

Follow up in pazienti guariti da tumore pediatrico

Eleonora Biasin - Oncoematologia Pediatrica Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino, Responsabile GIC Tossicità Tardiva e Secondi Tumori; Franca Fagioli - Direttore S.C. Oncoematologia Pediatrica Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino

I tumori pediatrici sono un evento raro: in Italia, secondo le stime dell'AIRTUM, si ammalano ogni anno 175 bambini di età inferiore a 15 anni e 270 di età 15-19 anni ogni 1.000.000.

I tumori infantili rappresentano attualmente la seconda causa di morte per la fascia d'età compresa tra 1 e 15 anni, con un tasso di mortalità pari a 0.41 morti ogni 10.000 bambini.

I successi ottenuti negli ultimi decenni in oncologia pediatrica hanno portato ad un miglioramento della sopravvivenza nel corso degli anni. La sopravvivenza cumulativa a 5 anni per i casi diagnosticati nel 1993-1997 era del 54% mentre nel 1998-2002 ha raggiunto complessivamente il 78% per i tumori in età pediatrica e l'82% per i tumori dell'adolescente (1).

Questi successi terapeutici sono stati ottenuti con percentuali differenti a seconda del tipo di tumore. Per i pazienti affetti da Leucemia Linfoblastica Acuta e da Linfoma di Hodgkin la sopravvivenza cumulativa risulta dell'83% e del 93% rispettivamente. In altre patologie, quali i sarcomi dei tessuti molli, i tumori cerebrali e le leucemie non linfoblastiche acute le percentuali si attestano tra il 52 e il 67%.

Considerato il miglioramento della prognosi e un trend di crescita dell'incidenza di tumore in età pediatrica, la popolazione di giovani ed adulti trattati per neoplasia in età pediatrica è in continuo aumento.

In particolare si stimava che, nell'anno 2000, 1 su 900 giovani adulti di età compresa tra 16 e 34 anni sarebbe stato un sopravvissuto di tumore trattato in età pediatrica (2). Nel 2006 la stima è stata rivista, in relazione all'ulteriore miglioramento della sopravvivenza globale alla patologia tumorale nei bambini e giovani adulti, prevedendo che 1 su 450 individui giovani adulti sarà un lungosopravvissuto da tumore insorto in età pediatrica (3).

In Italia, quindi, ogni anno ci saranno circa 1200 nuovi pazienti lungo sopravvissuti da tumore in età pediatrica.

Man mano che ci si allontana nel tempo dalla data della diagnosi di tumore e dalla data di fine terapia, la probabilità che la malattia possa ripresentarsi tende a ridursi, mentre aumenta la possibilità che possano manifestarsi degli effetti tardivi prevalentemente legati alla somministrazione dei trattamenti, quali la chemio e radioterapia, che interferiscono sulla cinetica cellulare, in un periodo importante della vita quale quello dell'accrescimento.

Col termine di *effetto tardivo* viene generalmente definito un problema clinico o psicologico che è comparso durante il trattamento e persiste nel tempo, o che compare successivamente al termine del trattamento. Ovviamente l'intensità e le probabilità che si manifesti un effetto tardivo in un paziente dipendono dal tipo di tumore per cui è stato curato, dal tipo di chemio e/o radioterapia ricevute, dagli eventuali interventi chirurgici maggiori da lui subiti, oltre che dall'età al trattamento.

Inoltre, gli effetti tardivi non si manifestano in tutti i pazienti e la loro insorgenza è strettamente correlata con la dose di chemio/radioterapia ricevuta (4-5). Negli ultimi anni il miglioramento delle strategie terapeutiche per le cure dei tumori infantili, ha permesso di

adeguare le dosi di trattamento ai singoli pazienti in base a fasce di rischio. Questo risulterà in una minore incidenza di effetti tardivi con una conseguente migliore qualità di vita dei pazienti guariti trattati negli ultimi anni.

Questa popolazione di pazienti presenta una mortalità e una morbidità superiore rispetto a persone di pari sesso ed età.

Per quanto riguarda la mortalità, soprattutto nei primi anni dalla fine delle terapie la causa principale è rappresentata da recidiva di malattia, ma man mano che ci sia lontana dalle terapie la tossicità tardiva, in particolar modo i secondi tumori, le complicanze cardiache e le complicanze polmonari, rappresentano la più frequente causa di decesso in questa popolazione di pazienti.

Inoltre, se il follow up viene esteso oltre 25-30 anni dalla fine delle cure, circa il 35% dei soggetti fuori terapia presenta degli effetti collaterali tardivi cronici che richiedono un trattamento sanitario e che hanno un impatto importante sulla qualità di vita.

Le complicanze possono coinvolgere tutti gli organi ed apparati con maggior frequenza per il sistema endocrino ed i disturbi della fertilità. È importante segnalare, per i pazienti pediatrici, anche la possibilità di alterazioni in ambito neuro-cognitivo, oltre a risvolti psicologici importanti. Inoltre, i pazienti guariti da tumore in età pediatrico presentano un maggior rischio a lungo termine di sviluppare un secondo tumore (4-5).

In base a queste premesse si è a lungo discusso sulla definizione più corretta da utilizzare per questa popolazione di pazienti. In particolare è giusto definirli **%guariti+dal tumore in età pediatrica**, soprattutto se è passato molto tempo dal termine delle cure, ma in ambito scientifico è più corretto definirli **%lungo-sopravvivenenti+** per mantenere alto il livello di attenzione verso le sequele a distanza che questi pazienti possono presentare, anche rispetto a compromissione della qualità di vita (6).

In relazione ai trattamenti effettuati attualmente esistono delle linee guida di follow up organo specifico, specifiche per il protocollo terapeutico, o che seguono protocolli di follow up internazionali. È infatti ormai comunemente definito che il paziente non debba seguire solo un follow up per il monitoraggio della malattia di base ma anche per i possibili effetti a distanza delle terapie praticate (7). Inoltre, nel monitoraggio dei pazienti devono essere coinvolti non solo gli oncologi ma i diversi specialisti.

La letteratura recente evidenzia ormai numerosi studi volti alla valutazione degli effetti tardivi e della identificazione di fattori di rischio significativi che permettano un monitoraggio paziente-specifico, senza un'eccessiva medicalizzazione in pazienti che man mano si allontanano dalla diagnosi del tumore e riprendono una normale vita quotidiana.

The image shows the cover of a guideline document. At the top, the title "Long-Term Follow-Up Guidelines" is written in green, followed by the subtitle "for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers" in black. Below this, a blue banner contains the text "Version 3.0 – October 2008". The main body of the cover features the "CureSearch" logo in green, with "Children's Oncology Group" underneath. The website address "www.survivorshipguidelines.org" is printed in black. At the bottom, there is a copyright notice: "Copyright 2008 © Children's Oncology Group All rights reserved worldwide". On the right side of the cover, there are three small photographs: a smiling woman, a young boy wearing sunglasses, and a young child's face.

In relazione a questo quadro nel 2007 è nato il progetto "Follow up in pazienti guariti da tumore pediatrico" con i seguenti obiettivi:

- identificare il numero di pazienti guariti da tumore pediatrico, vivi, senza malattia, afferenti presso il nostro Centro;
- creare un database con raccolta dei dati di tossicità di ogni singolo paziente;
- identificare l'incidenza di effetti tardivi nella popolazione in studio;
- valutare l'incidenza di tumori secondari;
- identificare un follow up mirato in relazione alla presenza di eventuali fattori di rischio

Tale progetto è stato attivato dalla Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta in data 20/04/2009.

Presso il nostro Centro attualmente al momento del termine delle terapie viene compilata una relazione conclusiva ed effettuato un colloquio con i genitori in cui si descrive quello che sarà il monitoraggio del paziente nel tempo anche in relazione al rischio di comparsa di effetti tardivi. La relazione viene consegnata anche al medico curante, che potrà così essere a conoscenza di tutto il percorso non solo durante la terapia, ma anche al termine delle cure.

Da tale momento i pazienti afferiscono presso un ambulatorio dedicato (Ambulatorio Off Therapy) in cui vengono anche previsti gli esami ematologici, strumentali e le consulenze specialistiche.

Per tutti i problemi intercorrenti, tipici dell'età pediatrica, i pazienti dovranno fare riferimento al medico curante.

Le visite vengono registrate su un apposito Database in Access, e copia della visita giornaliera viene consegnata ai genitori. Il database risulta essere uno strumento di raccolta dati per analisi future.

Dal 2000 al 2012 sono state effettuate circa 1600 nuove diagnosi presso il nostro Centro, così suddivise per patologia.

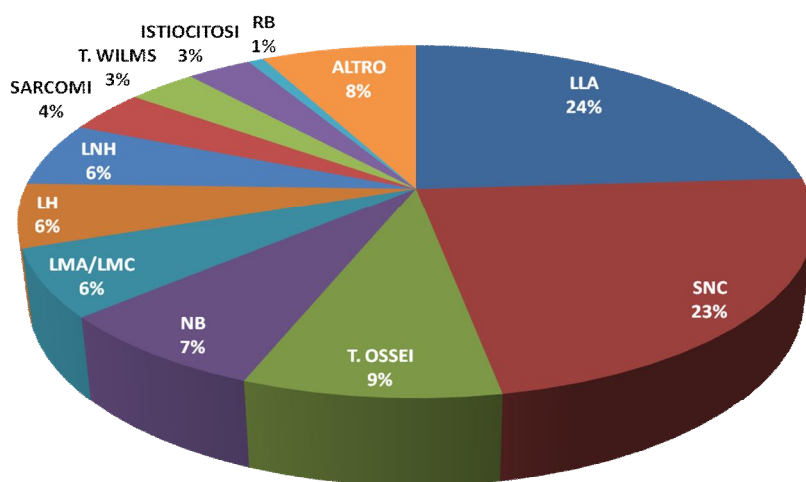


Figura 1 - Diagnosi 2000-2012

Attualmente 1064 pazienti sono off therapy.

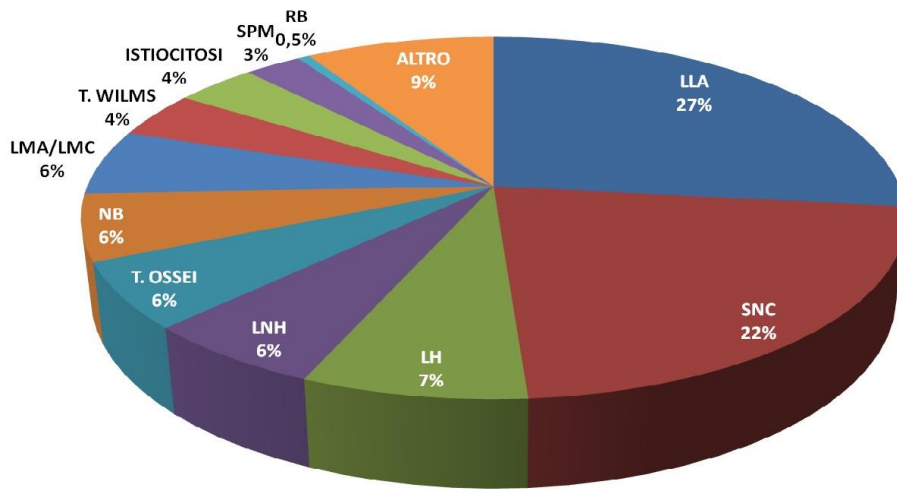


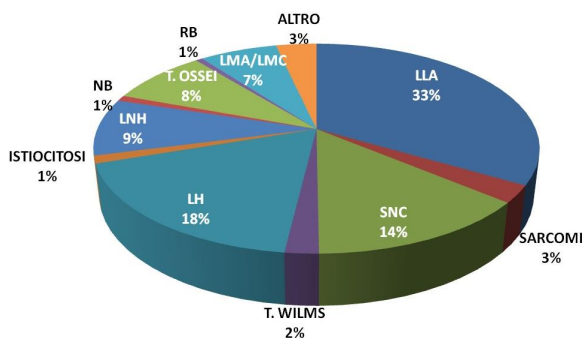
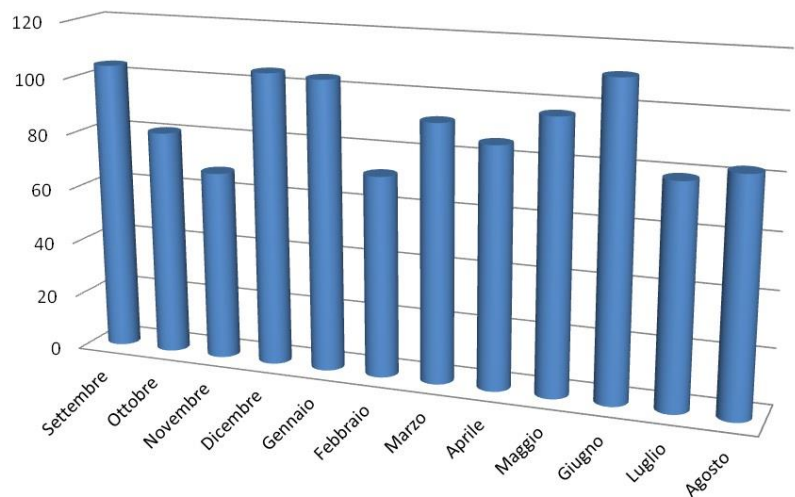
Figura 2 - Off therapy 2000-2012

Nell'ultimo anno presso l'ambulatorio off therapy ci sono stati 1082 accessi da un minimo di 60 a un massimo di 110 visite off therapy mensili.

Inoltre, a partire dal 2001, i pazienti di età maggior di 18 anni e che avevano completato il follow up oncologico per la malattia di base (5 anni dal termine delle cure) sono transitati presso un ambulatorio

dedicato presso il COES (Unità di Transizione per le Neoplasie Curate in Età Pediatrica). Questa collaborazione, nata inizialmente solo per gli aspetti endocrinologici, si è estesa nel tempo per il follow up di tutti i possibili effetti tardivi dei pazienti lungo sopravvissuti, coinvolgendo specialisti che risultano più adeguati per la gestione del giovane adulto.

Attualmente sono transitati 341 pazienti (198 maschi e 143 femmine), nell'ultimo anno: 26 pazienti.



Lo strumento che ci permette di discutere in maniera interdisciplinare i casi più complessi dei pazienti lungo sopravvivenza è il GIC (Gruppo Interdisciplinare Cura) dei tumori secondari e della tossicità tardiva, istituito a settembre 2008.

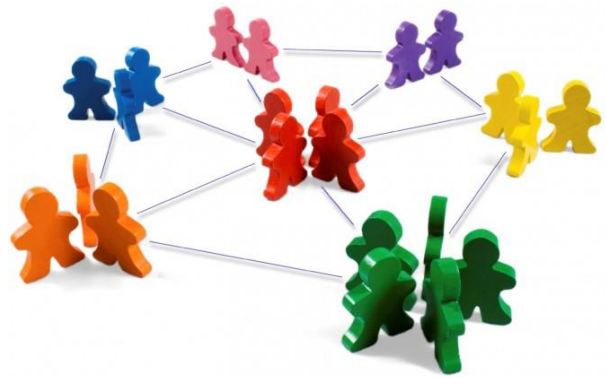
Le riunioni si tengono a cadenza mensile, in collaborazione con gli oncologi e gli specialisti che hanno in carico il paziente. Gli obiettivi del GIC sono:

- É Discussione casi clinici che necessitano di approccio multidisciplinare
- É Presentazione dei pazienti %off-therapy+, con indicazioni di follow up generale e paziente-specifico
- É Presentazione dei pazienti che %transitano+
- É Presentazione e discussione del follow up organo-specifico (revisione della letteratura e dei protocolli di cura)

Inoltre vengono proposti degli studi su diversi aspetti del paziente lungo sopravvivenza. Attualmente gli studi in itinere sono:

- applicazione della scheda di complessità oncologica ai pazienti all'off therapy e al momento della transizione
- proposta di studio del rischio cardio-vascolare nei pazienti off therapy
- valutazione della funzionalità gonadica nelle pazienti sottoposte a trapianto di cellule staminali emopoietiche allogeniche
- Studio del rischio di danno nefrologico cronico nei pazienti off therapy.

Sono in corso di attivazione ambulatori dedicati anche presso i centri Spoke della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta.



Bibliografia

1. I tumori in Italia-Rapporto AIRTUM 2008. Tumori infantili. <http://www.registri-tumori.it/cms/it/pubblicazioniAIRTUM>
2. 1993: *AMERICAN CANCER SOCIETY WORKSHOP ON CHILDREN WITH CANCER AND LONG-TERM SURVIVAL*. Meadows AT
3. Meadows AT. Pediatric cancer survivorship: research and clinical care. *J Clin Oncol*. 2006 Nov 10;24(32):5160-5.
4. Diller L, Chow EJ, Gurney JG et al. Chronic disease in the Childhood Cancer Survivor Study Cohort: a review of published findings. *J Clin Oncol* 2009;10:2339-2355.
5. Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP et al. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: Findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol* 2009;10:2356. 2362.
6. Haupt R et al %Long term survivors of childhood cancer: cure and care. The Erice Statement.+*Eur J Cancer* 2007; 43:1778-1780.
7. Long term follow up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers. Version 3.0 - October 2008. www.survivorshipguidelines.org