



**Bari, 17-18 febbraio 2023**

Sala "A. Leogrande"  
Centro Polifunzionale Studenti  
Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

# LATE EFFECTS

## GUARIRE DAL LINFOMA E VIVERE BENE

**Metodologia della  
revisione sistematica  
della letteratura:  
Avvertenze per l'uso**

*Chiara Gerardi*  
*Istituto Mario Negri IRCCS, Milano*



# Istituto Mario Negri

- Ente morale senza scopo di lucro nato nel 1961
- Oggi IRCCS a statuto privato, not-for-profit
- Opera nel campo della ricerca biomedica al servizio della salute pubblica
- Ricerca – Formazione - Informazione
- Tre sedi Milano, Bergamo, Ranica (BG)
- Circa 700 persone occupate
  
- Più informazioni: <https://www.marionegri.it/>



Il progetto nasce da un'idea dei clinici FIL, commissione lungosopravvivenenti e incontra il gruppo di metodologi del Mario Negri con cui si sviluppa un'idea di ricerca multidisciplinare

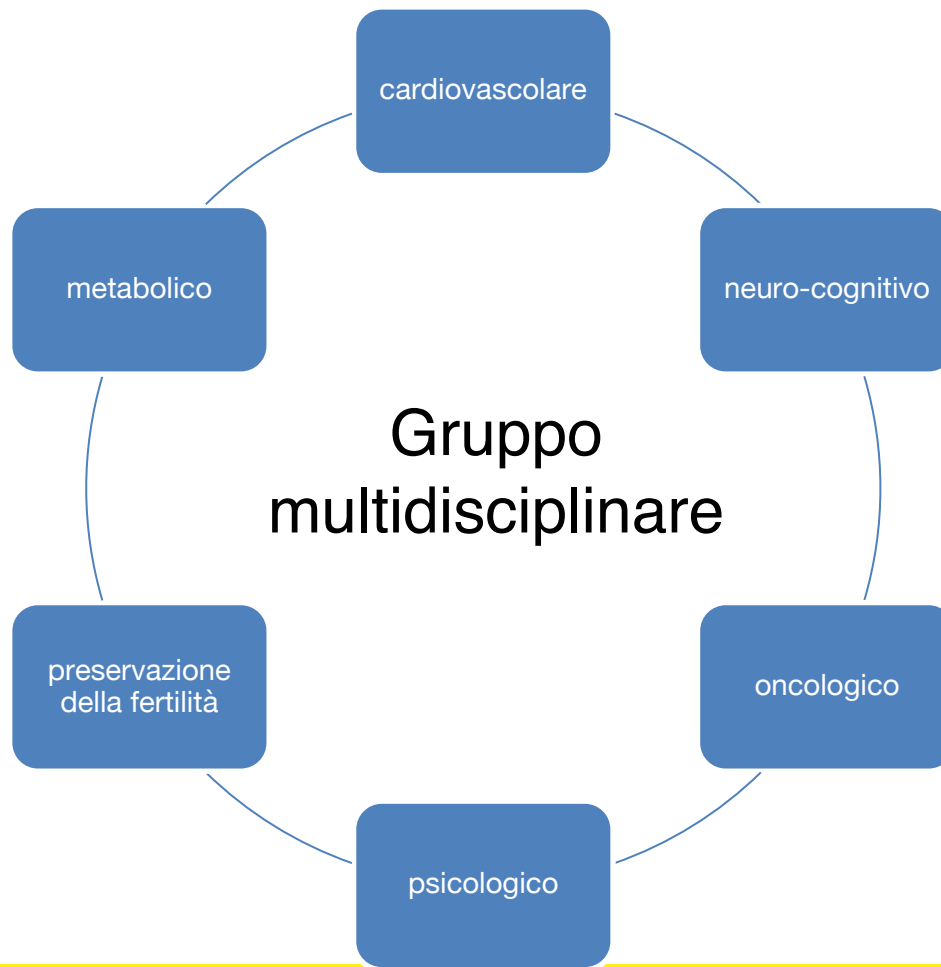
‘Always *ask important questions* and  
*answer them reliably.*’

Richard Peto

## ***Revisione sistematica***

*revisione della letteratura basata su un quesito ben definito che usa un metodo chiaro, sistematico e riproducibile per identificare, selezionare e valutare in maniera critica gli studi rilevanti per il quesito, identificarli e analizzarli*

*(Glossary of term in the Cochrane Collaboration. version 4.2.5. May 2005)*



GRUPPO DI LAVORO	QUESITO CLINICO
1- Cardiovascolare dr. Stefano Oliva dr. Guido Gini	1- Incidenza e tipologie di cardiotossicità tardiva: CHF, aritmie, ipertensione, ... 2- La CHF è in riduzione con le terapie di recente introduzione (antracicline liposomiali, radioterapia conformazionale)? 3- La CHF è in riduzione con le recenti tecniche diagnostico-terapeutiche? 4- Quale è il migliore follow-up cardiologico in relazione ai trattamenti ricevuti e all'età (quali parametri ecocardiografici, markers sierologici)? 5- Terapia cardioprotettiva: quando e per quanto tempo? 6- Ogni quanto fare il follow-up in relazione alla terapia ricevuta (dose di antraciclina, radioterapia sul mediastino) e all'età?
2- Neuro-cognitivo / psicologico dr.ssa Silvia Franceschetti dr.ssa Maria Antonietta Annunziata	1- Incidenza del declino cognitivo nel paziente LS e fattori di rischio (associazione con terapia ricevuta); 2- Criteri diagnostici per il declino cognitivo; 3- Work-up diagnostico per il declino cognitivo; 5- Neuropatie e altre tossicità neurologiche note: diagnosi, fattori di rischio e prevenzione
3- Oncologico dr.ssa Alessia Bari dr. Luca Nassi	1- Neoplasie secondarie: incidenza 2- Neoplasie secondarie: screening riconosciuti (RM mammaria, ..) in relazione ad età, sesso e terapia ricevute; 3- Il follow-up dei linfomi dal 5° anno dalla fine del trattamento distinto per istotipo di linfoma: quali esami effettuare per la patologia (ematologici, Us, Rx, TC) e quali per le sequele (spirometria, ...)?
4- Preservazione della fertilità dr.ssa Simonetta Viviani dr.ssa Francesca Filippi	1- Quali pazienti candidare alla preservazione dei gameti (in base ad età, terapia, urgenza terapeutica); 2- Ruolo della somministrazione dei GnRH analoghi e della terapia estro-progestinica; 3- Metodi di criopreservazione gonadica maschile e femminile (banking); 4- Come e quando valutare la fertilità maschile e femminile dopo i trattamenti; 5- Quando è sicuro un concepimento per l'uomo e per la donna (rischio teratogeno, dopo quanti anni dal termine della terapia)
5- Metabolico-endocrino dr.ssa Antonella Daniele dr. Sergio Di Molfetta	1- Incidenza delle sequele endocrino-metaboliche tardive per i trattamenti oncologici ricevuti; 2- Tireopatie; 3- Diabete; 4- Ipogonadismi; 5- Alterazioni surrenaliche; 6- Sindrome metabolica: incidenza, fattori di rischio, trattamento; 7- Sarcopenia
6- Radioterapia (a ponte su gruppi 1-3-4) dr.ssa Anna Di Russo dr.ssa Vitaliana De Sanctis	1- Sequele a lungo termine della radioterapia; 2- E' necessario un follow-up diversificato in base alle aree irradiate (tiroide e altre ghiandole endocrine, mammella)? 3- Come cambiano le tossicità e il follow-up con le metodiche di radioterapia conformazionale
7- Prevenzione e stili di vita dr.ssa Carla Minoia dr.ssa Alessia Bari dr.ssa Antonella Daniele	1- Stili di vita a rischio per tossicità cardiovascolare e sindrome metabolica; 2- Modificazioni degli stili di vita e riduzione delle tossicità tardive: cv, sm, neuropatie, declino cognitivo, sarcopenia, QoL, fatigue; 3- Indicazioni su attività motoria; 4- Indicazioni su alimentazione
Generali	1- Linee-guida in vigore: NCCN survivorship (generale oz oncologico); ESMO su singoli istotipi capitolo sul follow-up; AIOM lungoviventi (generale pz oncologico); 2- Definire l'età per ogni tipo di follow-up 3- Considerare solo DLBCL e cHL nella ricerca bibliografica



## Quesiti clinici e avvio della revisione sistematica della letteratura

Campi di indagine: Cardiovascolare, Oncologico, Neuro-psicologico, Qualità e stili di vita, Fertilità, Metabolico-endocrino

1. Definizione del quesito
2. Pianificazione criteri di elegibilità
3. Pianificazione metodi
4. Ricerca bibliografica
5. Processo di screening
6. Estrazione dei dati
7. Valutazione del rischio di bias
8. Stesura dei manoscritti
9. Interpretazione dei risultati e conclusioni del progetto

# QUESITI DI RICERCA SU INCIDENZA, CONFRONTO TERAPIE E FOLLOW-UP

## A) PICO INCIDENZA - CARDIOLOGIA

Qual è l'incidenza della cardiotoxicità nei pazienti lungosopravvissuti con linfoma di Hodgkin (HL) e Linfoma a grandi cellule B (DLBCL) dopo terapia di prima/seconda linea?

P: popolazione di paziente lungosopravvissuti a HL o DLBCL ( $\geq 5$  aa liberi da malattia e trattamenti), con età  $\geq 18$  aa alla diagnosi;

I: chemioterapia o chemioterapia + radioterapia a dosaggio standard (es ABVD per HL o R-CHOP per DLBCL);

C1: nessuno;

C2: popolazione omogenea per età e sesso non trattata (gruppo controllo);

C3: popolazione di lungosopravvissuti a HL o DLBCL ( $\geq 5$  aa liberi da malattia e trattamenti) trattati con schemi terapeutici differenti, senza antracicline;

O: diagnosi di cardiotoxicità di qualunque grado;

(disfunzione ventricolare sinistra all'ecocardiogramma, segni e sintomi di scompenso cardiaco);

S: RCTs, studi retrospettivi di registro, studi di coorte(controllati), (+eventuali revisioni di tali studi).



## PRISMA 2009 Flow Diagram: PICO A CARDIO-INCIDENZA

# » Ricerca bibliografica e processo di screening

» Database: Pubmed, Embase, Cochrane Library

» 11/2019

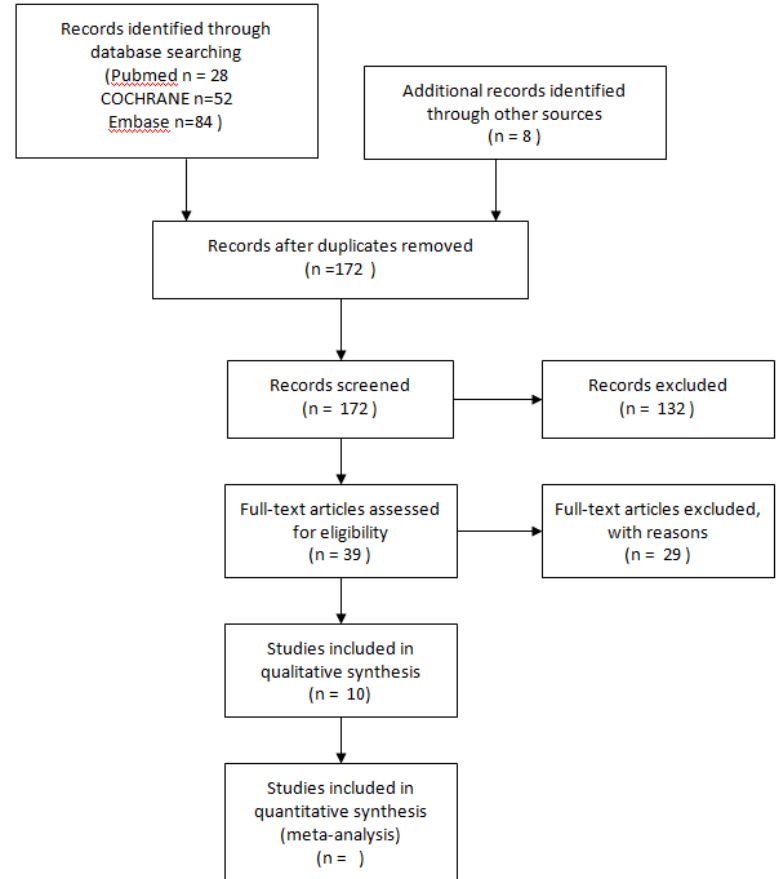
» ((((((cardiovascular disease) OR "Cardiovascular Diseases"[Mesh]) OR valvular disease) OR diastolic dysfunction) OR systolic dysfunction) OR left ventricular dysfunction) OR heart disease) OR "Heart Diseases"[Mesh]) OR "late cardiotoxicity") OR "cardiovascular toxicity") OR "cardiotoxicity"[Mesh]) OR cardiomyopathy) OR "Cardiomyopathies"[Mesh]) OR cardiac mortality) OR echocardiography) OR "Echocardiography"[Mesh]) OR heart failure) OR "Heart Failure"[Mesh]) AND (((("surviv\*" OR "long term survivor" OR "survivorship" OR cancer survivors[Mesh]))) AND (((("hodgkin disease" OR hodgkin disease[mh] OR Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse[MH] OR DLBCL[TIAB] OR "diffuse large B cell lymphoma" OR "HODGKIN LYMPHOMA")))))

Identification

Screening

Eligibility

Included



# RISULTATI PICO A-INCIDENZA

Study (first name, year)	reference	other publications , if relevant	study design	population	study duration	follow-up	sample size	intervention	control group	outcome measure(s) - as for PICO	other outcome measure(s) if relevant	Main results
Holtzman AL 2019	Advances in Radiation Oncology		COORTE retrospective	HL	1965-1995	>20aa	365	Primary Radiation Therapy (RT)		Cardiovascular Events		The incidence and prevalence of cardiovascular disease increased over time with 37 events in 33 patients (9%) at 10 years, 70 events in 56 patients (15%) at 20 years, 132 events in 95 patients (26%) at 30 years, and 157 events in 109 patients (30%) at 40 years of follow up.
Moraldo MV 2015	Lancet Haematology		9 RANDOMISED TRIALS	HL	1964-2004	9aa	6039	Primary chemotherapy with anthracycline and vincaloidal, Radiation therapy,		Cardiovascular Events		1238 first cardiovascular events were recorded in 703 patients, most were ischaemic heart disease (132 [19%]), congestive heart failure (85 [12%]), arrhythmia (110 [16%]), and valvular disease (77 [11%]). The mean heart radiation dose per 1 Gy increase (HR 1.015 [95% CI 1.006-1.024], p=0.0014) and the dose of anthracyclines per 50 mg/m <sup>2</sup> increase in cumulative dose (1.077 [1.021-1.137], p=0.0064) were significant predictors of cardiovascular disease.
Clavert A 2016	Biology of Blood and Marrow Transplantation		COORTE retrospective	HL NHL	1998-2008	10aa	110	ALLOTRANSPLANT		Cardiovascular Events	Late effects and QOL	The cardiovascular complications were the most prevalent LC with a CI of 47% at ten years (95%CI 35-59), and main presentations were heart failure in 15 patients (14%) and arterial hypertension in 8 patients (7%). The CI of pulmonary complications at ten years was 33% (95% CI 21-46). Nineteen patients (17%) developed severe airflow obstruction and seven patients had (6%) bronchiolitis obliterans syndrome.

# Assessment del rischio di bias

Risk of bias /(new castle Ottawa Scale)

Machann W INT J RADIAT ONCOL BIOL PHYS 2011 (PICOC)
Patel C G INT J Radiation Oncology 2017(PICO B)
Matasar MJ JNCI 2015 (PICOA)
Clavert A Biology of Blood and Marrow Transplantation 2016 (PICO A-2)
Galper SL Blood 2011 (PICOA)
Aleman BM 2007 Blood (PICOA)
Van Nimwegen F 2015 JAMA (PICO A)





Hikman AL. Advances in Radiation Oncology 2019 (PICOA)

	1) Representativeness of the exposed cohort	2) Selection of the non exposed cohort	3) Ascertainment of exposure	4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	1) Assessment of outcome	2) Was the follow-up long enough for the outcomes to occur	3) Was the information complete for those followed up and no description of those lost
PICO	a) truly representative of the average _____ (describe) in the community * b) somewhat representative of the average _____ in the community* c) selected group of users eg nurses, volunteers d) no description of the derivation of the cohort	a) drawn from the same community as the exposed cohort * b) drawn from a different source c) no description of the derivation of the non exposed cohort	a) secure record (eg surgical records) * b) structured interview* c) written self report d) no description	a) yes * b) no	a) study controls for _____ (select the most important factor) * b) study controls for any additional factor* (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)	a) independent blind assessment * b) record linkage * c) self report d) no description	a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) * b) no	a) complete follow up - all subjects accounted for * b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____% (select an adequate %) description provided of those lost) * c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost d) no statement
C	a*	c	b*	a*	a*,b*	c	a*	b
B	a*	c	a*	a*	a*,b*	c	a*	b
A	a*	c	a*	a*	a*,b*	c	a*	
A-2	a*	a	a*	a*	a*	c	a*	d
A	a*	c	a*	a*	a*	b	a*	d
A	a*	c	a*	a*	a*,b*	b	b	b
			a*	a*	a*	b	a*	d
			a*	a*	a*	b	a*	a

# Risultato del progetto di ricerca: 8 pubblicazioni scientifiche su riviste peer review

*Systematic Review*

## Late Cardiological Sequelae and Long-Term Monitoring in Classical Hodgkin Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma Survivors: A Systematic Review by the Fondazione Italiana Linfomi

Stefano Oliva <sup>1,†</sup>, Agata Puzzovivo <sup>1,\*,†</sup>, Chiara Gerardi <sup>2</sup>, Eleonora Allocati <sup>2</sup>, Vitaliana De Sanctis <sup>3</sup>, Carla Minoia <sup>4</sup>, Tetiana Skrypets <sup>4</sup>, Attilio Guarini <sup>4</sup> and Guido Gini <sup>5</sup>

Il solo sapere se alla mente non si unisce il cuore vale unicamente a rinchiuderci nella impenetrabile corazza dei nostri egoismi – Achille Roncato, Quaderni Medici



*FIL, IRCCS-ISTITUTO TUMORI G.PAOLO II-BARI, IRCCS MARIO NEGRI, RICERCATORI, CLINICI, BIOLOGI, PSICOLOGI, PAZIENTI, E TUTTI QUELLI CHE HANNO CONTRIBUITO AL PROGETTO*