

COME MONITORARE UN ADULTO GUARITO DA UN TUMORE PEDIATRICO

Francesco Felicetti, Enrico Brignardello

S.S.D. Unità di Transizione per Neoplasie Curate in Età Pediatrica, Dipartimento di Oncologia, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino.

Le probabilità di guarigione dei bambini e dei giovani adulti affetti da tumore si attestano oggi intorno all'80%, così che la prevalenza dei *childhood cancer survivors* (CCS) nella popolazione generale è in costante aumento. Tuttavia - anche con i più moderni protocolli di cura - i CCS risultano spesso affetti da *late effects* (LE) dalle pregresse terapie oncologiche, che possono insorgere anche a distanza di molti anni dal completamento delle cure. I CCS necessitano quindi di un *follow-up* a lungo termine, che deve essere personalizzato in base alle terapie oncologiche ricevute.

Cardiopatie e “secondi tumori” sono i principali responsabili dell'eccesso di mortalità tardiva che si osserva nei CCS, ma le endocrinopatie sono i LE più frequenti e, 15-20 anni dopo la guarigione del tumore, arrivano ad interessare oltre la metà di questi. I principali bersagli endocrini di tossicità tardiva delle terapie oncologiche sono l'ipofisi, la tiroide e le gonadi. Non va però dimenticato il rischio di osteoporosi, obesità e dislipidemia.

IPOFISI

Le alterazioni della funzione ipofisaria sono causate quasi esclusivamente dalla radioterapia (RT). Le cellule somatotrope sono le più sensibili al danno da radiazioni ionizzanti, mentre quelle gonadotrope, corticotrope e tireotrope risultano essere più resistenti (Fig. 1). L'iperprolattinemia è eccezionale e si osserva talora in pazienti trattati con dosi >50 Gy. Non vi è associazione tra diabete insipido e trattamenti chemio-

radioterapici; tuttavia, il diabete insipido può manifestarsi per effetto dell'infiltrazione diretta da parte della neoplasia (già all'esordio), o come complicanza di interventi neurochirurgici. La Tabella 1 schematizza tempi, modalità e finalità di monitoraggio in tali pazienti

TIROIDE

Nei CCS, le tireopatie più frequenti sono l'ipotiroidismo primitivo ed il carcinoma della tiroide. Sono da considerare a rischio i CCS irradiati all'encefalo, al collo o alla regione toracica superiore (inclusi quelli trattati con *total body irradiation*, come regime di condizionamento per trapianto di midollo osseo).

L'ipotiroidismo può manifestarsi anche 20-25 anni dopo la RT, ed il rischio è direttamente proporzionale alla dose erogata alla tiroide.

Il carcinoma della tiroide è fra i "secondi tumori" più frequentemente osservati nei CCS. La relazione fra dose erogata alla tiroide e rischio di carcinoma ha un andamento bifasico: incremento lineare del rischio fino a circa 10 Gy, fase di plateau fra 10-30 Gy e rapido declino oltre i 30 Gy (con contestuale aumento del rischio di ipotiroidismo primitivo).

Tempi, finalità e modalità di monitoraggio: Valutazione clinica annuale, con palpazione del collo. Determinazione del TSH a cadenza annuale/biennale. Nei pazienti irradiati all'encefalo (a rischio di ipotiroidismo centrale e primitivo), associare la determinazione di FT4.

Non vi è attualmente consenso circa l'attuazione di uno screening ecografico del carcinoma tiroideo: in assenza di nodi palpabili, nei pazienti a rischio questo può essere effettuato a cadenza triennale, in centri con esperienza specifica, iniziando 5 anni dopo la RT.

GONADILe disfunzioni gonadiche da danno diretto ovarico o testicolare sono assai più frequenti delle forme secondarie. Nonostante le importanti differenze fra la gametogenesi maschile e quella femminile, in entrambi i sessi i principali fattori di rischio per

l'ipogonadismo primitivo sono rappresentati dalla RT e della CT con farmaci alchilanti. *Monitoraggio*: valutazione della funzionalità gonadica dopo la pubertà, poi su spunto clinico (Tabella 2). **Lettere consigliate**

1. Brignardello E, Felicetti F, Castiglione A, Chiabotto P, Corrias A, Fagioli G, Ciccone G, Boccuzzi G (2013) Endocrine health conditions in adult survivors of childhood cancer: the need for specialized adult-focused follow-up clinic. *European Journal of Endocrinology* 168:465-472.
2. The Children's Oncology Group. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers 2008. (<http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/LTFUGuidelines.pdf>)
3. Felicetti F, Fortunati N, Arvat E, Brignardello E (2016) GH deficiency in adult survivors of childhood cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 30:795–804.

Tabella 1. Danno ipofisario in funzione della dose di radioterapia encefalica.

Dose di RT	Effetti tardivi	Monitoraggio nel tempo e nell'adulto
< 25 Gy	GHD isolato	Nell'adulto, valutare GHD solo in casi selezionati (<i>Lettura consigliata 3</i>)
30 - 50 Gy	GHD + Deficit di FSH/LH Deficit di ACTH Deficit di TSH	Valutazione clinica a cadenza annuale TSH, FT4, Cortisolo a cadenza annuale/biennale Maschi: FSH, LH, Testosterone totale, Inibina B dopo il raggiungimento dell'età adulta; ripetere su spunto clinico. Esame del liquido seminale. Femmine: Valutazione calendario mestruale ad ogni visita di follow-up. FSH, LH, E2 ed AMH dopo la pubertà; ripetere su spunto clinico
> 60 Gy	Panipopituitarismo	

Tabella 2. Disfunzione gonadica in adulti guariti da un tumore pediatrico

Effetto tardivo	Fattori di rischio		Monitoraggio nel tempo
Deficit androgenico	Alchilanti	$\geq 20 \text{ g/m}^2 \text{ CED}^*$	LH e Testosterone totale dopo il raggiungimento dell'età adulta; ripetere su spunto clinico
	Irradiazione testicolare	$\geq 20 \text{ Gy}$	
Deficit spermatogenetico	Alchilanti	$\geq 7.5 \text{ g/m}^2 \text{ CED}^*$	FSH ed Inibina B. In età adulta, proporre a tutti i pazienti esame del liquido seminale. Se alterato, l'esame del liquido seminale può essere ripetuto dopo 12-18 mesi (recupero possibile fino a 4-5 anni dopo cessazione terapia)
	Irradiazione testicolare	$\geq 0.15 \text{ Gy}$: possibile rischio $\geq 2.0 \text{ Gy}$: alto rischio	
Insufficienza ovarica/POF	Irradiazione ovarica	<i>rischio direttamente proporzionale all'età ed alla dose erogata (prepubere: >20Gy; >40 anni: 4Gy)</i>	Valutazione calendario mestruale ad ogni visita di follow-up. FSH, LH, E2 ed AMH dopo la pubertà; ripetere su spunto clinico
	Alchilanti	<i>rischio direttamente proporzionale all'età ed alla dose equivalente di Ciclofosfamide</i>	