION'S "LIFE'S SIMPLE 7" STEPS

Get Started Now



**GET
ACTIVE**



**CONTROL
CHOLESTEROL**



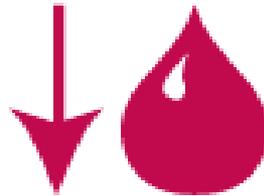
**EAT
BETTER**



**MANAGE BLOOD
PRESSURE**



**LOSE
WEIGHT**



**REDUCE
BLOOD SUGAR**



**STOP
SMOKING**



**International Guideline
Harmonization Group**
for Late Effects of Childhood Cancer

Generally, health-care providers are asked to educate and counsel all survivors of childhood cancer about the importance of maintaining a heart-healthy lifestyle [...]. Extensive studies done in non-oncology populations support the benefits of interventions to reduce modifiable risk factors [...].

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 24, 2015

VOL. 373 NO. 26

Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma

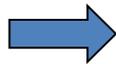
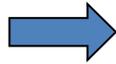
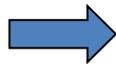
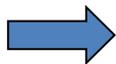
Michael Schaapveld, Ph.D., Berthe M.P. Aleman, M.D., Ph.D., Anna M. van Eggermond, M.Sc., Cécile P.M. Janus, M.D., Augustinus D.G. Krol, M.D., Ph.D., Richard W.M. van der Maazen, M.D., Ph.D., Judith Roesink, M.D., Ph.D., John M.M. Raemaekers, M.D., Ph.D., Jan Paul de Boer, M.D., Ph.D., Josée M. Zijlstra, M.D., Ph.D., Gustaaf W. van Imhoff, M.D., Ph.D., Eefke J. Petersen, M.D., Ph.D., Philip M.P. Poortmans, M.D., Ph.D., Max Beijert, M.D., Marnix L. Lybeert, M.D., Ina Mulder, Ph.D., Otto Visser, Ph.D., Marieke W.J. Louwman, Ph.D., Inge M. Krul, M.Sc., Pieternella J. Lugtenburg, M.D., Ph.D., and Flora E. van Leeuwen, Ph.D.

CONCLUSIONS

The risk of second solid cancers did not appear to be lower among patients treated in the most recent calendar period studied (1989–2000) than among those treated in earlier periods. The awareness of an increased risk of second cancer remains crucial for survivors of Hodgkin's lymphoma. (Funded by the Dutch Cancer Society.)

Table 2. Standardized Incidence Ratios, Absolute Excess Risks, and 30-Year Cumulative Incidences of Selected Subsequent Malignant Neoplasms.*

Second Cancer or Cancer Site	ICD Code	No. of Patients	Standardized Incidence Ratio (95% CI)	Absolute Excess Risk <i>no./10,000 person-yr (95% CI)</i>	30-Yr Cumulative Incidence (95% CI)
Any cancer, excluding MDS†	—	884	4.6 (4.3 to 4.9)	121.8 (111.8 to 132.4)	32.5 (30.4 to 34.6)
Any solid cancer	C00–C80	757	4.2 (3.9 to 4.5)	100.5 (91.3 to 110.2)	28.5 (26.4 to 30.5)
Lip, oral cavity, or pharynx	C00–C14	20	3.2 (2.0 to 4.9)	2.3 (1.0 to 4.1)	0.5 (0.3 to 0.9)
Gastrointestinal tract	C15–C26	184	4.6 (3.9 to 5.3)	24.0 (19.7 to 28.7)	7.0 (5.9 to 8.3)
Esophagus	C15	38	9.5 (6.7 to 13.1)	5.6 (3.8 to 8.0)	1.5 (1.0 to 2.1)
Stomach	C16	39	7.4 (5.3 to 10.1)	5.6 (3.7 to 8.0)	1.6 (1.1 to 2.3)
Colon	C18	42	2.9 (2.1 to 3.9)	4.6 (2.6 to 7.0)	1.5 (1.0 to 2.1)
Rectum or rectosigmoid junction	C19–C20	25	2.6 (1.7 to 3.9)	2.6 (1.1 to 4.5)	1.0 (0.6 to 1.5)
Pancreas	C25	23	5.7 (3.6 to 8.5)	3.1 (1.7 to 5.0)	1.0 (0.6 to 1.6)
Lower respiratory system	C33, C34, and C45	193	6.7 (5.8 to 7.8)	27.3 (22.9 to 32.1)	7.1 (6.0 to 8.3)
Lung or bronchus	C34	176	6.4 (5.5 to 7.4)	24.6 (20.5 to 29.3)	6.4 (5.4 to 7.6)
Mesothelioma	C45	17	15.1 (8.8 to 24.2)	2.6 (1.5 to 4.3)	0.6 (0.3 to 1.1)
Skin					
Melanoma	C43	34	2.8 (1.9 to 3.9)	3.6 (1.9 to 5.9)	1.1 (0.7 to 1.5)
Nonmelanoma	C44	26	3.4 (2.2 to 5.0)	3.1 (1.6 to 5.1)	0.7 (0.4 to 1.2)
Soft-tissue sarcoma	C47–C49	22	12.0 (7.5 to 18.2)	3.3 (2.0 to 5.2)	0.7 (0.4 to 1.1)
Female breast‡	C50	183	4.7 (4.0 to 5.4)	54.3 (44.7 to 65.0)	16.6 (14.1 to 19.2)
Female genital organ					
Any	C51–C58	34	2.8 (1.9 to 3.9)	3.6 (1.9 to 5.9)	2.9 (2.0 to 4.2)
Corpus uteri	C54	16	3.6 (2.1 to 5.8)	1.9 (0.8 to 3.6)	1.6 (0.9 to 2.6)
Male genital organ					
Any	C60–C63	22	1.1 (0.7 to 1.7)	0.3 (–1.0 to 2.2)	1.8 (1.1 to 2.8)
Prostate	C61	18	1.0 (0.6 to 1.7)	0.1 (–1.1 to 1.9)	1.4 (0.8 to 2.4)
Urinary tract	C64–C68	39	3.5 (2.5 to 4.7)	4.6 (2.7 to 7.0)	1.3 (0.9 to 2.0)
Kidney	C64	12	2.3 (1.2 to 4.1)	1.1 (0.2 to 2.6)	0.4 (0.2 to 0.8)
Urinary bladder	C67	22	4.1 (2.6 to 6.2)	2.8 (1.4 to 4.6)	0.6 (0.3 to 1.1)
Thyroid gland	C73	23	14.0 (8.9 to 21.0)	3.5 (2.1 to 5.5)	0.8 (0.5 to 1.2)
Primary site unknown or ill defined	C76–C80	29	4.9 (3.3 to 7.0)	3.8 (2.2 to 5.9)	1.3 (0.8 to 1.9)
Blood, bone marrow, or lymphatic system	C82–C96	147	10.4 (8.8 to 12.2)	22.2 (18.4 to 26.5)	5.0 (4.1 to 6.0)
Non-Hodgkin's lymphoma	C82–88	104	13.4 (10.9 to 16.2)	16.0 (12.9 to 19.7)	3.7 (3.0 to 4.6)
Leukemia	C91–96	41	9.5 (6.8 to 12.9)	6.1 (4.2 to 8.5)	1.3 (0.9 to 1.7)



A.O.U. CITTA' DELLA SALUTE E DELLA SCIENZA DI TORINO
G.I.C. TOSSICITA' TARDIVE DELLE TERAPIE ONCOLOGICHE
(Referente: Dr. Enrico Brignardello)

**RACCOMANDAZIONI PER IL MONITORAGGIO A LUNGO TERMINE DEI PAZIENTI
PRECEDENTEMENTE CURATI PER LINFOMA DI HODGKIN**

Le presenti raccomandazioni sono applicabili al paziente precedentemente curato per linfoma di Hodgkin, off-therapy ed in remissione completa di malattia da almeno 5 anni.

I *late effects* più frequenti e gravi, ai quali fanno riferimento 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



Carcinoma tiroideo in CCS



ITALIAN CHAPTER



Roma, 10-13 novembre
2016

- **Circa il 10% dei secondi tumori** che possono colpire i CCS (*Reulen et al JAMA 2011*).
- Per lo più **carcinomi differenziati (DTC), ad istologia papillare**.
- L'**incidenza** di tali neoplasie appare molto **più elevata nei soggetti sottoposti a RT** che abbia coinvolto la regione tiroidea, con tassi di incidenza standardizzata che vanno fra 5,4 al 69,2, a seconda della dose di RT ricevuta e dalla tipologia degli studi presi in considerazione (*Clement et al Cancer Treat Rev 2015*).
- La **latenza** fra la diagnosi di tumore pediatrico e l'insorgenza del DTC, varia fra 4,2 e 38 anni circa. La maggior parte degli studi individua **un picco di incidenza fra i 10 e i 20 anni dalla diagnosi oncologica pediatrica** (*Clement et al Cancer Treat Rev 2015*).



Carcinoma tiroideo in CCS

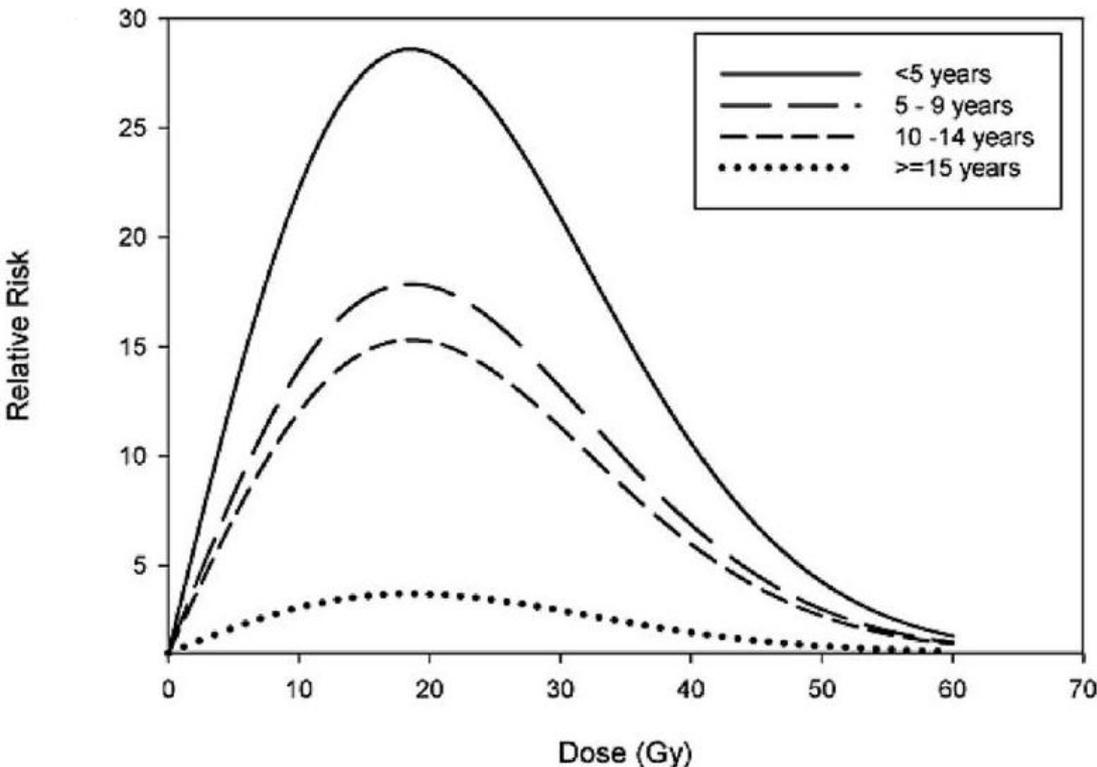


ITALIAN CHAPTER



Roma, 10-13 novembre

2016



Il rischio di **carcinoma tiroideo** nei *childhood cancer survivors* aumenta con il diminuire dell'età **alla radioterapia**.

Il rischio aumenta in modo lineare fino alla **dose di 20-25 Gy**, poi si riduce (ed aumenta quello di ipotiroidismo).

Bhatti et al, Radiat Res 2010

*Thyroid neoplasms following radiotherapy may not become evident for many years after exposure to radiation: **therefore, all individuals at risk require lifelong follow-up.***

Chemaitilly & Sklar, Endocr Relat Cancer, 2010



Carcinoma tiroideo in CCS



ITALIAN CHAPTER



CrossMark

Ultrasound surveillance for radiation-induced thyroid carcinoma in adult survivors of childhood cancer

Enrico Brignardello ^{a,*}, Francesco Felicetti ^a, Anna Castiglione ^b,
Marco Gallo ^c, Francesca Maletta ^d, Giuseppe Isolato ^e, Eleonora Biasin ^f,
Franca Fagioli ^f, Andrea Corrias ^g, Nicola Palestini ^h

European Journal of Cancer 55 (2016) 74–80

Applying the US surveillance protocol followed at our centre, during a long follow-up after radiotherapy (median: 15.2 years) a **thyroid cancer was diagnosed in 14 out of 197 CCS (7.1%)**.

The **median elapsed time** between radiation therapy and the thyroid cancer diagnosis **was 13.08 years** (range 8.22-23.65 years)

The **histological features** of carcinomas diagnosed in our cohort suggest that, in the specific context of CCS, the use of US for early diagnosis of radiation-induced thyroid cancer may be suitable

Negli *HL 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**
- **Ecografia tiroidea, iniziando 5 anni dopo il completamento della RT**
 - o Ripetere l'esame ogni 3-5 anni se negativo per patologia nodulare (non nodi solidi di diametro > 5 mm).
 - o Ripetere l'esame a cadenza annuale (o eventualmente più ravvicinata) se presenza di formazioni nodulari.

Il follow-up dovrà essere protratto **indefinitamente**.

In presenza di formazioni nodulari ecograficamente "sospette", inviare il paziente all'endocrinologo per il necessario approfondimento diagnostico.



Carcinoma mammario in CCS



ITALIAN CHAPTER



Roma, 10-13 novembre

2016

- La **radioterapia toracica** rappresenta il **principale fattore di rischio**, soprattutto se effettuata in età compresa fra i **10 e 20 anni** (*Metayer et al. 2000, Inskip et al. 2009, Barcellos-Hoff 2013*).
- **Nelle pazienti trattate con RT toracica, dopo 25–30 anni l'incidenza cumulativa di carcinoma mammario varia fra il 12 e il 26%** (*Ng et al. 2002, Bhatia et al. 2003, Kenney et al. 2004, Taylor et al. 2007, Constine et al. 2008, De Bruin et al. 2009*). Rischio che è paragonabile a quello che presentato i soggetti portatori di mutazioni germinali a carico dei geni *BRCA1* o *BRCA2* (*Moskowitz et al. 2014*).
- **La latenza mediana** fra diagnosi oncologica pediatrica e il secondo tumore mammario varia fra **6.7 e 39 anni** (*Gold et al. 2003, Taylor et al. 2007, 2008, Constine et al. 2008, Diallo et al. 2009, Friedman et al. 2010, O'Brien et al. 2010, Lange et al. 2014, Dorffel et al. 2015, Henderson et al. 2015*).
- Vi è una **relazione lineare fra dose** di radioterapia toracica ricevuta **e rischio di carcinoma mammario**, **“higher the dose, higher the risk”** (*Travis et al. 2003, van Leeuwen et al. 2003, Guibout et al. 2005, Hill et al. 2005, Inskip et al. 2009, Berrington de Gonzalez et al. 2013*), con **rischio più elevato per i pazienti che hanno ricevuto dosi > 20 Gy** (i.e. Hodgkin Lymphoma Survivors). Studi recenti hanno tuttavia evidenziato rischi elevati anche per pazienti trattati con dosi inferiori (*Lange et al. 2014, Moskowitz et al. 2014*).

Radiation Dose and Breast Cancer Risk in the Childhood Cancer Survivor Study

Peter D. Inskip, Leslie L. Robison, Marilyn Stovall, Susan A. Smith, Sue Hammond, Ann C. Mertens, John A. Whitton, Lisa Diller, Lisa Kenney, Sarah S. Donaldson, Anna T. Meadows, and Joseph P. Neglia

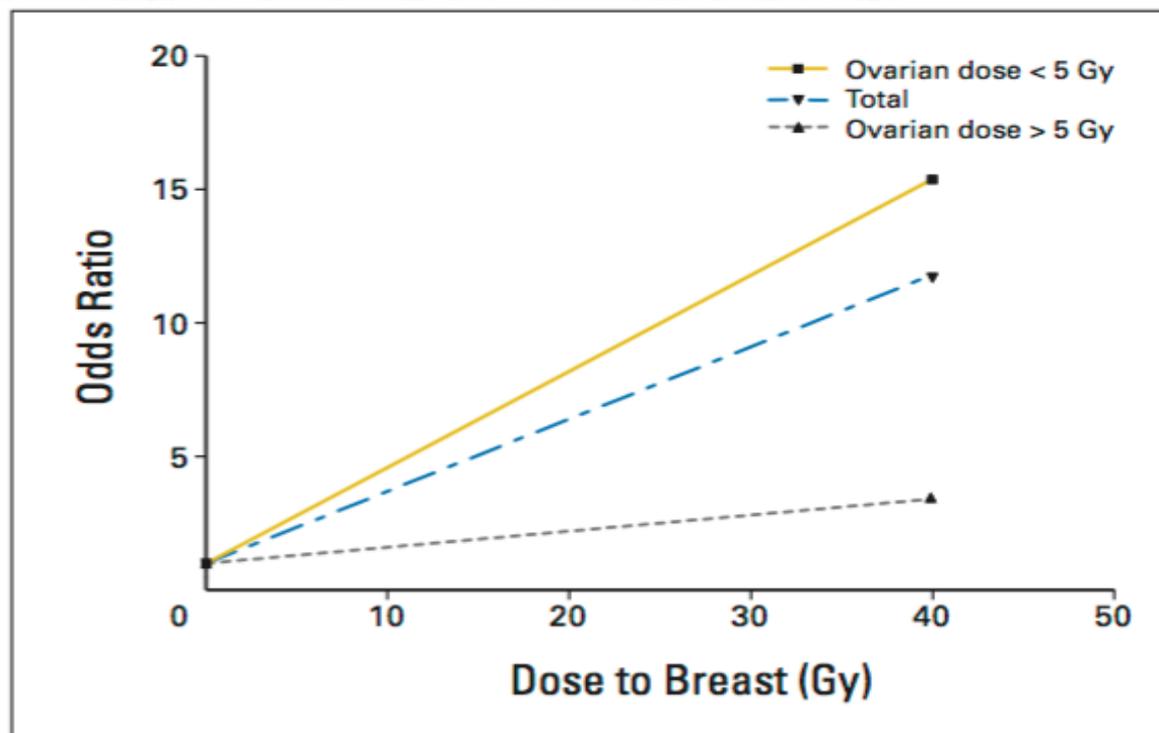


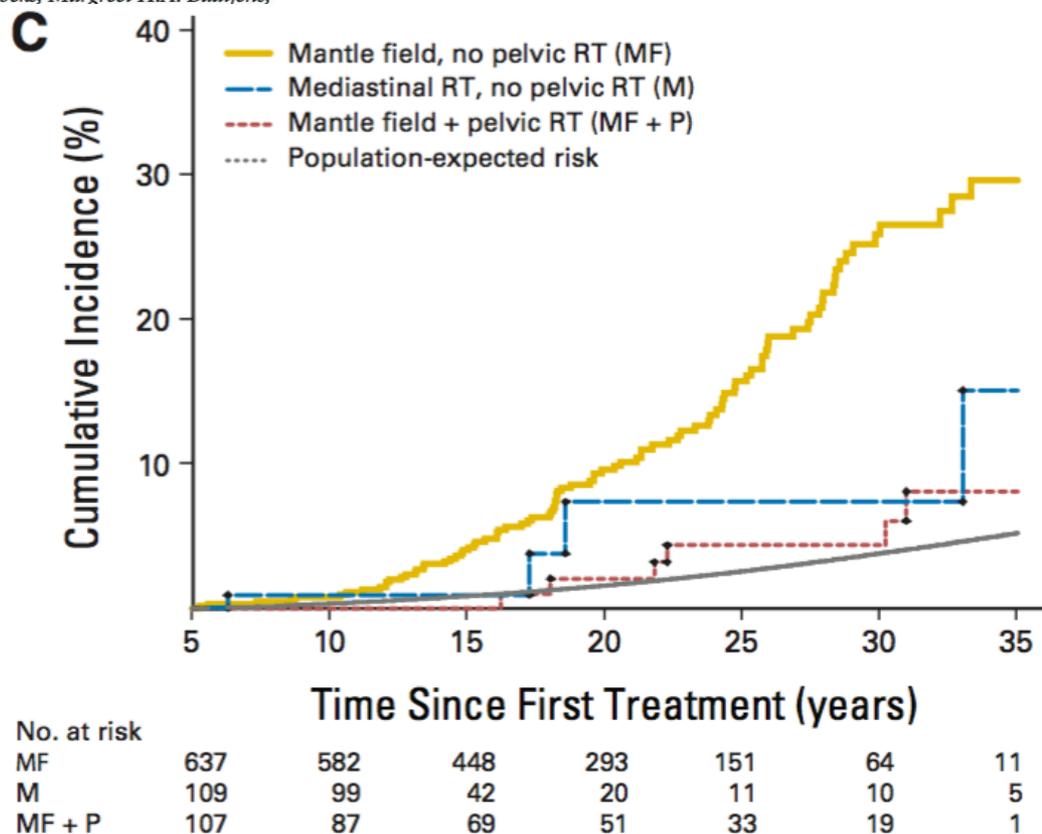
Fig 2. Fitted breast cancer risk by radiation dose to the breast and ovary.

Conclusion

Results confirm the radiation sensitivity of the breast in girls age 10 to 20 years but do not demonstrate a strong effect of age at exposure within this range. Irradiation of the ovaries at doses greater than 5 Gy seems to lessen the carcinogenic effects of breast irradiation, most likely by reducing exposure of radiation-damaged breast cells to stimulating effects of ovarian hormones.

Breast Cancer Risk in Female Survivors of Hodgkin's Lymphoma: Lower Risk After Smaller Radiation Volumes

Marie L. De Bruin, Judith Sparidans, Mars B. van't Veer, Evert M. Noordijk, Marieke W.J. Louwman, Josée M. Zijlstra, Hendrik van den Berg, Nicola S. Russell, Annegien Broeks, Margreet H.A. Baaijens, Berthe M.P. Aleman, and Flora E. van Leeuwen



Conclusion

Reduction of radiation volume appears to decrease the risk for BC after HL. In addition, shorter duration of intact ovarian function after irradiation is associated with a significant reduction of the risk for BC.

Visita clinica

Età \geq 25 anni 6-12 mesi

Età $<$ 25 anni annuale

Diagnostica senologica per immagini:

Età $<$ 25 anni:

- nessuna evidenza circa la necessità di imaging nelle pazienti asintomatiche

Età \geq 25 anni (se \geq 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.)

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

Gli *HL 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 di Hodgkin. I 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**, gli *HL 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 di Hodgkin, **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.



Grazie per l'attenzione!