

# *Studio della qualità di vita dei soggetti trattati per Neoplasia Renale nell'Infanzia*

I tumori dell'infanzia sono patologie rare, con un tasso di incidenza annuale di circa 157 casi per milione di bambini.

Se da un lato la popolazione pediatrica, rispetto alla popolazione adulta, presenta una maggior tolleranza verso gli effetti collaterali acuti dovuti alla terapia antitumorale, dall'altro, la giovane età e l'aumentata sopravvivenza, predispongono questi pazienti allo sviluppo di effetti collaterali tardivi.

La sopravvivenza a cinque anni è infatti aumentata dal 28-45% degli anni '60 all'80% attuale, testimoniando un netto miglioramento dell'efficacia delle strategie terapeutiche negli ultimi 50 anni, con una miglior prognosi sia per la mortalità a breve termine che a lungo termine.

Ciò ha determinato il progressivo aumento della popolazione pediatrica e successivamente adulta, sopravvissuta a tumore infantile.

Tale popolazione presenta un rischio maggiore, rispetto alla popolazione sana con medesime specifiche per età e sesso, di sviluppare una patologia cronica severa secondaria alla precedente patologia tumorale o alla terapia effettuata; inoltre la presentazione clinica degli effetti avversi della malattia sulla salute può avvenire anche a distanza di molti anni dalla conclusione del trattamento, manifestandosi in circa il 70% degli adulti sopravvissuti.

In circa i due terzi dei casi viene riferito lo sviluppo di una patologia cronica, mentre in un terzo dei pazienti si registra la comparsa di almeno un effetto tardivo severo correlato alla terapia.

Il periodo di rischio di recidiva tumorale, ovvero il lasso di tempo in cui i pazienti vengono sottoposti a regolari controlli clinici, strumentali ed ematochimici, è stato stabilito dover durare 5

anni, con alcune eccezioni, come nei casi di medulloblastoma, osteosarcoma e tumore di Ewing, per i quali il periodo di controllo è stato prolungato a 10 anni, vista l'alta percentuale di recidive tardive registrata in questi casi.

Al termine del periodo di follow-up oncologico questi pazienti rientrano nella popolazione affidata in Italia, in generale, alle strutture sanitarie di base, ma tali pazienti differiscono largamente dai loro coetanei sani per fattori di rischio legati sia alla precedente patologia che ai presidi terapeutici utilizzati. In molti Paesi Europei e del Nord America si stanno sviluppando programmi di valutazione sulla qualità di vita dei lungo-sopravvissuti. Da dati recenti, si evidenzia la presenza di un'importante co-morbidità conseguente al trattamento per patologia neoplastica pediatrica e si enfatizza perciò la necessità di un continuo follow-up per la popolazione dei sopravvissuti a tumori dell'infanzia, nonché l'esigenza di sviluppare adeguate strategie ed individuare opportune strutture, elettivamente adibite alla sorveglianza a lungo termine, che permettano di intervenire prontamente sul loro stato di salute.

## TUMORI RENALI

I tumori renali costituiscono il 7% delle patologie tumorali pediatriche.

Tra queste distinguiamo forme benigne (nefroblastoma) e maligne (tumore di Wilms, carcinoma renale, sarcoma a cellule chiare del rene, tumore rabdoide).

Il tumore di Wilms o nefroblastoma è quello più frequente (85% dei casi).

La sua incidenza è di circa 8,1 casi per milione di bambini di età inferiore ai 15 anni, che nel 75% dei casi hanno meno di 5 anni. L'età media alla diagnosi è di tre anni e mezzo e la neoplasia colpisce in egual misura entrambi i sessi. Il tumore di Wilms è stato tra i primi tumori ad essere trattato con successo, tanto che l'attuale sopravvivenza globale supera il 90%.

Negli anni '70 si è costituito il Servizio di Oncologia Pediatrica della Clinica Pediatrica dell'Università degli Studi di Roma "Sapienza" sotto la guida del Primario Pr. A Manuel Castello, che a partire dal 1978, ha adottato i protocolli di trattamento della Società Internazionale di Oncologia Pediatrica (SIOP), primo in Italia, riportando successi terapeutici conformi a quelli europei.

Scopo del presente studio è quello di valutare lo stato di salute di una popolazione di adolescenti e giovani adulti che abbiano ricevuto trattamento a partire dal 1978 fino al 2014, secondo cinque protocolli SIOP, per tumore renale dell'infanzia presso il servizio di Oncologia Pediatrica dell'Università degli Studi di Roma "Sapienza".

Lo stato di salute sarà definito tramite valutazione dei seguenti parametri: mortalità tardiva, comparsa di seconde neoplasie, studio della funzionalità cardiaca, studio della funzionalità renale, comparsa di complicanze muscolo-scheletriche ed infine fertilità e gravidanza.

## PAZIENTI E METODI

Abbiamo raccolto, i dati estrapolati dalle cartelle cliniche del Servizio di Oncologia Pediatrica appartenenti a lungo-sopravvissuti con diagnosi di tumore renale dell'infanzia.

Questi sono stati trattati secondo 5 protocolli SIOP (SIOP 5, SIOP 6, SIOP 9, SIOP 93-01, SIOP 2001).

I criteri di eleggibilità di questo studio sono i seguenti:

- diagnosi, trattamento e follow-up per tumore renale (RT) primitivo dal 1978;
- età inferiore ai 18 anni al momento della diagnosi;
- sopravvivenza superiore ad almeno cinque anni dopo la diagnosi.

Ottantadue pazienti sono stati trattati e 3 sono in trattamento (esclusi dal presente studio) presso il Servizio di Oncologia Pediatrica dell'Università di Roma "Sapienza".

Le istologie degli 82 pazienti sono:

- carcinoma renale (6 casi);
- sarcoma a cellule chiare (1 caso);
- tumore di Wilms (72 casi);
- tumore di Wilms sincrono bilaterale (2 casi);
- oncocitoma (1 caso).

### ***Mortalità precoce e tardiva***

Dei pazienti selezionati, 12 sono deceduti a causa del tumore primitivo per progressione di malattia entro i primi 5 anni. Un paziente è deceduto secondariamente allo sviluppo di insufficienza renale sviluppatasi nel contesto di una forma sindromica (WAGR) e 2 pazienti sono morti per incidente.

La sopravvivenza globale è dell'81.7% per tutti i casi di tumore renale e dell'86.4% per i pazienti con tumore di Wilms a un follow-up medio di 19 anni.

Degli 82 casi, 67 sono lungo-sopravvivenenti.

I 67 lungo-sopravvivenenti sono stati precedentemente trattati eseguendo diverse procedure chirurgiche e 23 di loro (34%) hanno eseguito l'intervento presso altri centri, pur effettuando terapia pre e post-operatoria presso il Servizio di Oncologia Pediatrica.

In particolare la chirurgia è stata:

- nefrectomia unilaterale (75.5%);
- nefrectomia unilaterale e nefrectomia parziale contro laterale (1.9%);
- chirurgia conservativa (22.6%);

In associazione alla chirurgia il 18.9% dei casi sono stati trattati con radioterapia (RT):

- 9 pazienti sono stati sottoposti a RT locale;

- 2 pazienti sono stati sottoposti a RT locale ed anche RT polmonare;
- 1 paziente è stato sottoposto a RT dell'addome completo per rottura intra-operatoria del tumore.

I dosaggi utilizzati, compresi fra i 15 Gy ed i 35 Gy, sono stati di volta in volta modificati sulla base dei protocolli radioterapici che si sono succeduti nel corso degli anni.

- 20 pazienti hanno effettuato terapia con antracicline e in 14 di loro è stata utilizzata cardioprotezione con cardioxane.

Dei 67 lungo-sopravvivenenti 6 verranno esclusi dal presente studio per follow-up < 5 anni.

I pazienti candidabili verranno invitati a seguire un programma di screening specifico, previo ottenimento del consenso informato da parte dei lungo-sopravvivenenti o da parte dei familiari nei casi di età < 18 anni.

I sopravvivenenti riceveranno una valutazione comprensiva di:

- esame fisico obiettivo, con particolare attenzione alla presentazione clinica di deformità muscolo-scheletriche (scoliosi);
- analisi di laboratorio, incluso il monitoraggio di creatininemia, azotemia, proteine totali, albumina, emoglobina (emocromo), magnesio, fosfato, calcio, sodio, cloro, potassio, trigliceridi, colesterolo e glicemia;
- analisi delle urine con dosaggio dell'albuminuria nelle 24 ore;
- ecografia renale;
- misurazione della pressione arteriosa;
- studio della funzionalità cardiaca nei casi che avevano ricevuto antracicline con visita cardiologica, elettrocardiogramma (ECG) ed ecocardiogramma.

- Studio della funzione renale tramite: calcolo dell'indice stimato di filtrazione glomerulare (eGFR) mediante applicazione dell'equazione "Modification of Diet in Renal Disease" (MDRD); valutazione della presenza di Chronic Kidney Disease secondo le linee guida Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)

Verrà inoltre preso in considerazione il Body Mass Index (BMI) calcolato secondo la formula:

$$\text{BMI(Kg/m}^2\text{)} = \text{peso(Kg)/altezza(m}^2\text{)}$$

Il parametro risulta essere rilevante ai fini dello studio a causa dell'influenza che la composizione corporea esercita sulla funzionalità renale e sulla pressione sanguigna.

I pazienti saranno monitorati attraverso la misurazione della Pressione Arteriosa (PA) e del BMI anche al fine di individuare tempestivamente l'eventuale sviluppo di disordini metabolici.

### ***Valutazione della funzionalità cardiaca della Pressione Arteriosa***

La valutazione della funzionalità cardiaca sarà comprensiva di diverse metodiche.

Tutti i pazienti eseguiranno, durante il follow-up, la misurazione della pressione arteriosa utilizzando una tecnica auscultatoria che si avvale dell'uso di un comune sfigmomanometro e dello stetoscopio.

Valori di pressione sistolica e/o diastolica pari o superiori rispettivamente a 140 e 90 mmHg, verranno considerati indice di pressione elevata nei soggetti adulti (età > 18 anni), mentre per i pazienti pediatrici (età < 18 anni) la pressione arteriosa sanguigna sarà definita elevata qualora venissero riscontrati valori che superassero il 95° percentile per età, sesso ed altezza secondo il National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents ("The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents" Pediatrics 2004).

I 20 casi che hanno ricevuto chemioterapia con antracicline (doxorubicina 300 mg/m<sup>2</sup>; epirubicina 250-300 mg/m<sup>2</sup>) saranno sottoposti ad un ulteriore monitoraggio strumentale ecocardiografico eseguendo ecocardiografia trans-toracica mediante il medesimo operatore cardiologo pediatrico attraverso l'uso di un'apparecchiatura Vivid 9 dotata di trasduttore multi-frequenza ad alta risoluzione. Le ecografie verranno effettuate con paziente a riposo, supino o in decubito laterale sinistro, svolgendo inoltre simultaneamente un elettrocardiogramma (ECG).

Le misurazioni relative alla funzione sistolica del ventricolo sinistro saranno eseguite secondo le raccomandazioni della American Society of Echocardiography che suggeriscono di effettuare misurazioni lineari M-mode con la tecnica leading edge to leading edge, ovvero dal margine anteriore al margine anteriore degli echi endocardici.

Sarà possibile ottenere tramite l'M-mode sia la frazione di accorciamento (FS), che la frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FE), utili parametri di riferimento per la quantificazione del grado di attività miocardica.

Per il presente studio verranno considerati normali valori di FE% > 50% mentre la FS sarà considerata normale per valori superiori al 25%.

### ***Valutazione della funzionalità renale tramite definizione dell'indice stimato di filtrazione glomerulare (eGFR) e di Chronic Kidney Disease (CKD)***

Per valutare la funzione glomerulare misureremo i livelli di creatininemia utilizzando un metodo enzimatico tracciabile.

I valori di eGFR verranno calcolati mediante l'applicazione dell'equazione "Modification of Diet in Renal Disease" (MDRD), che utilizza i seguenti parametri: creatininemia, età, sesso, razza ed equazione di Schwartz per i pazienti con meno di 17 anni; quest'ultima calcola il rapporto fra altezza in cm e creatinina sierica in mg/dl, corretto per una costante k, diversificabile in base all'età del soggetto.

Un livello di eGFR < 90 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup> sarà considerato come valore soglia indicante un abbassamento del GFR.

I pazienti verranno classificati secondo diverse categorie ordinate in base alla gravità della disfunzione glomerulare che sarà definita dai valori di GFR secondo le linee guida Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO):

- G1 → GFR ≥ 90 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>;
- G2 → GFR compreso fra 60 e 89 “ ;
- G3a → GFR compreso fra 45 e 59 “ ;
- G3b → GFR compreso fra 30 e 44 “ ;
- G4 → GFR compreso fra 15 e 29 “ ;
- G5 → GFR minore di 15 “ .

Per la definizione di CKD utilizzeremo i criteri KDIGO che includono un'alterazione della funzionalità renale o della sua struttura presente da più di tre mesi, o in alternativa, un abbassamento dei valori di GFR a meno di 60 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup> che persista per più di tre mesi.

L'albuminuria sarà monitorata tramite raccolta delle urine nelle 24 ore e la sua concentrazione verrà successivamente determinata utilizzando una metodica immunologica.

Valori di albuminuria superiori a 30 mg/24 ore saranno considerati patologici, ed i pazienti verranno pertanto individuati in tre categorie di rischio in base ai livelli di albumina urinaria A1-3:

- A1 → albuminuria inferiore a 3 mg/mmol;
- A2 → albuminuria compresa fra 3 e 30 mg/mmol;
- A3 → albuminuria maggiore di 30 mg/mmol.

Monitoreremo inoltre i livelli ematici di magnesio, fosforo e calcio.

Un'eventuale alterazione del rene verrà valutata tramite ecografia renale, ricercando in particolare: nefrocalinosi, cisti, idronefrosi, calcoli, cambiamenti nella forma del rene o esiti cicatriziali.



La valutazione dell'eGFR, dell'albuminuria nelle 24 ore e, nei casi selezionati, delle anomalie ecografiche sarà utile all'individuazione dei pazienti lungo-sopravvissuti con disfunzione renale (eGFR<90ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>) o CKD.

### ***Laboratorio***

Valuteremo regolarmente: i trigliceridi ematici, per i quali il valore critico sarà fissato a 150 mg/dl; le lipoproteine ad alta densità (HDL) i cui valori minimi verranno distinti per sesso e fissati a 40 mg/dl per gli uomini e 50 mg/dl per le donne.

I pazienti eseguiranno inoltre dosaggio della glicemia a digiuno.

I valori ottenuti saranno associati ai dati ricavati dalla misurazione della PA, del BMI e della circonferenza addominale per l'individuazione della Sindrome Metabolica secondo le linee guida proposte dall'International Diabetes Federation (IDF).

### ***Effetti muscolo-scheletrici***

I pazienti che hanno eseguito radioterapia in prossimità del rachide e che sono dunque a rischio di sviluppo di deformità muscolo scheletriche verranno attentamente valutati tramite esame obiettivo volto a mettere in evidenza la presenza di atteggiamenti posturali anomali o alterazioni del trofismo muscolare. Saranno pertanto effettuate durante la visita ambulatoriale le seguenti manovre semeiologiche:

#### ***1. Esame del paziente in piedi***

Il paziente verrà invitato a tendere gli arti inferiori e a rilasciare spalle ed arti superiori.

La deviazione vertebrale apparirà in questo modo ben visibile nel soggetto snello o quando essa è notevole.

Si potrà rilevare la deviazione dell'asse occipitale (distanza del filo a piombo dalla piega interglutea).

Allo stesso modo si misurerà la differenza di altezza delle spalle; sovente è più alta quella dal lato della convessità.

### ***2. Paziente in piedi leggermente flessa in avanti***

Si potrà quantificare, attraverso questa manovra, la deviazione della scoliosi misurando la distanza dalla sporgenza del processo spinoso alla linea mediana, rappresentata dal filo a piombo teso dall'apofisi spinosa di C7 alla piega interglutea.

### ***3. Esame della gibbosità sul paziente leggermente flessa in avanti***

La gibbosità è caratteristica delle scoliosi strutturate. Con le mani e le dita unite si invita il soggetto a flettersi in avanti fino ad evidenziare il dislivello massimo a giudizio del medico.

Nei casi in cui verrà evidenziata la presenza di una franca scoliosi associata o meno ad ipotrofia muscolare, saranno eseguite tele-radiografie di conferma di tutto il rachide, con paziente in ortostatismo e in doppia proiezione: antero-posteriore (AP) e latero-laterale (LL).

## ***Seconda Neoplasia***

Verranno registrate eventuali neoplasie secondarie durante il follow-up, con particolare attenzione per i lungo-sopravvissuti precedentemente esposti a radioterapia o chemioterapia.

## ***Fertilità e Gravidanza***

La fertilità sarà esaminata attraverso la registrazione delle gravidanze spontanee e della prole dei lungo-sopravvissuti, oltre che grazie all'individuazione di eventuali aborti spontanei secondo quanto verrà segnalato dagli stessi.

Nel sesso femminile l'indagine anamnestica di follow-up indagherà la presenza/assenza e possibile irregolarità del ciclo mestruale.

Nel sesso maschile la fertilità verrà indagata secondariamente alla riferita capacità procreativa dei lungo-sopravvissuti ed alle incidentali anomalie fetali o neonatali riportate.

## **OBIETTIVO PRINCIPALE**

Valutare lo stato di salute dei lungo-sopravvissenti da tumore pediatrico a 10, 15, e 20 anni dalla fine del trattamento.

## **OBIETTIVO SECONDARIO**

Fornire al paziente un questionario per valutare lo stato di salute percepito.

## **OBIETTIVO TERZIARIO**

Ricavare linee guida personalizzate secondo il fattore di rischio noto dalla letteratura scientifica (tipo di malattia, chemioterapia e radioterapia ricevute) e secondo il fattore di rischio individuato dai controlli medici effettuati.

Fornire suggerimenti per uno stile di vita in accordo con criteri di medicina preventiva.

## DETTAGLIO RICHIESTA DI FINANZIAMENTO DEL PROGETTO

|  | SPESA IN EURO      | DESCRIZIONE                                   |
|--|--------------------|---|
| Materiale inventariabile                                     | 1.500,00           | Acquisto Testi- Apparecchiature               |
| Materiale di consumo e funzionamento                         | 1.500,00           | Carta, toner stampante, materiale cancelleria |
| Spese per calcolo ed elaborazione dati                       | 1.000,00           | Spese per calcolo statistico                  |
| Personale a contratto per supporto alla ricerca o visitatore | 2.500,00           |   |
| Missioni e partecipazioni congressi                          | 5.000,00           | Partecipazione a 1 Congresso Internazionale   |
| Organizzazione convegni                                      | 1.500,00           |   |
| Spese per stampa pubblicazioni                               | 1.000,00           |   |
| Altro  | 1.000,00           | Acquisto marcatori                            |
| <b>TOTALE</b>  | <b>15.000,00 €</b> |   |