

Proiect 558PED / 2020

Titul Proiectului: *Diagnosticul precoce și predicția cardiotoxicității indusă de terapia cu iod radioactiv la pacienți cu cancer tiroidian diferențiat: de la imagistica cardiacă la biomarkeri inovatori*

Acronim: THYCCARAI

Director Proiect: CS I. Dr. Stanciu Adina-Elena

Numărul Contractului Finanțare: 558PED / 2020

Cod Proiect: PN-III-P2-2.1-PED-2019-3313

Denumirea Programului din PN III: Programul 2 - Creșterea competitivității economiei românești prin cercetare, dezvoltare și inovare

Denumirea Subprogramului: Subprogramul 2.1 - Competitivitate prin cercetare, dezvoltare și inovare

Tip proiect: Proiect experimental – demonstrativ

Domeniu: 5.1 Sănătate (inclusiv știința medicamentului)

Autoritatea Contractantă: Unitatea Executivă pentru Finanțarea Învățământului Superior, a Cercetării, Dezvoltării și Inovării (UEFISCDI)

Durata Contractului: 24 luni (02.11.2020 – 01.11.2022)

Buget: 600.000 RON

Rezumat:

Experts believe that due to the high frequency of cardiovascular diseases (CVDs) in cancer survivors, as a result of radiotherapy or/and chemotherapy cardiotoxicity, in the coming years there will probably be a cardio-oncology "epidemic". Consequently, in August 2018, European Society of Cardiology created the council of cardio-oncology as a multidisciplinary constituent body which aims the prevention, early identification of cancer patients at high risk of cardiac dysfunction and management of cancer therapy-related CVDs. The status of differentiated thyroid cancer (DTC) patients is quite complicated compared to other cancers because the radioactive iodine (RAI) therapy exacerbates already existing inflammation and microvascular damage due to the subclinical hyperthyroid state induced by the administration of supraphysiologic thyroid hormone doses. THYCCARAI project starts to the concept that RAI therapy is associated with short and long-term cardiac toxicity with increased risk of clinically significant cardiac events, being thus positioned at a crossing point of two diseases: thyroid cancer and CVDs. Its scope is early detection of subtle cardiac changes after RAI therapy by the introduction of a panel of

targeted biomarkers (cTnC, NT-proBNP, NT-proANP, TNF- α , IL-6, IL-33/sST2, sVCAM-1/CD106, sICAM-1/CD54, TGF- β), that allow the identification of the patients with DTC at high risk for cardiac toxicity. The final goal is the development of a personalized therapeutic plan, based on a cardiotoxicity risk model integrating these biomarkers, echocardiographic parameters and the cardiac absorbed dose, to increase the effectiveness of treatment and quality of life. In our opinion, THYCCARAI project could improve this emerging field "cardio-oncology", through the development of primary prevention strategies and screening protocols for early recognition of cardiotoxicity in DTC patients treated with RAI.

1. Raport etapa 1/2020

Studii aprofundate asupra metodelor si tehnicilor utilizate

Rezultate etapa 1/2020:

- A fost realizat modelul conceptual de biomarker multiplu. Acest model include peptide natriuretice și troponină cardiacă ca markeri "de primă alegere", la care se adaugă citokine și receptorii lor ca markeri "de a doua și a treia alegere"
- A fost elaborat protocolul de cercetare care include: procedura de recoltare, prelucrare și stocare a probelor de sânge radioactiv necesare pentru determinarea biomarkerilor; procedura de dozimetrie internă; criteriile de înrolare a pacienților și martorilor; model de fișă pentru acord pacient; model bază de date clinice și experimentale

2. Raport etapa 2/2021

Investigarea si evaluarea biomarkerilor circulanti si a parametrilor ecocardiografici

Rezultate etapa 2/2020:

- A fost studiat efectul terapiei țintite cu ^{131}I asupra biomarkerilor circulanți selectați la pacienți cu cancer tiroidian diferențiat
- A fost evaluat riscul de boală cardiovasculară la pacienți cu cancer tiroidian diferențiat vs. cancer tiroidian diferențiat asociat cu diabet zaharat de tip 2 prin compararea modelelor algoritmice Framingham risk score (FRS) și Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) și a parametrilor măsuțați ecocardiografic, cu accent pe fracția de ejeție a ventriculului stâng
- A fost efectuat un studiu de dozimetrie a sângelui în terapia țintită cu ^{131}I a cancerului tiroidian diferențiat

Workshop intermediar de analiză critică a proiectului

Publicații:

Gheorghe DC, Stanciu MM, Zamfirescu A, Stanciu AE. TNF- α May Exert Different Antitumor Effects in Response to Radioactive Iodine Therapy in Papillary Thyroid Cancer with/without Autoimmune Thyroiditis. *Cancers (Basel)*. 2021;13(14):3609.

<https://doi.org/10.3390/cancers13143609>

Comunicări la manifestări științifice internaționale:

1. Stanciu AE, Bolovan M, Zamfirescu A, Stanciu MM, Panait ME. Mechanistic insights into the role of B cells in radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer associated with type 2 diabetes mellitus. Immunotherapy Bridge 2021. 01-02.12.2021. (PREZENTARE ORALĂ). Immunotherapy Bridge 2021 and Melanoma Bridge 2021: meeting abstracts. *J Transl Med* **20** (Suppl 1), 142 (2022) <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03290-1>
2. Stanciu AE, Bolovan M, Zamfirescu A, Stanciu MM, Panait ME. TGF- β 1: A crucial mediator of radioiodine therapy induced anti-tumor immunity. Molecular Analysis for Precision Oncology Virtual Congress 2021. 07-09.10.2021. Publicat in *Annals of Oncology* 2021; 32(56): S1365-S1366. ISSN: 0923-7534 (E-POSTER) <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2062>
3. Stanciu AE, Bolovan M, Frasinianu C, Stanciu MM, Verzia A, Zamfirescu A. Effects of high cumulative radioiodine dosage on cardiovascular disease in differentiated thyroid cancer patients with/without type 2 diabetes mellitus. Excellence in Oncology Care (EIOC) 2021. 21-23.10.2021. Dubai, UAE (E-POSTER)

3. Raport etapa 3/2022

Finalizarea investigațiilor experimentale. Analiza corelativă și integrativă a rezultatelor

Rezultate etapa 3/2022:

- A fost finalizată colectarea probelor biologice și înregistrarea datelor clinice și paraclinice atât pentru pacientele din lotul de studiu [88 de paciente cu cancer tiroidian diferențiat fără diabet zaharat de tip 2 (vârsta medie 55.9 ± 10.7 ani) și 13 paciente cu cancer tiroidian diferențiat asociat cu diabet zaharat de tip 2 (vârsta medie 65 ± 9.8 ani)], cât și pentru cele din lotul martor [30 de femei eutiroidiene sănătoase, nefumătoare (vârsta medie 42.8 ± 5.6 ani), fără antecedente familiale de boli cardiovasculare și fără tratamente care să influențeze funcția tiroidiană sau cardiacă]. Baza de date a fost completată și finalizată.
- Datele clinice și paraclinice au fost analizate cu ajutorul programelor Statistica 8.0, IBM SPSS Statistics Version 28.01.0. și Microsoft Office Excel 2007 SP2.
- A fost întocmit un raport critic și sintetic privind corelarea datelor clinice și experimentale. Rezultatele obținute au arătat că pacientele cu cancer tiroidian diferențiat supuse terapiei cu ^{131}I au un risc cardiovascular crescut. Acest risc este agravat de prezența diabetului zaharat de tip 2.
- Pe baza raportului mai sus menționat a fost conceput un model integrativ clinico-biologic de evaluare a riscului de cardiotoxicitate. La pacientele cu cancer tiroidian diferențiat expuse la doze cumulate crescute de ^{131}I , modelul integrativ de evaluare a riscului de toxicitate cardiovasculară a inclus pe lângă biomarkerii cardiaci consacrați (peptidul natriuretic de tip B și troponina), biomarkerul ST2/IL-33R și doza cumulată de ^{131}I administrată / pacient.
- În cursul anului 2022, colectivul care a participat la realizarea proiectului a publicat 2 articole. Rezultatele obținute au fost comunicate la manifestări științifice internaționale de prestigiu: 2 postere.

Publicații:

1. Stanciu AE, Verzia A, Stanciu MM, Zamfirescu A, Gheorghe DC. Analysis of the Correlation between the Radioactive Iodine Activity and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Cancers*. 2022;14(8):1899. PMID: 35454805 <https://doi.org/10.3390/cancers14081899>
2. Stanciu AE, Stanciu MM, Zamfirescu A, Gheorghe DC. Cardiovascular Effects of Cumulative Doses of Radioiodine in Differentiated Thyroid Cancer Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Cancers*. 2022;14(10):2359. PMID: 35625965 <https://doi.org/10.3390/cancers14102359>

Comunicări la manifestări științifice internaționale:

1. Stanciu AE, Bolovan LM, Stanciu MM, Zamfirescu A. The interplay of peripheral circulating free DNA and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with differentiated thyroid cancer with/without type 2 diabetes mellitus undergoing radioiodine therapy. ESMO Congress 2022, Paris 09-13.09.2022, France. Published in *Ann Oncol* 33(7):S1296-S1297, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.1730>
2. Stanciu AE, Bolovan LM, Lazar AM, Mutuleanu MD, Stanciu MM, Gales L, Zamfirescu A, Gheorghe M. Growth/differentiation factor-15 from biomarker to target in cancer. Molecular Analysis for Precision Oncology Congress 2022 (MAP 2022), Amsterdam 14-16.10.2022, Netherlands. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.09.038>