

LATE EFFECTS

GUARIRE DAL LINFOMA E VIVERE BENE

**Tossicità tardive nei
pazienti
oncoematologici
pediatrici**

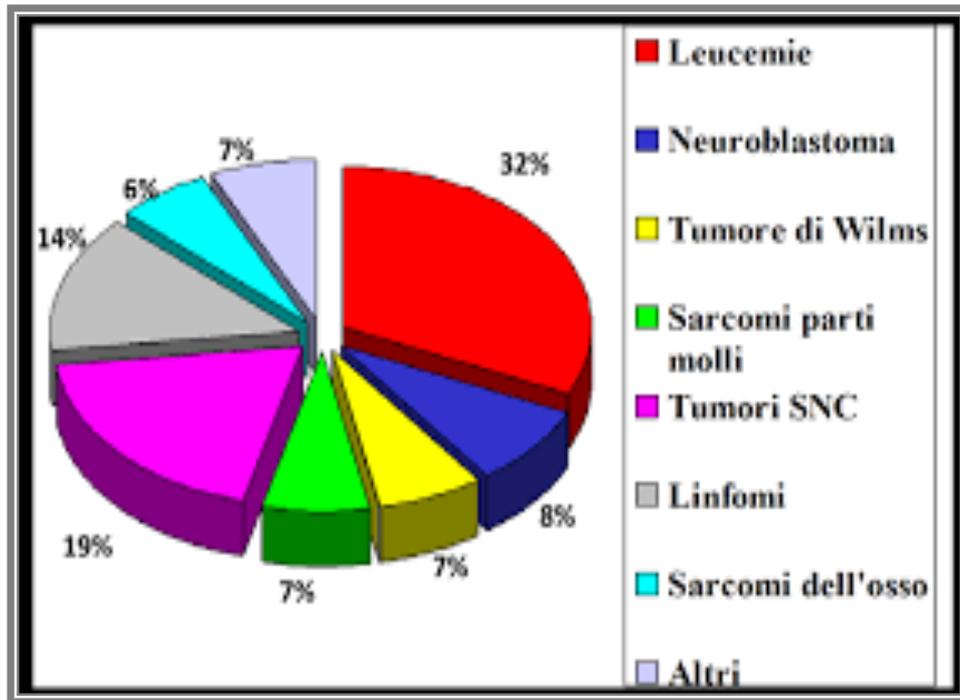
Bari, 17-18 febbraio 2023

Sala "A. Leogrande"
Centro Polifunzionale Studenti
Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

Nicola Santoro
Direttore UOC Pediatria
Oncoematologica
AOUC Policlinico BARI

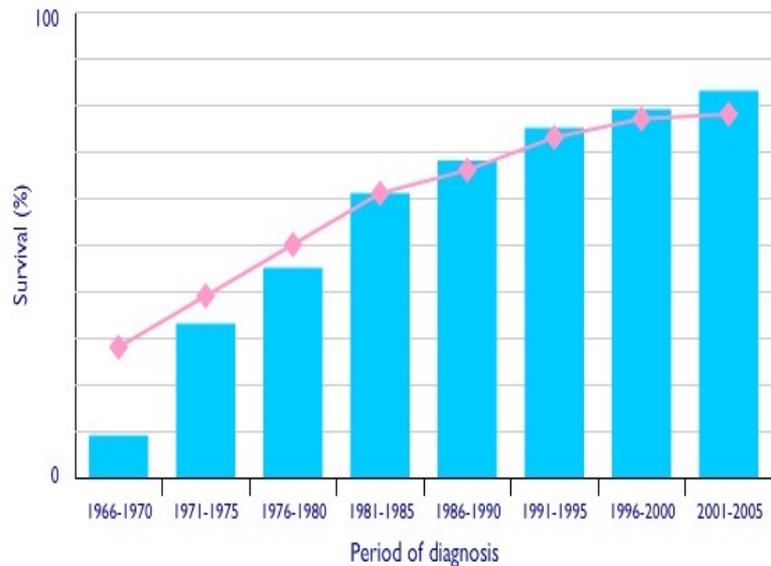
Disclosures of Nicola SANTORO

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other
NOVARTIS						X	
AMGEN						X	



- In Italia, l'incidenza di tumori pediatrici si aggira intorno ai **2500** nuovi casi all'anno, di cui 15 casi su 100000 abitanti tra 0-15 anni e 20 casi su 100000 tra 14-18 anni
- I tumori infantili più frequenti sono:
 - Leucemie
 - Tumori cerebrali
 - Linfomi

5 year survival rates in children 0-14



Please select a childhood cancer from the drop-down box

Leukaemias

Leukaemias All cancers

Source: National Registry of Childhood Tumours/CCRG

- Negli ultimi anni, un numero maggiore di bambini guarisce da un tumore maligno.
- In Italia i **tassi di guarigione** negli ultimi quarant'anni sono compresi tra l' 80-90%.
- Abbiamo nel nostro Paese circa 30.000 sopravvissuti (soggetti con remissione completa da oltre 5 anni) mentre in Europa sono circa 300-500.000

- Grazie ai progressi raggiunti negli ultimi 40 anni nella cura contro la patologia oncologica pediatrica, un numero sempre più alto di bambini/adolescenti supera con successo la diagnosi di tumore ; la sopravvivenza a lungo termine è prevista per l'80% di questa popolazione.
- Nei paesi occidentali, la proporzione di “**sopravvissuti a lungo termine**” (>5 **anni**) ad un tumore esordito in età pediatrica/adolescenziale è stimata intorno allo **0,15%** della popolazione generale di giovani adulti (20-40 anni).
- L'**età media** dei “*lungo-sopravvivenenti*” è di **23 anni**, ed alcuni di loro hanno già più di 50 anni. Si può calcolare che **ogni anno in Italia** circa **1.200 persone** si aggiungono a questa coorte.

EFFETTI TARDIVI

- » Alcuni sopravvissuti nel corso del follow up a breve e a lungo termine presentano effetti avversi che compromettono la loro **qualità di vita**
- » Essi sono correlati al tipo di trattamento ricevuto ed interessano diversi organi: **sistema endocrino, apparato cardiovascolare, sistema nervoso centrale** sono i più colpiti
- » Possibilità di **secondo tumore**
- » Utile un follow up a lungo termine oltre l'età pediatrica
- » Strategico è creare una stretta collaborazione tra Ospedale e Medicina del territorio

STRATEGIE E VANTAGGI DEL FOLLOW UP

- Permette una **diagnosi precoce** di recidiva
- Identifica gli **effetti iatrogeni**
- Consente un miglioramento continuo e un **approccio multidisciplinare**
- Costituisce un indicatore di esito del percorso diagnostico-terapeutico e un momento di dialogo con il paziente sul suo stato di salute e sugli effetti indotti dai trattamenti
- Avvia un percorso a lungo termine e un processo di transizione verso il mondo degli adulti, specie se in stretta collaborazione tra Ospedale e Medicina del territorio





[The Lancet Regional Health - Europa](#)

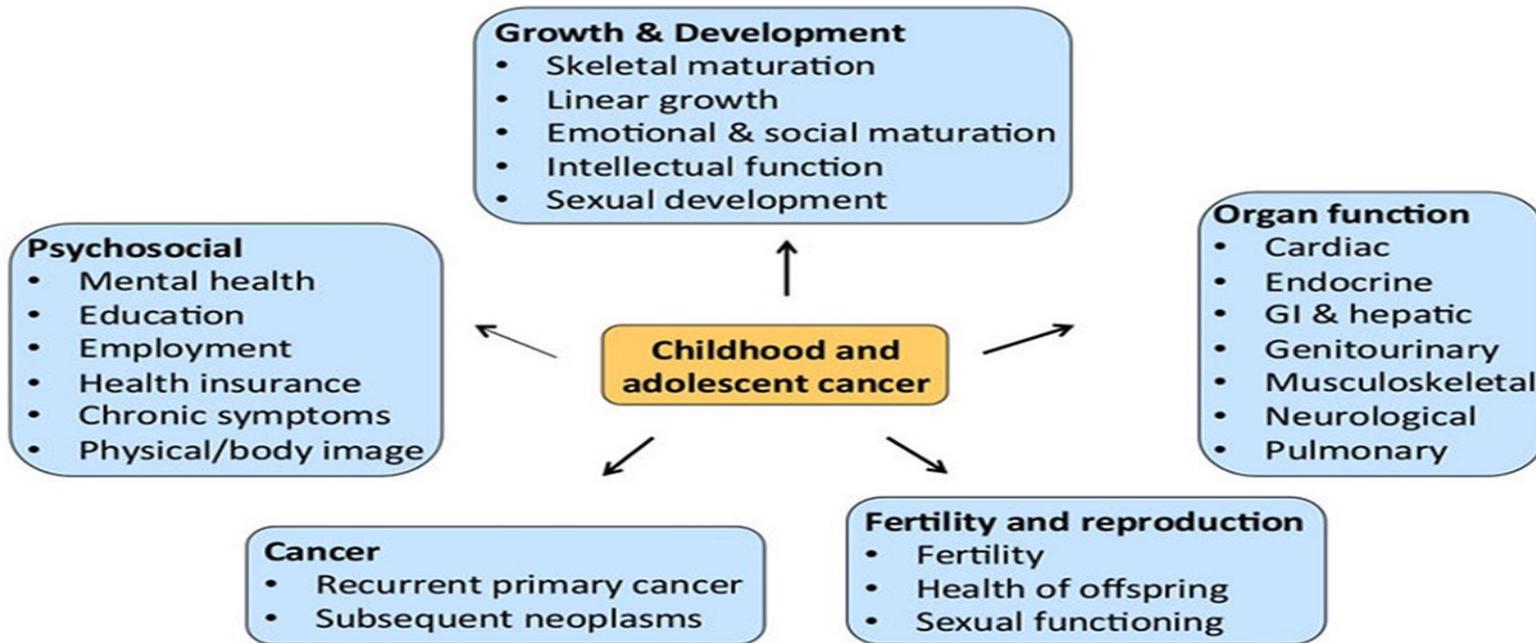
[Volume 12](#), gennaio 2022, 100248

Effetti tardivi del cancro in bambini, adolescenti e giovani adulti: studio basato sulla popolazione sul carico di 183 condizioni, ricoveri ospedalieri e in terapia intensiva e anni di vita persi

[| Wai Hoong Chang · Michail Katsoulis · Yen Yi Tan · Stefanie H. Mueller · Katherine Green · Alvina G. Lai ·](#)

Questo è il primo studio che ha quantificato l'importanza delle morbidità tardive sulla successiva sopravvivenza utilizzando cartelle cliniche elettroniche di 3.550 pazienti con tumore con un FU di circa 20 anni. L'onere degli effetti tardivi è eterogeneo, così come il rischio di mortalità prematura associata agli effetti tardivi.

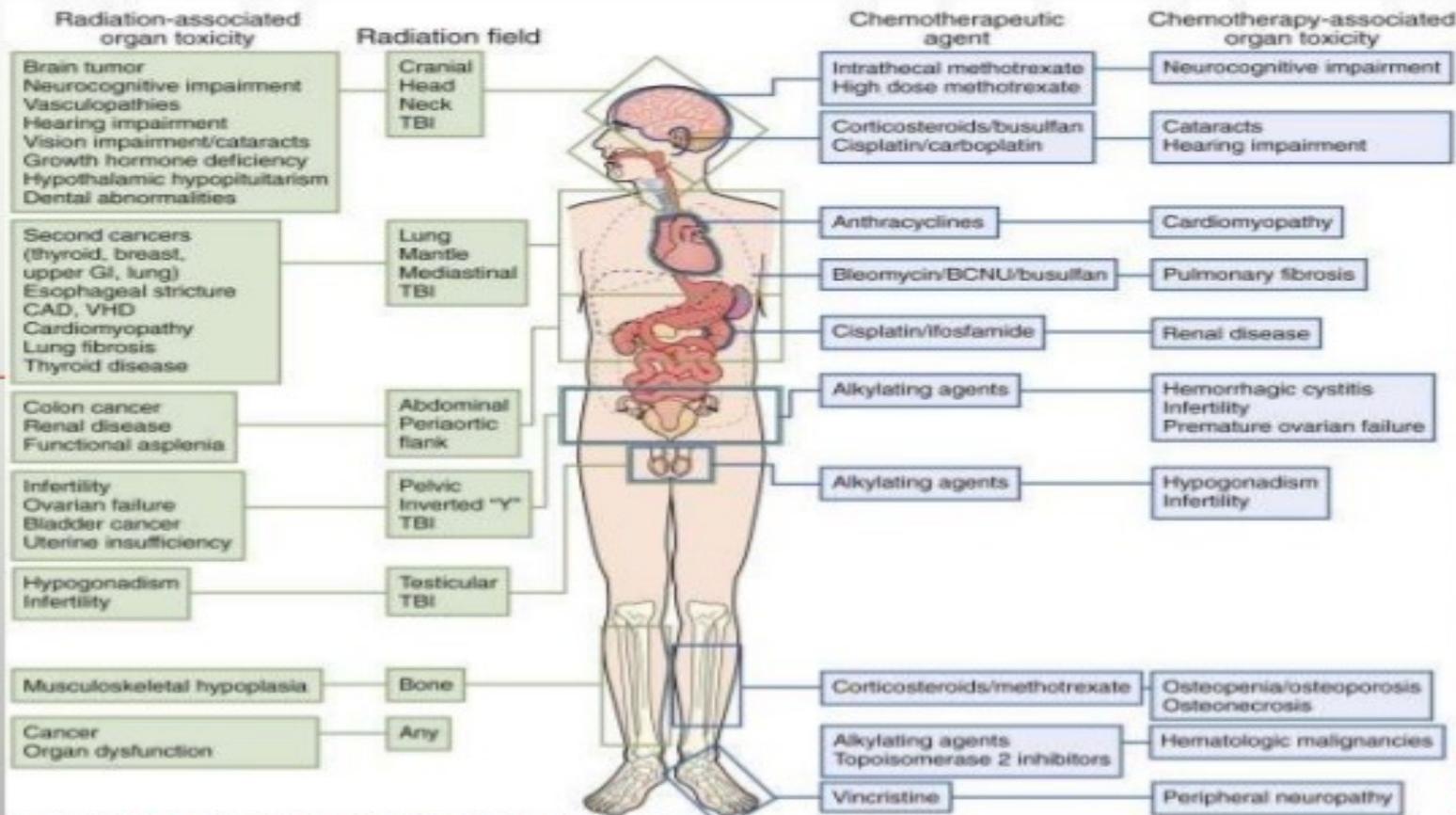
EFFETTI TARDIVI



Per effetti tardivi si intendono i problemi relativi al trattamento del cancro che si verificano o persistono dopo il completamento del trattamento. Si presentano in circa 2/3 dei sopravvissuti. Riconoscerli precocemente offre le migliori possibilità di fornire un trattamento.

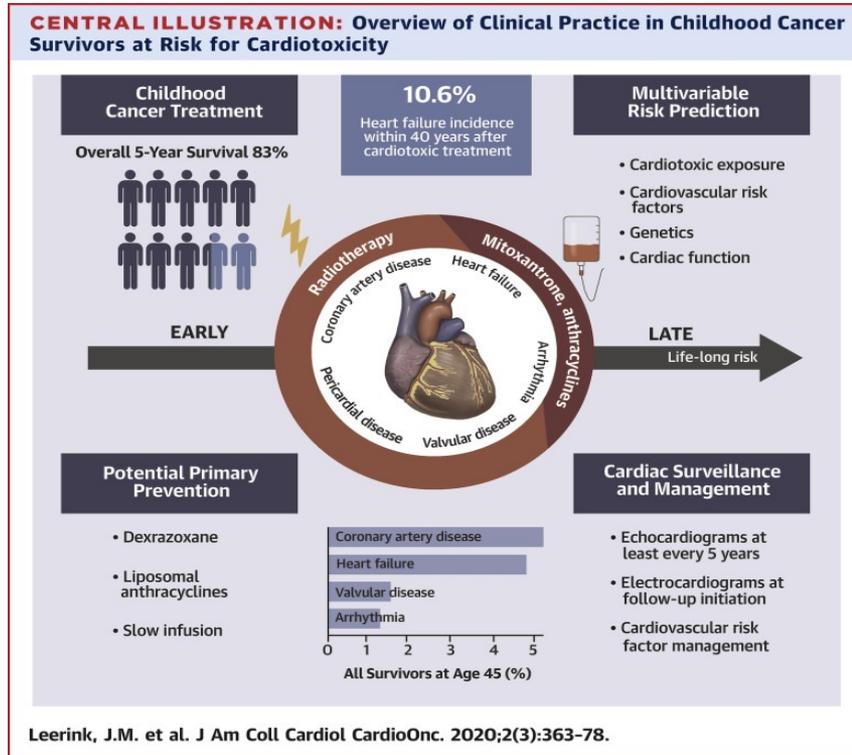
Il Children's Oncology Group ha sviluppato le linee guida per il follow up a lungo termine.

Treatment Associated Late Effects



Cardiotossicità nei sopravvissuti al cancro infantile.

- » **Insufficienza cardiaca:** funzione sistolica del ventricolo sinistro (VS) si deteriora a seguito del trattamento cardiotossico
- » Topoisomerasi 2β è un mediatore del danno cardiaco da doxorubicina
- » Nella coorte olandese LATER (Late Effects After Childhood Cancer), Feijen et al., J Am Heart Assoc, 2019; 8), si aggira sul **10,6%** 40 anni dopo la diagnosi di cancro infantile
- » Età più giovane alla diagnosi e la presenza di fattori di rischio cardiovascolare svolgono un ruolo nello sviluppo dell'insufficienza cardiaca



Cardiotossicità nei sopravvissuti al cancro infantile

Coronaropatia: il rischio di malattia coronarica (CAD) è notevolmente aumentato. Nello studio Childhood Cancer Survivor Study, l'incidenza cumulativa di CAD entro i 45 anni di età è stata del **5,3%** con e senza esposizione a trattamenti cardiotossici contro il cancro.

Rischio dipendente dalla dose di RT toracica specie nei maschi. L'incidenza cumulativa di CAD sintomatica all'età di 50 anni **aumenta al 20% nei maschi esposti a > 35 Gy di radiazioni.**

CARDIOTOSSICITÀ NEI SOPRAVVIVENTI AL CANCRO

- **Aritmie:** Prevalenza di aritmie cardiache sintomatiche **bassa**. In 10.724 sopravvissuti l'incidenza cumulativa dell'aritmia di grado 3-5 entro i 45 anni di età era **dell'1,3%** (GT Armstrong et al, J Clin Oncol , 31 (2013).
- Uno studio successivo (n = 23.462) mostra che RT toracica > 35 Gy, dose di antraciclina ≥ 250 mg / m², dislipidemia e ipertensione sono fattori di rischio per aritmia sintomatica (D.A. Mulrooney et al, BMJ, 368 (2020).
- Cisplatino, Ciclofosfamide e gli **inibitori della tirosin-chinasi** si associano ad aritmie sopraventricolari e ventricolari.
- Un Intervallo QTc prolungato è un potenziale aritmogeno (nel guarito che ha ricevuto antracicline con e senza RT toracica.
- Altri disturbi del ritmo evidenziati sono battiti ectopici prematuri e blocchi atrioventricolari

Cardiotossicità nei sopravvissuti al cancro infantile

Cardiopatía valvolare: Prevalenza di anomalie valvolari segnalata fino al **31%**.

(DA Mulrooney et al., Ann Intern Medic , 164 (il 2016).

La RT toracica è un importante fattore di rischio che aumenta a dosi più elevate.

Altri fattori di rischio: antracicline, ipertensione, cardiopatía congenita e l'età alla diagnosi.

Patologia pericardica: Oltre alle cause paraneoplastiche e infettive, la malattia pericardica può derivare dalla RT toracica.

La pericardite tardiva costrittiva può portare a sintomi invalidanti e una prognosi sfavorevole (T. Marinko, Radiolog Oncol , 53 (2018)

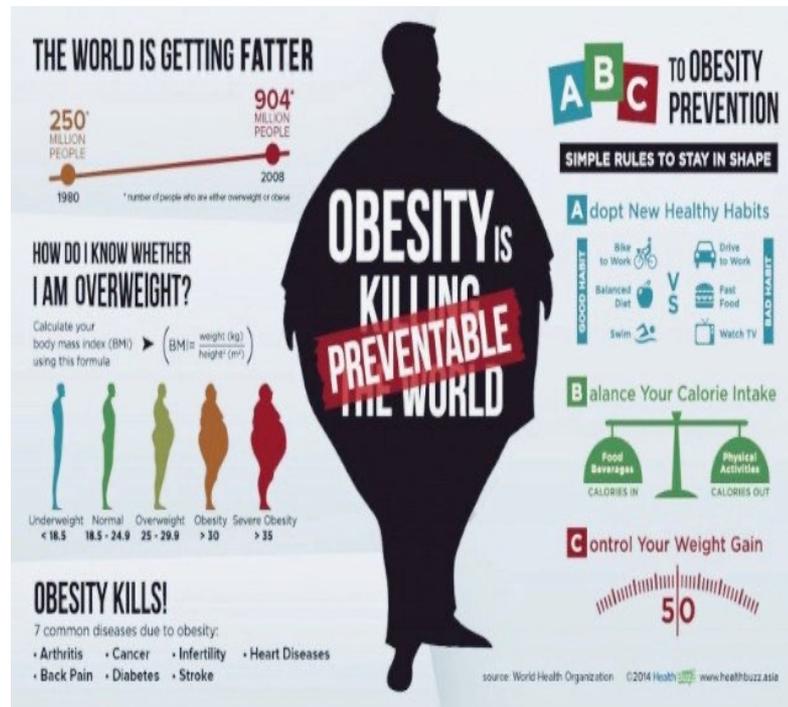
I dati sulla malattia pericardica nei sopravvissuti sono limitati.

Prevenzione delle malattie cardiache nei sopravvissuti al cancro infantile

- » Sviluppo di tecniche di radioterapia avanzate per ridurre al minimo l'esposizione al cuore
- » Ricerca di possibili interventi cardioprotettivi durante il trattamento con antracicline che non hanno effetti negativi sull'efficacia antitumorale o altri effetti avversi non cardiaci.
- » Il dexrazoxano è uno degli interventi farmacologici cardioprotettivi più ampiamente studiati, ma non utilizzato nella pratica clinica
- » Utilizzo di antracicline liposomiali
- » Infusione di antracicline di durata maggiore
- » Stretto follow up cardiologico (ECG, Ecocardio (F.E%), troponine)

Prevenzione delle malattie cardiovascolari nei sopravvissuti al cancro infantile

- » Prevenzione di Sindrome metabolica: Ipertensione, obesità, dislipidemia e diabete
- » Stile di vita sano: evitare il fumo, attività fisica, dieta sana e un basso consumo di alcol
- » Screening e gestione precoce del rischio cardiovascolare
- » Previsione del rischio per una corretta strategia di prevenzione e sorveglianza



Effetti endocrini tardivi

I disturbi endocrini sono effetti tardivi comuni e richiedono un follow-up a lungo termine

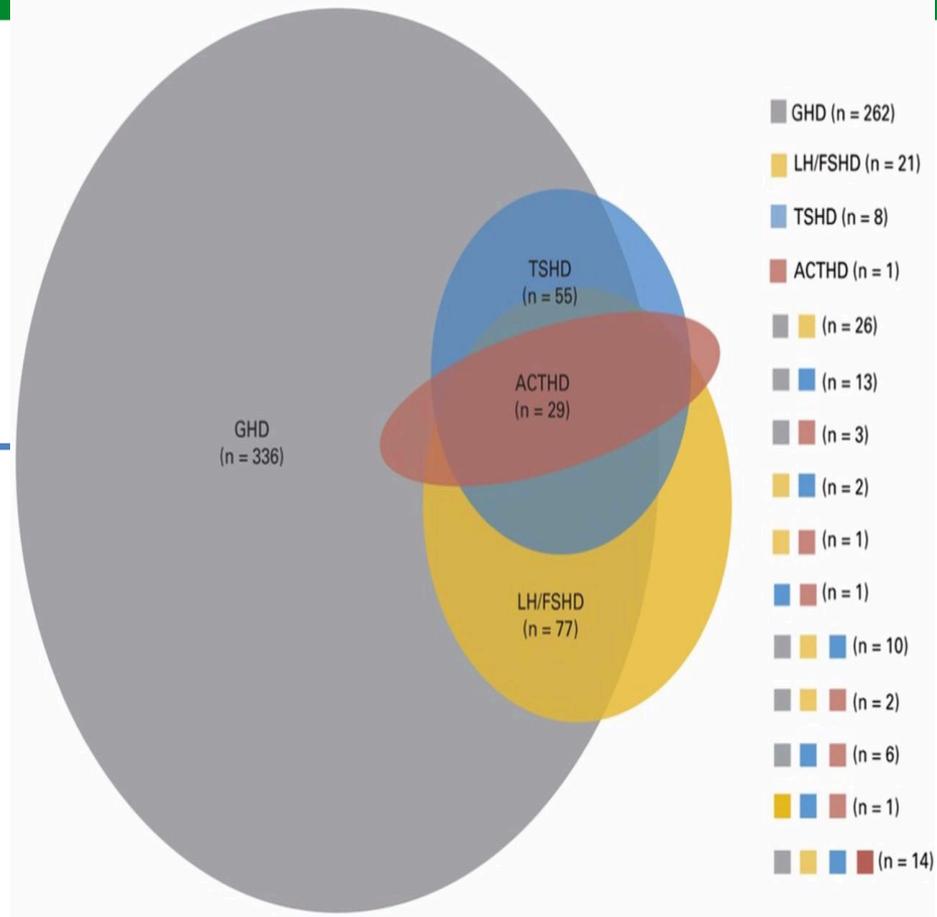
- La radioterapia è il principale fattore di rischio per lo sviluppo di disfunzioni ormonali e neoplasie nella ghiandola irradiata

- L'asse ipotalamo-ipofisario, la tiroide e le gonadi sono gli organi bersaglio della terapia antitumorale

- Complicanze tardive metaboliche e ossee

- Le linee guida internazionali raccomandano una sorveglianza permanente delle funzioni endocrine

- Approccio multidisciplinare è essenziale per la diagnosi precoce e il trattamento degli effetti tardivi



- ***L'infertilità*** rimane una delle complicanze più comuni degli adulti trattati per il cancro durante l'infanzia. La ***chirurgia***, la ***radioterapia*** e la ***chemioterapia*** influenzano negativamente qualsiasi componente dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, e possono compromettere gli esiti riproduttivi nei lungosopravvissuti.
- ***Il rischio di infertilità*** è generalmente correlato ai tessuti o agli organi coinvolti nel cancro e al tipo, alla dose e alla combinazione specifica dei trattamenti citotossici utilizzati.
- Oltre alla terapia antitumorale, anche ***l'età al trattamento***, il ***sex*** e i ***fattori genetici*** associati influenzano il rischio di infertilità.

FERTILITA' E FARMACI ANTITUMORALI

La maggior parte dei farmaci antitumorali ha un'azione antiproliferativa – *danneggia il DNA e induce l'apoptosi cellulare.*

Tali farmaci, inoltre, influenzano le cellule normali che si dividono rapidamente e, quindi, causano mielodepressione, ritardano la guarigione delle ferite e rallentano la crescita.

Gli ***agenti alchilanti*** sono i principali agenti chemioterapici utilizzati nel trattamento dei tumori pediatrici, associati ad un aumentato rischio di infertilità.

I fattori che influenzano il rischio di danno gonadico associato all'uso di tali farmaci includono la dose cumulativa, l'agente alchilante specifico, la durata del trattamento, l'età al momento del trattamento e il sesso.

ALCHILANTI IN ONCOLOGIA PEDIATRICA

- **Ciclofosfamide- Ifosfamide**

- leucemie
- linfomi
- tumori solidi

- **Procarbazina – dacarbazina**

- linfomi di Hodgkin
- Tumori SNC

- **Busulfano - melfalan**

- » - condizionamento trapianto autologo di cellule staminali nei tumori solidi

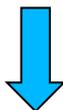
- **Lomustina - temozolomide**

- tumori solidi
- Tumori SNC

- La radioterapia in regione pelvica, addominale o spinale, è associata ad un incremento del rischio di insufficienza ovarica.
 - **Dose dipendente:** alte dosi > basse dosi , non è al momento indicata una dose soglia ma c'è una relazione dose-esponenziale.
 - **Età dipendente:** alcune evidenze suggeriscono che l'esordio della malattia in epoca puberale incrementi il rischio di insufficienza ovarica.
- I danni da radioterapia **sull'*epitelio germinale testicolare*** sono indotti da dosi < 1.2 Gy somministrata sia come radioterapia diretta, sia addominale, spinale oppure a Y rovesciata nel caso di LH.
- I danni sulle ***cellule del Leydig***, molto più radioresistenti, si realizzano per dosi > 20 Gy pz in età prepuberale e > 30 Gy per pz in età postpuberale. L'esposizione a questi dosaggi determina ipogonadismo primitivo completo.

PRESERVARE LA FERTILITA' E' POSSIBILE IL RUOLO DEL CENTRO PMA

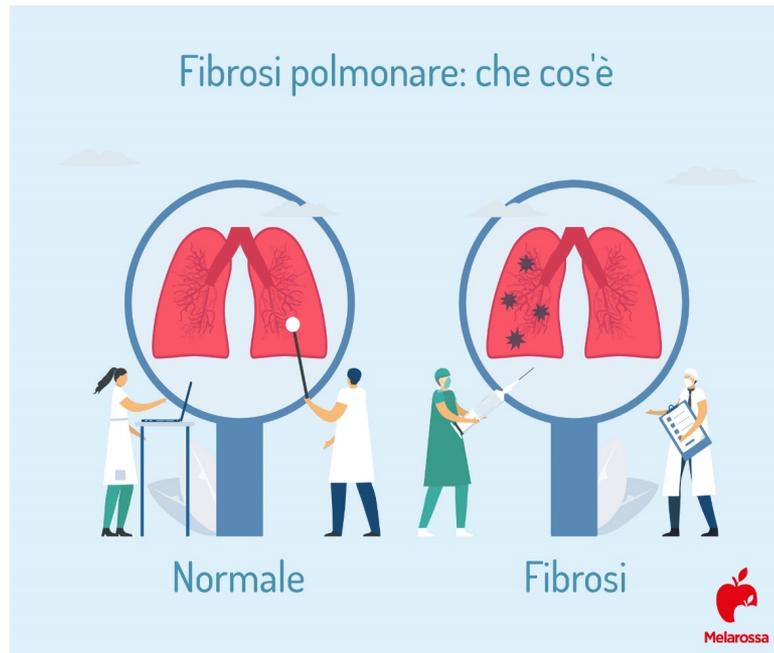
“L'identificazione dei fattori di rischio che riducono la fertilità è essenziale per una consulenza adeguata e un tempestivo avvio ad interventi che possano consentire la futura fertilità, prima di iniziare la terapia specifica.”



CONSULENZA CENTRO PMA

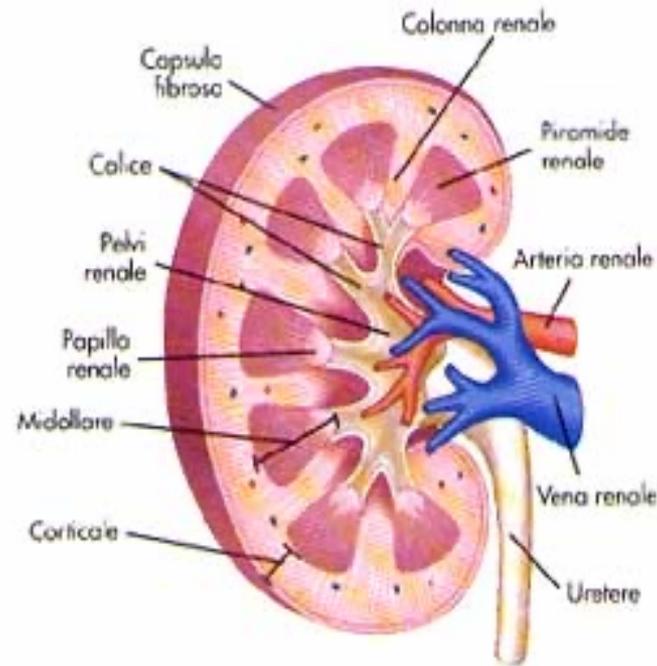
Effetti tardivi sul polmone

- » Malattie croniche polmonari: incidenza del 12% nei guariti
- » Pneumopatia sia restrittiva che ostruttiva
- » Fibrosi polmonare: interstiziopatia da danno strutturale di tipo cicatriziale con deficit funzionale
- » Stile di vita sano e divieto di fumare come limitazione del danno
- » Controlli periodici, spirometria, rx torace



Effetti tardivi sui reni

- » Nefrotossicità: danno glomerulare e/o tubulare
- » Complicanze: insuf.renale, dialisi (meno dell'1%, RR circa 8)
- » Nefrotossicità da Ifosfamide: dose cumulativa >80g/m²
- » Nefrotossicità da Cisplatino: dose >40 mg/m²/die
- » Ipertensione
- » Rischio cresce con l'età
- » Monitoraggio: PA, funzionalità renale, ecografia



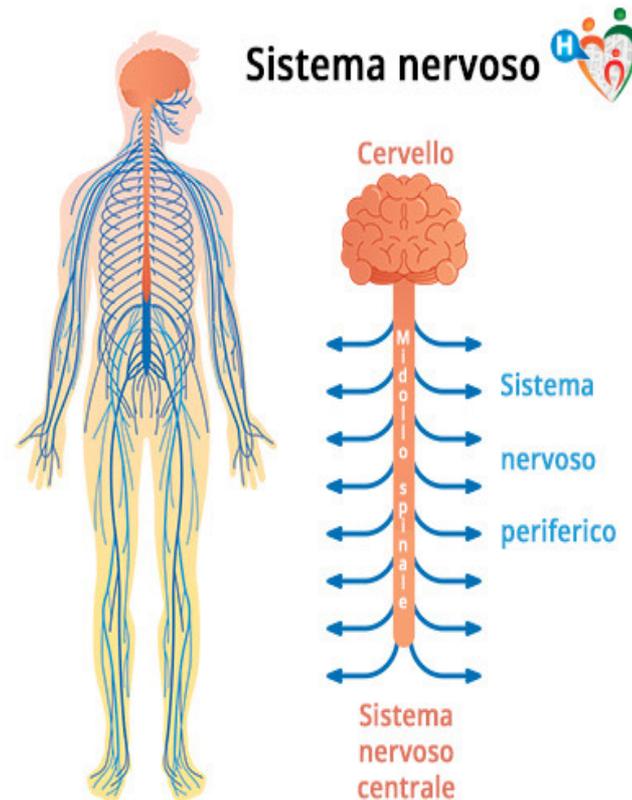
Effetti tardivi sul sistema scheletrico

- » Osteonecrosi, Osteoporosi, Osteopenia: corticosteroidi, Methotrexate, RT
- » Ridotta crescita: da danno della cartilagine di accrescimento da RT >20 Gy
- » Scoliosi: da fibrosi dei tessuti paravertebrali da RT
- » Secondo tumore: RT
- » Controllo: metabolismo osseo, RMN, densitometria ossea



Effetti tardivi neurologici

- » Tossicità neurologica nel 27%, RR del 3,3
- » Agenti tossici: RT, Methotrexate, Citarabina
- » Soggetti a rischio: Tumori cerebrali, LLA, L. di Hodgkin
- » Clinica: Leucoencefalopatia, vasculopatia, mielopatia, T. secondari del SNC
- » Neuropatia periferica: Vincristina, cisplatino
- » Controllo: follow up neurologico, RMN



Effetti tardivi sull'udito

- » Ipoacusia: 2% dei sopravvissuti (tumore SNC)
- » Chemioterapia: cisplatino
- » Alta dose cumulativa, età: aumento del rischio di sordità
- » Dose >400 mg/m², età <5 : ipoacusia neurosensoriale bilaterale nel 40% dei casi

Problemi psicologici e sociali

- » Propria immagine ed autostima
- » Difficoltà di apprendimento
- » Problemi familiari
- » Integrazione sociale
- » Stress post-traumatico
- » Ansietà e depressione
- » Paura di recidiva
- » Intervento: Follow up psicologico

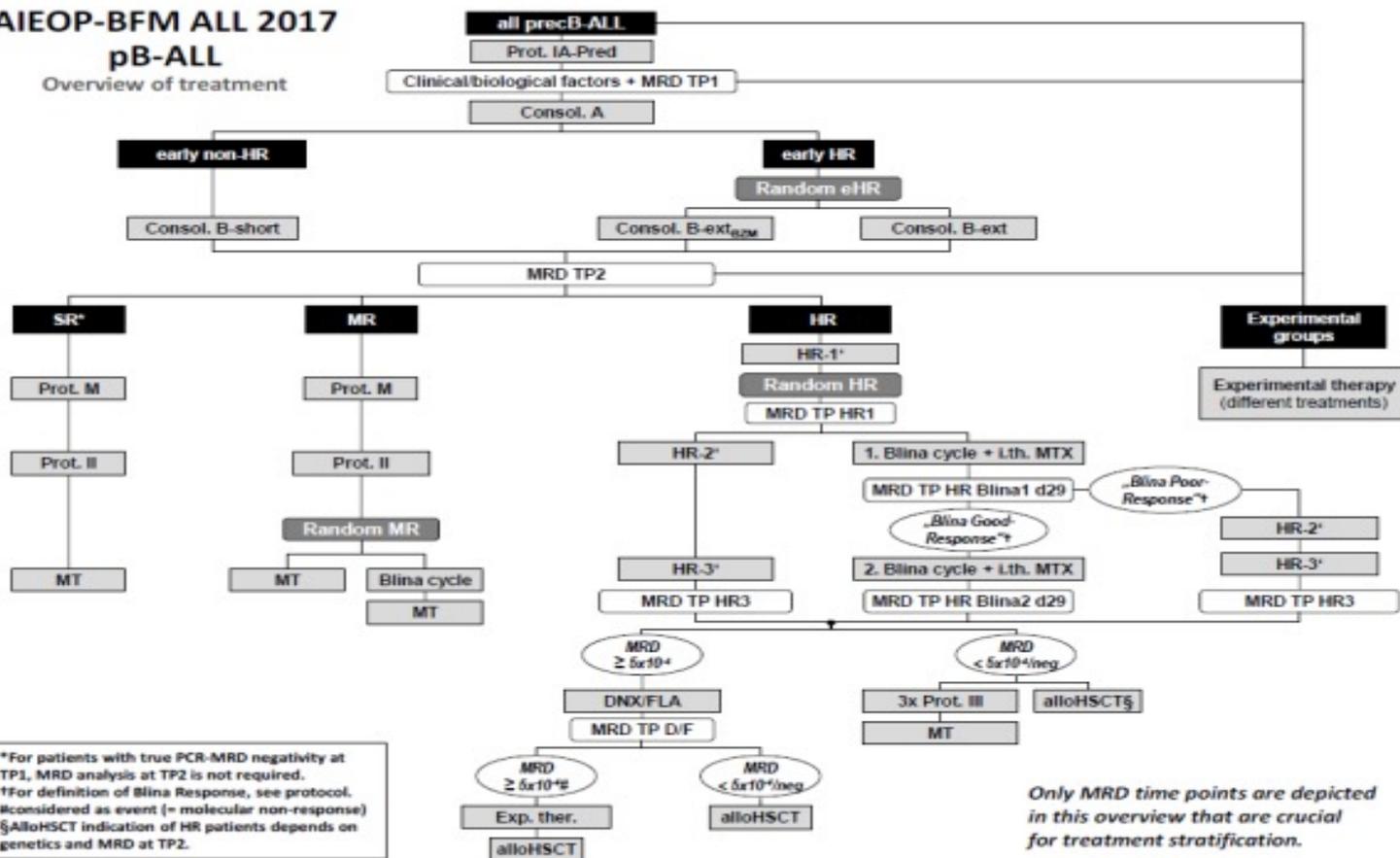


SECONDO TUMORE MALIGNO

- » Il rischio individuale di un tumore secondario nei sopravvissuti è basso, circa è di 1-3 casi ogni 1000/anno
- » **A 20 anni di follow up, il rischio cumulativo è di 3-7%**
- » Il rischio è maggiore in soggetti guariti da un tumore con componente ereditaria come retinoblastoma bilaterale o affetti dalla **sdr di Li-Fraumeni** con predisposizione ereditaria a sviluppare tumori.
- » Tumori maligni secondari più frequenti: tumori della mammella, sarcomi dell'osso e dei tessuti molli, tumori del SNC e della tiroide (+8%)
- » La radioterapia è il fattore di rischio principale dei tumori secondari mentre dei farmaci citotossici gli alchilanti e le epipodofillotossine.

AIEOP-BFM ALL 2017 pB-ALL

Overview of treatment



Follow up come inizio di percorso di cura

Follow up per i guariti che prosegua per tutta la vita per prevenire, riconoscere e trattare gli effetti secondari

Gestione da personale medico preparato

Adesione alle linee guida internazionali di follow up

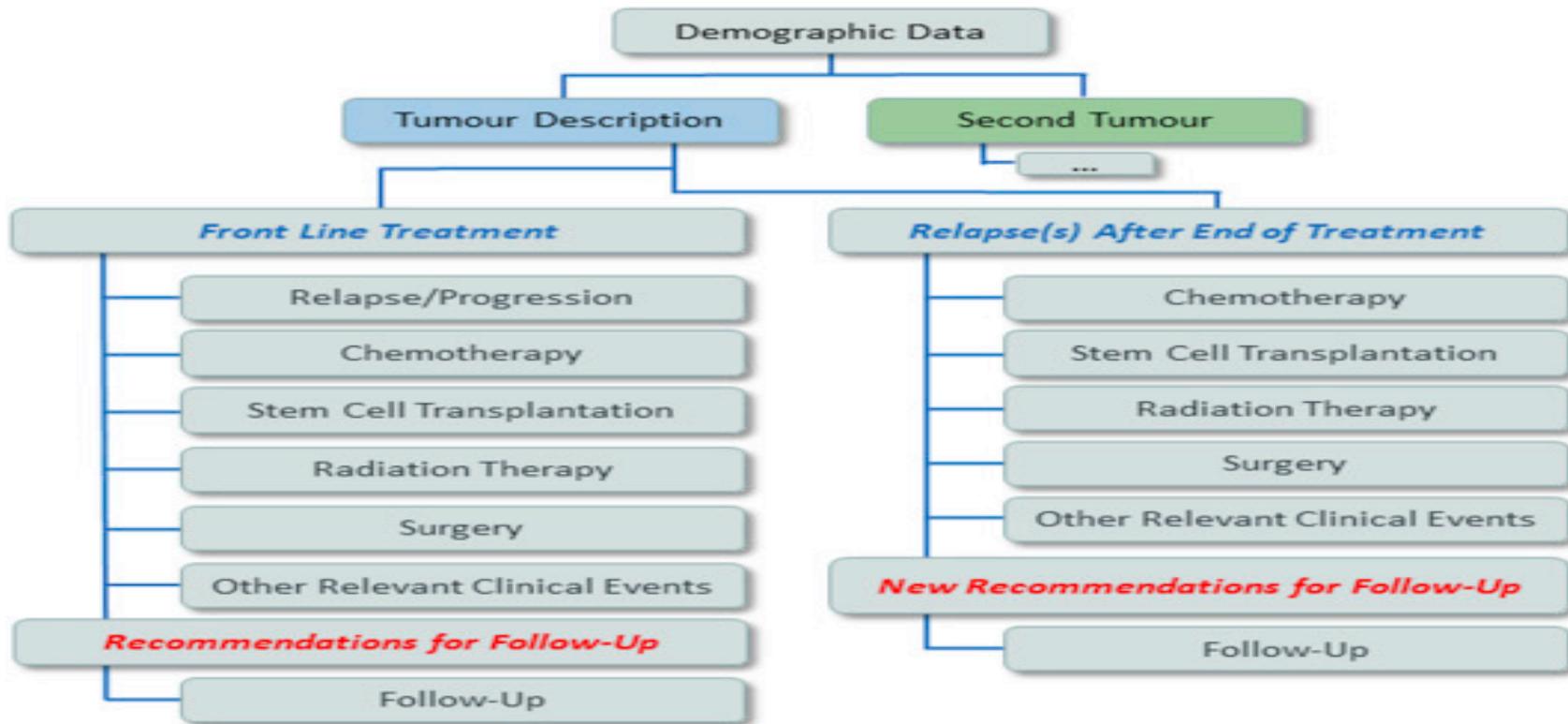
Consapevolezza del paziente ormai adulto circa il suo stato di salute

Possesso da parte del paziente di documentazione clinica cartacea ed elettronica



Che cosa è il Passaporto del Lungo-Sopravvivate?

- **Un documento da consegnare ad ogni paziente dopo la fine elettiva delle cure**
 - Disponibile in formato cartaceo ed elettronico
 - Scritto in maniera semplice
 - Contenente la storia clinica oncologica e i dati di terapia
 - Che fornisce raccomandazioni personalizzate sul programma di screening a lungo termine per possibili effetti tardivi
 - Traducibile in tutte le lingue europee





SUMMARY OF CANCER TREATMENT

This Survivorship Passport is a short summary extracted from the information reported in the medical record. It describes the disease and its clinical course as well the treatments you received. This document does not replace the medical record that is always available at our center.

Passport Number: IT12**509**85

PERSONAL DATA

Date of birth: **/**/2002 Sex: Female

FIRST TUMOR

DIAGNOSIS

Date of diagnosis: 20/09/2005
 Institution: Istituto "Giannina Gaslini", Genova
 Diagnosis: Nephroblastoma, NOS
 Diagnosis description: Wilms' Tumor
 Site: Kidney, NOS
 Laterality: Left
 Metastatic: No

OTHER DISEASES

Hereditary Cancer Predisposition Syndrome or medical condition cancer associated: No
 Other medical conditions, not cancer associated: No

FRONT LINE TREATMENT

The treatment has been executed following: Trial/Protocol: AIEOP TW 2003
 Group/Arm/Randomization: IA
 Summary of major treatments: Chemotherapy (Yes), Stem Cell transplantation (No), Radiotherapy (No), Major Surgery (Yes)
 Progression/relapse during frontline treatment: No
 Date of first elective end of treatment: 04/11/2005

RELAPSE AFTER FIRST ELECTIVE END OF TREATMENT

N. 1
 Type of event: Relapse
 Date: 08/02/2006
 Type: Local
 The salvage treatment has been executed following: Trial/Protocol: AIEOP TW 2003
 Summary of major treatments: Chemotherapy (Yes), Stem Cell transplantation (Yes), Radiotherapy (Yes), Major Surgery (No)
 Date of end of treatment: 13/06/2006

CHEMOTHERAPY

CLINICAL COURSE
 Start date: 20/09/2005 End date: 04/11/2005
CLASSIC/TRADITIONAL ANTINEOPLASTIC AGENTS
 Total cumulative dose Measure unit
 Vincristine: 8.64 (Dose given) mg/m2
 Dactinomycin: 3.9 (Dose given) mg/m2
 Intrathecal injections: No
OTHER ANTINEOPLASTIC AGENTS
 Hormones: No
 Immunotherapy: No

Other treatments

RELAPSE AFTER FIRST ELECTIVE END OF TREATMENT N. 1
 N. 1
 Start date: 08/02/2006 End date: 13/06/2006

CLASSIC/TRADITIONAL ANTINEOPLASTIC AGENTS
 Total cumulative dose Measure unit
 Etoposide: 1161.29 (Dose given) mg/m2

Ifosfamide	11.61 (Dose given)	gr/m2
Cyclophosphamide	1.29 (Dose given)	gr/m2
Melphalan	129.03 (Dose given)	mg/m2
Carboplatin	1725.81 (Dose given)	mg/m2
Doxorubicin	111.29 (Dose given)	mg/m2
Intrathecal injections	No	
OTHER ANTINEOPLASTIC AGENTS		
Hormones	No	
Immunotherapy	No	
OTHER TREATMENTS		
Other treatments	No	
STEM CELL TRANSPLANTATION		
RELAPSE AFTER FIRST ELECTIVE END OF TREATMENT N. 1		
N. 1		
Date of transplant	27/04/2006	
Type of donor	Autologous	
RADIATION THERAPY EPISODE		
RELAPSE AFTER FIRST ELECTIVE END OF TREATMENT N. 1		
N. 1		
Type of radiotherapy		
Start date	29/05/2006	External beam: Linac (Linear Accelerator) electrons
Site (1)		End date 13/06/2006
		Flank / hemiabdomen (top of diaphragm to iliac crest) (left) Dose 20 Gy
MAJOR SURGERY		
CLINICAL COURSE		
N. 1		
Date of surgery	20/09/2005	
Surgery description	Left Nephrectomy	
OTHER INFORMATION AND RELEVANT CLINICAL EVENTS DURING TREATMENT		
RELAPSE AFTER FIRST ELECTIVE END OF TREATMENT N. 1		
N. 1		
CVC positioning	Yes	
If yes, specify the site	Right jugular vein	
Last transfusion date	05/05/2006	

RECOMMENDATIONS FOR FOLLOW-UP

Because of the treatment you have had we have listed the tests recommended for you. This advice is because a few people who had the same treatment as you have developed problems which we hope can be picked up at an early and treatable stage.



Cardiomypopathy Screening
We think that you need regular checks on how your heart is working.



Premature Ovarian Insufficiency Surveillance
We think that you need regular checks to monitor your ovarian function. Although the risk is greater with higher doses of treatment, it is still possible for lower doses to cause premature ovarian insufficiency in a few females.

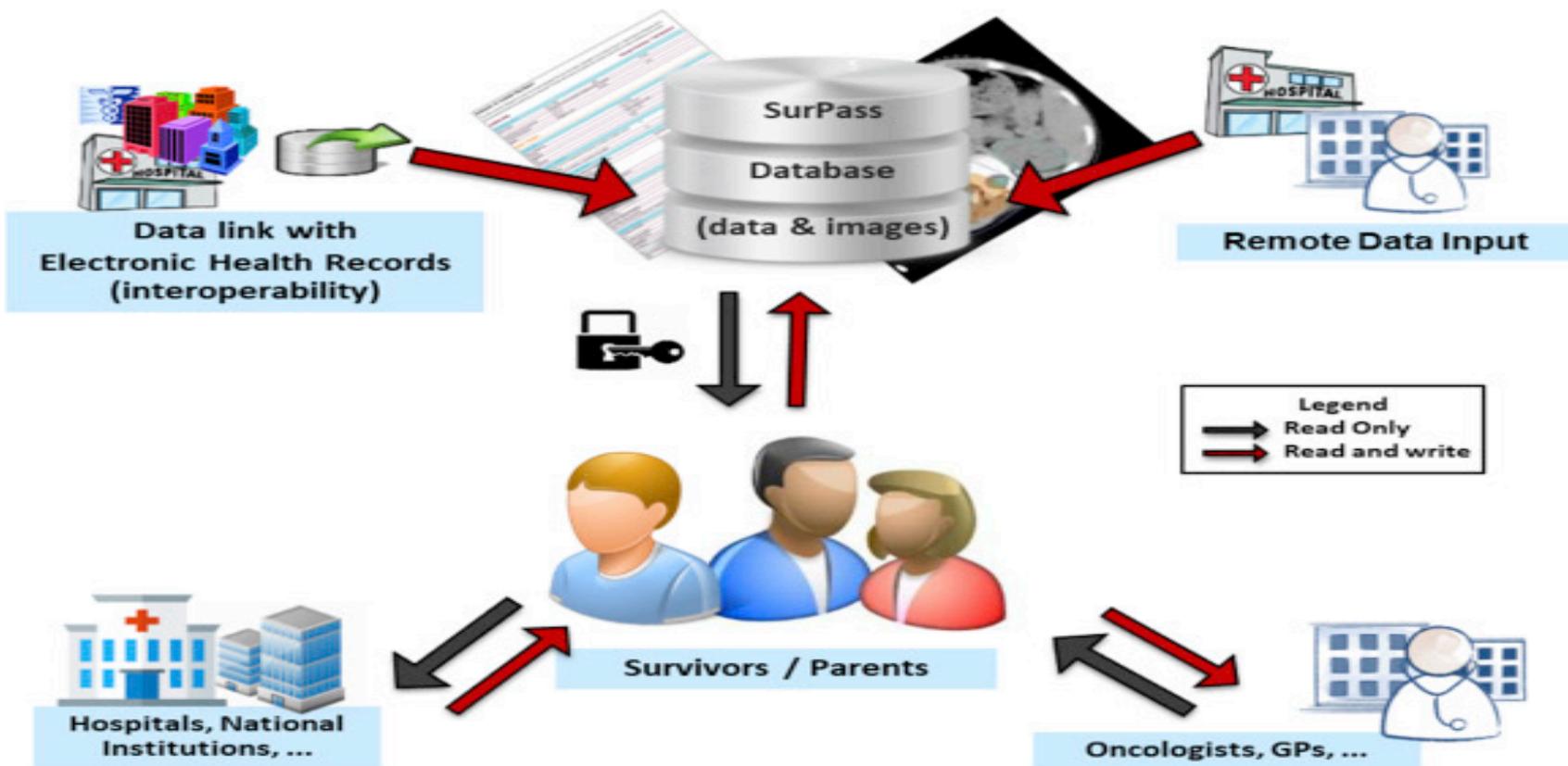
Data are updated to the date of issue of the passport or the date of the last clinical examination certified by the physician.



Passport issued by **Davide Saraceno**
Institution **Istituto "Giannina Gaslini", Genova**
Date of issue **28/02/2018**



Signature of the doctor in charge:



PASSAPORTO DEL GUARITO - ambulatorio D.O.P.O

(Diagnosi, Osservazione e Prevenzione *dopo* terapia Oncologica)

SurPass - DOPO



