



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia
Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia
Azienda Unità Sanitaria Locale di Modena
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena



Con il patrocinio di:



XX RIUNIONE SCIENTIFICA ANNUALE ASSOCIAZIONE ITALIANA REGISTRI TUMORI

Centro Internazionale Loris Malaguzzi
Viale Ramazzini 72/A - Reggio Emilia

13-15 Aprile 2016

Il Follow-up dei pazienti ematologici

Stefano Luminari,
Reggio Emilia, UNIMORE



Il follow-up dei pazienti ematologici

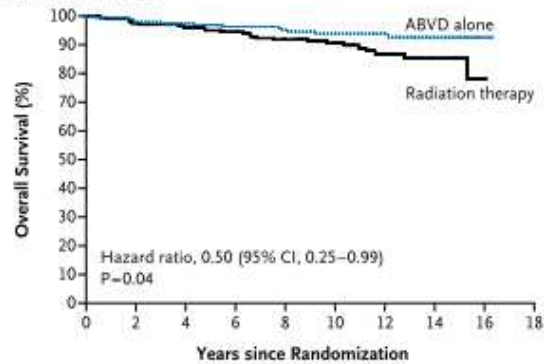
Follow up = periodo successivo alla fase del trattamento attivo nel paziente oncologico.

- Riconoscimento precoce della recidiva
- Ritorno alla vita "normale"
 - peggioramento di condizioni preesistenti
 - comparsa di nuove patologie
- La parte informativa del f-up è spesso "invisibile" ma può modificare il concetto di "cura"
- Necessità di strumenti di studio adeguati

ABVD Alone versus Radiation-Based Therapy in Limited-Stage Hodgkin's Lymphoma

Ralph M. Meyer, M.D., Mary K. Gospodarowicz, M.D., Joseph M. Connors, M.D., Robert G. Pearcey, M.D., Woodrow A. Wells, M.D., Jane N. Winter, M.D., Sandra J. Horning, M.D., A. Rashid Dar, M.D., Chaim Shustik, M.D., Douglas A. Stewart, M.D., Michael Crump, M.D., Marina S. Djurfeldt, M.Sc., Bingshu E. Chen, Ph.D., and Lois E. Shepherd, M.D., for the NCIC Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group

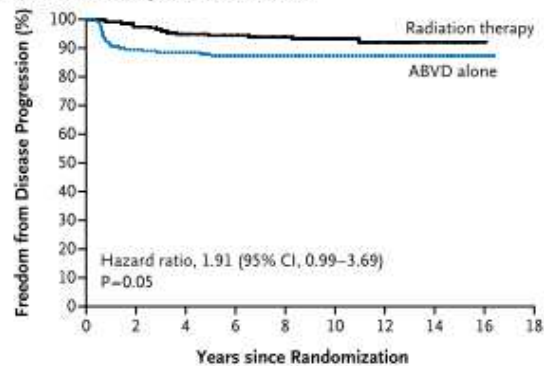
A Overall Survival, All Patients



No. at Risk

| | | | | | | | | | | |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|---|
| Radiation therapy | 203 | 196 | 190 | 180 | 167 | 124 | 76 | 29 | 2 | 0 |
| ABVD alone | 196 | 185 | 181 | 173 | 163 | 126 | 75 | 30 | 3 | 0 |

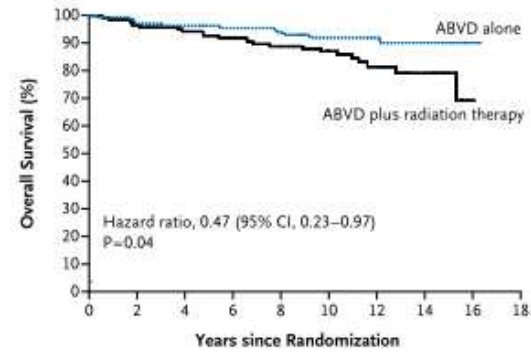
B Freedom from Disease Progression, All Patients



No. at Risk

| | | | | | | | | | | |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|---|
| Radiation therapy | 203 | 190 | 179 | 170 | 156 | 115 | 70 | 28 | 2 | 0 |
| ABVD alone | 196 | 166 | 160 | 152 | 144 | 114 | 67 | 27 | 3 | 0 |

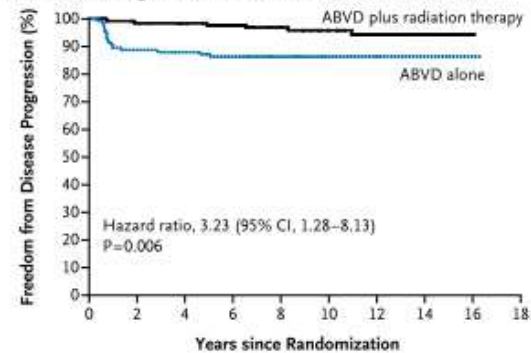
A Overall Survival, Patients with Unfavorable Risk Profile



No. at Risk

| | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---|---|
| ABVD plus radiation therapy | 139 | 132 | 127 | 121 | 112 | 80 | 47 | 21 | 2 | 0 |
| ABVD alone | 137 | 128 | 124 | 119 | 113 | 85 | 51 | 22 | 2 | 0 |

B Freedom from Disease Progression, Patients with Unfavorable Risk Profile



No. at Risk

| | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---|---|
| ABVD plus radiation therapy | 139 | 129 | 124 | 118 | 108 | 76 | 45 | 21 | 2 | 0 |
| ABVD alone | 137 | 115 | 110 | 104 | 100 | 77 | 46 | 19 | 2 | 0 |

Quesiti e Fonti dati utilizzabili per il f-up

| | Studi Clinici | RT |
|--------------------------------------|---------------|---|
| Periodo osservazione | 5-10aa | >10aa |
| Selezione pazienti | Alta | Assente |
| Dettaglio clinico/terapia | Alto | Medio/basso |
| Controllo | RND | Pop Gen, gruppi di controllo, periodo, etc... |
| Endpoints | OS, PFS, AEs | OS, RS, SIR, EAR |
| Aspetti accessori (QoL, etc.) | SI | No |

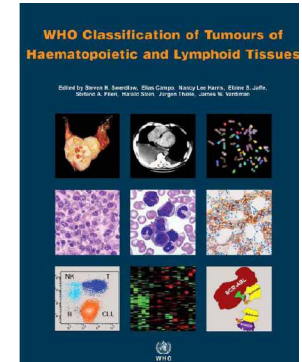
Il follow-up dei pazienti ematologici

- Gruppo eterogeneo di malattie
- Forme Mieloidi: studi di f-up limitati
 - Forme croniche
 - MDS: Difficoltà di identificazione
 - SMPC: buon modello (LMC) ma rare
 - Forme Acute
 - LMA: numero limitato di pz guariti (25% a 5 aa)
- Forme Linfoidi: 2 tipologie

Modelli di malattia nei Linfomi

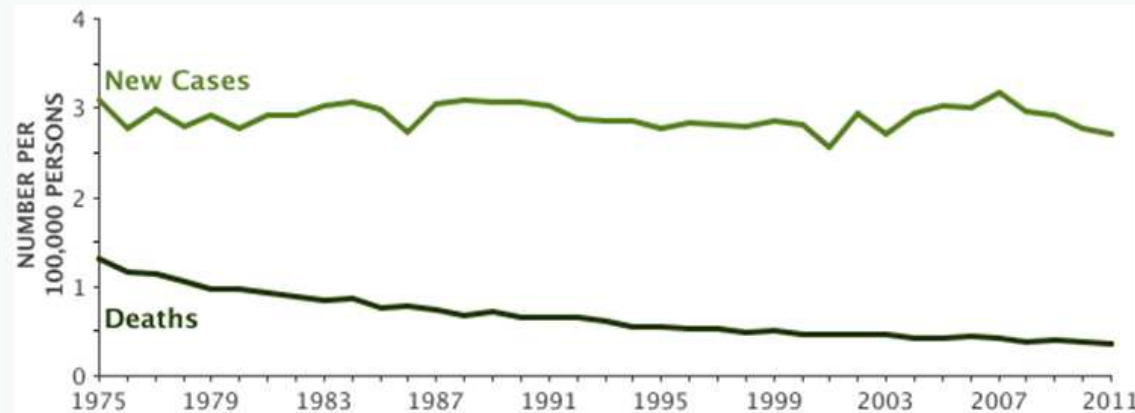
Linfoma di Hodgkin

- Tipico del giovane (25aa)
- Richiede CT+/- RT
- 90% guariti



New Cases, Deaths and 5-Year Relative Survival

[View Data Tab](#)



| Year | 1975 | 1980 | 1985 | 1990 | 1994 | 1998 | 2002 | 2006 |
|--------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 5-Year Relative Survival | 69.9% | 73.4% | 78.7% | 81.0% | 83.0% | 84.9% | 85.1% | 88.3% |

SEER 9 Incidence & U.S. Mortality 1975-2011, All Races, Both Sexes. Rates are Age-Adjusted.

Modelli di malattia nei Linfomi

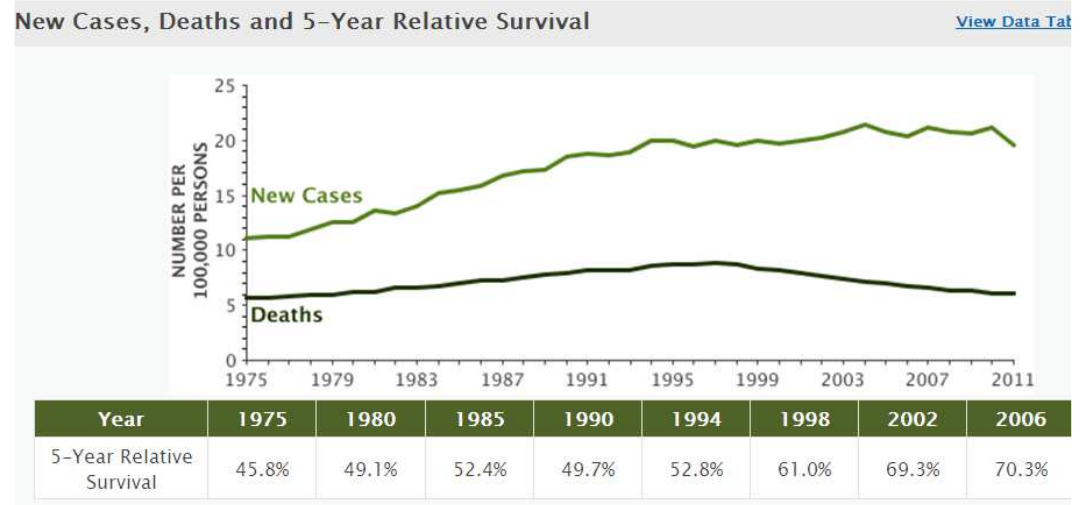
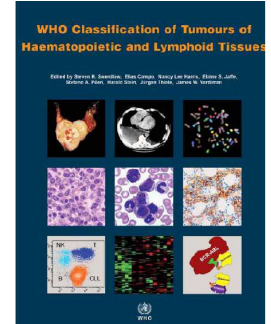
Linfomi Non Hodgkin

– Linfomi Indolenti.

- Età medio-avanzata
- Comprendono CLL, FL, MZL; MCL
- Osservazione o immunochemioterapia
- Elevati tassi di risposta ma recidive costanti
- Ridotto impatto sull'attesa di vita

–Linfomi aggressivi (DLBCL)

- Età avanzata (60aa)
- Immunochemioterapia
- L'obiettivo è la cura (ca 60%)
- Terapie di salvataggio poco efficaci



Incidenza e mortalità per LNH e LH in Italia. Rapporto AIRTUM 2014

LINFOMA DI HODGKIN

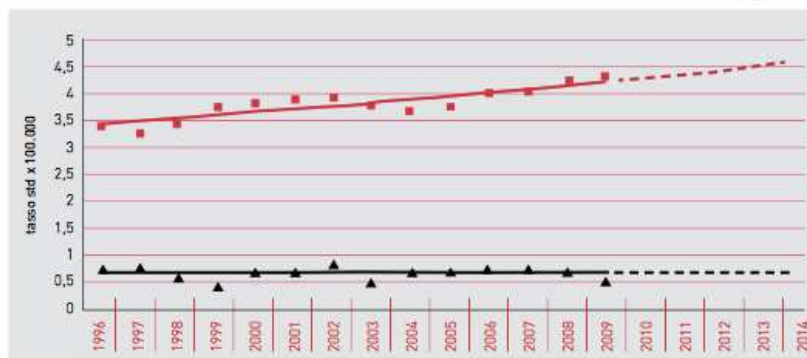


FIGURA 26A. Linfoma di Hodgkin, maschi.

■ I-APC: 1996-2014: 1,6* (1,1; 2,1)
 ▲ M-APC: 1996-2014: -0,1 (-3,1; 3,1)

LINFOMA NON-HODGKIN

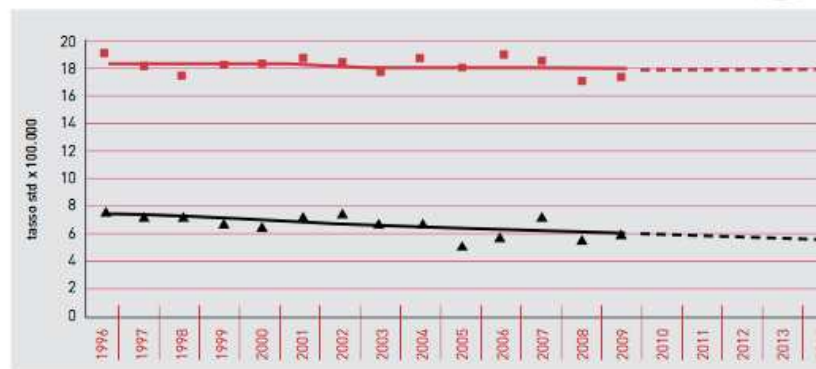


FIGURA 27A. Linfoma non-Hodgkin, maschi.

■ I-APC: 1996-2014: -0,2 (-0,7; 0,3)
 ▲ M-APC: 1996-2014: -1,4* (-3; -0,4)

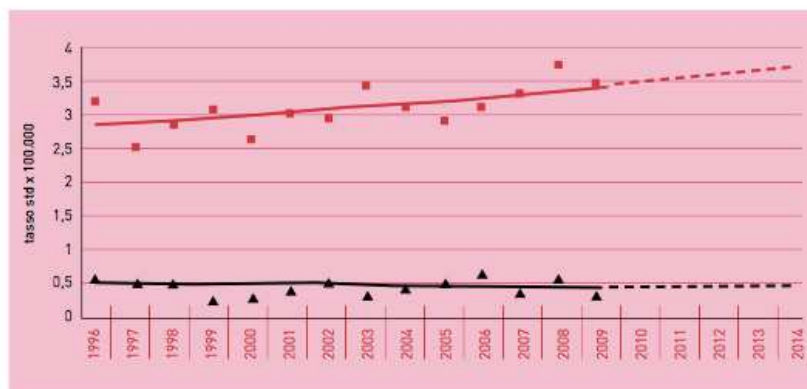


FIGURA 26B. Linfoma di Hodgkin, femmine.

■ I-APC: 1996-2014: 1,5* (0,3; 2,7)
 ▲ M-APC: 1996-2014: -1,1 (-4,5; 2,4)

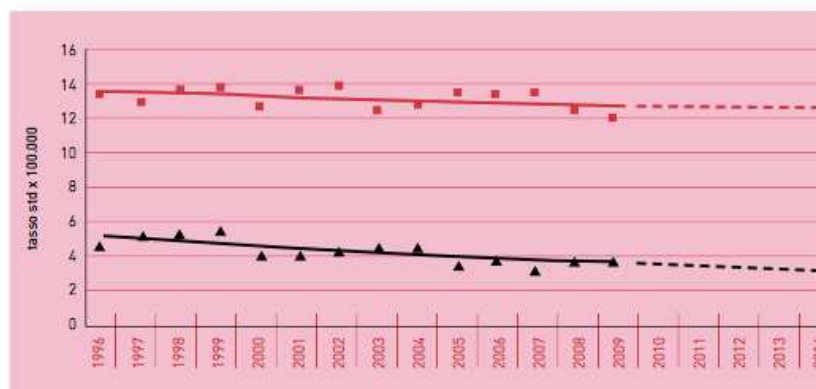


FIGURA 27B. Linfoma non-Hodgkin, femmine.

■ I-APC: 1996-2014: -0,6 (-1,1; 0)
 ▲ M-APC: 1996-2014: -2,8* (-4,1; -1,5)



Prevalenza dei Linfomi non Hodgkin in Italia



Pool of Italian Cancer Registries - 1 January 2010

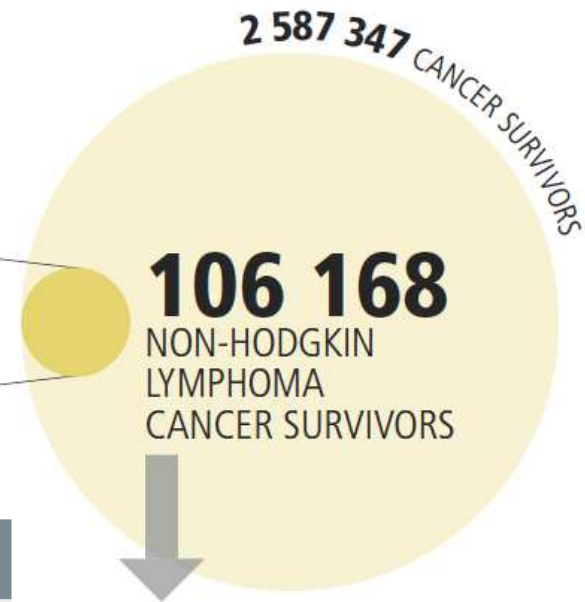
LINFOMA NON-HODGKIN

NON-HODGKIN LYMPHOMA

(ICD-10 C82-85,96)

COMPLETE PREVALENCE BY YEARS SINCE DIAGNOSIS

| YEARS → | ≤2 | (2 - 5] | (5 - 10] | (10 - 15] | (15 - 20] | > 20 |
|-----------------------------|----------|---------|----------|------------|-----------|--------|
| No. → | 18 577 | 23 331 | 25 656 | 16 826 | 9 333 | 12 444 |
| % → | 17% | 22% | 24% | 16% | 9% | 12% |
| PROPORTION → PER 100 000 | 33 | 41 | 46 | 30 | 17 | 22 |
| | MALE 51% | | | FEMALE 49% | | |



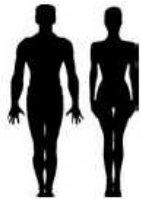
CURE FRACTION AND TIME TO CURE BY AGE AT DIAGNOSIS AND SEX FOR CANCER PATIENTS DIAGNOSED IN ITALY IN 1985-2009

| AGE AT DIAGNOSIS | CURE FRACTION % | | AGE AT DIAGNOSIS | TIME TO CURE YEARS | |
|------------------|-----------------|--------|------------------|--------------------|--------|
| | MALE | FEMALE | | MALE | FEMALE |
| 0 - 44 | 43% | 45% | 0 - 44 | 21 | 25 |
| 45 - 59 | 30% | 29% | 45 - 59 | >25 | >25 |
| 60 - 74 | 18% | 14% | 60 - 74 | >25 | >25 |
| 75+ | 12% | 9% | 75+ | >25 | >25 |

ALREADY CURED
at 1 JANUARY 2010

1 807 (2%)

Prevalenza del Linfoma di Hodgkin in Italia



Pool of Italian Cancer Registries - 1 January 2010

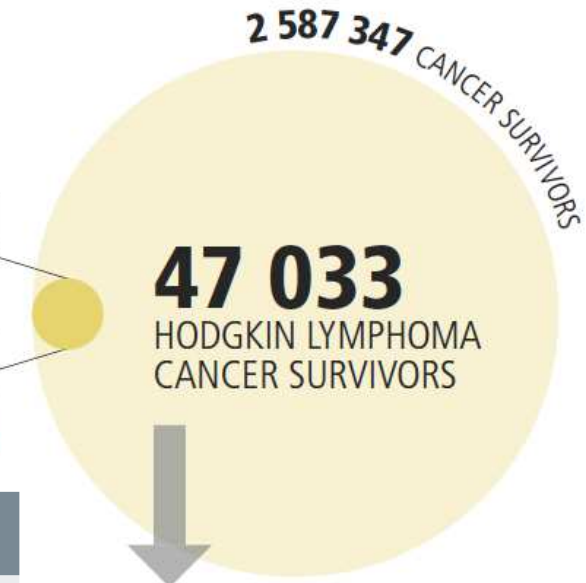
LINFOMA DI HODGKIN

HODGKIN LYMPHOMA

(ICD-O-3 M9650-M9667)

COMPLETE PREVALENCE BY YEARS SINCE DIAGNOSIS

| YEARS → | ≤2 | (2 - 5] | (5 - 10] | (10 - 15] | (15 - 20] | > 20 |
|--------------------------|----------|---------|----------|------------|-----------|--------|
| No. → | 4 170 | 5 240 | 7 954 | 6 389 | 5 794 | 17 486 |
| % → | 9% | 11% | 17% | 14% | 12% | 37% |
| PROPORTION PER 100 000 → | 7 | 9 | 13 | 11 | 10 | 30 |
| | MALE 55% | | | FEMALE 45% | | |



CURE FRACTION AND TIME TO CURE BY AGE AT DIAGNOSIS AND SEX FOR CANCER PATIENTS DIAGNOSED IN ITALY IN 1985-2009

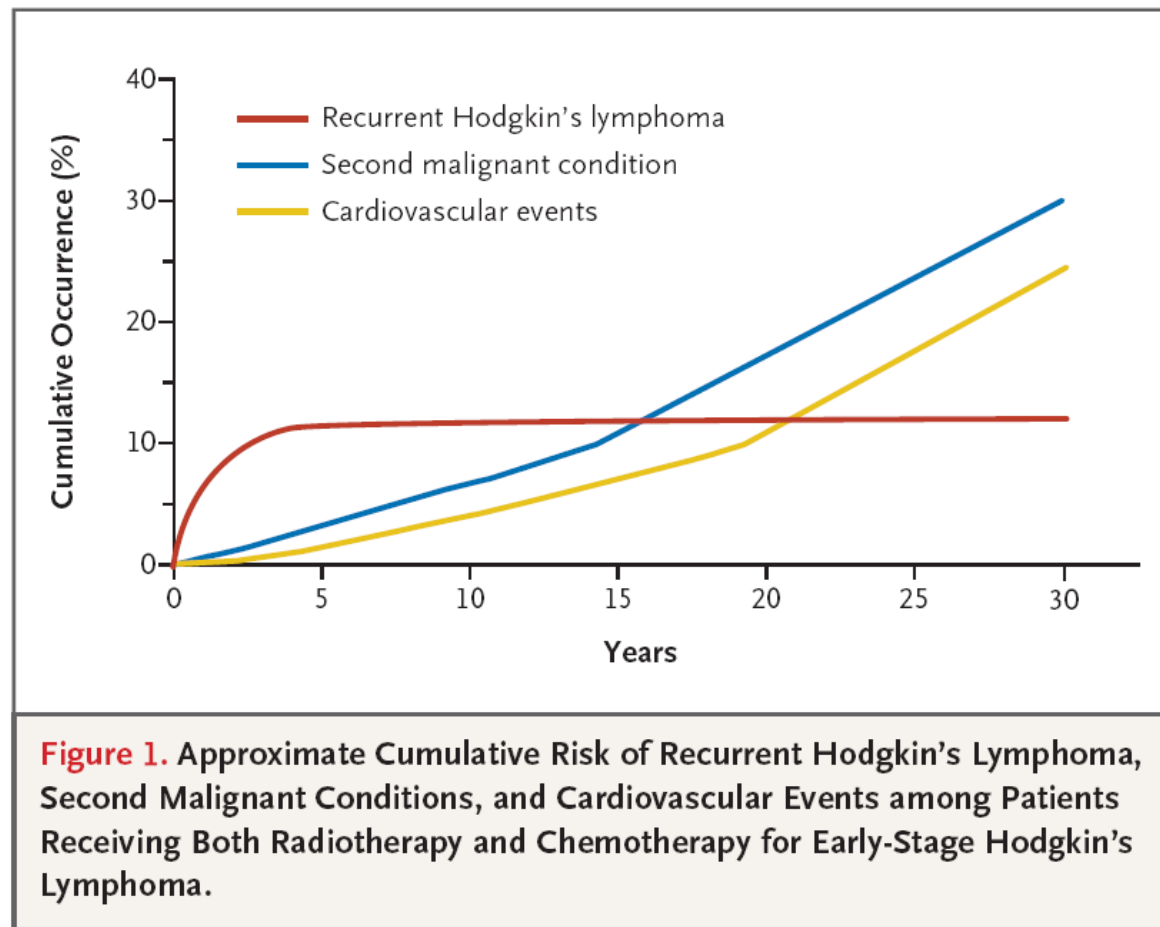
| AGE AT DIAGNOSIS | CURE FRACTION % | | AGE AT DIAGNOSIS | TIME TO CURE YEARS | |
|------------------|-----------------|--------|------------------|--------------------|--------|
| | MALE | FEMALE | | MALE | FEMALE |
| 0 - 44 | 83% | 82% | 0 - 44 | 5 | 4 |
| 45 - 59 | 66% | 85% | 45 - 59 | 12 | 4 |
| 60 - 74 | 38% | 33% | 60 - 74 | 12 | 17 |

All indicators of cure have been calculated excluding patients aged 75 years or more

ALREADY CURED
at 1 JANUARY 2010

33 755 (72%)

Linfoma di Hodgkin...problematiche del follow-up (il costo della cura)



Complicanze severe nel follow-up dei pz con LH.

Eccesso di mortalità

- Secondi tumori
- Cardiopatia

Eccesso di morbidità/riduzione QoL

- Cardiopatia
- Pneumopatia
- Infertilità
- Fatigue

Secondi tumori e LH

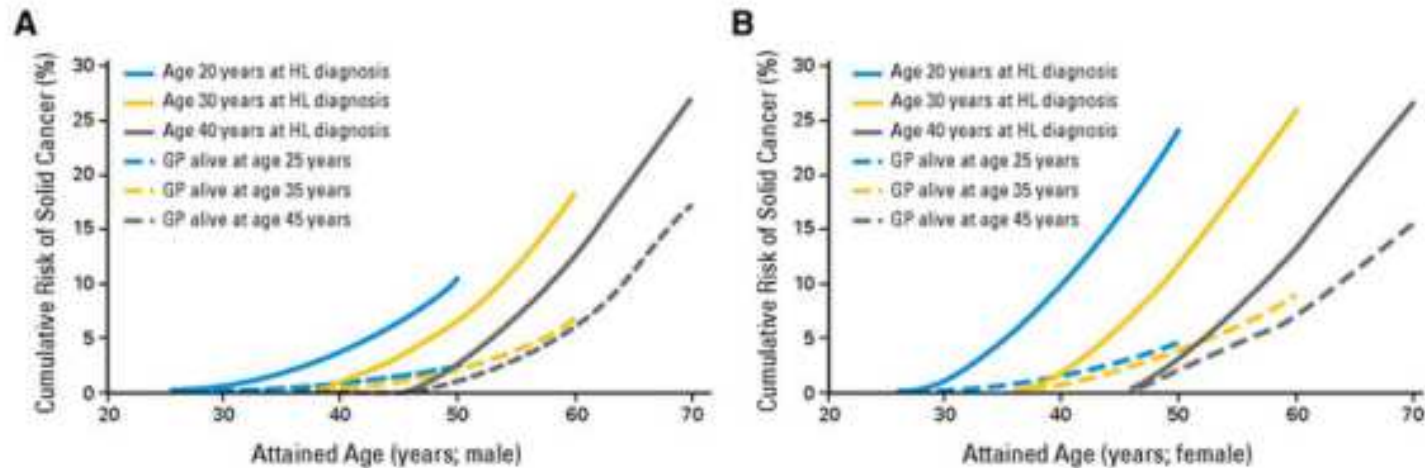


Figure 1. Cumulative incidence of solid cancers among 5-year survivors of HL compared with controls of the same age in the general population. (A) Males (n = 10 619 survivors). (B) Females (n = 8243 survivors). (From Hodgson et al.⁸ Reprinted with permission. Copyright 2007 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.)

- Il rischio di secondi tumori aumenta con il tempo e ha una relazione inversa con l'età alla diagnosi
- Si modifica per tipologia di tumore
 - Si riduce lievemente dopo i 60 aa ad eccezione del ca mammario
 - Si riduce per le giovani donne per il ca mammario (20aa)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

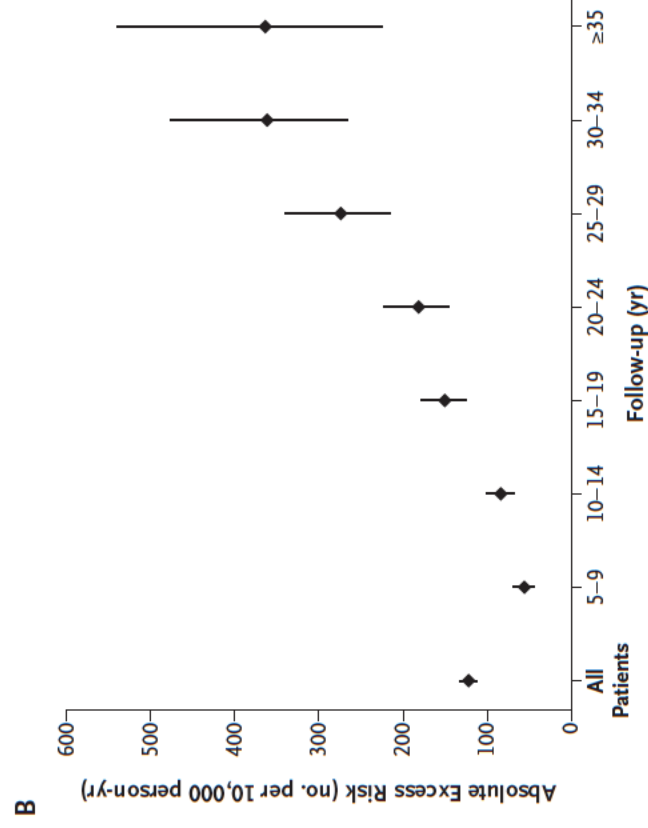
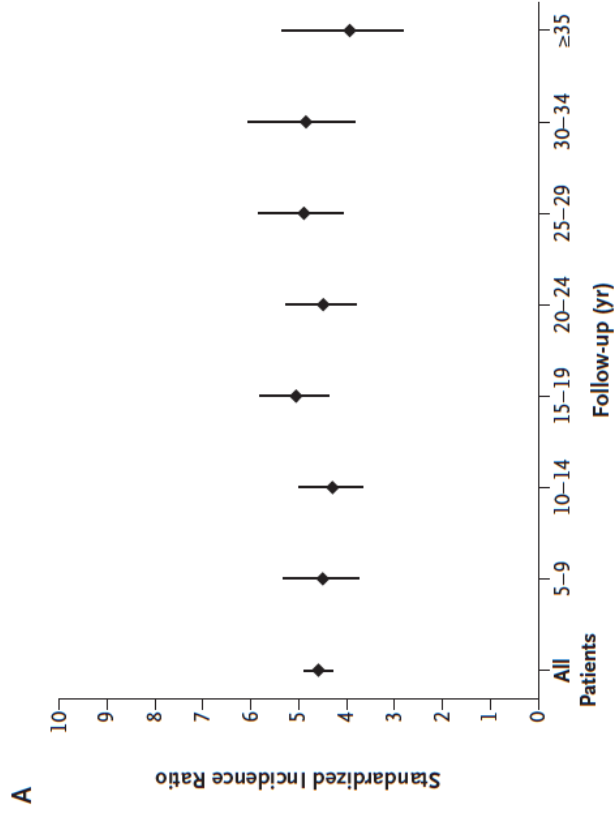
ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 24, 2015

VOL. 373 NO. 26

Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma

Michael Schaapveld, Ph.D., Berthe M.P. Aleman, M.D., Ph.D., Anna M. van Eggermond, M.Sc., Cécile P.M. Janus, M.D.,



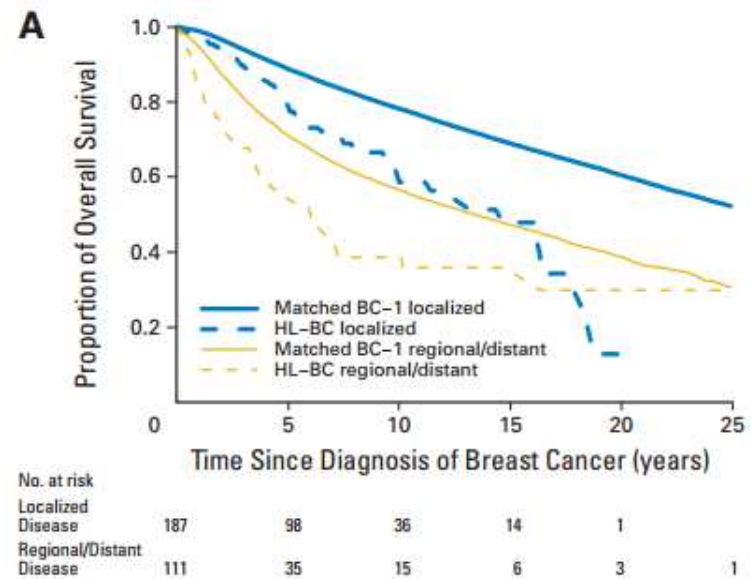
SIR, AER e rischio cum a 30 aa di secondo tumore in pz con LH.

| Secondo tumore | RR | AER (n/10000 p yr) | Cum. incid. a 30 aa (%) |
|----------------------------|------|--------------------|-------------------------|
| Second Malignancy | | | |
| Qualsiasi sede | 4.6 | 121.8 | 32.5 |
| Tratto Gastrointest | 4.6 | 24 | 7 |
| Polmone, App. respiratorio | 6.7 | 27.3 | 7.1 |
| Cute (melanoma) | 2.8 | 3.6 | 1.1 |
| Sarcoma | 12 | 3.3 | 0.7 |
| Mammella | 4.7 | 54.3 | 16.6 |
| Tiroide | 14 | 3.5 | 0.8 |
| Neopl. Ematologiche | 13.4 | 22.2 | 5 |

From: Schaapveld et al Nejm 2015

Tumore al seno dopo LH [1,2]

- Tempo medio tra LH e tumore al seno: ca. 18 anni per le donne sottoposte a RT SIR x1.5-2.2 vv.
- Lungosopravvivenenti con LH si presentano con forme più aggressive ER/PR- vs ER/PR + in rapporto 5 a 1 e rispetto alla popolazione generale
- OS inferiore per le donne con LH-BC vs donne con BC non LH
- Rischio di morte 7 vv maggiore per altre neoplasie (ie, not HL or BC) nei paz LH-BC vs. paz. con BC senza LH.
- Maggiore rischio di sviluppare BC controlaterale.



Tumore del Polmone dopo LH

- Raro nei primi 5 anni di f-up, ma in costante aumento fino a 25 e oltre ^[1]
- Fattori di rischio: tempo trascorso dalla terapia, età alla diagnosi di LH, terapia e fumo (40 vv RR)^[1,2]
- Relazione inversa con l'età alla diagnosi di LH: SIR=20 <25aa; =2.2 >55aa ^[2]

Table 5. Risk of lung cancer in patients with Hodgkin's disease according to type of treatment and smoking category

| Treatment for Hodgkin's disease | | RR (95% CI) by smoking category [No. of case patients; control patients]* | |
|---------------------------------|-------------------|--|--|
| Radiation \geq 5 Gy | Alkylating agents | Nonsmoker, light, other† | Moderate-heavy‡ |
| No | No | 1.0§ [11 case patients; 76 control patients] | 6.0 (1.9 to 20.4) <i>P</i> = .002 [10 case patients; 22 control patients] |
| Yes | No | 7.2 (2.9 to 21.2) <i>P</i> < .001 [33 case patients; 73 control patients] | 20.2 (6.8 to 68) <i>P</i> < .001 [20 case patients; 17 control patients] |
| No | Yes | 4.3 (1.8 to 11.7) <i>P</i> < .001 [40 case patients; 105 control patients] | 16.8 (6.2 to 53) <i>P</i> < .001 [33 case patients; 30 control patients] |
| Yes | Yes | 7.2 (2.8 to 21.6) <i>P</i> < .001 [28 case patients; 60 control patients] | 49.1 (15.1 to 187) <i>P</i> < .001 [24 case patients; 10 control patients] |

*Represents estimated tobacco smoking habit 5 years before diagnosis date of lung cancer and corresponding date in control patients, with the use of information recorded up to 1 year before these dates. RR = relative risk; CI = confidence interval.

†This group includes nonsmokers, light current cigarette smokers (less than one pack per day), former cigarette smokers, smokers of cigar and pipes only, and patients for whom tobacco smoking habit was not stated.

‡Moderate (one to two packs per day) and heavy (two or more packs per day) current cigarette smokers.

§Reference group.

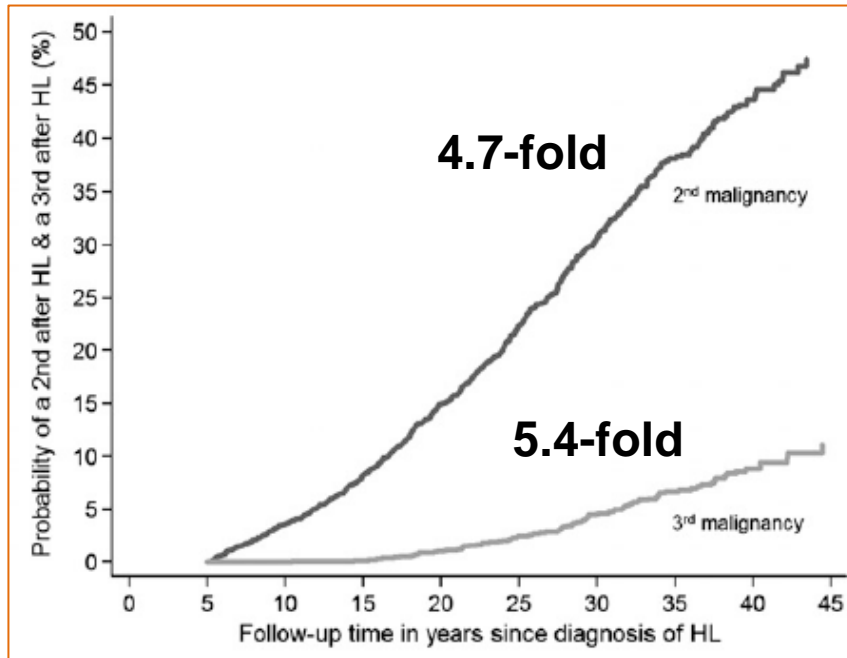
RR of breast and lung cancer in HL according to RT dose and CT

| Breast cancer | | | Lung Cancer | | |
|--|---------------|----------|--|---------------|----------|
| Radiation dose to affected site in breast (Gy) | Relative risk | 95% CI | Radiation dose to affected site in Lung (Gy) | Relative risk | 95% CI |
| 0-3.9 | 1.0 | Referent | 0 | 1.0 | Referent |
| 4.0-6.9 | 1.8 | 0.7-4.5 | >0-4.9 | 1.6 | 0.5-5.2 |
| 7.0-23.1 | 4.1 | 1.4-12.3 | 5-14.9 | 4.2 | 0.7-21 |
| 23.2-27.9 | 2.0 | 0.7-5.9 | 15.0-29.9 | 2.7 | 0.2-15 |
| 28.0-37.1 | 6.8 | 2.3-22.3 | 30.0-39.9 | 8.5 | 3.3-24 |
| 37.2-40.4 | 4.0 | 1.3-13.4 | >= 40 | 6.3 | 2.2-19 |
| 40.5-61.3 | 8.0 | 2.6-26.4 | | | |
| Number of cycles of alkilating agents | | | Number of cycles of alkilating agents | | |
| 0 | 1.0 | Referent | 0 | 1.0 | Referent |
| 1-4 | 0.7 | 0.3-1.7 | 1-4 | 4.0 | 1.3-12.5 |
| 5-8 | 0.6 | 0.3-1.1 | 5-8 | 6.2 | 2.6-17.1 |
| >=9 | 0.2 | 0.1-0.7 | >=9 | 13.0 | 4.3-45 |

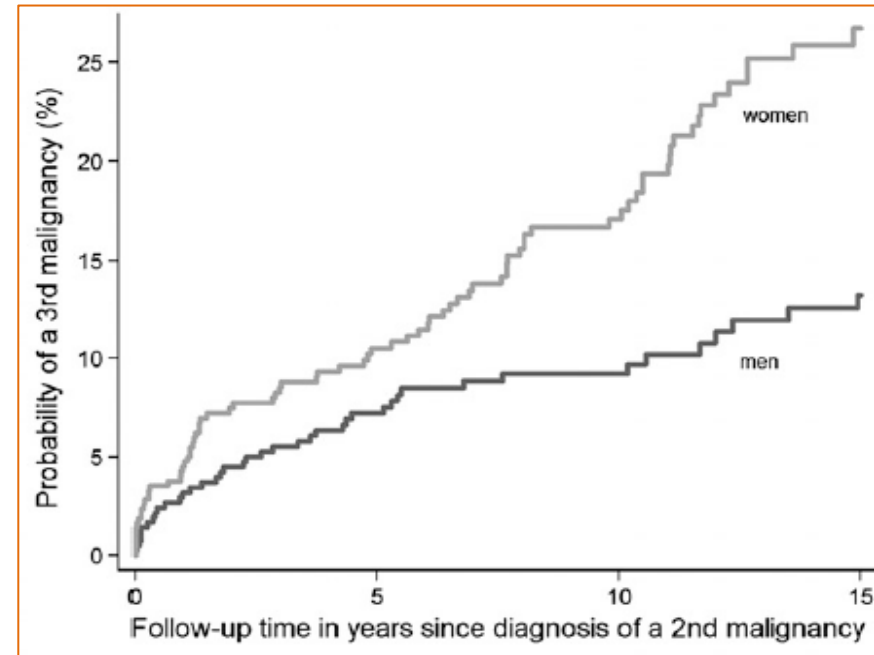
Adapted from Travis et al JAMA 2003 and Gilbert et al, Radiat Res 2003

Tempo alla diagnosi di 2° o 3° tumore

- Median interval between HL and the 2nd cancer = **19.4 yrs**
- Median interval between the 2nd and the 3rd cancer = **4.3 yrs**



30-year CI of a 2nd cancer = 30.7%
30-year CI of a 3rd cancer = 4.6%



10-year CI of a 3rd cancer = 13.3%
(17.1% F and 9.2% M)

CI= cumulative incidence

Van Eggermond A.M., Blood 2014

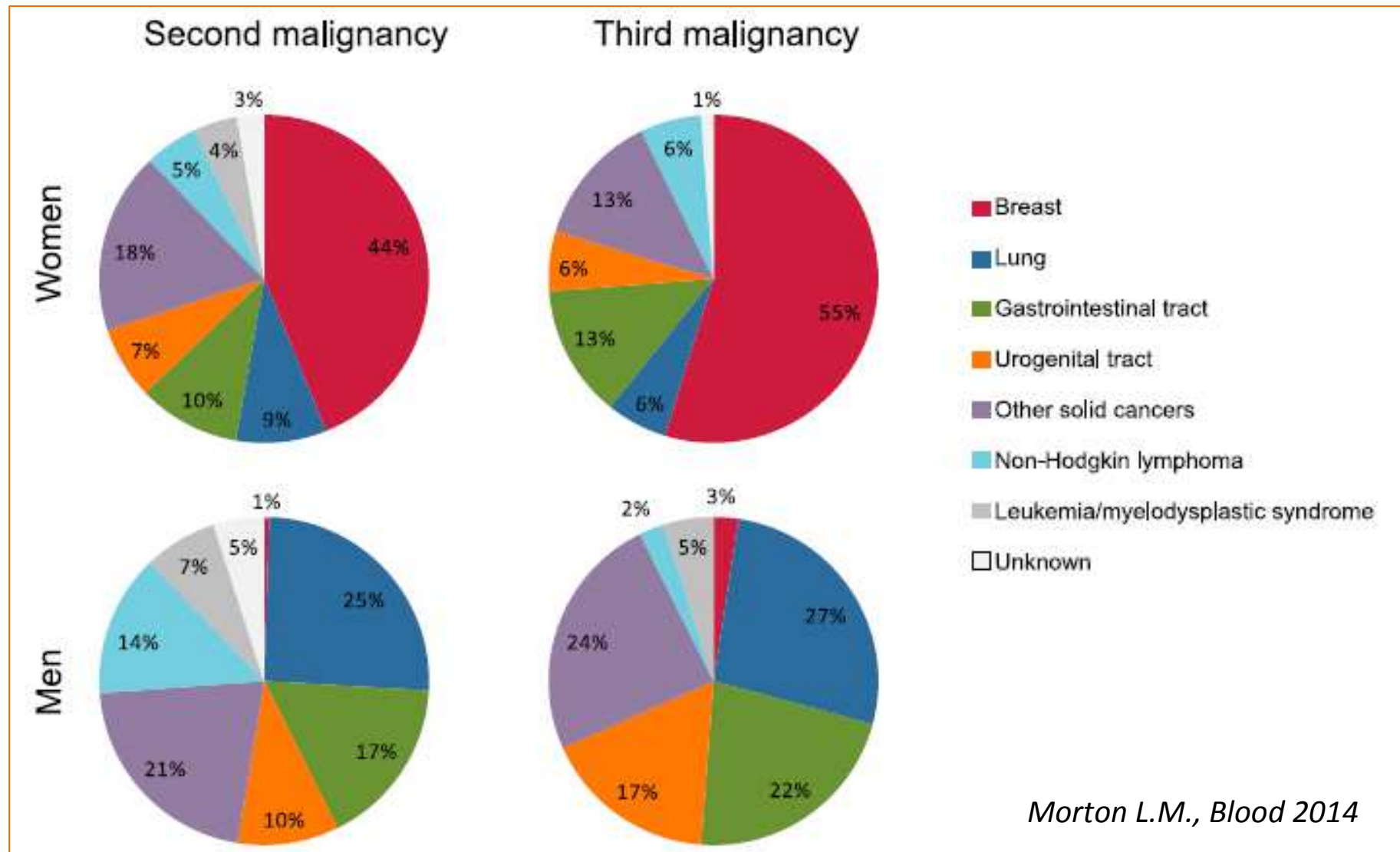
Principali fattori di rischio per tumori multipli

| Risk factor | HR 2nd malignancy | HR 3rd malignancy | HR |
|----------------------------|-------------------|-------------------|-----|
| Sex (p .003) | | | |
| Male | 0.7 | 0.4 | |
| Female | - | - | 1.0 |
| Age at HL therapy (p .381) | | | |
| <25 | - | - | 2.2 |
| 25-34 | - | - | 1.6 |
| 35-50 | - | - | 1.1 |
| RT<5yrs* (p .022) | | | |
| NO | - | - | 1.0 |
| Above diaphragm | 2.1 | 2.8 | |
| Above and below diaphragm | 2.6 | 5.2 | |
| CT<5yrs* (p .003) | | | |
| NO | - | - | 1.0 |
| YES | 0.9 | 0.6 | |

*Includes all relapse treatment within 5 years after HL

Van Eggermond A.M., Blood 2014

Distribuzione dei 2° e 3° tumori per istotipo e sesso



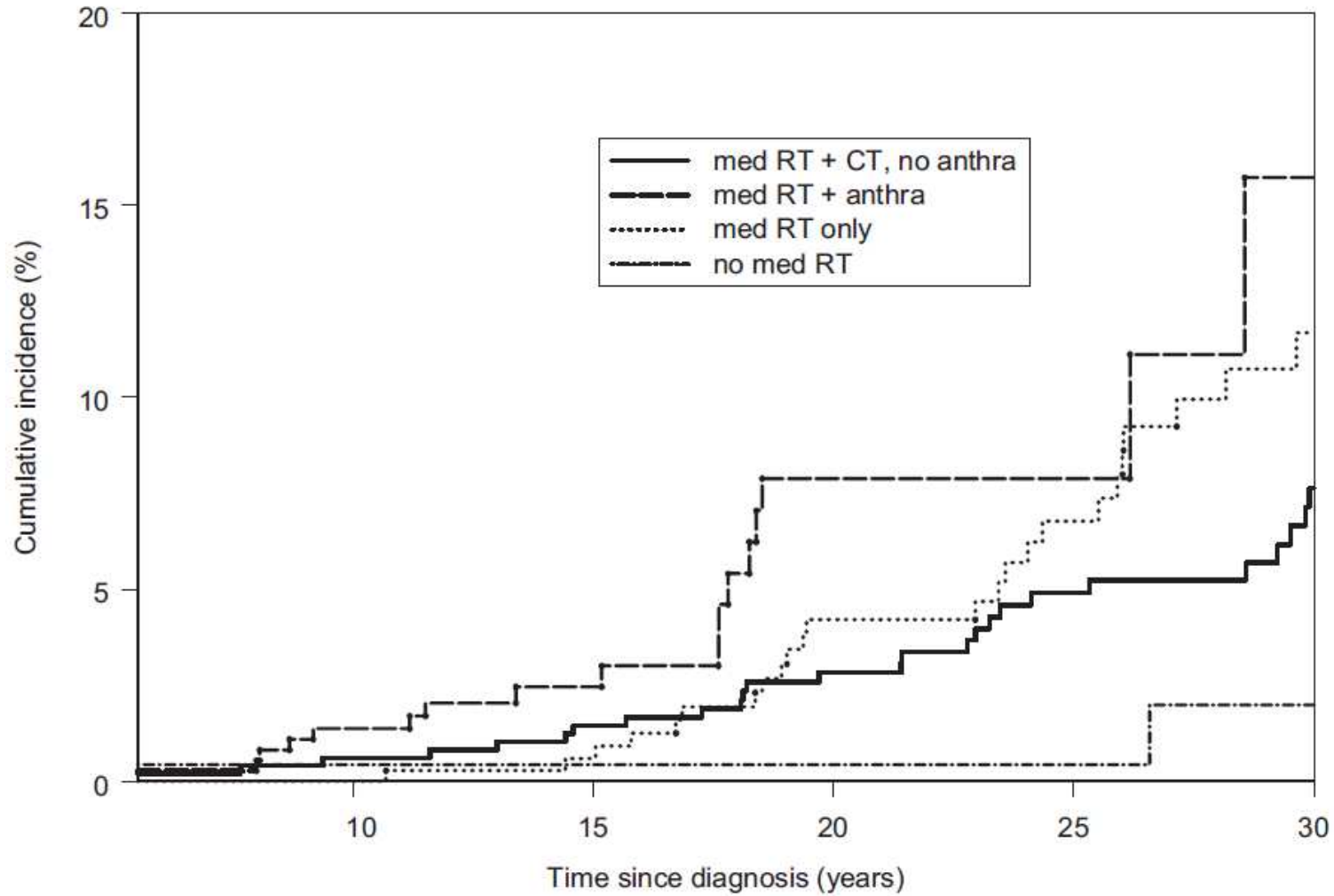
Tossicità cardiaca nei LH

- Pazienti con LH hanno un rischio di eventi cardiovascolari superiore rispetto alla popolazione generale [1,2]

| Event | SIR |
|-------------------------|-----|
| Infarto del miocardio | 3.6 |
| Cardiopatía congestizia | 4.9 |
| Ictus | 2.2 |
| TIA | 3.1 |

- Per i pazienti con LH il rischio di morire per malattia cardiovascolare è aumentato (SMR 2.8 to 4.2) [3-5]

Cardiotossicità



Infertilità

- ▶ Associata a RT Pelvica e all'uso di alchilanti
 - ▶ Rischio di azoospermia fino al 90% per uomini trattati con BEACOPP
(Sieniawski M et al, Blood 2008)
 - ▶ Amenorrea riferita fino al 50% delle donne trattate con BEACOPP
(F.R. Stadio avanzato, età >30aa, nessuna profilassi) *(Behringer K et al, JCO 2005)*
 - ▶ Altri schemi come ABVD non sembrano modificare la fertilità *Hodgson DC et al, Hematol Oncol. 2007 - Horning SJ et al, JCO 2002)*
 - ▶ Rischio significativo di infertilità con i trattamenti di salvataggio (HDT)
- ▶ Ogni paziente deve essere informato sul rischio di riduzione della fertilità e guidato nella scelta sul più adatto sistema di prevenzione

Qualità della vita nei pazienti con LH

- Aumento degli studi che valutano la QoL :
 - Strumenti standardizzati (EORTC-QLC-C30, MFI-20, FACT, H8-QL)
- Difficoltà dei lungosopravvissuti nella fase di follow-up
 - Elevati livelli di Fatigue (LH > controls)
 - Correlazione tra Fatigue e successivi problemi di salute
 - Differences nelle capacità di recupero per età e sesso (F<M)
 - Comparsa di problemi Sociali e finanziari
- La conservazione e il miglioramento della QoL dovrebbe diventare uno degli obiettivi di un moderno approccio alla patologia

Il Follow up in ematologia

- Grazie ai miglioramenti delle cure un numero sempre maggiore di pazienti ematologici entra nel f-up
- Molti "errori terapeutici" sono già stati corretti
- Lo studio del f-up offre osservazioni di elevata utilità per la gestione del paziente
 - Dati di mortalità/morbidity
 - Monitoraggio/validazione dei trattamenti
 - Valutazione costi/benefici
- La valutazione del f-up puo' essere strategica per per la rete dei RT per sviluppare modelli efficaci di raccolta/integrazione dati

Quesiti e Fonti dati utilizzabili per il f-up

| | Studi Clinici | RT |
|--------------------------------------|---------------|---|
| Periodo osservazione | 5-10aa | >10aa |
| Selezione pazienti | Alta | Assente |
| Dettaglio clinico/terapia | Alto | Medio/basso |
| Controllo | RND | Pop Gen, gruppi di controllo, periodo, etc... |
| Endpoints | OS, PFS, AEs | OS, RS, SIR, EAR |
| Aspetti accessori (QoL, etc.) | SI | No |

Quesiti e Fonti dati utilizzabili per il f-up

| | Studi Clinici | RT |
|--------------------------------------|---------------|---|
| Periodo osservazione | 5-10aa | >10aa |
| Selezione pazienti | Alta | Assente |
| Dettaglio clinico/terapia | Alto | MEDIO ALTO |
| Controllo | RND | Pop Gen, gruppi di controllo, periodo, etc... |
| Endpoints | OS, PFS, AEs | OS, RS, SIR, EAR |
| Aspetti accessori (QoL, etc.) | SI | SI |