

Capitolo 3.5

Complicanze a lungo termine nei soggetti sopravvissuti a tumore in età pediatrica e problematiche a essi collegate

Late effects in childhood cancer survivors and survivorship issues

Riccardo Haupt,¹ Momcilo Jankovic,² Lars Hjorth,³ Rod Skinner⁴

¹ Unità di epidemiologia e biostatistica, Istituto G. Gaslini, Genova

² Clinica pediatrica, Università degli studi di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, AO San Gerardo, Monza

³ Dipartimento di pediatria, Ospedale universitario di Skane, Dipartimento di scienze cliniche, Università di Lund, Svezia

⁴ Dipartimento di oncologia ematologica pediatrica e adolescenziale, Unità di trapianto di midollo osseo infantile, Great North Children's Hospital, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne, Regno Unito

Epidemiologia

Con l'accrescersi dei tassi di sopravvivenza è aumentato il numero di bambini e adolescenti che raggiungono l'età adulta dopo essere stati sottoposti a terapia oncologica. Recenti analisi effettuate in diversi Paesi occidentali hanno stimato la proporzione di sopravvissuti a lungo termine a tumore pediatrico (CCS) fra lo 0,1% e lo 0,15% della popolazione generale, ovvero una persona ogni 650-1.000 (vd. «Prevalenza», pp. 192-195).¹ Sulla base di una stima conservativa che il 75% dei bambini curati secondo gli attuali protocolli per i tumori infantili diventeranno «sopravvissuti a lungo termine» (>5 anni), ogni anno il numero di CCS nella popolazione italiana cresce di 1.150 unità. Nel 1980 l'Associazione italiana di ematologia e oncologia pediatrica (AIEOP) ha messo a punto un registro che raccoglie i dati di tutti i bambini (di età 0-14 anni) con tumore trattati nei centri AIEOP e che sono giunti alla fine elettiva del ciclo di cure per loro previsto. Questa coorte è monitorata dalle istituzioni curanti e/o tramite gli uffici anagrafe per raccogliere informazioni sul loro stato in vita e sulle condizioni cliniche significative. All'ultimo aggiornamento sono stati registrati più di 14.000 soggetti; di più dell'80% di questi si era certi che fossero in vita; l'età media di questo gruppo era 23 anni, con un range da 5 a 57 anni. Tali dati si avvicinano a quelli di altri registri tumori internazionali, che riportano come età media 25 anni, con casi oltre i 50 anni e il 20% dei soggetti che sono già sopravvissuti a più di 30 anni dalla diagnosi di tumore. Ciò dimostra che è necessario che i medici degli adulti si interessino alla cura dei CCS.² L'elevato tasso di sopravvivenza dei bambini e degli adolescenti

Epidemiology

Improved survival rates have increased the number of children and adolescents entering adulthood after treatment for malignancy. Recent estimates from several Western Countries put the proportion of long-term childhood cancer survivors (CCS) between 0.1 and 0.15% of the general population, implying that one in every 1,000-650 persons is a childhood cancer survivor¹ (see «Prevalence», pp. 192-195). Based on a conservative estimate that 75% of children treated on current protocols for childhood cancer will become long-term survivors (>5 years), each year about 1,150 new CCS are added to the Italian population. In 1980, the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology (AIEOP) set up a registry that includes all children (age 0-14) with cancer treated at AIEOP centres who reach in complete continuous remission the elective end of therapies. This cohort is followed-up through the treating institutions and/or census bureaus in order to collect information on their vital status, and significant clinical conditions. At the last update, more than 14,000 subjects were registered; of these, more than 80% are known to be alive and their median age is about 23 years, with a range between 5 and 57 years. These data are similar to those of other childhood cancer registries, which report a median age of around 25 years, with some already >50 and >20% surviving >30 years since cancer diagnosis. These data demonstrate the need for adult physicians interested in CCS care.²

The high survival rate in children and adolescents with malignancy is accompanied by a substantial risk of late adverse events (LAEs). Treatment may interfere with physiological growth and development in children and adolescents and have

con tumore maligno è accompagnato da un rischio significativo di eventi avversi tardivi. Esiste la possibilità che le cure interferiscano con lo sviluppo fisico e psicologico dei bambini e degli adolescenti e abbiano un impatto sul successivo stato di salute, tanto che alcune tossicità possono portare a morte prematura. Dato che importanti risultati positivi nella cura dei tumori pediatrici si sono ottenuti soltanto a partire dalla fine degli anni Sessanta e che i tumori infantili sono per fortuna un evento raro, i dati epidemiologici a lungo termine sono basati su coorti selezionate di sopravvissuti, in base alla tipologia del tumore o all'istituzione curante. I dati potrebbero quindi essere soggetti a *bias*, in quanto si riferiscono principalmente a tipologie istologiche con bassa incidenza, ma con un'elevata prevalenza di sopravvissuti a causa dei migliori tassi di sopravvivenza ottenuti per quei tumori già nei primi anni Sessanta. Le coorti costituite negli ultimi anni sono comunque più rappresentative di tutti i tipi di tumori. E' in ogni caso necessario ricordare anche che gli effetti a lungo termine osservati fra i sopravvissuti a lungo termine attualmente in vita sono la conseguenza di trattamenti somministrati molti anni fa, e che quelle statistiche potrebbero non valere per i bambini curati più recentemente con migliori tecnologie radioterapiche, procedure chirurgiche più avanzate e regimi chemioterapici meno aggressivi.

E' stato stimato che, tra le persone adulte che sono sopravvissute a un tumore in età infantile, il 62% presenta una o più malattie croniche dovute alle cure, il 38% ne presenta 2 o più, mentre il 28% è affetto da patologie gravi o mortali. I sopravvissuti a tumore del sistema nervoso centrale (SNC) o a trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) sono particolarmente a rischio.³⁻⁵

Molti farmaci citotossici sono notoriamente associati a specifici eventi avversi tardivi: la radioterapia (RT) può inoltre causare danni a organi o tessuti coinvolti nel campo d'irradiazione. In generale, i fattori di rischio più frequentemente riconosciuti includono l'età del paziente al momento del trattamento, il dosaggio cumulativo e lo schema della radioterapia o chemioterapia.

Dato che la popolazione di guariti è in crescita e che molti hanno raggiunto l'età adulta o ne sono alle soglie, è fondamentale che il sistema sanitario e la società in generale siano sempre più consapevoli dei problemi che possono concernere questo gruppo di persone. L'obiettivo strategico a lungo termine è assicurare che ogni persona guarita da tumore in età pediatrica in Europa possa ricevere un'assistenza a lungo termine ottimale. Si deve, inoltre, fare ogni sforzo affinché i guariti da tumore pediatrico possano avere le medesime opportunità di istruzione e di lavoro dei loro coetanei.

Mortalità tardiva

La complicanza tardiva più grave dopo un tumore infantile/adolescenziale è la morte prematura. La mortalità cumulativa a 30 anni dalla diagnosi si avvicina al 20%.⁶ Nei primi 15 anni

an important impact on health status later in life, whilst some late toxicities may cause premature death. Since the major successes in childhood cancer treatment began only in the late Sixties, and childhood cancer is fortunately a rare event, long-term epidemiologic data have been collected, based on selected cohorts of survivors, based either on cancer type or treatment institution. Thus this information might be biased by focusing mostly on tumour types with a low overall incidence but with a higher prevalence of survivors, due to the better survival rates obtained for those tumours already in the early sixties. Cohorts set up in the last years are more representative of all tumour types. It should, however, also be considered that late effects observed among current long-term survivors are due to the obsolete treatments given many years ago, and that these statistics might not apply to children treated more recently with better radiotherapy devices, improved surgical procedures, and less aggressive chemotherapeutic regimens.

It has been estimated that 62% of adult survivors of childhood malignancy have ≥ 1 , and 38% ≥ 2 , treatment-induced chronic health conditions, and 28% a severe or life-threatening problem. Survivors of central nervous system tumours or haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) are at particularly high risk.³⁻⁵

Many individual cytotoxic drugs have characteristic LAE profiles, whilst radiotherapy (RT) causes tissue damage within the treatment field. In general, the more frequently recognized risk factors include patient age at treatment, cumulative treatment dose, and the treatment schedule of RT or chemotherapy. Since the population of long-term survivors is increasing over time and many of them have reached or are entering adulthood, it is important that health care providers in general and society as a whole become more aware of survivorship issues. The long-term strategic aim is to ensure that every European survivor of childhood and adolescent cancer receives optimal long-term care and that they may have the same education and job opportunities as their peers.

Late mortality

The most extreme late complication after childhood/adolescent cancer is premature death. The cumulative mortality 30 years after diagnosis is close to 20%.⁶ During the first 15 years after diagnosis, excess mortality is mainly due to the primary cancer. As the length of follow-up increases further, secondary malignant neoplasms (SMNs), cardiac/circulatory, and pulmonary diseases become the main causes of late mortality, with 77% of excess deaths beyond 45 years from diagnosis being due to SMNs and circulatory disease.⁷ The standardized mortality ratio (SMR) ranges from 8.3 to 10.8. The SMR decreases over time but 45 years after diagnosis is still three-fold higher than general population. Exposure to RT, alkylating agents or epipodophyllotoxins carries the greatest relative risks (RRs) for late mortality. It is reasonable to believe that patients treated with modern, more tailored protocols will have a reduced risk of late mortality in comparison with patients diagnosed many decades ago.

dopo la diagnosi l'eccesso di mortalità è dovuto principalmente al tumore primitivo. Con l'allungarsi del follow-up, le neoplasie maligne secondarie e le malattie cardiocircolatorie e polmonari diventano la causa principale di mortalità tardiva, con il 77% delle morti in eccesso oltre i 45 anni dalla diagnosi dovute a malattie circolatorie e tumori maligni secondari.⁷ Il rapporto di mortalità standardizzato va da 8,3 a 10,8 e decresce col passare del tempo, ma a 45 anni dalla diagnosi è ancora triplo rispetto alla popolazione generale. L'esposizione a radioterapia, alchilanti o epipodofillotossine comporta il maggior rischio relativo (RR) di mortalità tardiva. Si ha comunque ragione di credere che i pazienti trattati con protocolli moderni e più personalizzati avranno un rischio di mortalità tardiva inferiore rispetto a quelli diagnosticati con tumore molti decenni fa.

Tumori maligni secondari

Diversi studi hanno dimostrato che i sopravvissuti a tumore infantile hanno un rischio aumentato di sviluppare neoplasie maligne secondarie.^{1,8} Sebbene l'RR sia 5-10, in valori assoluti il rischio individuale è basso ed è stimato nell'ordine di 1-3 tumori aggiuntivi ogni 1.000 persone all'anno.⁷ Se il follow-up è esteso a 20 anni dalla diagnosi, il rischio cumulativo è fra il 3% e il 7%. Il rischio è maggiore nei soggetti guariti da un tumore con componente ereditaria, quali per esempio quelli con retinoblastoma bilaterale, o affetti dalla sindrome di Li-Fraumeni che determina una predisposizione ereditaria allo sviluppo di tumori. Le neoplasie maligne secondarie più comunemente osservate nei soggetti guariti da tumore pediatrico sono: tumori della mammella, sarcomi dell'osso e dei tessuti molli, tumori dell'SNC e tumori della tiroide. Il periodo di latenza fra il primo tumore maligno e il secondo varia ampiamente, con una media di 12 anni. La latenza media per le leucemie secondarie è di 5 anni,⁹ per il tumore della mammella è 17 anni, mentre per i tumori gastrointestinali è di 18 anni. La radioterapia resta il fattore di rischio principale nello sviluppo di tumori secondari maligni, mentre tra i farmaci citotossici gli alchilanti e le epipodofillotossine sono quelli più comunemente coinvolti.

Neurologia/neuropsicologia

La tossicità neurologica a lungo termine è l'evento avverso tardivo più comunemente riportato in coorti di adulti trattati per tumore in età infantile, essendo presente nel 27% dei guariti, con un rischio relativo di 3,3 paragonato al gruppo di controllo costituito dai loro fratelli.³ I sopravvissuti a tumori dell'SNC presentano il rischio maggiore, seguiti dai guariti da linfoma di Hodgkin o da leucemia acuta. Esistono differenti quadri clinici di tossicità dell'SNC con un'ampia varietà di conseguenze cliniche, alcune potenzialmente mortali o che possono compromettere in modo grave la qualità di vita dei sopravvissuti. Tra queste vanno ricordate la leucoencefalopatia, la vasculopatia, la necrosi post-attinica, la mielopatia e i tumori secondari dell'SNC.

Second malignancies

Several studies have shown that CCS have an increased risk of developing SMNs.^{1,8} Although the RR is 5-10, in absolute numbers the individual risk is low, ranging from 1-3 additional cancers per 1,000 person-years.⁷ After 20 years follow-up the cumulative risk is 3-7%. The risk is higher in survivors of tumour with an hereditary component as those with bilateral retinoblastoma, or sarcomas developing in subjects with the familial Li-Fraumeni syndrome or other similar syndromes. The commonest SMNs are breast cancer, bone and soft tissue sarcoma, CNS-tumours and thyroid cancer. The latent period varies greatly with an average 12 years between first and second malignancies. The average latency for leukaemia is 5 years,⁹ 17 years for breast cancer and 18 years for gastrointestinal tumours. RT is the main risk factor for developing SMNs, whilst alkylating agents and epipodophylotoxins are the most commonly implicated cytotoxic drugs.

Neurology

Long-term neurological toxicity is the commonest late adverse event reported in some large CCS cohorts, occurring in 27% of survivors, with an RR of 3.3 compared to the sibling control group.³ Survivors of CNS-tumours are at the highest risk, followed by survivors of Hodgkin disease or acute leukaemia. There are several manifestations of CNS toxicity, including leucoencephalopathy, vasculopathy, radiation necrosis, myelopathy, and secondary CNS tumours, with a wide variety of clinical sequelae threatening life or greatly impairing the survivor's quality of life.

Endocrine

Endocrine complications are the second commonest group of chronic conditions in CCS, occurring in 20-50% of survivors followed into adulthood.³⁻⁵ They include hypothalamo-pituitary, thyroid and gonadal dysfunction, bone disease, and metabolic disorders.

Sequelae may be associated both with the tumour type and location, and with treatment. In addition to the effects of surgery or direct endocrine gland involvement by the malignancy, both RT or chemotherapy may increase the risk of endocrine complications. Survivors treated with RT to the head, neck or pelvis, those treated with total body irradiation (TBI) or with alkylating agents, are at increased risk.

■ **GH deficiency:** *It is the most common anterior pituitary deficiency observed after CRT. It may become manifest after a standard cranial radiotherapy (CRT) dose ≥ 18 Gy; after >24 Gy the deficiency usually becomes manifest within 5 years, while for doses in the range of 18-24 Gy the deficiency may become manifest after 10-15 years.¹⁰ The risk should be considered lifelong.*

■ **Gonadotropins:** *Precocious puberty has been associated with radiation doses to the hypothalamo-pituitary axis as low as those given for CNS prophylactic treatment in ALL (range 18-24 Gy), in particular in females treated at a younger age.⁵*

Sistema endocrino

Le complicanze endocrine sono il secondo gruppo più frequente di malattie croniche osservate nei soggetti guariti da tumore pediatrico, essendo presenti nel 20%-50% dei pazienti seguiti fino all'età adulta.³⁻⁵ In questo gruppo sono incluse disfunzioni dell'ipotalamo, dell'ipofisi, della tiroide e delle gonadi, malattie delle ossa e disordini del metabolismo.

Le conseguenze possono essere associate al tipo e alla sede del tumore, nonché ai trattamenti ricevuti. Oltre agli effetti della chirurgia o al coinvolgimento diretto delle ghiandole endocrine nell'area tumorale, esiste la possibilità che la radioterapia o la chemioterapia aumentino il rischio di complicazioni endocrine. Il rischio più alto è nei soggetti trattati con radioterapia cranica, al collo o alle pelvi e in quelli sottoposti a irradiazione corporea totale (TBI) o trattati con alchilanti.

■ **Deficit di ormone della crescita:** è il più comune deficit ipofisiario anteriore più comunemente osservato dopo trattamento con radioterapia cranica (RTC). Può manifestarsi dopo una radioterapia standard con dose ≥ 18 Gy. Dopo dosi >24 Gy il deficit compare solitamente entro 5 anni, mentre per dosi comprese fra 18 e 24 Gy può presentarsi dopo 10-15 anni.¹⁰ Nei pazienti irradiati il rischio di deficit è da considerarsi permanente.

■ **Gonadotropine:** la pubertà precoce è stata associata a dosi di radiazione all'asse ipotalamo-ipofisiario, simili a quelle usate per la profilassi dell'SNC nei pazienti con LLA (range 18-24 Gy). Le femmine sottoposte a trattamento in giovane età sono a maggior rischio.⁵

■ **Ovaio:** nelle femmine l'insufficienza delle cellule germinali e la perdita delle funzioni endocrine dell'ovaio si manifestano contemporaneamente.¹¹ Ciò può essere dovuto sia alla radioterapia in zona pelvica, addominale o spinale, sia alla chemioterapia con alchilanti. L'età al trattamento è un importante predittore dell'insufficienza ovarica, poiché le femmine trattate in età molto giovane hanno meno probabilità di svilupparla, verosimilmente a causa dell'elevato numero di follicoli primordiali presenti nel momento delle cure. Nelle donne sottoposte a radioterapia pelvica o addominale in età pediatrica si dovrebbe valutare la morfologia uterina per stimare le probabilità di un corretto impianto embrionale e di un completo sviluppo del feto.

■ **Testicolo:** il testicolo è sensibile sia alla chemioterapia sia alla radioterapia. Per quanto riguarda gli agenti chemioterapici, le dosi cumulative di alchilanti e la tempistica del trattamento influenzano il rischio di oligo-azoospermia.¹² Per la radioterapia, si stima che danni all'epitelio germinale si verificano dopo una dose testicolare $<1,2$ Gy, somministrata come radioterapia testicolare diretta, radioterapia addominale o spinale oppure a Y rovesciata nel caso di malattia di Hodgkin. Le cellule di Leydig sono molto più radioresistenti e soltanto dosi >20 Gy (per pazienti in età prepuberale) o >30 Gy (per individui in età postpuberale) possono determinare un ipogonadismo primitivo completo. Al contrario

■ **Ovary:** *Germ cell failure and loss of ovarian endocrine function occur concomitantly in females.¹¹ They may be due either to pelvic, abdominal, or spinal RT, TBI, or alkylating agent chemotherapy. Age at treatment is important in predicting ovarian failure, since females treated at a younger age are less likely to develop ovarian failure, probably because of a higher number of primordial follicles at the time of treatment.*

Uterine morphology should be evaluated in females treated with pelvic or abdominal RT, to assess the likelihood of embryonal implantation or completion of foetal development.

■ **Testis:** *The testis is sensitive both to chemotherapy and RT. Among chemotherapeutic agents, cumulative doses of alkylating agents and timing of treatment influence the risk of oligo/azoospermia.¹² Damage to germinal epithelium is estimated to occur after a testicular dose <1.2 Gy either as direct testicular RT or during abdominal or spinal RT or an inverted Y field for Hodgkin disease (HD) treatment. Leydig cells are much more radioresistant and only doses >20 Gy (prepubertal patients) or >30 Gy (postpubertal individuals) may result in complete primary hypogonadism. In contrast to females, age at treatment has minimal impact on testicular function.*

■ **Thyroid:** *The thyroid gland is sensitive to RT given either externally to the neck or targeted via thyroid metabolism. The functional changes after external beam RT usually occur by 6 months after RT, but may only become evident up to 20 years later, and comprise clinical or subclinical hypothyroidism, with a combined incidence of 20-30%.¹³ The morphological changes consist of benign lesions, primarily adenomas, and malignant lesions, with an average 6-fold increased risk compared to the normal population. The effect of RT on the thyroid gland is dose- and age-dependent, with younger children at higher risk. A linear relationship with RT doses and late thyroid complications has been observed, but after doses >30 Gy the cancer risk decreases, probably because of a cell-killing effect.*

Metabolic syndrome

The metabolic syndrome (MS) is characterized by a clustering of hypertension, dyslipidaemia, type 2 diabetes or preclinical conditions, and obesity. This condition is associated with a pro-inflammatory and pro-thrombotic state that may lead to atherogenic dyslipidaemia. There is evidence that survivors exposed to CRT, prolonged steroid treatment, total body or abdominal irradiation, and those with hypogonadism or limitations in physical performance are at increased risk of glucose intolerance and MS.¹⁴

Cardiac

CCS are 5-15 times more likely to experience heart disease than their siblings.^{3,5,15} The major risk factors are treatment with anthracyclines and/or RT to the heart, although vinca alkaloids and alkylating agents have also been implicated in cardiovascular complications. Other risk factors are young age at treatment, female gender, and length of follow-up.

di quello che accade nelle femmine, l'età del trattamento ha un impatto minimo sulla funzione testicolare.

■ **Tiroide:** la ghiandola tiroidea è sensibile sia alla radioterapia al collo sia alla radioterapia metabolica. I cambiamenti funzionali avvengono di solito entro 6 mesi dal trattamento, ma possono risultare evidenti anche 20 anni dopo con un'incidenza combinata di ipotiroidismo clinico e subclinico del 20%-30%.¹³ I cambiamenti morfologici consistono in lesioni benigne, soprattutto adenomi, e lesioni maligne, con un RR in media aumentato di 6 volte rispetto alla popolazione normale. L'effetto della radioterapia sulla tiroide dipende dal dosaggio e dall'età al trattamento e il rischio cresce al decrescere dell'età. È stata osservata una relazione lineare fra dosaggio della radioterapia e complicanze tardive tiroidee, ma dopo una dose >30 Gy il rischio di tumore decresce, probabilmente a causa di un effetto di *kill* sulle cellule.

Sindrome metabolica

La sindrome metabolica (SM) è caratterizzata dall'associazione di ipertensione, dislipidemia, diabete di tipo 2 conclamato o in fase preclinica e obesità. Tale sindrome è associata a stati proinfiammatori e protrombotici che possono portare a dislipidemia aterogenica. È provato che i soggetti sottoposti a radioterapia cranica, addominale o TBI, a trattamento prolungato con steroidi così come quelli affetti da ipogonadismo o con attività fisica limitata hanno un rischio aumentato di SM e intolleranza glucidica.¹⁴

Sistema cardiocircolatorio

In confronto ai propri fratelli o sorelle, i soggetti guariti da tumore pediatrico hanno una probabilità tra 5 e 15 volte superiore di sviluppare una cardiopatia.^{5,3,15} I maggiori fattori di rischio sono il trattamento con antracicline e/o radioterapia al cuore, sebbene anche gli alcaloidi della Vinca e gli alchilanti siano stati annoverati fra le possibili cause delle complicanze cardiovascolari. Altri fattori di rischio sono la giovane età al trattamento, il genere femminile e la durata del follow-up. La radioterapia al cuore è il maggiore fattore di rischio per malattie cardiovascolari che si manifestano come coronopatia, infarto del miocardio, pericarditi e anomalie valvolari.

Sistema polmonare

Malattie croniche polmonari sono state descritte nel 12% circa dei guariti, per un rischio relativo di 2,8.^{3,5} Può manifestarsi una pneumopatia sia restrittiva sia ostruttiva, mentre precedenti infezioni del tratto respiratorio inferiore possono causare bronchiectasie.

Sistema renale

La nefrotossicità è dovuta a danni glomerulari e/o tubulari. Insufficienza renale o necessità di dialisi sono complicanze tardive non comuni, ma gravi, che si verificano in meno

RT to the heart is a major risk factor for cardiovascular disease in the form of coronary artery disease, myocardial infarction, pericardial disease, and valvular abnormalities.

Pulmonary

Chronic pulmonary health conditions have been reported in up to about 12% of survivors for a RR of 2.8.³⁻⁵ Both restrictive and obstructive lung disease may occur, whilst bronchiectasis may result from previous lower respiratory tract infections.

Renal

Nephrotoxicity may be due to glomerular or tubular damage, or both. Renal failure or the requirement for dialysis is an uncommon but serious late complication, occurring in <1%, but with a RR estimated at about 8.^{3,16} The main risk factors for nephrotoxicity are the specific chemotherapy drugs received. Ifosfamide nephrotoxicity is commoner in patients treated with a cumulative dose >80g/m². Platinum nephrotoxicity is commoner in children treated with a higher cisplatin dose rate (>40mg/m²/day) or higher cumulative carboplatin doses, and those treated at an older age.

Auditory

Chronic hearing loss occurs in about 2% of CCS, with higher frequency observed among CNS tumour survivors.³⁻⁵ The consequences of deafness in children include delayed speech development and impaired educational/social functioning, especially in younger children. The major cause of deafness in survivors of childhood malignancy is platinum chemotherapy. Both higher cumulative cisplatin dose and younger age at treatment predict a higher risk of deafness, with a total dose >400mg/m² and age <5 years associated with development of bilateral sensorineural hearing loss in 40% of children.

Craniofacial/Dental complications

Craniofacial and dental complications are more prevalent in patients treated at a young age. The most important risk factor is RT to the face or brain. RT to the growing skull and face will lead to hypoplasia of the irradiated area; the younger the child and the higher the RT dose, the more pronounced the growth impairment. As normal growth occurs, the deformity becomes progressively more pronounced.

Skeleton

The most evident effect on linear growth is that of RT when given before bone maturation has completed. Bone irradiation >20 Gy, especially when including long bone growth plates, leads to reduced bone growth and potentially asymmetric limb growth. If the spine is involved in the radiation field, vertebral bodies will display impaired growth, leading to a reduced final height with disproportion between standing and sitting height. Scoliosis may result from soft tissue fibrosis secondary to RT to paravertebral tissues/organs.

dell'1% dei casi, ma con un rischio relativo di circa 8.^{3,16} I principali fattori di rischio per la nefrotossicità sono alcuni farmaci chemioterapici. La nefrotossicità da ifosfamide è più comune in pazienti che hanno ricevuto una dose cumulativa >80 g/m². La nefrotossicità da platino è più comune in bambini trattati con cisplatino ad alto dosaggio (>40 mg/m²/giorno) o con alte dosi cumulative di carboplatino. Inoltre il rischio aumenta all'aumentare dell'età.

Sistema uditivo

Un'ipoacusia cronica si manifesta in circa il 2% dei sopravvissuti a tumore pediatrico, con la più alta frequenza osservata fra i guariti da tumore dell'SNC.³⁻⁵ Nei bambini, in particolare in quelli più piccoli, le conseguenze principali della sordità sono un ritardo nello sviluppo del linguaggio e la compromissione delle competenze didattiche e sociali. Nei soggetti trattati per tumore pediatrico, la principale causa di sordità è la chemioterapia con derivati del platino. Sia l'alta dose cumulativa di cisplatino ricevuta sia la giovane età al trattamento sono predittori di un rischio aumentato di sordità. Una dose totale >400 mg/m² e un'età <5 anni sono associate allo sviluppo di ipoacusia neurosensoriale bilaterale nel 40% dei bambini.

Complicanze craniofacciali/dentali

Le complicanze a livello craniofacciale e dentale prevalgono nei pazienti curati in giovane età. Il fattore di rischio più importante è la radioterapia cranica o al viso; infatti, se tale cura è somministrata nel momento in cui il cranio e il viso sono ancora in fase di sviluppo, si determina un'ipoplasia nella zona d'irradiazione. Durante la normale crescita, tale deformità apparirà sempre più pronunciata. Pertanto, minore è l'età del bambino e più alta la dose d'irradiazione, maggiore sarà la compromissione.

Apparato scheletrico

L'effetto più evidente sulla crescita lineare si ha quando la radioterapia viene somministrata prima della completa maturazione ossea. Un'irra-

Avascular necrosis of bone (AVN) may occur either during or after therapy,³⁻⁵ particularly with RT and/or prolonged steroid treatment, and usually affects joints in long bones, causing pain and functional impairment.

Survivors of haematopoietic stem cell transplant (HSCT)

Survivors of HSCT are at particularly high risk of late adverse complications, with >90% suffering from at least one and >70% from at least three chronic conditions.¹⁷ Patients conditioned with TBI are at the highest risk of late toxicity, and high-dose conditioning chemotherapy is an additional potent risk factor. Additive and potentially synergistic damage results from numerous other factors, including previous treatment given before transplant, the development of other serious complications after HSCT, potentially toxic supportive care drugs, and especially chronic GvHD which may affect any organ, tissue, or body system. Chronic GvHD occurs in up to 30% of HSCT patients, with multiple potential sequelae including organ and tissue damage, as well as functional impairment and the potential adverse effects of immunosuppressive drugs.

Surgical

Surgical complications and late physical effects may be obvious, and although the quality of life of these patients in domains other than physical functioning may be rated as high as that in controls, there is a life-long need for many patients to have continued contact with health services, e.g., for prosthetic reasons or for post-surgical complications.

Survivorship

CCS may also suffer psychological or social consequences that interfere with their quality of life (QoL), comprising elements of physical, functional, social, and psychological health.¹⁸



diagnosi scheletrica >20 Gy, in particolare se la zona comprende la cartilagine di accrescimento, porta a una ridotta crescita ossea e a una potenziale asimmetria nella crescita degli arti. Se la zona d'irradiazione comprende la spina dorsale, i corpi vertebrali avranno una compromissione della crescita, che porta a una minor altezza finale, con una sproporzione fra l'altezza in posizione eretta e quella in posizione seduta. Dopo radioterapia a organi o tessuti paravertebrali, si può anche avere scoliosi dovuta a fibrosi secondaria dei tessuti molli. La necrosi avascolare delle ossa solitamente colpisce le articolazioni delle ossa lunghe, causando dolore e compromissione funzionale. Può comparire sia durante la terapia sia dopo,³⁻⁵ in particolare se a base di radioterapia e/o trattamento prolungato con steroidi.

Guariti dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE)

I guariti dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche hanno un rischio particolarmente elevato di complicanze tardive avverse, con più del 90% delle persone che soffrono di almeno una patologia cronica e più del 70% che ne presentano almeno 3.¹⁷ I pazienti sottoposti a irradiazione corporea totale hanno il maggiore rischio di tossicità tardiva; dosaggi elevati di chemioterapia costituiscono un ulteriore grande fattore di rischio. Danni addizionali e potenziali sinergie negative derivano da numerosi altri fattori, quali i trattamenti cui è stato sottoposto il paziente prima del trapianto, lo sviluppo di altre complicazioni dopo il trapianto, la somministrazione di farmaci per terapia di supporto, in particolare quelli per la cosiddetta «malattia da trapianto contro l'ospite» (GvHD) cronica, che può colpire qualsiasi organo, tessuto o sistema. Nei pazienti che hanno subito TCSE da donatore allogenico, la GvHD cronica si manifesta in una percentuale che arriva fino al 30%, con potenziali conseguenze differenti, quali danni a organi e tessuti e potenziali effetti avversi dovuti ai farmaci immunosoppressori.

Chirurgia

Le complicanze e gli effetti fisici tardivi a seguito di intervento chirurgico possono essere ovvi, e sebbene la qualità di vita di tali pazienti negli ambiti che esulano dalle abilità fisiche possa essere giudicata pari a quella del gruppo di controllo, molti pazienti hanno la necessità di mantenere il contatto con i servizi sanitari per tutta la vita, per esempio per assistenza protesica o per complicanze postchirurgiche.

Qualità di vita

I sopravvissuti a tumore diagnosticato in età pediatrica possono anche avere conseguenze a livello psicologico o sociale che incidono sulla loro qualità di vita (QoL), nel senso della salute psicofisica, funzionale e sociale.¹⁸

Queste persone possono vivere esperienze contrastanti: da una parte l'esperienza della malattia li porta ad apprezzare

Survivors may go through contrasting experiences: on the one hand enhancing their appreciation of life (post-traumatic growth) by promoting maturity and resilience, while at the same time increasing vulnerability because of the previous cancer history or the presence of chronic health conditions (post-traumatic stress). The term «Damocles syndrome» has been used to illustrate their psychological condition of aiming to achieve full integration as active members of the society whilst living with the fear that possible treatment complications may interfere with their aspirations.²

QoL may also be affected by the level of integration into society as measured by the survivors' probability (compared to age and sex-matched general population peers), of securing employment, health insurance, or of marrying. It is important that the general public recognises and accepts the reality of cure of childhood cancer, and ensures that survivors have equal access to education, jobs, insurance, and medical care.

The future

Long-term follow-up (LTFU) of CCS is essential to increase knowledge about specific groups at higher risk of long-term morbidity and mortality, identify unrecognized LAEs and improve patient care. A major concern is that chronic LAEs may increase in frequency and severity with time, and interact adversely with the normal ageing process, resulting in increasing and clinically significant impairment of vital organ systems during adulthood at a younger age than normal, and an increased risk of premature major illness or death. This highlights the important need to develop effective models of LTFU care which will optimize efficient use of health service resources to deliver maximal benefit to survivors. LTFU should be lifelong, and transition programs should be organized for the critical entry into adult healthcare. LTFU care should also be tailored to each survivor based on type and dosage of treatment received, age at treatment and at follow-up. Survivors should be able to decide if, when, and where they would like their follow-up to be conducted, and the treating centre should be able to respond to any queries that may arise over time.

di più la vita (crescita post-traumatica), favorendo maturità e resilienza, ma allo stesso tempo aumenta la loro vulnerabilità, a causa del loro vissuto di malati di cancro o della presenza di malattie croniche (stress post-traumatico). Il termine «sindrome di Damocle» viene usato per descrivere la situazione psicologica di chi cerca di raggiungere la piena integrazione come membro attivo della società mentre convive con la paura che possibili complicanze dovute alle cure possano interferire con le sue aspirazioni.²

La qualità di vita può anche essere condizionata dal livello d'integrazione nella società come valutato dalla probabilità dei guariti (paragonata a coetanei di uguale età e genere nella popolazione generale) di ottenere un posto di lavoro, di avere un'assicurazione sanitaria e di sposarsi. E' importante che la realtà della grande possibilità di guarigione da tumore pediatrico venga riconosciuta e accettata e che ci si assicuri che coloro che sono sopravvissuti abbiano pari possibilità di accesso a istruzione, lavoro, assicurazione sanitaria e cure mediche.

Il futuro

Il follow-up a lungo termine di chi ha avuto un tumore in età pediatrica è indispensabile per accrescere le conoscenze su gruppi specifici ad alto rischio di morbilità e mortalità a lungo termine, identificare gli eventi avversi tardivi non ancora riconosciuti e migliorare le cure per i nuovi pazienti. Un motivo di preoccupazione è dettato dal fatto che la tossicità cronica a distanza possa aumentare di frequenza e gravità con il passare del tempo e che, interagendo negativamente con il normale processo di invecchiamento, porti a un deterioramento clinicamente significativo di organi e sistemi vitali a un'età più bassa rispetto a quella in cui solitamente tali sintomi appaiono. Tutto ciò dimostra la necessità di sviluppare modelli efficaci di sistemi di follow-up a lungo termine che possano ottimizzare l'uso efficiente delle risorse del servizio sanitario per dare i maggiori benefici possibili ai sopravvissuti a tumore in età pediatrica. Il follow-up a lungo termine deve durare per tutta la vita ed è necessario mettere a punto programmi di transizione per quell'età critica che porta all'accesso alle cure mediche dedicate all'età adulta. E' inoltre necessario creare sistemi di follow-up a lungo termine su misura per ogni paziente, che considerino il tipo e il dosaggio del trattamento ricevuti, l'età al trattamento e l'età al follow-up. Alle persone guarite da tumore pediatrico si deve lasciare la possibilità di decidere se, quando e come portare avanti il follow-up; il centro medico in cui sono stati trattati deve organizzarsi per poter rispondere a qualunque domanda possa sorgere in questi soggetti anche a distanza di tempo.

BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

- Olsen JH, Moller T, Anderson H et al. Lifelong cancer incidence in 47,697 patients treated for childhood cancer in the Nordic countries. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(11):806-13.
- Haupt R, Spinetta JJ, Ban I et al; International Berlin-Frankfurt-Münster Study Group Early and Late Toxicity Educational Committee (I-BFM-SG ELTEC). Long term survivors of childhood cancer: cure and care. The Erice statement. *Eur J Cancer* 2007;43(12):1778-80.
- Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA et al; Childhood Cancer Survivor Study. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006;355(15):1572-82.
- Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LCM et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA* 2007;297(24):2705-15.
- 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;27(14):2339-55.
- Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y et al. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009;27(14):2328-38.
- Reulen RC, Winter DL, Frobisher C et al. Long-term cause-specific mortality among survivors of childhood cancer. *JAMA* 2010;304(2):172-9.
- Friedman DL, Whitton J, Leisenring W et al. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(14):1083-95.
- Bhatia S, Sather HN, Pabustan OB, Trigg ME, Gaynon PS, Robison LL. Low incidence of second neoplasms among children diagnosed with acute lymphoblastic leukemia after 1983. *Blood* 2002;99(12):4257-64.
- Mulder RL, Kremer LC, van Santen HM et al. Prevalence and risk factors of radiation-induced growth hormone deficiency in childhood cancer survivors: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2009;35(7):616-32.
- Sklar CA, Mertens AC, Mitby P et al. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(13):890-6.
- Ridola V, Fawaz O, Aubier F et al. Testicular function of survivors of childhood cancer: a comparative study between ifosfamide- and cyclophosphamide-based regimens. *Eur J Cancer* 2009;45(5):814-8.
- Massimino M, Gandola L, Mattavelli F et al. Radiation-induced thyroid changes: a retrospective and a prospective view. *Eur J Cancer* 2009;45(14):2546-51.
- Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Guerra-Junior G. Detection of metabolic syndrome features among childhood cancer survivors: a target to prevent disease. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4(4):825-36.
- Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ* 2009;339:b4606.
- Skinner R. Nephrotoxicity – what do we know and what don't we know? *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33(2):128-34.
- Bhatia S, Davies SM, Scott Baker K, Pulsipher MA, Hansen JA. NCI, NHLBI first international consensus conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: etiology and pathogenesis of late effects after HCT performed in childhood – methodologic challenges. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(10):1428-35.
- Langeveld NE, Grootenhuis MA, Voûte PA, de Haan RJ, van den Bos C. Quality of life, self-esteem and worries in young adult survivors of childhood cancer. *Psychooncology* 2004;13(12):867-81.