

## TOSSICITÀ ENDOCRINA DELLE TERAPIE ANTI-TUMORALI NELLE NEOPLASIE PEDIATRICHE

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

Le percentuali di “**guarigione**” (intesa come *disease free survival* a 5 anni) dei pazienti affetti da un **tumore pediatrico** sono molto elevate, attestandosi globalmente **intorno all’80%**, con percentuali ancora maggiori per le leucemie linfoblastiche acute, che sono i tumori più frequenti nel bambino. Tuttavia, la mortalità dei sopravvissuti a neoplasie infantili (*childhood cancer survivors*, CCS) è significativamente aumentata in confronto con quella della popolazione generale. Questo **ecceso di mortalità**, che nei primi tempi dopo la diagnosi è chiaramente sostenuto dalla persistenza o recidiva del tumore primitivo, nelle fasi successive è invece **dovuto agli effetti tardivi (ET) delle terapie anti-tumorali**, responsabili anche di aumentata morbilità.

Gli ET possono essere di varia gravità e interessare qualsiasi organo o apparato. Le complicanze più gravi sono rappresentate dalle cardiopatie e dai secondi tumori maligni. Tuttavia, gli ET più frequenti, che si rilevano **in oltre la metà dei CCS dopo un follow-up di 15-20 anni**, riguardano il sistema endocrino. È necessario, dunque, **proseguire per molti anni - anche in età adulta - il monitoraggio clinico dei CCS**. I principali bersagli endocrini di tossicità tardiva delle terapie oncologiche sono l’ipofisi, la tiroide e le gonadi, ma non vanno dimenticati il rischio di osteoporosi, obesità e dislipidemia.

### Patologie ipofisarie

Nei pazienti affetti da neoplasie della regione ipotalamica, le alterazioni della funzione ipofisaria (sia dell’adeno-ipofisi che della neuro-ipofisi) possono essere il sintomo iniziale della malattia dovuto all’invasione tumorale o essere conseguenza dell’intervento neurochirurgico. Tuttavia, la causa di gran lunga più frequente di disfunzione ipofisaria nei CCS è rappresentata dalla radioterapia (RT). Il **danno ipofisario da radiazioni ionizzanti** interessa esclusivamente l’**ipofisi anteriore** e si manifesta con uno spettro di gravità variabile, dal deficit di GH (GHD) isolato al panipopituitarismo, in funzione della dose erogata all’ipofisi (tabella 1).

Dose (Gy)	Deficit
10-24	GHD
30-50	GHD + FSH/LH GHD + ACTH GHD + TSH
> 60	Panipopituitarismo

### Patologie tiroidee

La **RT** che coinvolge la regione tiroidea rappresenta il **principale** (se non unico) **fattore di rischio** per lo sviluppo di tireopatie nei CCS.

Dal punto di vista funzionale, il rischio di **ipotiroidismo primitivo post-attinico** aumenta progressivamente nel tempo ed è direttamente proporzionale alla dose ricevuta dalla ghiandola: si riscontra ipotiroidismo a 25 anni dal completamento della RT in quasi l’80% dei CCS per dosi > 45 Gy. La **tireotossicosi post-attinica** è invece un evento eccezionale, che può essere sostenuto sia da fenomeni di lisi dei tireociti (per dosi > 50-60 Gy) sia da meccanismi immunologici.

Il **carcinoma della tiroide** (per lo più differenziato di derivazione follicolare) è uno dei “secondi tumori” più frequenti, che si osserva soprattutto nei CCS sottoposti a RT in regione encefalica, cervicale o toracica superiore. La relazione con la dose radiante ha un andamento bifasico: inizialmente il rischio aumenta in modo lineare, fino a circa 20 Gy, poi si osserva una fase di *plateau* (fino a circa 30 Gy); per dosi > 30 Gy il rischio si riduce, con contestuale aumento della probabilità di andare incontro a ipotiroidismo primitivo. Secondo alcuni autori, fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo del carcinoma tiroideo sono: sesso femminile, età < 5 anni all’epoca della RT e associazione fra RT e farmaci alchilanti, mentre la sola chemioterapia (CT) non sembra aumentare il rischio.



### Alterazioni della funzione gonadica

In entrambi i sessi, i principali **fattori di rischio** sono rappresentati dalla **RT**, se questa coinvolge i testicoli o le ovaie, e dalla **CT** con farmaci alchilanti o derivati del platino.

Poiché spermatogenesi e secrezione androgena sono in parte indipendenti e le cellule di Leydig risultano molto più resistenti delle cellule spermatogenetiche agli effetti tossici delle terapie oncologiche, **nel maschio** non è infrequente osservare quadri di **infertilità** con livelli di testosterone sostanzialmente normali. In molti casi l'azoospermia è transitoria e solitamente regredisce entro 12-24 mesi dalla fine delle terapie oncologiche. L'azoospermia sarà permanente se il trattamento chemioterapico e/o radioterapico distrugge completamente le cellule staminali spermatogenetiche. Un **deficit androgenico** conclamato, che richieda terapia sostitutiva, è invece un'evenienza rara, che si può manifestare dopo irradiazione del testicolo a dosi elevate (> 20 Gy). Meno infrequenti, nei CCS irradiati al testicolo, sono i quadri di ipogonadismo subclinico. Anche gli alchilanti, se somministrati ad alte dosi (ciclofosfamide > 20 g/m<sup>2</sup> o dosi equivalenti di altri alchilanti), possono indurre - sia pure raramente - un deficit di secrezione androgenica. Dosi più basse di CT e RT, se utilizzate in modo combinato, possono ugualmente indurre un deficit androgenico.

**Nella femmina**, dove vi è una più stretta interdipendenza anatomica e funzionale fra cellule steroidogenetiche e ovociti, il possibile **danno** indotto dalle terapie oncologiche generalmente **interessa sia la produzione ormonale sia la fertilità**. Poiché il numero dei follicoli ovarici è definito alla nascita e non è rinnovabile, nelle CCS il rischio di insufficienza ovarica acuta risulta direttamente correlato con l'età della paziente all'epoca del trattamento. Per questo motivo, non è frequente che le terapie anti-tumorali effettuate in età pediatrica causino amenorrea primaria. Tuttavia, la riduzione della riserva follicolare indotta dalla RT e/o dalla CT può aumentare significativamente il rischio di insufficienza ovarica precoce (POF). **La probabilità di andare incontro a POF** è direttamente proporzionale alla dose totale di RT e/o di CT gonado-tossica (primi fra tutti, i farmaci alchilanti) e **appare ridotto se l'esposizione ai fattori di rischio avviene prima della pubertà**. La determinazione dei livelli circolanti di ormone anti-Mulleriano (AMH) può fornire informazioni sulla riserva funzionale ovarica e quindi sul rischio di POF, che in queste pazienti è particolarmente sentito per le sue implicazioni psicologiche e relazionali.

### Osteoporosi

Rispetto alla popolazione generale, i CCS presentano maggior rischio di **alterazioni della densità minerale ossea** (BMD). Alcuni trattamenti oncologici (anti-metaboliti, steroidi a lungo termine, RT su campi estesi), soprattutto se effettuati in età evolutiva, possono danneggiare direttamente l'osso. Inoltre, nella valutazione di questi pazienti si deve tener conto dei possibili effetti a livello scheletrico delle endocrinopatie concomitanti (GHD, ipogonadismo), anch'esse spesso secondarie alle terapie oncologiche. In questi pazienti, oltre al trattamento di tali endocrinopatie, è particolarmente importante la **correzione di tutti i fattori di rischio** per lo sviluppo di osteoporosi (scarso apporto alimentare di calcio, deficit di 25OH-vitamina D, fumo, sedentarietà, ecc).

### Sindrome metabolica

La sindrome metabolica può essere una manifestazione clinica di tossicità tardiva delle terapie oncologiche soprattutto nei pazienti irradiati all'encefalo o in regione addominale. Poiché le malattie cardio-vascolari (CV) (insieme con i secondi tumori) sono la causa principale dell'eccesso di mortalità tardiva che si osserva nei CCS, **controllare i determinanti della sindrome metabolica** è particolarmente importante nella gestione clinica dei pazienti esposti a trattamenti potenzialmente cardio-tossici (in particolare CT con antracicline ad alte dosi e/o RT che abbia interessato la regione cardiaca).

**Tabella 2**  
**Follow-up endocrino nei CCS**

Effetto tardivo	Fattori di rischio	Che fare
<b>GHD isolato</b>	RT encefalica (qualunque dose)	Nell'adulto, valutare GHD solo in casi selezionati.
<b>Ipopituitarismo</b>	RT encefalica > 30 Gy	<p>Valutazione clinica a cadenza annuale.            TSH, FT4, cortisolemia, FSH, LH a cadenza annuale/biennale.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Maschi: testosterone totale, inibina B dopo il raggiungimento dell'età adulta (ripetere su spunto clinico). In età adulta, proporre a tutti i pazienti spermogramma.</li> <li>Femmine: valutazione calendario mestruale a ogni visita di <i>follow-up</i>. 17<math>\beta</math>-estradiolo e AMH dopo la pubertà (ripetere su spunto clinico).</li> </ul>
<b>Ipotiroidismo primitivo</b>	RT encefalica, cervicale, toracica superiore	Valutazione clinica a cadenza annuale + TSH annuale/biennale (+ FT4 se RT encefalica).
<b>Carcinoma differenziato della tiroide</b>	RT encefalica, cervicale, torace superiore	<p>Valutazione clinica annuale con palpazione del collo.</p> <p>Eventuale monitoraggio ecografico, ogni 3/5 anni (solo in centri con esperienza specifica in ecografia tiroidea).</p>
<b>Deficit androgenico</b>	Alchilanti e RT testicolare	LH e testosterone totale dopo il raggiungimento dell'età adulta (ripetere su spunto clinico).
<b>Deficit spermato-genetico</b>	Alchilanti e RT testicolare	<p>FSH e inibina B dopo il raggiungimento dell'età adulta (ripetere su spunto clinico).</p> <p>In età adulta, proporre a tutti i pazienti spermogramma.</p>
<b>Insufficienza ovarica/POF</b>	Alchilanti e irradiazione ovarica	Valutazione calendario mestruale a ogni visita di <i>follow-up</i> . FSH, LH, 17 $\beta$ -estradiolo e AMH dopo la pubertà (ripetere su spunto clinico).
<b>Ridotta BMD</b>	Anti-metaboliti (metotrexate), corticosteroidi, RT encefalica/cranio-spinale/TBI, trapianto di midollo osseo	<p>Valutare fattori di rischio generali per ridotta BMD (apporto calcico alimentare, deficit di 25OH-vitamina D, ecc).</p> <p>Densitometria ossea dopo il raggiungimento dell'età adulta, da ripetere se clinicamente indicato.</p>
<b>Dislipidemia</b>	RT encefalica/addominale (inclusa TBI), corticosteroidi	<p>Colesterolo totale, HDL, trigliceridi a cadenza biennale.</p> <p>Valutazione dei fattori di rischio CV concomitanti.</p>
<b>Diabete mellito</b>	RT addominale (inclusa TBI), corticosteroidi	<p>Glicemia a digiuno (o HbA1c) a cadenza biennale.</p> <p>Valutazione dei fattori di rischio CV concomitanti.</p>
<b>Obesità</b>	RT encefalica, chirurgia in regione ipotalamica, corticosteroidi	<p>Valutazione clinica annuale (BMI).</p> <p>Valutazione dei fattori di rischio CV concomitanti.</p>
<b>Ipertensione arteriosa</b>	Nefrectomia, RT addominale (inclusa TBI), trapianto di midollo osseo, alchilanti, derivati del platino, metotrexate	<p>Misurazione della pressione arteriosa a cadenza annuale.</p> <p>Valutazione dei fattori di rischio CV concomitanti.</p>

TBI = Total Body Irradiation

### **Bibliografia**

1. Armstrong GT, et al. Reduction in late mortality among 5-year survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* [2016, 374: 833-42](#).
2. Brignardello E, et al. Endocrine health conditions in adult survivors of childhood cancer: the need for specialized adult-focused follow-up clinics. *Eur J Endocrinol* [2013, 168: 465-72](#).
3. Rose SR, et al. Late endocrine effects of childhood cancer. *Nat Rev Endocrinol* [2016, 12: 319-36](#).
4. Brignardello E, et al. Ultrasound surveillance for radiation-induced thyroid carcinoma in adult survivors of childhood cancer. *Eur J Cancer* [2016, 55: 74-80](#).
5. de Haas EC, et al. The metabolic syndrome in cancer survivors. *Lancet Oncol* [2010, 11: 193-203](#).