

Ragazzi guariti da tumore pediatrico: una realtà in continua crescita



Momcilo Jankovic*, Donatella Fraschini*, Greta Nova**

*Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Milano-Bicocca / Fondazione MBBM, ASST-Monza

**Scuola di Specialità in Ginecologia, Università degli Studi di Milano

Grazie ai miglioramenti delle terapie e delle cure assistenziali per i tumori dell'infanzia negli ultimi decenni, la popolazione di lungo sopravvissuti è in continuo aumento e, a oggi, ha raggiunto cifre tra i 300.000 e i 500.000 in Europa, ovvero una persona ogni 650-1000 tra la popolazione generale. La leucemia è la neoplasia più comune in età pediatrica e rappresenta il 25-30% di tutti i casi registrati annualmente. L'elevato tasso di sopravvivenza è accompagnato, tuttavia, da un rischio significativo di eventi avversi tardivi, incidendo notevolmente sulla qualità della vita, su morbilità e mortalità: il 60% di lungo sopravvissuti presenta una o più malattie croniche dovute alle cure, mentre il 30% è affetto da patologie gravi o mortali. Gli eventi cardiologici tardivi, in particolare da antracicline e radioterapia, sono tra i più frequenti, e la mortalità cumulativa a 30 anni dalla diagnosi è dovuta più ad altre cause che al tumore primitivo e si avvicina al 20%, rispetto all'8% della popolazione generale, senza raggiungere un plateau con il passare degli anni. Questi dati dimostrano l'importanza del fenomeno e della reale necessità di impostare un valido programma di Long-Term Follow-Up (LTFU) per lo screening e la diagnosi precoce dei Late Effects (LE).

Si rafforza la necessità dell'adesione al "Passport For Care" come strategia per ottenere un FU il più possibile personalizzato, aggiornato secondo le conoscenze scientifiche e inserito nella base solida del contesto europeo, che lo ha approvato e ha dimostrato come possa contribuire a migliorare la qualità di vita dei lungo sopravvissuti, oltre ad aiutare a non perdere la compliance dei pazienti durante la fase di "transizione" verso l'età adulta. Un ulteriore strumento che abbiamo potuto dimostrare essere molto efficace è quello di ricontattare periodicamente la popolazione in carico grazie a vari strumenti (contatti telefonici, mail), per fornire indicazioni in merito alle ultime linee guida per un FU cardiologico e di altri organi sempre aggiornato.

Progress in the treatment of childhood cancer greatly expanded the population of long-term cancer survivors. In Europe, the number of childhood cancer survivors is between 300,000 and 500,000, or 1 in 650-1000 people among the general population. Leukemia is the most common paediatric neoplasia and represents 25-30% of all cases. A high survival rate for leukemia is accompanied nonetheless by a significant risk of adverse late events, greatly affecting the quality of life, health status, morbidity and mortality of patients. 60% of childhood cancer survivors develop signs of one or more disorders due to cancer treatment. 30% develop serious or deadly diseases. Late cardiac events are among the most frequent and best defined, both in terms of pathogenesis and surveillance protocol. Among those, are anthracycline and radiation-therapy cardiotoxicity, in particular. The cumulative mortality, at 30 years after diagnosis, is due more to other causes than to the primary tumor and it is close to 20%, compared to 8% among general population. This trend does not reach a plateau over time. Data show the prevalence of this phenomenon and the need of a Long-Term Follow Up (LTFU) program for the screening and early diagnosis of Late Effects (LE).

Now it is important to have a 'Passport for Care' protocol as a follow-up strategy. The goal is to develop a customized follow-up plan, updated to the latest scientific evidence and within the solid framework of the European healthcare system. The protocol has been approved and has shown to improve the quality of life in long-term survivors and to be a useful tool in maintaining compliance with the follow-up schedule during the transition to adulthood.

Periodically contacting patients, by phone or email, has also shown to be an effective tool to communicate updated cardiological and other follow-up guidelines.

Epidemiologia

I tumori pediatrici rappresentano un'interessante storia di successo in medicina. Sebbene i tumori infantili rimangano la principale causa di morte legata a malattia tra i pazienti pediatrici in USA e nelle altre nazioni sviluppate, il tasso di so-

pravvivenza continua a migliorare. Grazie ai continui miglioramenti dei protocolli di trattamento, la percentuale di sopravvivenza a lungo termine (>5 anni) infatti è aumentata notevolmente, migliorando dal 25% per i bambini con una diagnosi negli anni 1960 all'80% di oggi [1]. Nel

2010 sono stati registrati nella popolazione americana circa 380.000 sopravvissuti a tumore pediatrico, con la previsione che la prevalenza possa aumentare a 0,5 milioni nel 2020 [2] (Figura 1).

Con l'accrescersi dei tassi di sopravvivenza, quindi, 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: Childhood Cancer Survivors) fra lo 0,1% e lo 0,15% della popolazione generale, ovvero una persona ogni 650-1.000 [3].

In particolare la Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) è il tumore più comune in età pediatrica, interessa il 25-30% di tutti i casi registrati annualmente tra i bambini di età compresa tra 0 e 14 anni in UK e USA, con un'incidenza annuale di circa 3.9 ogni 100.000 bambini [4] (Figura 2).

Per quanto riguarda la situazione italiana, ogni anno il numero di CCS cresce di 1150 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 (ROT: Registro Off Therapy). 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; più dell'80% di questi si era certi che fossero in vita; l'età media è di 23 anni, con un minimo di 5 anni e un massimo di 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 [5].

Secondo quanto considerato, appare evidente come questi dati siano rappresentativi dell'importanza del fenomeno, giustificando quindi l'interesse della comunità

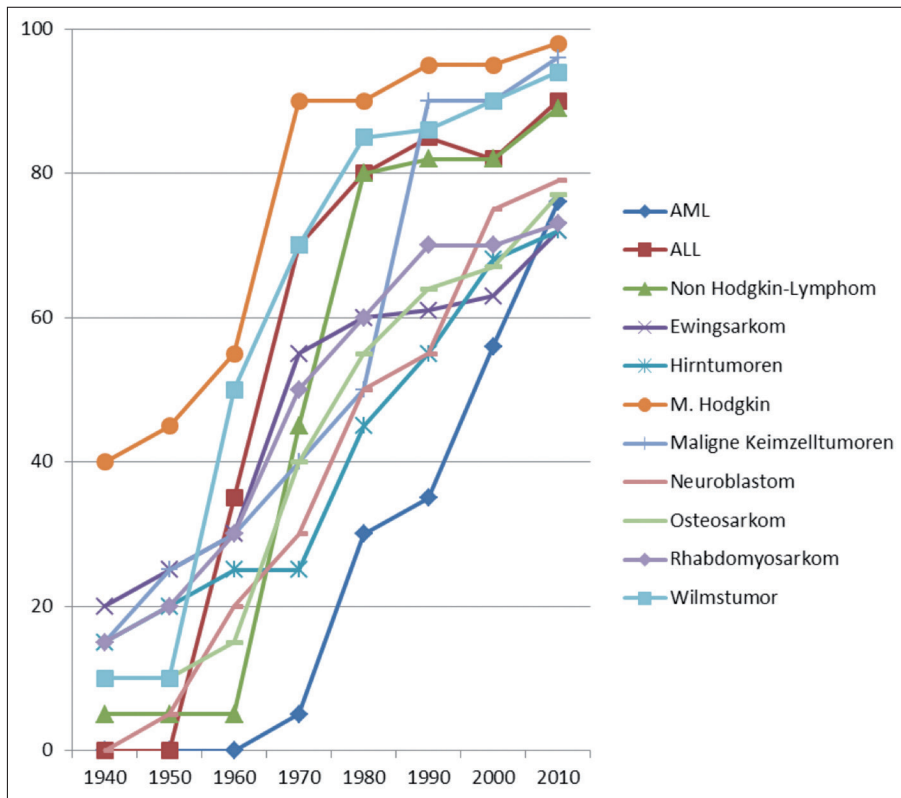


Figura 1. Miglioramento degli indici di sopravvivenza a tumore pediatrico.

scientifico per questa popolazione e la reale necessità che anche i medici degli adulti si interessino alla cura dei CCS.

Pazienti guariti o lungo sopravvissuti?

Considerata la difficoltà nel fornire una definizione esatta di cura da applicare a tutti i tumori in età pediatrica e poiché la strategia di follow-up a lungo termine (LTFU: Long-Term Follow-Up) è comune per le patologie oncologiche ed ematologiche, si rende necessario fare un'analisi più approfondita dei soggetti considerati guariti o "lungo sopravvissuti" da patologia neoplastica.

Il concetto di guarigione è ambiguo se si pensa a un soggetto affetto da una patologia emato-oncologica, per rischio di recidiva e di complicanze a lungo termine. Per fare chiarezza l'ELTEC (Early and Late Toxicity Educational Committee), gruppo europeo che lavora nell'ambito dell'International BFM Study Group, ha redatto a Erice nel 2006 la "Dichiarazione di Erice" [6], grazie a una commissione composta da genitori, ex-pazienti, infermieri, psicologi e oncologi pediatrici che si sono posti come obiettivi:

- definire come e quando si può utilizzare la parola "guarigione" nell'ambito delle patologie emato-oncologiche pediatriche;
- definire come e quando è necessario istituire un programma strutturato di controlli clinici.

Il documento si articola in 10 punti che riflettono ciò che la commissione considera essenziale nella cura e nell'interesse dei lungo sopravvissuti (punti revisionati 10 anni dopo in una consensus conference) [7].

- 1 Guarigione è un termine che deve essere riferito solo alla patologia primitiva; non si deve far riferimento alle conseguenze o menomazioni correlate alle cure. Il termine "guarito" si deve differenziare dal termine "lungo sopravvissuto", essendo il primo utilizzato direttamente con il paziente e la sua famiglia, il secondo usato, invece, nella

comunità scientifica che non deve invece abbassare il livello di attenzione sui possibili Late Effects (LE). Nonostante questa definizione, rimane comunque ambiguo il concetto di guarigione, non potendo essere definito in maniera univoca per tutti i tipi di malattia. In generale tuttavia è razionale considerare "guariti" i bambini che:

- hanno una probabilità di morire pari a quella dei loro coetanei o comunque non maggiore;
- non sono andati incontro a recidiva a 5 e 10 anni dalla diagnosi, anche se questo tempo non è univoco tra le diverse patologie.

- 2 Il bambino e la sua famiglia, con particolare attenzione ai genitori e ai fratelli, dovrebbero essere adeguatamente informati circa la propria diagnosi, il programma terapeutico da attuare e la possibilità di guarigione; le comunicazioni devono essere svolte in modo adatto all'età e al livello culturale del bambino e della sua famiglia.

- 3 Particolare attenzione e delicatezza deve essere utilizzata durante la comunicazione dei potenziali rischi e delle complicanze legate alle terapie, sottolineando l'importanza di un controllo frequente anche a distanza di tempo. Sarebbe auspicabile che il paziente, una volta entrato nell'età adulta, fosse inserito in un programma di follow-up multidisciplinare e che il centro, dove il paziente è stato trattato da bambino, fosse sempre aggiornato sulla condizione clinica dei suoi ex-pazienti, per poter valutare la diffusione epidemiologica degli effetti tardivi e poter migliorare le strategie di long term follow-up per pazienti progressi e per quelli di recente diagnosi.

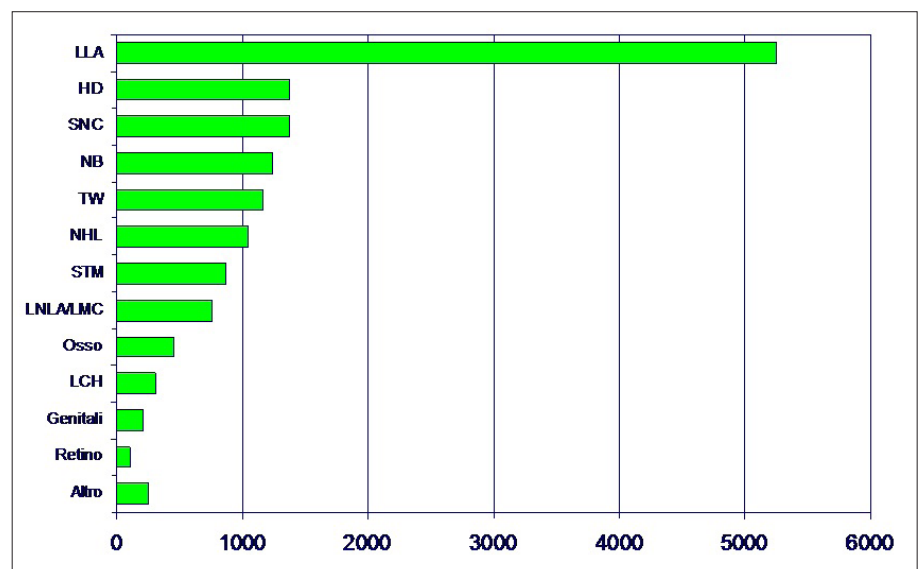


Figura 2. Distribuzione per tipologia di tumore dei 14.000 casi registrati al ROT.

- 4 Si dovrebbe organizzare un programma di controllo per gestire il “guarito” e gli eventuali effetti a distanza, istituendo un ambulatorio specifico e specializzato.
- 5 Si dovrebbe istituire una collaborazione tra il personale sanitario del centro di cure e gli ex-pazienti lungo sopravvivenuti e le loro famiglie, per valutare quali possono essere le problematiche e le esigenze di questi soggetti, in modo da poter indirizzare meglio gli studi scientifici sui “guariti” e poter definire nuovi programmi di sorveglianza in maniera più appropriata e disegnata sulle necessità reali della popolazione intervistata.
- 6 Le informazioni e il supporto che i bambini e le loro famiglie ricevono dal centro di cura dovrebbero essere improntate a sviluppare la resilienza, cioè la capacità di poter affrontare situazioni difficili, sviluppando tecniche adeguate di adattamento; tali strategie vengono applicate dai soggetti anche nelle fasi di transizione dall’età pediatrica all’età adulta, nel momento della dimissione definitiva dal centro e nell’entrata nel programma di follow-up.
- 7 Il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) dovrebbe soddisfare la richiesta di supporto medico, psicologico o sociale nelle situazioni cliniche che possono insorgere come complicanze con una frequenza maggiore in questa popolazione rispetto a quella generale.
- 8 I soggetti che meglio conoscono la situazione di malattia e i problemi a essa connessi sono i pazienti stessi e le loro famiglie; per questo motivo il loro apporto al team multidisciplinare che si dovrebbe occupare dei pazienti nel long-term follow-up è di fondamentale importanza, potendo far leva sull’esperienza passata per supportare al meglio i nuovi pazienti.
- 9 Le informazioni relative alla guarigione, alla possibilità di una vita normale dopo la malattia, alla ripresa degli studi scolastici e all’inserimento nel mondo del lavoro come membri attivi di una società dovrebbero raggiungere tutta l’opinione pubblica. L’istruzione, il lavoro e l’assistenza sanitaria devono essere garantiti a questi soggetti al pari dei loro coetanei.
- 10 Il problema della distribuzione delle risorse e delle disuguaglianze socioeconomiche nei diversi Paesi rimane tuttora aperto; è un tema che deve muovere la Comunità Internazionale poiché si trova alla base delle differenze di trattamento, di percentuali di guarigione e di qualità di vita post-malattia nelle diverse nazioni.

Qualità di vita (QoL)

I concetti finora espressi sono decisamente complessi e lo sono ancora di più se, oltre ai problemi fisici, si prendono in considerazione anche quelli che interessano la vita sociale e lo sviluppo psicologico di una persona con diagnosi di tumore dell’infanzia e che incidono sulla qualità di vita (QoL: Quality of Life), intesa come salute psicofisica, funzionale e sociale. Adolescenti e giovani adulti sopravvissuti al tumore possono vivere emozioni contrastanti. L’esperienza della malattia li porta ad apprezzare di più la vita (crescita post-traumatica), favorendo maturità e resilienza, si sentono più forti, mostrano un grande senso di attaccamento alla vita e una grande fiducia nella scienza; allo stesso tempo, tuttavia, aumenta la loro vulnerabilità, sviluppano disturbi psicologici ed emotivi che includono ansia, depressione, paura della ripresa di malattia e, a causa del loro vissuto di malati di tumore o della presenza di malattie croniche, possono sperimentare addirittura effetti simili a quelli vissuti dai veterani di ritorno dalla guerra (stress post-traumatico).

Tutte queste condizioni si ripercuotono sulla qualità della vita secondo diversi aspetti: in alcuni casi allontanano i pazienti dai medici e dagli ospedali, diminuendo la possibilità di identificare per tempo gli effetti collaterali tardivi, mentre in altri casi sono alla base di un isolamento sociale e psicologico che non permette di godere della vita dopo la malattia.

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 [5].

La qualità di vita è certamente condizionata anche dal livello d’integrazione nella società, valutato come la probabilità dei “guariti” di ottenere un posto di lavoro, di avere un’assicurazione sanitaria e di sposarsi, rispetto ai coetanei di uguale età e genere nella popolazione generale. Risulta perciò importante che la realtà attuale delle notevoli possibilità di guarigione da tumore pediatrico venga riconosciuta e accettata a livello globale e che ci si assicuri che i sopravvissuti abbiano pari possibilità di accesso a istruzione, lavoro, assicurazione sanitaria e cure mediche.

Importanza del monitoraggio a lungo termine (LTFU)

In base a quanto fino ad ora descritto e in particolare, considerando il successo delle terapie degli ultimi decenni, l’aumento

significativo del numero di pazienti lungo sopravvissuti a tumore dell’infanzia e con esso anche il numero di possibili LE causati dalle terapie, risulta evidente la reale necessità di stabilire un chiaro e ben definito programma di LTFU. La sopravvivenza a complicanze tardive, infatti, dipende dalla diagnosi e dal trattamento precoce che questi pazienti possono ricevere. Tale necessità è determinata non solo da richieste mediche per una sorveglianza ottimale nel tempo, ma anche da motivazioni personali, fisiche ed emotive, che riguardano la qualità di vita e che sono spesso espresse dalle famiglie e dai pazienti stessi, tra cui:

- ansia al momento dello stop terapia a causa dell’idea che non ci sia più niente che “sconfigga” fisicamente la malattia pregressa. Indirizzare positivamente queste emozioni costituisce un grande passo verso la futura creazione di una forte stabilità emotiva;
- ritorno alla normalità: è fondamentale cercare di costruire una “nuova normalità” dopo il lungo periodo della terapia;
- condizioni fisiche e abilità: subito dopo le terapie i genitori dovrebbero essere informati riguardo a cosa aspettarsi dal loro figlio in termine di abilità fisiche; essi devono essere consapevoli dei possibili effetti collaterali a breve termine;
- disordine post-traumatico da stress (PTSD): i sopravvissuti e le loro famiglie devono essere consapevoli dei segni e dei sintomi del PTSD;
- paura delle complicazioni a lungo termine: la paura di sviluppare una nuova patologia a lungo termine a volte può portare i pazienti a non presentarsi ai controlli; è perciò importante far capire al paziente che aderire al LTFU non causa complicazioni e che uno screening costante permette invece di individuarle precocemente, quando sono ancora curabili;
- paura della recidiva, a volte molto intensa e debilitante: è importante indirizzare positivamente questa paura durante i colloqui di follow-up;
- relazioni sociali: aver vissuto una patologia che ha messo a rischio la propria vita influisce inevitabilmente sui rapporti sociali. I sopravvissuti si pongono numerose domande, tra cui: «Devo dire agli altri che sono un “guarito” da tumore dell’infanzia? Che cosa penseranno gli altri? I miei genitori mi permetteranno di essere un adolescente/adulto normale?»;
- educazione scolastica: i trattamenti causano numerose assenze da scuola, con una inevitabile difficoltà a reinserirsi nell’ambito scolastico;

- questioni lavorative: per alcuni sopravvissuti la patologia pregressa influisce sulla scelta del lavoro e della propria carriera, ad esempio evitando occupazioni che implicano rapporti con nuove persone, che aumentino i livelli di stress, depressione o rabbia oppure lavorare in luoghi affollati. Per altri sopravvissuti che invece convivono con numerosi LE che hanno un notevole impatto sulle possibilità di carriera, sono disponibili dei servizi di supporto;
- assicurazione sanitaria: è importante per tutti, ma in particolar modo per i lungo sopravvissuti a causa dei loro specifici bisogni di FU legati alla terapia.

Alla luce di quanto appena elencato, per rispondere adeguatamente alle reali necessità dei pazienti e delle loro famiglie, è importante impostare un programma di LTFU, tenendo conto non solo delle valutazioni cliniche, ma anche del punto di vista dei pazienti "guariti", la cui esperienza può risultare una fonte preziosa di informazioni. In questo modo, dopo un'attenta revisione della letteratura secondo il modello dell'Evidence Based Medicine, è possibile stilare delle linee guida con lo scopo di:

- abbattere morbilità e mortalità;
- incrementare la qualità di vita;
- ottimizzare le risorse del SSN.

Per far sì che venga creata una strategia di sorveglianza efficace, è necessario comprendere a fondo i seguenti punti:

- a chi deve essere applicato il programma di sorveglianza;
- in che modo deve essere effettuata;
- quanto deve durare (inizio-fine);
- con quale frequenza devono essere effettuati i controlli;
- come comportarsi di fronte a un reperto anomalo.

I punti chiave di un programma di LTFU possono essere elencati sinteticamente come segue:

- monitorare e trattare i Late Effects;
- educare il paziente alla propria malattia, al suo trattamento e alle complicanze tardive;
- indirizzare il bambino a specialisti competenti;
- promuovere la salute;
- fornire un supporto psicologico al bambino e alla sua famiglia qualora richiesto;
- agevolare gli studi e la partecipazione ad attività conformi alle inclinazioni del soggetto;
- fornire un supporto nelle questioni assicurative e finanziarie;
- seguire il bambino nella transizione dall'età pediatrica all'età adulta e dalla fase di trattamento della malattia acuta a quella della sorveglianza nel tempo;

- educare il paziente a prendersi cura di se stesso, a riconoscere le modificazioni dello stato di salute e chiedere l'aiuto di un medico di fiducia;
- promuovere la ricerca scientifica in questo ambito.

Inoltre ogni centro che voglia iniziare un percorso di LTFU, nella scelta della strategia deve considerare:

- la numerosità dei soggetti che partecipano al LTFU;
- la vastità geografica che fa riferimento a un centro specifico;
- la comodità o la possibilità del paziente di essere seguito da quel centro;
- la diversità dei tipi di patologia e trattamento effettuato;
- la stratificazione dei pazienti sulla base del rischio di sviluppare effetti tardivi;
- le risorse economiche, personali e fisiche del paziente e del centro.

Modelli di LTFU

I modelli di LTFU definiti nel tempo grazie a numerosi studi basati sull'evidenza, si possono dividere in cinque gruppi, in base al tipo di assistenza medica che viene garantita al paziente guarito [8]. L'Appendice 1 "Modelli di follow up" riassume i vantaggi e gli svantaggi di ciascun modello.

1 Cancer Center Models:

- Primary Oncology Care: il centro oncologico di riferimento, a cui il paziente si è rivolto per il trattamento della patologia primaria, si fa carico della sorveglianza dei propri pazienti anche a lungo termine;
- Specialized LTFU Clinic: il medico che ha seguito il trattamento della malattia primaria, invia il paziente al team LTFU che lavora nello stesso centro. Di solito si verifica dopo due anni dalla sospensione della terapia. Il team è specializzato in questo tipo di complicanze e ha come obiettivo la sorveglianza sanitaria e la promozione della salute. A volte il soggetto viene seguito in quel centro per tutta la vita, altre volte dopo un certo intervallo di tempo viene indirizzato verso uno specialista dell'adulto. In questo modello c'è il coinvolgimento del medico di famiglia, con il quale è fondamentale un rapporto di fiducia per potersi riferire a lui per i comuni bisogni di salute;
- Shared Care: il medico del centro invia il paziente a un medico specializzato in LTFU che lavora in un programma specifico e diversificato per patologia e che coordina i diversi tipi di programmi.

2 Young Adult Transition Models:

- Formalized Transition Programs: spesso il centro che ha preso in carico il paziente in età pediatrica non può continuare il programma di sorveglianza anche nell'età adulta, avendo un'età soglia oltre la quale non si reputa appropriato che i soggetti, ormai non più bambini, vengano seguiti in un centro pediatrico. Vengono così affidati a centri di riferimento per adulti, una volta raggiunta l'età limite;
- Adult Oncology-Directed Care: l'oncologo adulto prende in carico direttamente il paziente per il programma di LTFU.

3 Community-Based Models:

- Community-Based Care: è il medico di medicina generale o il pediatra di famiglia che, approfondita la conoscenza sugli effetti tardivi, si prendono completamente carico del programma di LTFU, aggiornando il centro di cura sullo stato di salute del paziente.

4 Combined Approach: è un tipo di modello che concentra le caratteristiche degli altri. In una prima fase il paziente viene seguito nel centro di cura, poi viene riaffidato al curante che segue il paziente in collaborazione con l'oncologo pediatra.

5 Need-Based Care: la decisione della scelta del LTFU viene guidata dalle necessità del paziente valutate in base ai tipi di trattamento che vengono classificati in tre livelli in base all'intensità.

Problema della "transizione"

Per ottimizzare i livelli di salute e di qualità di vita dei lungo sopravvissuti e per evitare che l'aderenza ai programmi di FU venga meno nel periodo di passaggio dall'infanzia all'età adulta, è fondamentale sviluppare un programma di sorveglianza che continui anche oltre la maggiore età.

Due fasi di transizione rappresentano i due passaggi chiave da tenere bene in considerazione per non perdere l'aderenza al FU; uno di essi è il momento del passaggio dallo stop terapia al LTFU, l'altro è la transizione dall'età pediatrica all'età adulta.

In quest'ultima fase si realizza il passaggio dal familiare ambiente pediatrico, in cui la responsabilità per le cure e il FU è dei genitori, a un ambiente per adulti sconosciuto, in cui è il lungo sopravvissuto stesso che si deve prendere la responsabilità primaria del proprio stato di salute. In questa fascia di età la sovrapposizione di competenze di specialisti pediatrici e medici dell'adulto rende ulteriormente difficile una pianificazione di LTFU, in quanto non c'è un

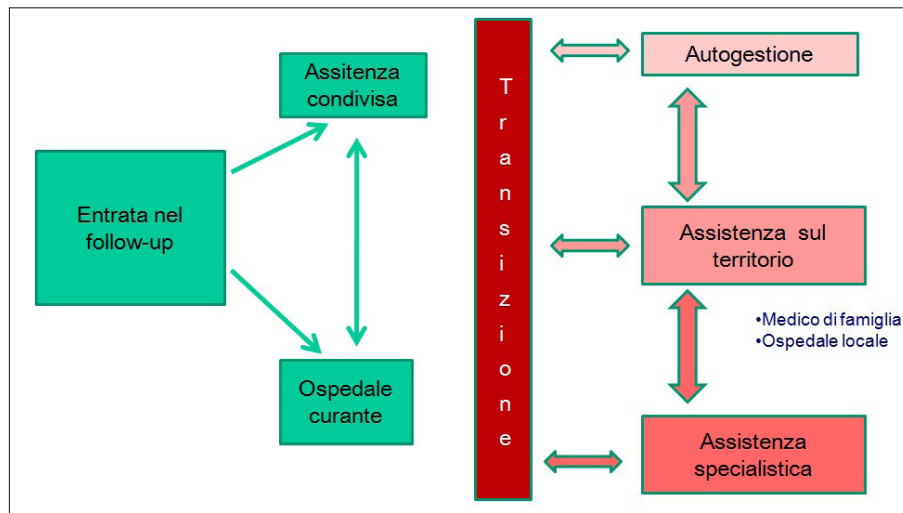


Figura 3. Strategia di follow-up per la fase di transizione.

accordo chiaro su chi debba gestire questi pazienti. Per questi motivi spesso si assiste all'abbandono del programma di sorveglianza da parte dei pazienti e alla perdita del follow-up, rendendo sempre più meno frequenti con l'avanzare dell'età i controlli presso i centri [9] (Figura 3).

Il Children's Cancer Survivors Study Group ha condotto un'analisi sulla frequenza con cui i 18-19enni si recano al centro di riferimento ed è emerso che solo il 31% di essi e il 17% dei pazienti oltre i 35 anni hanno effettuato i controlli nei due anni precedenti.

Il problema evidente in questa fascia di età è che risulta essere la meno sorvegliata nonostante sia anche il periodo in cui si assiste maggiormente alla comparsa di effetti tardivi anche gravi a causa dell'aumento di patologie solitamente tipiche dell'età avanzata che in questa popolazione di "guariti" si manifestano precocemente, più velocemente e aggressivamente rispetto alla popolazione dei loro coetanei.

Le motivazioni di una mancata adesione al programma di LTFU si possono quindi ricondurre a due punti fondamentali: da una parte la mancanza di un programma di riferimento e di centri dedicati all'adolescente, dall'altra il rifiuto da parte del paziente alla malattia ormai passata e quindi alla necessità di continui controlli anche in pieno benessere. È stato studiato, infatti, come il programma del LTFU venga visto dagli adolescenti lungo sopravviventi come un ostacolo verso la ricostruzione propositiva della propria vita. Lontano dall'ambiente della malattia e dal vissuto che è ad essa correlato, il paziente si sente davvero sano come i suoi coetanei e può condurre una vita normale lontano da tutto ciò che riguarda il vissuto precedente, non però dai controlli del programma di sorveglianza [10].

Idealmente la fase di transizione dovrebbe incorporare anche un periodo di sovrapposizione tra il pediatra e il medico dell'adulto, così da rendere più graduale il passaggio e permettere ai genitori e al giovane adulto di diventare familiari con il nuovo ambiente.

PanCare e Passport For Care

Come sostenuto finora con il nostro studio e come è ben dimostrato anche dalla letteratura, il tema dell'aderenza ai programmi di screening dopo leucemia dell'infanzia è un argomento complicato ed è largamente influenzato da molteplici fattori. Le caratteristiche del paziente, le modalità utilizzate da ciascun centro di riferimento, le conoscenze dei medici e dei pediatri di base hanno un notevole impatto sull'aderenza al FU. L'età, l'etnia, il livello di educa-

zione, la percezione di salute e del rischio futuro richiedono un approccio personalizzato per ogni paziente sulla base di molteplici fattori.

L'Europa è un'ottima risorsa per fare fronte a queste necessità e per valutare nuove strategie di FU, grazie al suo cospicuo registro di tumori pediatrici che risale al 1940. In ogni nazione europea il numero di sopravvissuti a lungo termine che hanno oltre 40 anni non è sufficiente per stimare i rischi e studiare le svariate caratteristiche del LTFU ma, combinando i dati di tutta l'Europa, si è in grado di fornire risultati significativi e nuove strategie per migliorare l'aderenza ai programmi di screening [11].

Lo studio delle interazioni tra i diversi fattori di rischio e dello sviluppo di nuove linee guida ha subito un'accelerazione fondamentale nel 2008 con la nascita del PanCare (Pan-European Network for Care of Survivors after Childhood and Adolescence Cancer), network europeo di professionisti, di lungo sopravvissuti e delle loro famiglie, istituito per assicurare che ogni paziente "guarito" in Europa riceva una sorveglianza a lungo termine adeguata. Grazie ai numerosi anni di lavoro sugli effetti collaterali a lungo termine e grazie alle molteplici cooperazioni istituite tra le nazioni partecipanti, PanCare ha contribuito e tuttora coopera per fornire elementi indispensabili per lo studio del LTFU. Purtroppo, nonostante alcune associazioni europee abbiano elaborato delle linee guida pratiche per il LTFU o abbiano adattato quelle scritte da altri, ad oggi non ci sono delle linee guida europee adottate in modo uniforme in tutti gli stati. Molti



PanCare Childhood and Adolescent Cancer Survivor Care and Follow-up Studies



PanCare
Pan-European Network for Care of Survivors after Childhood and Adolescent Cancer

HEALTH.2010.2.4.1-7: Previsione degli effetti tardivi a lungo termine (5 anni) dopo terapia anti-tumorale

- WP*1 – Raccolta dati e armonizzazione
- WP2 – Dosimetria delle radiazioni
- WP3 – Patologia cardiaca
- WP4 – Secondi tumori maligni
- WP5 – Mortalità tardiva
- WP6 – Linee-guida, transizione e monitoraggio nel tempo
- WP7 – Disseminazione e formazione
- WP8 – Coordinamento e gestione dei dati

www.pancaresurfup.eu

Figura 4. Obiettivi di lavoro del PanCareSurFup.

Grado di Raccomandazione	I Raccomandazione forte	Ila Raccomandazione moderata	Ilb Raccomandazione debole	III Nessuna raccomandazione
Conclusioni di evidenza (basate sul GRADO)	Benefici >>> rischi e oneri	Benefici >> rischi e oneri	Benefici >= rischi e oneri	Nessun beneficio / Danno potenziale
A. Alto livello di evidenza Consistente evidenza da studi ben condotti e di alta qualità o revisioni sistematiche (a basso rischio di bias, diretti, consistenti, precisi).	Forte raccomandazione basata su un alto livello di evidenza	Moderata raccomandazione basata su un alto livello di evidenza	Debole raccomandazione basata su un alto livello di evidenza	Raccomandazione basata su un alto livello di evidenza
B. Moderato/Basso livello di evidenza Evidenza da studi o revisioni sistematiche con pochi limiti importanti.	Forte raccomandazione basata su un moderato livello di evidenza	Moderata raccomandazione basata su un moderato livello di evidenza	Debole raccomandazione basata su un moderato livello di evidenza	Raccomandazione basata su un moderato livello di evidenza
C. Molto basso livello di evidenza Evidenza da studi con gravi difetti. Solo opinioni di esperti o standard delle cure.	Forte raccomandazione basata su opinione di esperti	Moderata raccomandazione basata su livello di evidenza molto basso. Divergenti opinioni di esperti	Debole raccomandazione basata su un livello di evidenza molto basso. Divergenti opinioni di esperti	Raccomandazione basata su un livello di evidenza molto basso. Opinione di esperto

Figura 5. Sistema di gradazione per la formulazione delle raccomandazioni – Il sistema del semaforo.

lungo sopravvissuti in Europa non hanno accesso a un adeguato LTFU, mentre, anche quando è accessibile, la natura e la frequenza del FU variano notevolmente tra i vari pazienti a causa di fattori come l'età, il luogo di residenza, i servizi accessibili presso il centro di riferimento e l'interesse del team clinico. Tale natura frammentaria della sorveglianza a lungo termine e le diverse relazioni tra medico e paziente/genitori in Europa probabilmente contribuiscono alle notevoli differenze degli indici di sopravvivenza nei vari Paesi europei. Esiste, quindi, un'evidente necessità di aumentare la cooperazione tra le varie nazioni, così da ridurre le disparità e migliorare la qualità di vita di bambini e adolescenti con pregressa diagnosi di tumore in Europa. Una revisione delle linee guida LTFU esistenti e attualmente in uso nei diversi Paesi europei potrà fornire dei programmi standardizzati che possono essere usati in tutta Europa, compresi

gli stati e le regioni in cui al momento non esistono.

A tal proposito, PanCare ha dato un notevole contributo con la nascita del PanCare SurFup, PanCare Survivor Follow-up, che è stato un progetto di ricerca della durata di 5 anni (2011-2016) finanziato dall'Unione Europea per determinare il rischio di cardiopatia, secondi tumori e cause di morte tra i guariti da tumore dell'infanzia e dell'adolescenza. I risultati hanno avuto esattamente lo scopo di produrre linee guida basate sull'evidenza e fornire indicazioni per un follow-up a lungo termine ottimale [12] (Figura 4).

Per indirizzare i bisogni dei sopravvissuti e dei medici e per rispondere alla necessità di avere delle linee guida internazionali, i ricercatori del Baylor College of Medicine, Texas Children's Cancer Center (TCCC) e The Children's Oncology Group (COG) hanno unito iniziative parallele per sviluppare il Passport For Ca-

re (PFC) e un sistema per la sua applicazione. Il Passaporto è uno strumento di supporto elettronico per il paziente e per il medico che, grazie a un algoritmo, fornisce delle raccomandazioni personalizzate, accurate e aggiornate in base al rischio individuale, al fine di impostare un follow-up ottimale. Il Passaporto è traducibile in diverse lingue, è gratuito e contiene, oltre ai dati anagrafici, anche quelli relativi alla patologia primitiva, alla terapia (con relativi dosaggi), agli interventi e agli esami eseguiti. Inserendo alcuni dati fondamentali come il tipo di tumore, l'età al trattamento, il tipo e la dose di terapia ricevuta ecc., il passaporto è in grado di suggerire quali siano gli organi a rischio più importanti, i potenziali LE, i fattori di rischio associati e, in base al rischio del singolo paziente, fornisce anche un programma personalizzato di FU con le raccomandazioni (quali esami e con che frequenza) di screening secondo le linee guida approvate a livello internazionale. Tutte le raccomandazioni del SurPass (Survivor Passport) sono accompagnate da un codice "semaforico", dove il verde indica una forte raccomandazione a eseguire un determinato esame, il rosso indica una forte controindicazione a causa della prevalenza dei rischi rispetto ai benefici, mentre il giallo e l'arancione indicano situazioni intermedie da valutare in base al paziente e alle circostanze in cui si trova (Figura 5).

Le linee guida possono variare nel tempo sulla base di eventuali nuove evidenze, perciò vengono automaticamente aggiornate anche nel Passaporto, così che le informazioni giungano in automatico ai pazienti interessati, tramite un semplice collegamento via web o un messaggio sul telefono cellulare.

Con tali premesse risulta perciò evidente come il SurPass abbia notevoli vantaggi, non solo come supporto per i medici, ma anche per i pazienti e le loro famiglie.

Qui di seguito vengono elencate alcune tra le varie opportunità che il PFC offre.

- È un programma di FU a lungo termine su misura per ogni paziente in base alle sue caratteristiche generali, alla patologia e alla terapia ricevuta.
- Aumenta la responsabilità dei pazienti e delle loro famiglie rendendoli consapevoli dei possibili rischi e dei programmi di screening da seguire.
- Fornisce informazioni per facilitare il passaggio dallo "stop terapia" e dalla cura del tumore al LTFU.
- Facilita la "transizione" dall'età pediatrica all'età adulta, consentendo il passaggio di informazioni al nuovo caregiver.

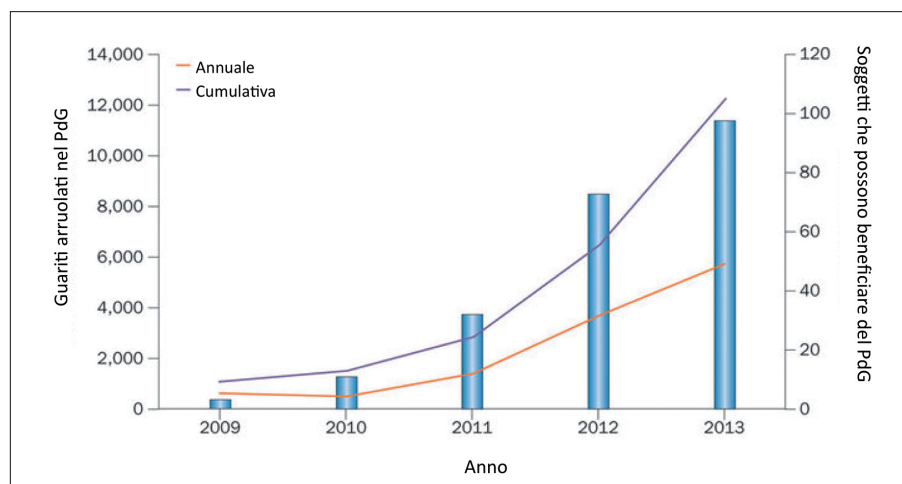


Figura 6. Crescita degli indici di arruolamento al Passport For Care (PFC).

- È uno strumento disegnato anche per rispondere ai bisogni dei medici con diversi livelli di familiarità per tutto ciò che concerne i lungo sopravvissuti, siano essi pediatri di base, medici di famiglia o qualsiasi altro medico che entra in contatto con il paziente.
- Permette di evitare l'eccessiva medicalizzazione, evitando esami e controlli superflui al paziente, oltre a evitare costi inutili.
- Poiché prendere coscienza dei rischi potrebbe aumentare l'ansia, fornire informazioni adeguate e un programma di FU è uno dei metodi che serve per ridurre l'ansia e mantenere l'aderenza ai controlli.

La **Figura 6** illustra il numero annuale e cumulativo dei lungo sopravvissuti che vengono arruolati nel PFC e mostra come tale numero stia aumentando di anno in anno, raggiungendo quota 12.000 nel 2013. Allo stesso modo, anche il numero di centri che ha iniziato a utilizzare il PFC continua ad aumentare ogni anno, al 2013 circa 100 centri in USA usavano quotidianamente questo strumento di LTFU [1].

È stato dimostrato, quindi, come il Passaporto migliori l'aderenza ai protocolli di FU e la qualità della vita dei lungo sopravvissuti, grazie a uno schema preciso e chiaro con cui i pazienti riescono a trova-

re un nuovo equilibrio nella loro vita dopo il tumore, tanto che, come emerge da un sondaggio condotto sui lungo sopravvissuti che utilizzano il PFC, il 90% dei pazienti mostra alti livelli di soddisfazione per questo strumento.

Ricordiamoci infatti quello che l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha sancito: il soggetto si considera guarito da tumore se ha raggiunto un pieno recupero non solo delle sue capacità fisiche, ma anche di quelle psicologiche e della sua reintegrazione sociale.

✉ m.jankovic@hsgerardo.org

1. Poplack DG, Fordis M, Landier W, et al. Childhood cancer survivor care: development of the Passport for Care. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2014;11(12):740-50.
2. Robison LL, Hudson MM. Survivors of childhood and adolescent cancer: life-long risks and responsibilities. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2013;14(1):61-70.
3. Rossig C, Juergens H, Schrappe M, et al. Effective childhood cancer treatment: the impact of large scale clinical trials in Germany and Austria. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(10):1574-81.
4. Ness KK, Armenian SH, Kadan-Lottick N, et al. Adverse effects of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: General overview and implications for long-term cardiac health. *Expert Rev Hematol* 2011;4(2):185-97.

5. Pivetta E, Maule MM, Pisani P, et al; Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) Group. Marriage and parenthood among childhood cancer survivors: a report from the Italian AIEOP Off-Therapy Registry. *Haematologica* 2011;96(5):744-51.
6. Haupt R, Spinetta JJ, Ban I, et al. Long term survivors of childhood cancer: Cure and care. The Erice Statement. *Eur J Cancer* 2007;43(12):1778-80.
7. Jankovic M, Haupt R, Spinetta JJ, et al; participants in PanCare. Long-term survivors of childhood cancer: cure and care-the Erice Statement (2006) revised after 10 years (2016). *J Cancer Surviv* 2018;12(5):647-50.
8. Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Program RESOURCE GUIDE. Cure Search. Landier W (Ed), 2007.
9. Cerne D, Torracco C, Petean M, et al. La transizione di ruolo dall'assistenza all'adulto all'assistenza al bambino: studio fenomenologico descrittivo. *The Italian Journal of Pediatric Nursing Sciences* 2015;4:136-39.
10. Christen S, Vetsch J, Mader L, et al. Preferences for the organization of long-term follow-up in adolescent and young adult cancer survivors. *Support Care Cancer* 2016;8:3425-36.
11. Byrne J, Alessi D, Allodji RS, et al. The PanCareSurFup Consortium: research and guidelines to improve lives for survivors of childhood cancer. *In press*.
12. Mulder RL, van der Pal HJH, Levitt GA, et al. Transition guidelines: An important step in the future care for childhood cancer survivors. A comprehensive definition as groundwork. *Eur J Cancer* 2016;54:64-8.

CORSO CLINICO

International Guide On Monitoring Child Development

Il GMCD è uno strumento internazionalmente validato (su un'ampia e diversificata popolazione di bambini tra il primo e il 42° mese) per la promozione e la valutazione dello sviluppo del bambino (Medico e Bambino, febbraio 2019). Si basa sulla filosofia della Classificazione Internazionale delle Funzioni (ICF), della cura centrata sulla famiglia e dei Touchpoints.

Richiede una formazione di 2 giorni, sulla base di moduli già sperimentati in 12 Paesi, di cui il primo prevede le sessioni per familiarizzarsi con lo strumento e l'approccio consigliato per il dialogo con i caregiver, il secondo di esperienza pratica. Tutto il materiale didattico è stato tradotto in italiano.

Il primo corso proposto in Italia è organizzato da: Centro per la Salute del Bambino onlus in collaborazione con la Divisione di Pediatria dello Sviluppo del Dipartimento di Pediatria dell'Università di Ankara (Turchia), e l'International Developmental Paediatrics Association.

Destinatari: operatori delle cure primarie pediatriche

Struttura del corso: sessioni interattive, utilizzo di video di casi clinici, componente pratica con genitori di bimbi con sviluppo sia tipico che atipico.

Sede: Verona

Data: 21 e 22 giugno

Per informazioni: andruena.alushaj@csbonlus.org

Termine iscrizioni: 8 maggio 2019