



ASSISTENZA SUL TERRITORIO DEL PAZIENTE SOTTOPOSTO IN ETA' PEDIATRICA A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE

Alla Cortese Attenzione Dei Pediatri e Dei Medici Curanti

L'Associazione Italiana di Emato-Oncologia Pediatrica (AIEOP) ha avuto da sempre tra i suoi compiti, quello di svolgere un'attività educativa sia nei confronti dei pediatri ematologi coinvolti nel processo di cura del paziente emato-oncologico, con condivisione di protocolli terapeutici e di raccomandazioni per la gestione delle complicanze, sia nei confronti delle famiglie dei pazienti con iniziative educazionali, mantenimento di una rete di comunicazione e sostegno alle associazioni di famiglie. Tutte queste iniziative compaiono e sono costantemente aggiornate sul sito AIEOP (www.aieop.org).

La sopravvivenza dei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) effettuato per la cura di una patologia oncologica o non oncologica sta progressivamente aumentando e si calcola che tra la popolazione di giovani adulti, una persona ogni 450 sia un paziente guarito da un tumore in età pediatrica. E' pertanto necessario ed indispensabile che i medici curanti, dapprima il pediatra che ha in carico il piccolo paziente e poi il medico dell'adulto che lo prenderà in cura, siano formati e costantemente informati ed aggiornati relativamente alle problematiche che possono sviluppare questi pazienti, alle valutazioni diagnostiche suggerite che sono orientate a seguire le possibili complicanze e ai possibili approcci terapeutici che possono, in alcuni casi, essere proposti.

Gli effetti tardivi si riferiscono a tutte quelle complicanze che si possono sviluppare a distanza di mesi ed anni dopo il TCSE. Tali complicanze sono il risultato dell'interazione di vari fattori rappresentati da: l'effetto della patologia primitiva, la chemioterapia e/o radioterapia erogata sia durante il protocollo di prima linea che nella preparazione al TCSE (regime di condizionamento o preparazione), alcune complicanze che si sono verificate dopo TCSE e da una predisposizione individuale/ genetica a sviluppare alcuni effetti tardivi.

Pertanto il medico curante dovrebbe avere la consapevolezza che avere tra i propri assistiti un paziente (bambino o adulto) che sia stato sottoposto ad un TCSE ed è considerato "guarito" dalla sua patologia primitiva, significa partecipare attivamente al suo piano di cura, condividere con il centro ospedaliero che ha avuto o che ha attualmente in cura il paziente (nel caso di pazienti adulti che spesso vengono inviati per specifiche competenze a centri dell'adulto) il follow-up degli eventuali effetti tardivi ed eventuali problematiche che possono insorgere e che possono essere correlabili alla sua storia pregressa. E' pertanto indispensabile che s'instauri e si mantenga uno stretto rapporto di collaborazione tra il centro ospedaliero di riferimento e il medico che opera sul territorio. Tale rapporto è finalizzato al paziente affinché possa avere, anche a domicilio,

un'assistenza non differente da quella che ha ricevuto precedentemente, con gli stessi follow-up basati su specifici fattori di rischio, all'emato-oncologo pediatra che è interessato a seguire il follow-up del paziente e le complicanze anche ad insorgenza molto tardiva (esempi: insorgenza dei secondi tumori) e al medico curante che essendo aggiornato sui follow-up e sulle complicanze, può avere maggiore facilità all'assistenza di questa ristretta categoria di pazienti. Creando un lavoro di stretta collaborazione tra ospedale e territorio possiamo garantire una adeguata assistenza ai nostri pazienti anche quando diventano adulti e quando il centro trapianto non ha più gli strumenti per seguire tutte le possibile complicanze tardive che si possono sviluppare (ipertensione, problemi metabolici ecc..).

In questa trattazione prendiamo in considerazione le principali complicanze tardive post trapianto, il loro follow-up ed eventuali trattamenti. Proponiamo alcune griglie di follow-up che vengono iniziate ed effettuate per un lungo periodo presso il centro pediatrico oncologico di riferimento ma che possono essere proseguite anche dal medico di curante sulla base di specifiche indicazioni che devono essere fornite nella relazione di dimissione del paziente dal centro oncologico di provenienza. Sarà compito del medico curante e del centro di riferimento stabilire un feed back continuo con l'obiettivo di mantenere una linea comune nella gestione di questo gruppo selezionato di pazienti.

A) FOLLOW-UP D'ORGANO.

Gli effetti tardivi possono interessare vari organi ed apparati (cardio-circolatorio, respiratorio, renale, oculare, sistema nervoso centrale, endocrino) e sono correlabili alla chemioterapia (dosi, modalità di somministrazioni, timing), alla radioterapia (età di somministrazione, dose, campo e frazionamento) erogate sia prima che durante il TCSE e alle complicanze immunomediate (GvHD: Graft-versus-Host-Disease) che possono verificarsi dopo il TCSE.

1) **Complicanze Cardiache.** La principale complicanza cardiaca tardiva che si può verificare dopo TCSE è una riduzione della contrattilità della fibra miocardica espressa come riduzione della frazione di accorciamento del ventricolo sinistro (FA<30%) o della frazione di eiezione (FE<50%) entrambe valutate tramite l'esecuzione dell'ecocardiogramma. Pertanto in questi pazienti è fondamentale la richiesta al cardiologo della misurazione della FA o della FE. La tossicità cardiaca tardiva interessa pazienti che hanno ricevuto una dose elevata di antracicline (>250 - 300 mg/m²), e/o una radioterapia erogata o come total body irradiation (TBI) o sul settore toracico (radioterapia mediastinica). L'Eco cardiogramma sarà effettuato ogni anno o ogni due anni in relazione alla dose di antraciclinici ricevuti e/o alla radioterapia e va proseguito per tutta la vita, in considerazione anche ad altri fattori aggiuntivi per rischio cardiovascolare (quali l'età del paziente, complicanze metaboliche, ipertensione) che possono slatentizzare problematiche cardiocircolatorie.

- 2) **Complicanze Respiratorie.** I pazienti che hanno ricevuto un TCSE sono esposti a due possibili complicanze respiratorie che si esprimono quasi unicamente con una modificazione delle prove di funzionalità respiratoria: sindromi restrittive (<FVC) secondarie alla tossicità della radioterapia (TBI) o della chemioterapia (busulfano) e sindromi ostruttive (<FEV1) secondarie alla comparsa di una GVHD cronica nel periodo post trapianto. La modificazione dei parametri di funzionalità respiratoria spesso non si esprime in una condizione clinica di insufficienza respiratoria ad eccezione di quei pazienti che hanno ricevuto una dose massiva di radioterapia sul torace. Pertanto è importante che tutti i pazienti che hanno ricevuto un trapianto allogenico (sia familiare che non familiare), e quelli che hanno ricevuto radioterapia sul torace o particolari tipi di chemioterapia (Busulfano) controllino inizialmente con cadenza annuale e successivamente ogni 2-3 anni le prove di funzionalità respiratoria. Tale controllo deve proseguire per sempre. Si devono incentivare i pazienti a svolgere una regolare attività fisica con la finalità di mantenere la dinamicità della cassa toracica.
- 3) **Complicanze renali.** Le complicanze renali (espresse come alterazioni dei parametri di funzionalità renale) secondarie alla tossicità di alcuni farmaci utilizzati durante il TCSE (ciclosporina, antibiotici, ecc..) sono reversibili e pertanto questi pazienti solitamente non richiedono controlli regolari della funzionalità renale. Solamente i pazienti che hanno ricevuto una nefrectomia per il trattamento della malattia di base (Tumore di Wilms) o che hanno ricevuto una radioterapia sull'addome (Wilms, Neuroblastoma o altri tumori solidi) o che hanno ricevuto antineoplastici somministrati a dosi nefrotossiche (alte dosi di ifosfamide o cisplatino) devono controllare regolarmente (ogni anno) la pressione arteriosa ed un esame chimico-fisico delle urine al fine di diagnosticare precocemente alterazioni della funzionalità renale.
- 4) **Complicanze oculari.** Il cristallino è un tessuto particolarmente sensibile alla tossicità della radioterapia (TBI, radioterapia cranica), della terapia steroidea e di alcuni antineoplastici (busulfano) e l'effetto di queste noxe patologiche si esprime in una opacità capsulare posteriore del cristallino (cataratta) che spesso ha solo un corrispettivo alla visita oculistica ma che non incide sul visus. Tali complicanze si manifestano a distanza di circa 5 anni dopo il TCSE e con una frequenza estremamente elevata (>50%). E' pertanto importante che questi pazienti vengano valutati regolarmente dall' oculista ogni 2 anni circa. Per quei pazienti che non sviluppano cataratta il follow-up si può anche interrompere dopo circa 15 anni, in considerazione dell'assenza di esordi tardivi di cataratta; mentre per i pazienti che hanno sviluppato tale complicanza il follow-up deve proseguire al fine di valutare la necessità o meno di un intervento sul cristallino.
- 5) **Complicanze neurologiche.** La radioterapia erogata sul sistema nervoso centrale può determinare delle modificazioni neuro-radiologiche evidenziate alla risonanza magnetica nucleare (RMN) o alla TAC. Tali alterazioni si possono esprimere come una leucoencefalopatia

(calcificazioni cerebrali) o con la comparsa di angiomi cavernosi (cavernomi), entrambi espressioni dell'azione iatrogena della radioterapia sulla parete endoteliale. Tutte queste alterazioni hanno spesso solo un'espressione neuroradiologica e non francamente clinica.

6) **Follow-up Endocrinologico.** Le complicanze endocrinologiche sono soprattutto secondarie all'utilizzo dell'irradiazione corporea totale e all'uso di farmaci radiomimetici (busulfano).

- **Gonadi.** I fattori che, nei pazienti emato-oncologici sottoposti al TCSE, alterano la normale funzione gonadica e l'asse ipotalamo-ipofisario sono: 1) azione diretta della radioterapia sulle gonadi, 2) azione indiretta della chemioterapia, 3) azione dell'irradiazione cranica, 4) azione diretta dell'infiltrazione leucemica.

Il danno gonadico nei pazienti che hanno ricevuto un TCSE è principalmente dovuto all'azione della TBI e di alcuni chemioterapici, primi fra i quali il busulfano e la ciclofosfamide quando viene somministrata a dosi elevate (>200mg/Kg). Il risultato dell'azione tossica della chemio e/o radioterapia sull'asse gonado-ipofisario si esprime su due fronti: 1) una condizione di ipogonadismo ipergonadotropo (elevate gonadotropine - LH/FSH - e bassi livelli di ormoni di produzione gonadica – estrogeni o testosterone), e 2) una condizione di sterilità.

La prima condizione è più frequente nelle femmine e richiede trattamento sostitutivo con terapia ormonale (estro-progestinici), mentre nel sesso maschile è meno frequente ad eccezione dei pazienti che ricevono un danno radioterapico tossico diretto sulle gonadi (esempio per recidiva testicolare), in questo caso si richiede terapia sostitutiva con testosterone. La seconda condizione, legata alla sterilità, è comune sia nel sesso femminile che maschile e, nel secondo caso, richiede l'esecuzione di esami diagnostici (spermiogramma) che confermino la scarsa o alterata produzione di spermatozoi.

La gestione di queste problematiche deve essere necessariamente affidata ad endocrinologi e/o ginecologi con particolare esperienza e preparazione in questo campo. Il medico curante ha l'importante compito di mantenere il contatto con gli specialisti e, qualora ci fossero richieste particolari (es. gravidanza), con il centro oncologico di riferimento che potrà attivare una rete per eventuale consulenza.

- **Tiroide.** Una delle complicanze endocrine più frequenti dopo TCSE è la comparsa di anomalie funzionali o strutturali della tiroide (noduli). I disturbi della funzione della tiroide includono soprattutto l'ipotiroidismo (alti livelli di TSH e bassi livelli di FT4) transitorio o permanente. Quest'ultimo richiede terapia continuativa con L-Tiroxina. Le anomalie strutturali includono la comparsa di formazioni nodulari uniche o plurime che se superiori al cm richiedono l'esecuzione di una ago-biopsia per escludere la presenza di una neoplasia maligna della tiroide. Le complicanze tiroidee sono secondarie anch'esse all'azione tossica della radioterapia erogata come TBI o del busulfano (farmaco radiomimetico) che sono da

considerare i due principali fattori di rischio per tali complicanze tardive E' pertanto importante controllare nei pazienti a rischio la funzionalità tiroidea e l'ecografia della tiroide con una cadenza annuale e per lungo tempo in quanto le anomalie nodulari possono comparire anche a distanza di molti anni dal TCSE. Anche in questo caso la competenza di un endocrinologo con esperienza specifica è indispensabile per la gestione di queste complicanze.

7) **Sindrome Metabolica.** Per sindrome metabolica si intende l'associazione di obesità centrale con aumento della circonferenza addominale, incremento del valore dei trigliceridi, bassi livelli di HDL-colesterolo, ipertensione arteriosa, elevazione dei livelli glicemici a digiuno, o alterata tolleranza glucidica o diabete 2 (Criteria of International Diabetes Federation 2007). E' ampiamente riportato che i pazienti che hanno ricevuto un TCSE hanno un rischio maggiore di sviluppare una sindrome metabolica probabilmente per un'interferenza con la resistenza insulinica e pertanto con una modificazione dell'assorbimento dei lipidi. E' pertanto importante fare una diagnosi precoce di questa situazione metabolica e instaurare un precoce trattamento farmacologico (statine, ecc) al fine di ridurre le complicanze vascolari (aterosclerosi) che sommandosi al rischio relativo all'età adulta aumenterebbero il rischio di eventi vascolari acuti (infarto, ictus) in questi pazienti.

Tabella 1: principali organi coinvolti dagli effetti tardivi, segni e/o sintomi clinici, esami diagnostici suggeriti e loro frequenza

Organo	Fattori di rischio	Segni e Sintomi	Esami diagnostici suggeriti	Frequenza
Cuore	Elevata dose di antracicline (>250-300 mg/m ²); radioterapia come Total Body Irradiation (TBI) o RT toracica o mediastinica	Riduzione della frazione di accorciamento ventricolare sinistro (FA<30%) o della frazione di eiezione (FE<50%)	Ecocardiogramma con misurazione della FA o della FE.	Ogni anno o ogni due anni per sempre in relazione a: dose di antraciclinici; RT; altri fattori di rischio cardiovascolare (come l'età, complicanze metaboliche, ipertensione)
Polmoni	1. Radioterapia (come TBI o RT toracica) chemioterapia (Bleomicina, Busulfano); 2. GVHD cronica (trapianto allogenico)	Modificazione delle prove di funzionalità respiratoria. 1. Sindromi restrittive: <FVC 2. Ostruttive <FEV1	Prove di funzionalità respiratoria.	Ogni 2-3 anni e poi per sempre
Rene	1. Tossicità reversibile: da farmaci come ciclosporina, antibiotici, etc. 2. Tossicità irreversibile da: nefrectomia; radioterapia addome; antitumorali ad alte dosi (ifosfamide o cisplatino)	1. Alterazioni reversibili dei parametri di funzionalità renale (azotemia, creatinina, uricemia) 2. Alterazioni irreversibili dopo chirurgia, RT, alte dosi di chemioterapia	Categoria 2: controlli della pressione arteriosa; esame delle urine	Controlli annuali
Occhio	Radioterapia (TBI, radioterapia cranica) Terapia steroidea Alcuni antitumorali (busulfano)	Opacità capsulare posteriore del cristallino (cataratta) senza alterazione del visus	Visita oculistica con valutazione del cristallino	Ogni 2 anni

SNC	RT cranio; TBI	Leucoencefalopatia mineralizzante Angiomi cavernosi (spesso solo con espressione neuroradiologica)	RMN encefalo	Ogni 2-3 anni circa.
Gonadi	1) azione diretta della radioterapia sulle gonadi (TBI, RT addome; RT testicolare) 2) azione indiretta della chemioterapia (Busulfano, Ciclofosfamide (>200mg/Kg)) 3) azione dell'irradiazione cranica	a. ipogonadismo ipergonadotropo (elevate gonadotropine –LH/FSH e bassi livelli di ormoni di produzione estrogeni o testosterone) b. sterilità	Visita endocrinologica Visita ginecologica /sessuologica con invio a specialisti con competenza in questo campo	Annuale
Tiroide	Radioterapia come TBI Chemioterapia (busulfano)	a. Ipotiroidismo transitorio o permanente b. Noduli unici o plurimi	Visita endocrinologica Ecografia della tiroide Funzionalità tiroidea Agobiopsia dei noduli	Annuale

B) FOLLOW-UP ONCOLOGICO

- Recidiva della malattia primitiva.** Il follow-up oncologico si definisce come l'insieme degli esami diagnostici finalizzati ad escludere una recidiva della malattia di base. Nel caso dei pazienti che hanno ricevuto un TCSE in età pediatrica, il follow-up oncologico viene impostato dal centro TCSE di riferimento. Il follow-up oncologico può includere l'esame emocromocitometrico, la valutazione dei parametri di attecchimento (cariotipo, polimorfismi DNA, studi molecolari), o valutazioni strumentali (ecografie, TAC o altro) nel caso di tumori solidi. Spesso nel caso del paziente diventato adulto il follow-up oncologico della malattia di base è ormai abbandonato in quanto le possibilità di recidiva si allontanano progressivamente. Eccezioni sono alcune patologie come la leucemie mieloide cronica dove le possibilità di recidiva anche a distanza di 10-20 anni dal TCSE sono descritte. Nel caso di tumori solidi con residuo persistente è suggerito il proseguo delle indagini strumentali; in questi casi il follow-up verrà effettuato nel centro oncologico di riferimento o in altro centro oncologico dell'adulto. Per tutti gli altri pazienti il medico curante dovrà attenersi alle linee guida del centro o eseguire esami diagnostici di primo livello orientati ad escludere un'eventuale recidiva solo nei casi di sospetti clinici/anamnestici. L'eventualità di una recidiva riguarda prevalentemente il pediatra curante che valuta il bambino a distanza di pochi anni dal termine delle cure mentre può interessare il medico dell'adulto la comparsa di una seconda neoplasia.
- Secondi Tumori.** L'incidenza di una seconda neoplasia nella popolazione di pazienti che ha avuto una prima neoplasia è più elevata con un'incidenza cumulativa a 30 anni del 9.3%. E' importante conoscere i fattori di rischio che potenzialmente possono essere alla base di una seconda neoplasia.

1. **Chemioterapia** erogata per il trattamento di una prima neoplasia. Tra le seconde neoplasie correlabili a precedenti trattamenti chemioterapici ricordiamo soprattutto la leucemia acuta che spesso si verifica entro i primi 10 anni dall'off therapy, soprattutto in persone che hanno ricevuto agenti alchilanti (come la ciclofosfamide), epipodofilotossine (etoposide e teniposide), antracicline (doxorubina, daunorubicina) e in chi ha ricevuto un TCSE.
2. **Radioterapia** ricevuta soprattutto in giovane età. Tra le neoplasie più frequenti ricordiamo il tumore mammario, cutaneo, del sistema nervoso centrale, della tiroide e dell'osso. Comunemente i tumori radio-indotti sono più tardivi rispetto a quelli indotti dalla chemioterapia. Il rischio di tali neoplasie è dose e campo dipendente.
3. **Predisposizione genetica**. Alcuni pazienti affetti da neoplasia hanno delle mutazioni genetiche che predispongono ad ulteriori neoplasie. Queste situazioni sono relativamente rare (<10%) e la storia anamnestica familiare di questi pazienti è dirimente per orientare la diagnosi. In questi selezionati gruppi familiari è indispensabile un counselling genetico. Esistono delle sindromi genetiche complesse che predispongono all'insorgenza di neoplasie.

Riportiamo alcune griglie di follow-up che riguardano i secondi tumori in relazione ai fattori di rischio principali (Tabella 2).

Tabella 2: Principali secondi tumori per i quali è possibile effettuare un follow-up.

Secondo tumore	Fattori di rischio	Esami diagnostici
Mammella	Radioterapia; Total body irradiation Torace Colonna spinale/dorsale	Ecografia + rmn della mammella ogni anno a partire dai 25 anni di età E trascorsi almeno 5 anni dal termine della radioterapia; In caso di nodulo sospetto fare agobiopsia Nel caso sia impossibile fare rmn: eseguire la mammografia
Neoplasia colon retto	Radioterapia: Addome (dose>2000cgy)	Sangue occulto nelle feci annualmente Colonscopia da effettuare in base all'anamnesi
Neoplasia esofago-stomaco	Radioterapia Toracica (dose≥2000cgy)	Ricerca sangue occulto nelle feci annualmente Esofago-gastroscopia da effettuare in base alla storia Nei pazienti con gvhd cronica soprattutto se affetti da anemia di fanconi: egds annuale
Tiroide	Radioterapia Tbi	Eco- collo annuale per sempre Se nodulo > 1 cm ago-aspirato

	Cranio (dose >1500cgy) Collo (dose>200cgy)	
Cute	Radioterapia/chemioterapia	Valutazione dermatologica con epiluminescenza annuale

C) VACCINAZIONE NEI SOGGETTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI MIDOLLO ALLOGENICO

Ciascun paziente deve ricevere vaccinazione anti influenzale a partire da 6 mesi dopo il trapianto. Ciascun paziente deve ricevere un ciclo di vaccinazione completo per i vaccini obbligatori dopo almeno 12 mesi dal trapianto, secondo la scheda prevista per i soggetti immunocompetenti. Tutti i vaccini viventi attenuati sono sostanzialmente controindicati nei primi 2 anni dal trapianto e non devono essere effettuati nei pazienti che ricevono terapia immunosoppressiva.

CONCLUSIONI. Abbiamo riportato le più frequenti complicanze che si possono presentare in un paziente che ha ricevuto un TCSE in età pediatrica anche se questo gruppo di pazienti può sviluppare altre, ma più rare, problematiche che spesso dipendono dalla storia personale del paziente o da una particolare predisposizione individuale.

Questo opuscolo si pone l'obiettivo di essere un mezzo informativo per il medico curante soprattutto del soggetto adulto, ovviamente la disponibilità dei medici che hanno operato in età pediatrica presso i centri oncologici rimane completa sia in caso di problematiche particolari sia per condividere dubbi o particolari scelte terapeutiche.