

Università di Modena e Reggio Emilia



Dipartimento Integrato Materno Infantile

Follow-up nel bambino oncologico

Prof. Paolo Paolucci

U.O. di Ematologia, Oncologia, Immunologia e Trapianto di CSE

Dipartimento Integrato Materno Infantile

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena

Modena (ITALIA)

La patologia neoplastica, anche se poco frequente in età infantile, è la seconda causa di morte dopo gli incidenti in questa classe di età

Negli ultimi 40 aa. la probabilità di sopravvivenza è molto aumentata, attualmente è del 75% a 5 aa. e del 70% a 10 aa.

1 su 1.000 giovani, tra 16 e 34 aa. di età, sarà un guarito da tumore curato in età pediatrica

La guarigione è il frutto del miglioramento dei mezzi diagnostici e terapeutici (clinical trials)

Guarigione

1. situazione in cui non si osservano più sintomi e segni di malattia
2. completo recupero della condizione di salute nella sua dimensione fisica, funzionale e psicosociale

Dalla DIAGNOSI ai PROVVEDIMENTI TERAPEUTICI

Medico curante

Sospetto clinico

Esami di 1° livello

Neoplasia sospetta
Neoplasia accertata

Ospedale periferico

Esami di 2° livello

Diagnosi istologica,
citologica, biologica,
molecolare

**Centro specializzato:
"team oncologico"**

TERAPIA

Stadiazione/Prognosi

Segni certi

Segni di allarme

Segni aspecifici

Esami di I livello

Osservazione clinica
Iter diagnostici in
relazione ai segni

non indicativo
per neoplasia

indicativo
per neoplasia

iter diagnostici per
altre malattie

U.O. di Pediatria

Centro specializzato
(team oncologico)



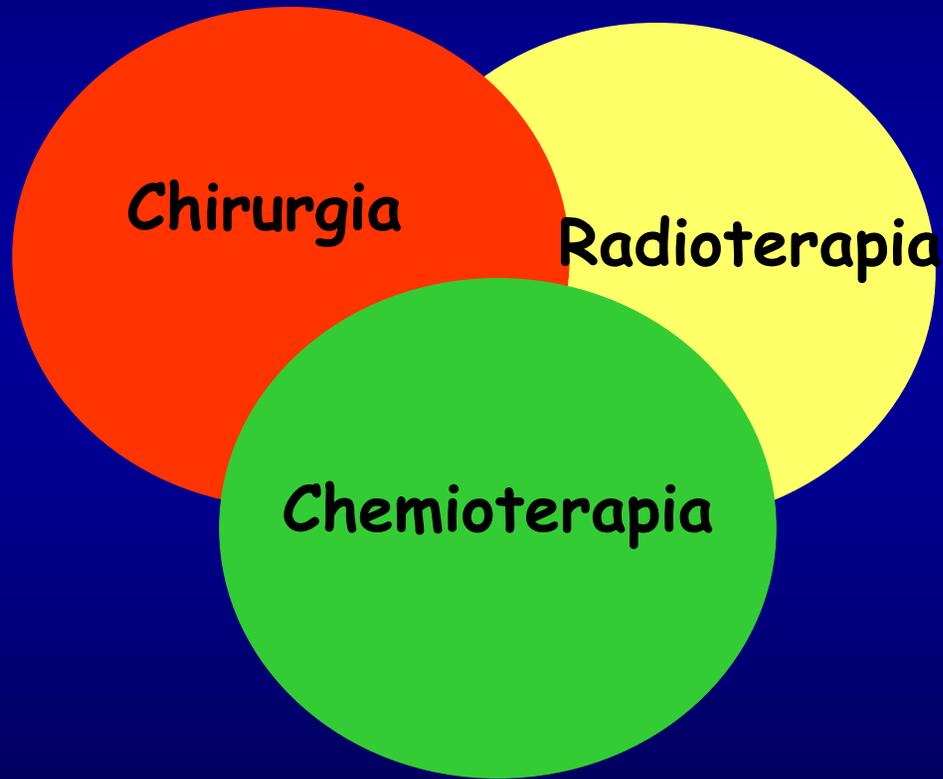
• Urgenze riferite alla terapia attuata:

- versamenti pleurici e pericardici
- tamponamento cardiaco
- emottisi (associata a aspergillosi polmonare)
- shock (ipovolemico, cardiogeno, distributivo)
- urgenze addominali (infiammazione, ostruzione meccanica, emorragia, perforazione)
- urgenze genito-urinarie (cistite emorragica, ritenzione urinaria acuta)
- sindrome da ac. all-trans retinoico (ATRA): febbre, dispnea, edema, ipotensione, versamenti pleurici e pericardici



..... disciplina specialistica a alto contenuto internistico

Trattamento multidisciplinare integrato



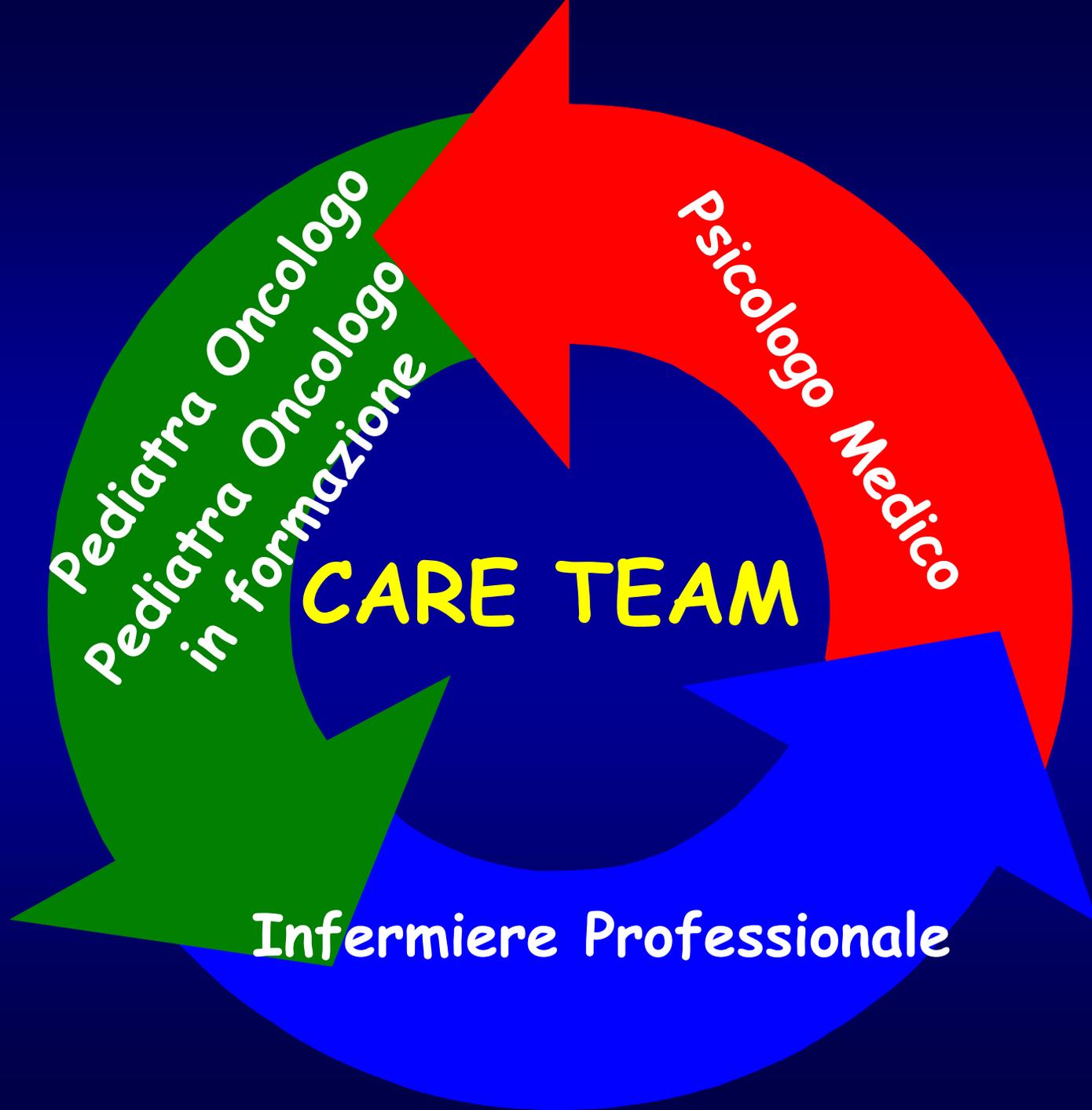
Supporto trasfusionale

Supporto anti-infettivo

Supporto immunologico

Supporto metabolico

Supporto psicologico



Il modello dell'oncologia pediatrica

Ospedale come "società sanitaria chiusa"

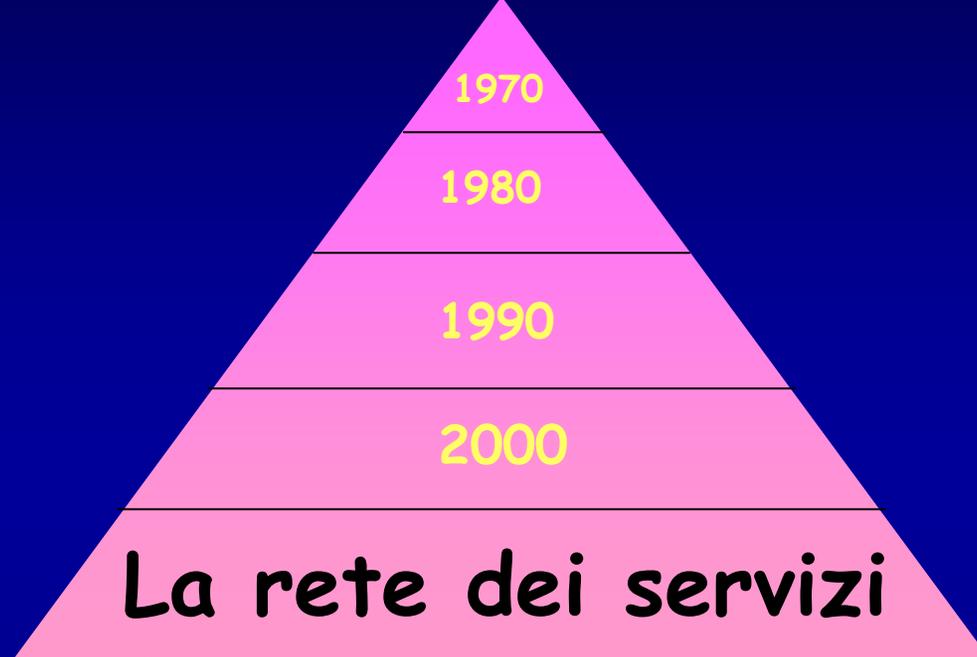
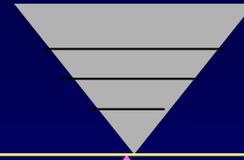


> 70 % di curati (o guariti ?)

Obiettivi in Oncologia Pediatrica

- **Guarigione del soggetto in età evolutiva**
(diagnosi-terapia efficaci e effetti collaterali)
- **Mantenimento di una buona qualità di vita dell'individuo guarito** ("terapia minima efficace")
- **Supporto psicologico per una morte dignitosa** (terapie palliative)

Ospedale
"società sanitaria chiusa"



Territorio
"società civile"



La qualità della vita

L'obiettivo è la realizzazione
dell'insieme

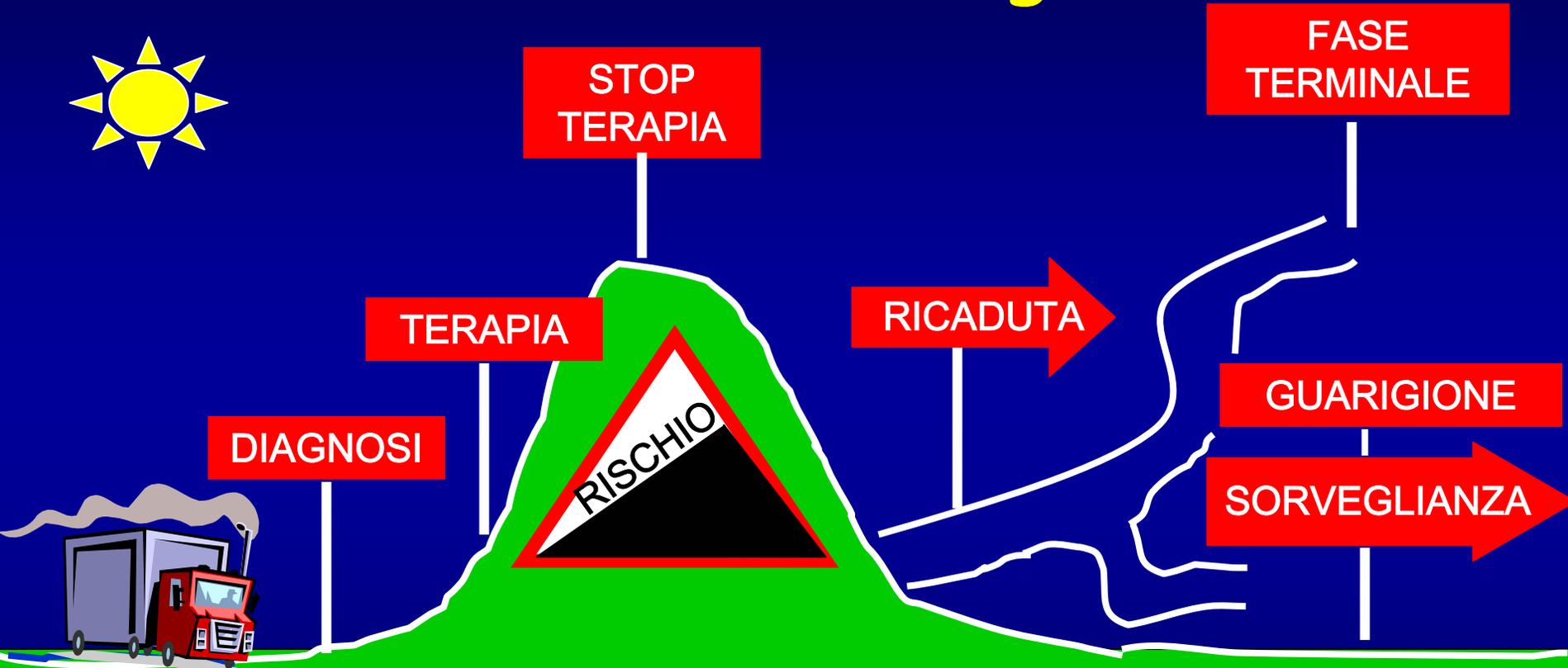
↓
l'integrazione delle competenze

↓
mettere insieme i ruoli che
esprimono competenze:

- tecnico-scientifiche
- socio-politiche
- etico-culturali
- umane

↓
realizzare il sistema curante

Oncologia Pediatrica e percorso assistenziale integrato



- Pediatra Oncologo
- Infermiere
- Psicologo
- Radioterapista
- Chirurgo pediatra

- Radiologo
- Anestesista
- NeuroPsichiatra Inf.
- Assistente sociale
- Volontariato

- Pediatra di Famiglia
- Servizi territoriali
- Genitori, Parenti, Amici
- Scuola, Chiesa, Società
- Guariti

Sequenzialità delle tappe verso la guarigione

Scomparsa di ogni segno clinico-strumentale di malattia



Raggiungimento del punto, dopo la sospensione delle cure, in cui il rischio di ricaduta è minimo o nullo

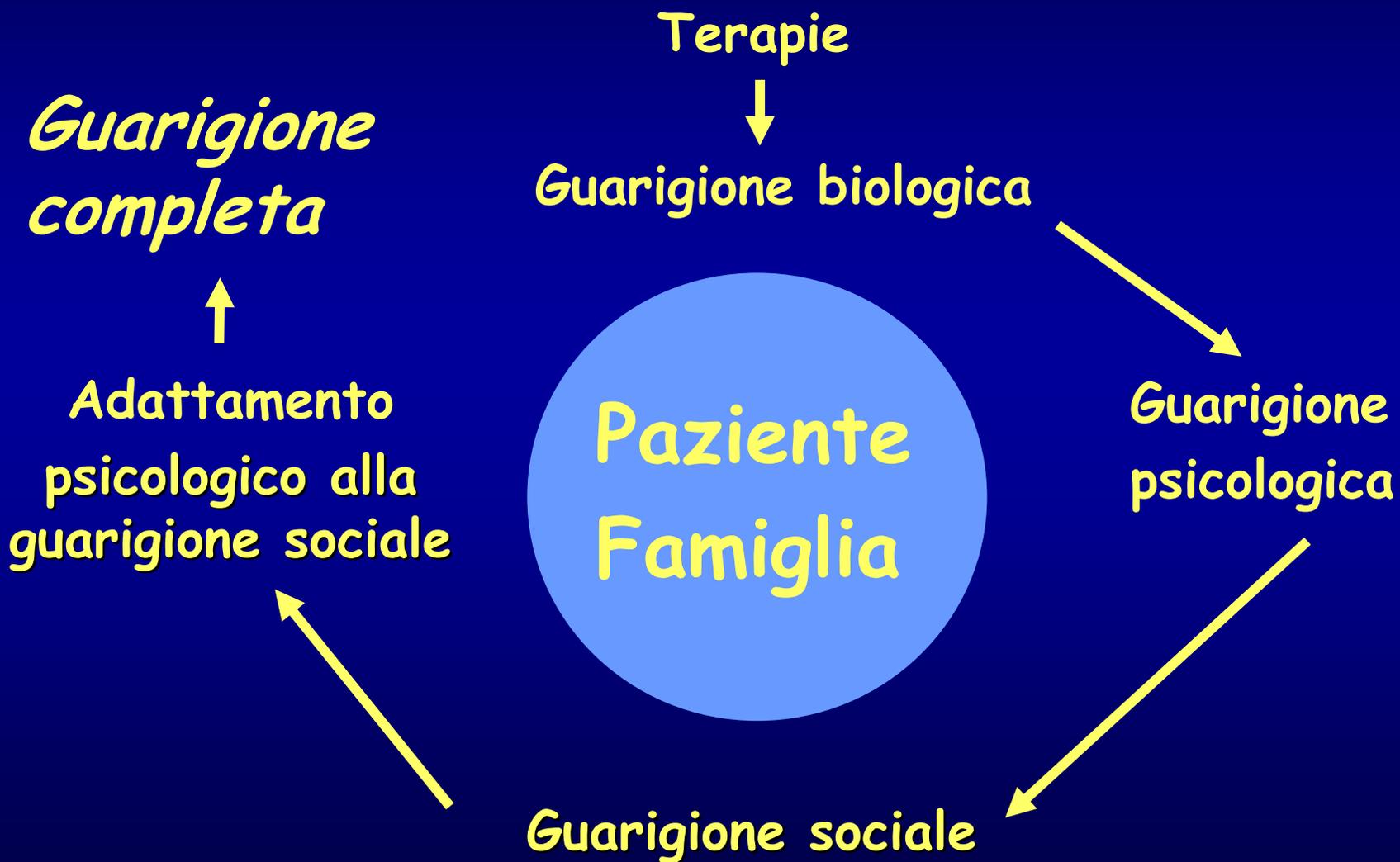


Normalità di sviluppo fisico, auxologico, neurologico, in assenza di sequele o menomazioni



Guarigione biologica

Tappe verso la guarigione



Competenze socio-sanitarie da esprimere dopo la sospensione della terapia antineoplastica

Funzionalità dei vari organi ed apparati

Rischio di secondo tumore

Fertilità, consiglio eugenetico

GUARIGIONE
CLINICO-BIOLOGICA
PSICOLOGICA
SOCIALE



ADATTAMENTO
PSICOLOGICO
GUARIGIONE
SOCIALE

Inserimento nel mondo del lavoro: idoneità-invaldità

Rendimento scolastico

Servizio di leva: (qualora scelto) abilità-inabilità

Idoneità attività sportiva

Modello socio sanitario di assistenza "globale"

Assistenza medica

Centro specializzato

Day hospital

Assistenza domiciliare

Pediatra di base

Pediatra di comunità

Assistenza psicologica

Centro oncologico

Servizi territoriali

Pediatra di base

Assistenza sociale

Centro oncologico

Servizi territoriali

Associazioni laiche

Approcci integrati e razionalizzazione dei modelli assistenziali

Ottimizzazione dei collegamenti tra gli operatori sanitari



Fasi del follow-up

- 1) Fase di stretto monitoraggio per la maggiore probabilità di recidiva (primi 2 anni dopo la fine della terapia)
- 2) Fase intermedia: permane il rischio di recidiva (ma è minore). Fino al 5° anno
- 3) Fase del follow-up tardivo: dal 5° al 10° anno, il paziente può considerarsi guarito, aumenta la preoccupazione per gli effetti tardivi della terapia

Importanza del follow-up

- 1) Conoscere quali sono gli effetti tardivi
- 2) Rilevarli
- 3) Prevenirli (se possibile)
- 4) Curarli senza lasciare sequele

Effetti tardivi

- Prezzo della guarigione
- Possono essere organici, psicologici, educazionali, familiari o sociali
- Grande impatto nella vita del paziente e nella società
- Si manifestano alla conclusione dello sviluppo dello individuo
- E' molto importante il follow-up del paziente per riconoscerli precocemente
- Sono un interesse recente dell'oncologo pediatra

LONG TERM SURVIVORS OF CHILDHOOD CANCER

- Survivors have many questions regarding effect of diagnosis and past treatment on their health and that of their offspring
- These effects are related to treatment exposures:
 - surgery
 - radiation therapy
 - chemotherapy

LONG TERM SURVIVORS OF CHILDHOOD CANCER

Do survivors have complete knowledge regarding
their past diagnosis and treatment ?

- 3 % of childhood cancer survivors do not know they were treated for cancer. Percentage is higher for survivors of brain tumors (7%) and leukemia (5%)
- 3 % do not know that they were treated with doxorubicin or daunorubicin
- 3 % do not know they underwent splenectomy
- 8 % do not know that they were treated with radiation Tx

JAMA 2002; 287: 1832-1839

Fattori che influenzano gli effetti tardivi

(1)

1. ↑ Tossicità in alcuni organi per interazione di diversi tipi di terapie

- RT + CHT: MTX - SNC, antracicline e ciclofosfamide - cuore
bleomicina - polmone, cisplatino - rene, ciclofosfamide - vescica
- Chirurgia e/o RT su SNC rompe BHE > tossicità da farmaci
- Terapia mieloablativa nel trapianto di progenitori ematopoietici

2. Predisposizione genetica

- Down - MTX
- Difetti di riparazione DNA - RT > probabilità di 2° tumori

Fattori che influenzano gli effetti tardivi

(2)

3. Età

Quanto più giovane e immaturo è l'organismo maggiore è la tossicità

- RT danneggia i tessuti →
 - ↓ altezza finale
 - asimmetrie di crescita
- RT danneggia SNC →
 - deficit intellettuale
 - alterazioni del linguaggio
 - alterazioni dell'attività motoria
 - alterazioni della condotta

4. Epoca o "era" del trattamento

Con le nuove terapie migliorano le possibilità di guarigione, ma aumentano gli effetti secondari

Effetti tardivi da Radioterapia

- Secondi tumori
- Deformità
- Atrofia e fibrosi dei muscoli e tessuti molli
- Alterazioni dentali e delle ghiandole salivari
- Cattarata e cheratocongiuntivite
- Pericardite, fibrosi pericardica, patologia valvolare, e malattia coronarica (fino all'infarto)
- Fibrosi polmonare
- Cambi nel SNC e deficits neuropsicologici
- Danno renale, ipertensione e fibrosi vescicale
- Alterazioni endocrinologiche: ↓ GH, ↓ tiroide
- Sterilità (↓ cellule di Leydig)
- Danno ovarico, menopausa precoce
- Malassorbimento intestinale, disfunzione epatica

LONG TERM SURVIVORS OF CHILDHOOD CANCER

- Five-year survivors of childhood cancer have excess mortality

LONG TERM SURVIVORS OF CHILDHOOD CANCER

Childhood Cancer Survivor Study Standardized Mortality Ratios (SMR)

	<u>Number of deaths</u>	<u>SMR (95% CI)</u>
Male	1.216	8.5 (8.0 - 9.0)
Female	814	18.2 (17.0 - 19.5)

J Clin Oncol 2001;19:3163-3172

LONG TERM SURVIVORS OF CHILDHOOD CANCER

Childhood Cancer Survivor Study Standardized Mortality Ratios (SMR)

<u>Years after diagnosis</u>	<u>Number of deaths</u>	<u>SMR (95% CI)</u>
5 – 9	1330	22.6 (21.3 – 24.0)
10 – 14	556	8.6 (7.9 – 9.4)
15 – 19	241	4.9 (4.3 – 5.6)
20 – 24	89	4.0 (3.2 – 4.9)
25 - 29	14	6.2 (3.4 – 10.4)

J Clin Oncol 2001;19:3163-3172

LONG TERM SURVIVORS OF CHILDHOOD CANCER

- Most significant cause of late mortality is the original cancer

LONG TERM SURVIVORS OF CHILDHOOD CANCER

Childhood Cancer Survivor Study

Cause of death

<u>Cause</u>	<u>Number of deaths</u>	<u>Percentage</u>
Recurrence	1246	67%
Second malignant tumor	235	13%
Cardiac	83	5%
Pulmonary	33	2%
Infection	13	1%
Other sequelae	30	1%
Other causes	208	11%

LONG TERM SURVIVORS OF CHILDHOOD CANCER

Causes of Excess Mortality Second Malignant Tumors

<u>Diagnosis</u>	<u>Number of SMNs</u>	<u>RR (95% CI)</u>
Breast cancer	60	16.18 (12.35 – 20.83)
Thyroid cancer	43	11.34 (8.20 – 15.27)
Soft tissue sarcoma	32	6.33 (4.33 – 8.94)
CNS glioma	29	10.00 (6.70 – 14.36)
Bone cancer	28	19.14 (12.72 – 27.67)
Melanoma	19	4.04 (2.43 – 6.32)
AML	9	7.92 (3.61 – 15.04)

LONG TERM SURVIVORS OF CHILDHOOD CANCER

Participants in Childhood Cancer Survivor Study

- 68% received radiation therapy

Med Pediatr Oncol 2002;38:229-239

Effetti tardivi da Chemioterapia

organo	farmaco	effetto
Osso	Corticoidi	Necrosi avascolare
Cardiopolmonare	Antracicline Ciclofosfamida Bleomicina, BCNU MTX	Cardiomiopatia Fallo cardiaco Fibrosi polmonare Pneumopatia interstiziale
SNC/periferico	MTX Alcaloidi Vinca Cisplatino	Neurotossicità Neuropatia Ipoacusia
Rene	Cisplatino MTX Nitrosiuree	Perdita funzione renale ↓Mg Insufficienza renale Danno funzione renale
Genitourinario	Ciclo e ifosfamida	Cistite emorragica
Gonadi	Ciclofosfamida Alchilanti, Procarbazina	Sterilità nel maschio
Gastrointestinale	MTX	Alt. funzione epatica

Effetti tardivi da Chirurgia

- ✓ Amputazioni: problemi funzionali, deformità, problemi psicologici
- ✓ Chirurgia addominale: ostruzione intestinale
- ✓ Chirurgia pelvica: incontinenza degli sfinteri, impotenza
- ✓ Splenectomia: rischio di sepsi fulminante

Effetti sulle ossa

⇒ Osteopenia

- Fattori predisponenti: CHT, RT, inattività e deficit nutrizionali
- Predisporre a osteoporosi

⇒ Osteonecrosi

- Fattori predisponenti: RT e steroidi
- Interessamento delle teste femorali con perdita di funzione dell'articolazione
- Alterazione vascolare
- Più frequente negli adolescenti

Effetti cardiovascolari (1)

rischio	antracicline (ADR mg/m²)	endoxan	radioterapia area cardiaca (cgy)
basso	< 180	-	< 3000 TBI
medio	180 - 360	> 5 in una settimana	3000 - 5000
alto	> 360	-	> 5000

Effetti cardiovascolari (2)

⇒ Cardiomiopatia

- Scompenso favorito da gravidanza/parto, infezioni virali, alcool e droghe

⇒ Malattia coronarica

- Fattori predisponenti: RT (> se antero-posteriore)
- Arteriosclerosi precoce può portare a infarto precoce

Effetti apparato respiratorio

Fattori predisponenti:

- CHT: bleomicina, ciclofosfamide, uree azotate
- RT (toracica e cranioespinale) e TBI

Patologia cronica rara, sono frequenti deficit sub-clinici

Quadri clinici

- ⇒ Fibrosi paramediastinica e/o polmonare
- ⇒ Pneumopatia restrittiva

Effetti renali

Fattori predisponenti:

CHT: ciclo e ifosfamide, derivati del platino

⇒ Ipertensione

⇒ Tubulopatia

Acidosi tubulare renale, Sd Fanconi, rachitismo ipofosfatemico

(> Rischio nel 1° anno dopola fine della terapia)

⇒ Tossicità glomerulare

⇒ Insufficienza renale

Effetti nel SNC

Fattori predisponenti:

- RT: cranio, collo e midollo spinale
 - CHT: MTX, ARA-C a dosi elevate, VCR, VBL
 - Sede del tumore: cerebrale, spinale
-
- ⇒ Deficit neurosensoriali
 - ⇒ Complicanze cerebro-vascolari
 - ⇒ Convulsioni
 - ⇒ Deficits neurocognitivi
 - ⇒ Neuro/mielopatie

Effetti endocrinologici (1)

Fattori predisponenti: Soprattutto RT

- Trapianto di cellule staminali
- Malattia di Hodgkin
- Tumori cerebrali

Alta frequenza (25 - 50%)

Effetti endocrinologici (2)

⇒ Disfunzioni tiroidee

- RT in regione tiroidea (irradiazione a mantellina, craniospinale, TBI, MIBG)
- Secondi tumori benigni (60-80%) o maligni (20-40%)

⇒ Obesità

- Incidenza 35 - 75%
- > Rischio con RT craneale, corticoidi, sesso femminile e minore età al momento della terapia

Effetti endocrinologici (3)

⇒ Alterazioni dell'accrescimento

- Meccanismi diretti: RT su ossa e tessuti
- Meccanismi indiretti: RT craneospinale, CHT, corticoidi

- Deficit di GH

Fattore di rischio: Radioterapia

(il rischio aumenta con l'aumento della dose, la minore età del bambino e il sesso femminile)

- Il rischio aumenta con l'irradiazione delle vertebre

Effetti sulla fertilità (1)

⇒ Maschi

- Danno a cellule di Leydig: provoca impotenza
 - subclinico ↑ LH, testosterone normale
 - completo
 - bambini piccoli
 - RT > 20 Gy su testicolo
 - terapia sostitutiva
- Danno a cellule germinali: provoca oligo o azospermia
 - RT > 2 - 3 Gy dà sterilità permanente
 - CHT: ciclofosfamide, procarbazina, clorambucil, lomustina, carmustina

Effetti sulla fertilità (2)

⇒ Femmine

- Ovaio meno sensibile del testicolo
- Possono presentare pubertà ritardata o amenorrea
- L'insufficienza ovarica dipende dell'età al momento della terapia
- Necessarie dosi progressivamente minori (10-20 Gy nelle adolescenti, 4-5 Gy nelle donne adulte)
- Raramente con CHT convenzionale, più con terapie ad alte dosi
- In alcuni casi è necessaria terapia sostitutiva

LONG TERM SURVIVORS OF CHILDHOOD CANCER

Childhood Cancer Survivor Study

Pregnancy Outcome

- 1231 of CCSS males who were sexually active reported they had sired 2323 pregnancies

J Clin Oncol 2003;21:716-721

LONG TERM SURVIVORS OF CHILDHOOD CANCER

Childhood Cancer Survivor Study

Males

Offspring male:female ratio 1:1.03

J Clin Oncol 2003;21:716-721

LONG TERM SURVIVORS OF CHILDHOOD CANCER

Childhood Cancer Survivor Study

Pregnancy Outcome

- 1940 of the females who were sexually active reported they had 4029 pregnancies

Am J Obstet Gynecol 2002;187:1070-1080

LONG TERM SURVIVORS OF CHILDHOOD CANCER

Childhood Cancer Survivor Study

Females

- Significantly more offspring with birthweights < 2500 grams born to women treated with pelvic irradiation (RR - 1.98, 95% CI - 1.16 - 3.39, P= 0.012)

Am J Obstet Gynecol 2002;187:1070-1080

Problemi psicologici e sociali

⇒ Propria immagine e autostima

- chirurgia può dare cambi fisici
- RT può causare asimmetrie

⇒ Difficoltà nell'apprendimento

minore rendimento o fallimento scolastico

⇒ Problemi familiari

problemi con i fratelli

⇒ Integrazione nella comunità

- difficoltà a trovare lavoro e nell'integrazione sociale
- maggiori problemi se ha sequele fisiche

⇒ Paura di recidiva

Conclusioni (1)

Gli effetti tardivi delle terapie antitumorali :

- ✓ dipendono dell'età del paziente e del tipo di terapia somministrata e dalle dosi impiegate
- ✓ possono essere prevenuti
- ✓ possono influenzare la vita del soggetto quali-quantitativamente
- ✓ dovrebbero essere conosciuti tanto dai pazienti, come dai genitori e dai medici

Conclusioni (2)

- E ' necessario realizzare il follow-up dei soggetti sopravvivenenti da neoplasie in età pediatrica per tutta la vita, per prevenire, scoprire e trattare gli effetti secondari
- Il follow-up deve essere condotto da personale medico preparato e appropriato
- L 'obiettivo è ripristinare la salute dei bambini sopravvivenenti nell'aspetto fisico, funzionale e psicosociale

Conclusioni (3)

- Il follow-up serve a monitorare:
 - il mantenimento della remissione completa della malattia
 - la ricaduta locale o sistemica
 - le funzioni metaboliche e dei diversi organi

Correlate con la tossicità dei trattamenti utilizzati
- E' necessario che ogni cartella clinica contenga uno schema specifico di monitoraggio nel tempo con l'elenco di esami e controlli che devono essere eseguiti dopo lo stop terapia

Epatoblastoma	Stop tp	1°a (ogni 3m)	2°-3°aa(ogni 6m)	4°-5°aa (annual)
e.o.	X	X	X	X
Peso/altezza	X	X	X	X
Emocromo	X			
Funz.epat/renale	X			
Elettroliti	X			
Mg	X	X (1v/a)	X (1v/a)	X
Coagulazione	X			
Alfa feto proteina	X			
Beta HCG	eventual			
Creatininuria	X			
elettroliti urin.	X			
Eco addome	X	X	X	X
TC addome mdc	X	ev (3v/a)*	ev (3v/a)*	
RM addome gad.	X			
Rx torace 2p	X	X	X	X
TC torace	X			
GRF con EDTA	X	X (1aa poi ev)		
Audiometria	X	X (1v/a)	X (1v/a)	
ecocardio	X	X (1v/a)	X (1v/a)	X (1v/a)

* Alto rischio con metastasi alla diagnosi

Ependimomi	Stop tp	1°aa dalla diagnosi	2°-4°aa dalla diagnosi	dal 5°aa in avanti
e.o.generale e neurologico	X	X ogni 3m	X ogni 4m	X ogni 8m
RMN encefalo	X	X ogni 3 m	X ogni 4m	X ogni 8m
Peso/altezza	X	X ogni 6 m	X ogni 6 m	X annuale
emocroma, es. generali, funz. tiroidea	X	X ogni 6 m	X ogni 6 m	X annuale
Valutazione stato psico-intelectivo	X	X annuale	X annuale	X annuale
Valutazione asse ipotalamo-ipofisario	X	X annuale	X annuale	X annuale

Gliomi di basso grado	1°-3°aa	4°-5° aa	6°-10° aa
e.o. generale e neurologico	X ogni 3 m	X ogni 6m	X annuale
Emocromo; funz epatica/renale elettroliti	X ogni 6 m 1°-2°aa; dopo solo se indicato		
es. oftalmologico	X ogni 3 m (1° a) X ogni 3-6m (2°a) X ogni 6 m (3°a)	X ogni 6-12 m	X annuale
RMN cerebrale e spinale (se indic.)	X ogni 6 m	X ogni 6 m	X annuale
es.audiometrico	X ogni 6 m	ev (se prec.patol)	
GFR	X 6 m dopo CHT; dopo annualmente se non ci sono altre indicazioni	ev (se prec. patol)	
es. endocrinol. e se indicati età ossea e test fx hipotal-hypofisi	X annuale se non altre indicazioni	In base alla fase di crescita, stadio puberale e pregressa CHT/RT	In base a fase di crescita, stadio puberale e pregressa CHT/RT ⁵⁸

Medulloblastoma (età > 3 aa)	Stop tp	1°-2° aa (ogni 4m)	3°-5° aa (ogni 6m)	> 5°aa
TC/ RMN encefalo senza e con m.d.c.	X	X	X	Se indicato
RMN spinale senza e con m.d.c.	X	X	X	Se indicato
Rachicentesi	X			
es.audiometrico	X	Se indicato	Se indicato	Se indicato

Ewing non metastatico	Stop tp	1°-3°aa (ogni 3m)	4°-5°aa (ogni 4m)	6°-10° aa (ogni 6m)	Altre indicazioni
e.o.	X	X	X	X	
Emocromo	X	X	X	X	
funz. epat./renale	X	X	X	X	
elettroliti	X	X	X	X	
GFR	X				
sierol. epatite (A,B,C)	X				
Rx segm. osseo interes.		X	X	X	
TC/RMN segm. osseo int.	X				
Rx torace 2p	X	X	X	X	
TC torace	ev	ev	ev	ev	se sosp. metastasis a Rx torace
Densitometria ossea	ev				se sosp. met.ossee
ECG/Ecocardio	X	X (3-6m)			ogni 3 aa
spermiogramma	ev	ev a 3 aa			Pz postpuberi
Se Ewing AR					
TC torace	X	X	X	X	
spirometria	X	X (6m)			ogni 3 aa

Osteosarcoma non metastatico estremità	Stop tp	1°-2°anno (ogni 3 m)	3°-5° anno (ogni 4m)	6°-10°anno (ogni 6m)
e.o.	X	X	X	X
Emocromo	X	X	X (fino 3°a)	
Funz epat./renale	X	X	X (fino 3°a)	
Serologia epatite (B, C)	X	X	X (fino 3°a)	
ECG	X			
Rx segmento osseo interessato	X	X	X (fino 3°a)	ev
TC torace senza m.d.c.	X	X	X	
Ecocardiogramma	X	X (1v/a)	X (fino 3°a)	
Es. audiometrico	X	ev (2v/a)		
Spermiogramma (pz post pubere)	X	ev (1v/a)	ev (1v/a)	ev (1v/a)
Scintigrafia scheletrica	ev	ev	ev	ev

Osteosarcoma estremità ad alto grado	Stop tp	1°-3° aa (ogni 2m)	4°-5°aa (ogni 4m)	6°-10°aa (ogni 6m)
e.o.	X	X	X	X
Emocromo	X	X	X	X
Funz.epat/renale	X	X	X	X
GFR	X	X ogni 4 m 1°aa ogni 6 m 2°-3°aa		
Serol. HBV, HCV	X			
ECG	X	X(a 3 aa)		X (a 6aa)
Rx segm. osseo interessato	ev*	ev	ev	ev
Rx torace 2p	X	X	X	X
TC toracex	ev*	ev	ev	ev
Es. audiometrico	X	X (1v/aa)	X (1/aa)	X (1v/aa)
Ecocardiogramma	X	X (a 3, 6m, 3a)		X (a 6aa)
Spermiogramma pz postpuberi	X	X (a 3aa)		X (a 6aa)

* Se sospetta metastasi

Neuroblastoma		Stop tp	1°aa (ogni 3m)	2°-3°aa (ogni 6m)	4°-6°aa (annuale)
se solo chir/altri stadi	ecografia	X	X/X(cada 6m)	X	X
	TC o RMN	X	X/ev	X/ev	X
	Scintigrafia MIBG	ev/X	ev	ev	ev
	a.simpat. urin. (AVM, AOV, dopa)	ev/X	ev	ev	ev
	enolasi, ferritina, LDH	ev	ev	ev	ev
se AR	Emocromo	X			
	funz. epat./renale	X			
	Aspirato midollare	X	ev	ev	ev
	Biopsia midollo	X	ev	ev	ev
se carboplatino	Clearance creat.	X	ev	ev	ev
	GFR	X	ev	ev	ev
	Mg emia (si GFR alter.)	X	ev	ev	ev
	Audiometria	X	X (1v/aa)	X (1v/aa)	X
se doxorubicina	ecocardiogramma	X		X (a 24m)	X (a48m)*

* Sempre si doses acum > 300mgmq

T. Wilms		Stop tp	1°aa (ogni 2m)	2°aa (ogni 3m)	3°-4°aa (ogni 4m)	5°-6°aa (ogni 6m)	7°-10° aa (annuale)
	e.o.	X	X	X	X	X	X
	emocromo	X	X	X	X	X	X
	Creatinina	X	X	X	X	X	X
	Elettr.(+Mg)	X	X	X	X	X	X
	Es.bioum,gen	X	X	X	X	X	X
Se ADM e/o RT polm.*	ECG/ ecocardio	X	X (1v/aa)	X (1v/aa)	X (1v/aa)	X (1v/aa)	X
	Spirometria	X	X (1v/aa)	X (1v/aa)	X (1v/aa)	X (1v/aa)	X
	Rx torace 2p	X	X	X	X (2v/aa)	X	
Se IV st.	Rx torace 2p	X	X	X (6v/aa)	X (2v/aa)	X (1v/aa)	X
	Eco addome	X	X (3v/aa)	X (3v/aa)	X (2v/aa)	X (1v/aa)	X
Se III o < 1 aa o bilat.	Eco addome	X	X	X	X	X	X
St I (solo nefrect.)	Eco addome	X	X(1v/m)	X (6v/aa)	X	X	X

* Basale da ADM cumulat. 200 mg/mq

Rabdomiosarcomis	Stop tp	1°-2°aa (ogni 2m)	3°-4°aa (ogni 4m)	5°-6° aa (ogni 6m)
e.o.	X	X	X	X
Emocromo	X	X	X	X
fx. epat/renale	X	(ogni 4 m)	X	X
fx tubular	X	(ogni 4 m)	X	X
Rx torace	X	X (ogni 3m 1°aa) (ogni 4m 2°aa)	X	X
ecografia	X	X (ogni 3m 1°aa) (ogni 4m 2°aa)	X (ogni 6m)	X
TC/RMN sedi inter.	X	X (ogni 4 m)	X (ogni 6m)	X
scintigrafia total body		(1v/aa)	(1v/aa)	ev
ecocardio	X	X (1v/aa)	X (1v/aa)	X (1v/aa)

Linfomi di Hodgkin		Stop tp	1°-2°aa (ogni 3m)	3°-4°aa (ogni 6m)	5°-9°aa (annuale)
	e.o.	X	X	X	X
	emocromo	X	X	X	X
	VES	X	X	X	X
	ferritina-LDH	X	X	X	X
	fx epat./renale	X	X	X	X
	Rx torace	X	X	X	X
se interessamento mediastino-polmone	TC mediastino/polmone	X	ev	ev	ev
	Scintigrafia e SPET con Gallio citr.	ev			
se inter. addominale	eco addome	X	X	X	X
	TC addome	X	ev	ev	ev
se inter. osseo	Rx segmento inter.	X	X	X	X
	RMN o TC segm inter.	X			
se inter. midollare	biopsia ossea	X			
altre localizzazioni	Altri esami	X	X	X	X

Linfomi non Hodgkin B	Stop tp	1°-2°aa (mensile fino a 9m dopo ogni 3m)	3°-4°aa (ogni 6m)	5°-7°aa (annuale)
e.o.	X	X	X	X
LDH			X *	
Ecografia sedi interessate	X	X	X *	
Rx torace	X	X	X *	
TC/RMN sedi interessate	X	X	X *	
Midollo/liquor			X *	

* dopo 4° anno solo se sospetta recidiva

Linfomi non Hodgkin non B	Stop tp	1°-3°aa (ogni 6m)	4°aa (annuale)	5°-7°aa (annuale)
e.o.	X	X	X	X
LDH	X	X	X	solo se sospetta recidiva
Ecografia sedi interessate	X	X	X	solo se sospetta recidiva
Rx torace	X	X	X	eventuale
TC/RMN sedi interessate	X	X	X	eventuale
Midollo/liquor	X			solo se sospetta recidiva

Linfoma non Hodgkin: ACLCL	Stop tp	1° aa (ogni 2m)	2°aa (ogni 3m)	3°-4°aa (ogni 6m)	5°-7°aa (annuale)
e.o.	X	X	X	X	X
Rx torace	X	X	X (ogni 4m)	X	X
eco addome	X	X	X	X	X
ecografia sedi interessate	X	X	X (ogni 4m)	X	X
TC/RMN sedi interessate	X	X	X	X	X
ecocardio		X (a 3m)		X (a 3 aa)	X (a 6 aa)
funz. renale	X	X (ogni 6m)	X (ogni 6m)	X (1v/aa)	X

N.B.: FSH/LH (dopo la pubertà)

Proposta per un concetto di minimo follow-up per pazienti ALL/LNH

	stop	1°aa	2°aa	3°aa	4°aa	5°aa	>6°aa
E.O. generale ¹	X	X	X	X	X	X	X
Peso/altezza/s.puberale	X	X	X	X	X	X	X
Emocromo	X	X (3 v)	X (3 v)				
Serologia	X	X (3 v)	X (3 v)				
Virologia (epatite)	X						
ECG, ECHO ²	X		X		X		
Densitometria ossea	X		X				
Eco addome	X						
EEG	X						
Visita oftalmologica	X						
Fx tiroidea ³	X					X	X

1. in case of clinical abnormalities a more detailed evaluation of endocrine function (endocrine stimulation test, bone age, etc.) is recommended, especially in pts who had undergone RT cranial

2 stress echocardiography (dobutamine or exercise stress) may be a more sensitive method of cardiac function monitoring than conventional echocardiography.

3 after cranial irradiation the function of the thyroid gland should be evaluated during long term follow-up in order to prevent hypothyreosis and subsequent thyroid carcinoma

Proposta per un concetto di minimo follow-up per pazienti con tumori solidi (1)

	stop	1°aa	2°aa	3°aa	4°aa	5°aa	>6°aa
e.o. generale	X	X	X	X	X	X	X
Peso/altezza/s.puberale	X	X	X	X	X	X	X
Emocromo	X						
Fx epatica/renale	X	X (4-6v)	X (3-4v)	X	X	X	X
Elettroliti pl/urin	X	eventuale	eventuale	eventuale	eventuale	eventuale	ev
Marcatori (sangue/urina) specifici	X	"	"	"	"	"	"
Rx torace 2p*	X	X (4-6v)	X (3-6v)	X (3-6v)	X(1-3v)	X (1-3v)	X
TC/RM torace°	X	eventuale	eventuale	eventuale	eventuale	eventuale	ev
Ecografia addome *#	X	X (4-6v)	X (2-4v)	X (2-4v)	X (1-2v)	X (1-2v)	X
Rx osseo @	X	X (4-6v)	X (4-6v)	X (4-6v)	X (3v)	X (3v)	X
TC/RM cerebrale **	X	X (4v)	X (4v)	X (2v)	X (2v)	X (2v)	X
TC/RM altre sedi interessate	X	eventuale	eventuale	eventuale	eventuale	eventuale	ev

no se tumore osseo
@ se tumore osseo

° solo se interessato all'esordio

* no se tumore cerebrale
** se tumore cerebrale

Proposta per un concetto di minimo follow-up per pazienti con tumori solidi (2)

	stop	1°aa	2°aa	3°aa	4°aa	5°aa	>6°aa
Fx tiroidea ^	X	X	X	X	X	X	X
Altri es. endoc. ^	X	X	X	X	X	X	X
Spermiogramma (postpuberi)				X			X
ECG/Ecocardiog.	X	ev	X	ev	X	ev	X
Spirometria ^	X	X	X	X	X	X	X
Es.audiometrico ^	X	X	X	X	X	X	
Scintigrafia ossea @	ev	ev	ev	ev	ev	ev	ev
Visita oftalmologica **	X	X (2v)	X				
Densitometria ossea ^				X			X
Biopsia ossea •	X						
Sviluppo psico-intell.**	X	X	X	X	X	X	X

^ in caso de rischio

@ se tumore osseo

• solo se inter. midolare

** se tumore cerebrale

LONG TERM SURVIVORS OF CHILDHOOD CANCER

What care should be provided ?

- Health maintenance:
 - age appropriate monitoring
 - age appropriate general health screening
- Exposure related screening (cardiac, second malignant neoplasm, pulmonary disease, neuro-psychological screening, psychosocial screening)
- Patient education (risk reduction, anticipatory guidance - e.g. fertility and pregnancy)

LONG TERM SURVIVORS OF CHILDHOOD CANCER

Risk reduction

Survivors of ALL treated with > 20 Gy cranial irradiation, and female survivors of brain tumors treated with cranial irradiation > 40 Gy have an increased risk of being overweight and obese

J Clin Oncol 2003;21:1359-1365

J Clin Endocrinol Metabol 2003;88:4731-4739

LONG TERM SURVIVORS OF CHILDHOOD CANCER

Risk reduction

Twenty-eight per cent of childhood cancer survivors report that they have ever smoked and 17% report that they are current smokers

J Clin Oncol 2002;20:1608-1616

LONG TERM SURVIVORS OF CHILDHOOD CANCER

Who should provide care ?

- Primary care physicians - family practice specialists, medicine/pediatrics physicians
- Specialist physicians - medical oncologists, radiation oncologists, pediatric oncologists
- Advanced practice nurses - nurse practitioners, physicians assistants

LONG TERM SURVIVORS OF CHILDHOOD CANCER

Will current care delivery system
provide optimal care ?

- Patient empowerment - clinical summary (paper, credit card, electronic)
- Information technology - physician education, facilitate risk based care
- Cost - model development and testing, physician reimbursement
- Research - need for evidence based guidelines for screening, randomized intervention trials

"Health Care in the 21^o Century"

W.H. Frist (Senate Majority Leader, USA)

The New England Journal of Medicine 2005; 352: 267-272

Are we far away ?

- health available for all the americans X
- high quality and value of health system X
- "judicious" efficiency X
- waste and inefficiency reduction X
- exhaustive information X



Il bambino con neoplasia

- deve essere trattato per guarire
- non deve soffrire durante il trattamento
- deve essere rispettato sempre come bambino
- deve essere controllato dopo la fine delle cure
- va aiutato in ogni modo per rimanere un bambino normale
- va aiutato in tutto il mondo per non abbandonare la terapia

Grazie per l'attenzione

Ottimizzazione del modello assistenziale (obiettivi)

- Ridurre i tempi di ospedalizzazione
- Perfezionare i momenti collaborativi con i pediatri del territorio
- Controllare e risolvere le problematiche psicologiche
- Migliorare gli interventi socio-sanitari e riabilitativi durante e dopo la sospensione delle terapie
- Identificare e monitorare i "danni iatrogeni" nei pazienti guariti
- Facilitare l'inserimento e l'integrazione sociale: scuola, lavoro, società

↓ ↓
Massima possibilità di guarigione con la migliore
qualità di vita

Medico di famiglia e paziente oncologico

Cosa deve conoscere ? (1)

- Aspetti epidemiologici e clinico-biologici generali delle neoplasie
- Stima prognostica delle singole neoplasie
- Fasi terapeutiche principali dei protocolli chemio-radioterapici
- Esprimere il ruolo che ricopre nell'assistenza medica e psicologica
- Quando "intervenire" e quando "delegare"

Il medico di famiglia e il paziente oncologico

Cosa deve conoscere ? (2)

- Effetti collaterali della CT
- Adeguatezza della terapia delle infezioni intercorrenti e delle malattie infettive
- Effetti collaterali a medio e lungo termine secondari al trattamento radio-chemioterapico
- Problematiche riguardo all'inserimento sociale dei pazienti lungosopravvivenenti

Il medico di famiglia e il paziente oncologico

Quando intervenire

In tutti i momenti di malattia, anche relativi alla patologia neoplastica, che richiedono un intervento compatibile con le sue responsabilità e possibilità

Quando delegare

In tutte le circostanze nelle quali in scienza e coscienza egli si trova nell'impossibilità di fornire al paziente un'assistenza adeguata

Sostegno psicologico al nucleo familiare

- Rapporto amichevole con il paziente
- Interprete di richieste ed esigenze dei genitori
- Supporto tecnico-professionale nelle decisioni importanti
- Sostegno psicologico all'intero nucleo familiare
- Sostegno morale a domicilio nella fase terminale di malattia

Razionalizzazione dei percorsi assistenziali integrati

Compiti del Pediatra di base

- segnalare le modificazioni dello stato di salute fisica e psichica del bambino e del nucleo familiare
- risolvere le complicanze minori a domicilio
- effettuare la profilassi e la terapia delle malattie infettive
- conoscere le regole delle vaccinazioni del bambino immunocompromesso
- partecipazione alla gestione della "fase terminale" della malattia
- offrire supporto psicologico

Razionalizzazione dei percorsi assistenziali integrati

Compiti del Pediatra di comunità

- organizzare e valutare le vaccinazioni del bambino immunocompromesso e dei suoi familiari
- prevenire le malattie infettive attraverso una sorveglianza epidemiologica nelle scuole, con l'aiuto degli insegnanti adeguatamente istruiti (percorsi formativi continui)
- contenere i rischi sociali e sanitari connessi alla malattia e le possibili situazioni di isolamento, disagio ed emarginazione sociale
- coordinare gli interventi di sostegno e supporto con il pediatra di base (protocolli d'intesa)