

Contract nr. 558PED/2020

Cod proiect: PN-III-P2.2.1-PED2019-3313

RAPORT ȘTIINȚIFIC ȘI TEHNIC

Etapa 2 / 2021

REZUMAT

Conform Planului de realizare, pentru etapa 2/2021, proiectul a avut următoarele obiective:

- Continuarea includerii pacienților în lotul de studiu;
- Continuarea procesului de colectare a probelor biologice, de înregistrare a datelor clinice și paraclinice;
- Investigarea și evaluarea biomarkerilor circulanți și a parametrilor ecocardiografici;
- Studii de dozimetrie internă;
- Completarea bazei de date și analiza rezultatelor preliminare;
- Diseminarea rezultatelor: publicarea rezultatelor în reviste naționale și internaționale și prezentarea de comunicări științifice;
- Workshop intermediar de analiză critică a proiectului;
- Actualizare site proiect (pagina web).

Obiectivele menționate au fost realizate, astfel:

Continuarea includerii pacienților în lotul de studiu. Pe baza criteriilor de includere / excludere (conform protocolului de cercetare) și a semnării consimțământului liber exprimat, a fost continuat procesul de înrolare în studiu a pacientelor cu diagnostic de cancer tiroidian diferențiat și indicație pentru terapia cu iod radioactiv (^{131}I).

Continuarea procesului de colectare a probelor biologice, de înregistrare a datelor clinice și paraclinice. A continuat procesul de colectare a probelor biologice și de înregistrare a datelor clinice și paraclinice. De la pacientele înrolate în studiu au fost recoltate probe de sânge atât înainte, cât și la 4 zile după administrarea dozei terapeutice de ^{131}I . Pentru o parte din paciente au fost efectuate investigații clinice și paraclinice la 6 luni de la înrolarea în studiu.

Investigarea și evaluarea biomarkerilor circulanți și a parametrilor ecocardiografici. Pentru determinarea nivelului seric al biomarkerilor circulanți (NT-proBNP, NT-proANP, cTnC, ST2/IL-33R, TNF- α , TGF- β 1, IL-6) a fost utilizată o metodă de analiză imunoenzimatică de tip ELISA. Dozarea concentrației serice a biomarkerilor menționați pune în evidență atât prezența inflamației la nivel cardiac, cât și prezența semnelor de forțare sau remodelare cardiacă. S-a lucrat pe ser prelucrat din sânge venos. Pentru probele de sânge radioactiv

recoltate după administrarea dozei terapeutice de ^{131}I a fost elaborată o procedură separată care include activități de recoltare, transport, prelucrare și stocare probe biologice radioactive, care respectă normele în vigoare elaborate de Comisia Națională pentru Controlul Activităților Nucleare (CNCAN), standardele SN EN ISO 15189:2013 pentru calitate și competență în laboratoarele medicale și standardul ISO 15190:2005 pentru menținerea securității în laborator. Tensiunea arterială și ritmul cardiac au fost măsurate la fiecare vizită efectuată de pacientele înrolate în studiu. Pentru fiecare pacientă a fost evaluată, de asemenea, ecocardiografic funcția sistolică (estimarea dimensiunilor și volumelor ventriculului stâng, variația acestora și calculul fracției de ejeție a ventriculului stâng) și a fost calculat riscul de boală cardiovasculară utilizând două modele algoritmice [Framingham risk score (FRS) și Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE)].

Studii de dozimetrie internă. Pentru realizarea studiilor de dozimetrie a sângelui a fost necesară recoltarea de probe de sânge, la diferite intervale de timp (6 h, 22 h, 46 h, 69 h, 92 h), de la administrarea de ^{131}I în scop terapeutic [capsule de ThyroTop 131 produse de Institute of Isotopes Co. Ltd. (IZOTOP), Budapest, Hungary] și măsurarea activității radioactive a acestora. Probele de sânge au fost recoltate în timp ce pacientele aveau vezica urinară plină. În ceea ce privește măsurătorile debitmetrice, acestea au fost efectuate imediat după recoltarea probelor de sânge (6 h, 22 h, 46 h, 69 h, 92 h), pentru trei zone (tiroidă, abdomen, membre inferioare), în poziție anterioară și posterioară, atât cu vezica urinară plină, cât și cu vezica urinară goală.

Completarea bazei de date și analiza rezultatelor preliminare. Baza de date a fost completată. A fost realizată, de asemenea, și evaluarea intermediară a biomarkerilor circulanți, a datelor clinice și paraclinice în următoarele studii: efectul terapiei țintite cu ^{131}I asupra biomarkerilor analizați; evaluarea riscului cardiovascular și dozimetrie internă. Analiza rezultatelor obținute a condus la următoarele concluzii: (i) 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; (ii) riscul cardiovascular poate fi estimat mai bine prin utilizarea modelului SCORE, în detrimentul modelului FRS, în special la pacientele cu diabet zaharat de tip 2 coexistent. Mecanismele care mediază riscul cardiovascular la aceste paciente par să implice inflamații cronice sistemice caracteristice diabetului zaharat de tip 2; (iii) la pacientele cu cancer tiroidian diferențiat fără diabet zaharat de tip 2 expuse la doze mari de radiații cumulative de ^{131}I , instrumentul de evaluare a riscului cardiovascular ar trebui să includă și activitatea totală de ^{131}I administrată / pacient; (iv) activitatea radioactivă a sângelui și debitul măsurat, scad în timp; (v) între 24-48 h de la administrare are loc absorbția maximă a ^{131}I la nivelul zonei tiroidiene, motiv pentru care debitul de doză și activitatea totală a sângelui la 46 h nu își păstrează trendul descendent; (vi) există o relație inversă între mărimea tumorală și doza eliberată; (vii) același mediator, în acest caz, TNF- α , poate exercita efecte antitumorale diferite ca răspuns la terapia țintită cu ^{131}I , în funcție de statusul imun al pacientei, mai exact de asocierea cancerului tiroidian cu tiroidita autoimună, sau nu.

Diseminarea rezultatelor: publicarea rezultatelor în reviste naționale și internaționale și prezentarea de comunicări științifice. În cursul anului 2021, colectivul care a participat la realizarea proiectului a publicat 1 articol într-o revistă situată în zona roșie a subdomeniului ISI Science-Oncology. Rezultatele obținute au fost comunicate, de asemenea, la manifestări științifice internaționale de prestigiu și la manifestări științifice naționale.

Publicații:

1. 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 (IF = 6.639) <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. Publicat în *J Transl Med* 2022. ISSN: 1479-5876 (IF = 5.531) (PREZENTARE ORALĂ)
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 (IF = 32.98) (E-POSTER) <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2062>
3. Stanciu AE, Bolovan M, Frasineanu 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)

Comunicări la manifestări științifice naționale:

1. Stanciu AE. Diagnosticul precoce și predicția cardiotoxicității indusă de terapia cu iod radioactiv la pacienți cu cancer tiroidian diferențiat: de la imagistica cardiacă la biomarkeri inovatori - Prezentare Generală Proiect. Workshop "Modele de predicție bazate pe biomarkeri pentru terapia țintită a cancerului", 04.11.2021
2. Stanciu AE, Bolovan M, Frăsineanu C, Stanciu MM, Verzia A, Zamfirescu A. Riscul cardiovascular indus de terapia țintită cu iod radioactiv la pacienți cu cancer tiroidian diferențiat. Workshop "Modele de predicție bazate pe biomarkeri pentru terapia țintită a cancerului", 04.11.2021
3. Verzia A, Zamfirescu A, Chilom CG, Stanciu AE. Dozimetria sângelui în terapia țintită cu iod radioactiv a cancerului tiroidian diferențiat. Workshop "Modele de predicție bazate pe biomarkeri pentru terapia țintită a cancerului", 04.11.2021
4. Stanciu AE, Bolovan M, Verzia A, Mihalcea C, Murărașu D, Zamfirescu A. Manipularea probelor de sânge conținând material radioactiv – managementul și asigurarea calității în laborator. Workshop "Modele de predicție bazate pe biomarkeri pentru terapia țintită a cancerului", 04.11.2021
5. Sorescu G, Stanciu AE, Popa C. Rolul Controlului extern al calității în asigurarea calității rezultatelor analizelor medicale. Workshop "Modele de predicție bazate pe biomarkeri pentru terapia țintită a cancerului", 04.11.2021
6. Stanciu AE. Modele bazate pe biomarkeri pentru managementul cancerului bronhopulmonar. Workshop "Modele de predicție bazate pe biomarkeri pentru terapia țintită a cancerului", 04.11.2021
7. Bolovan M, Galeș LN, Voinea S, Șandru A, Stanciu AE, Bușcă A, Panait M, Mihalcea C, Murărașu D, Brașoveanu LI. Ținte moleculare utile în investigarea progresiei melanomului malign cutanat: proteinele solubile MIA, S100B și receptorul RAGE.

Workshop "Modele de predicție bazate pe biomarkeri pentru terapia țintită a cancerului", 04.11.2021

8. Kajanto Lidia, Gherghe M, Stanciu A, Stanculeanu D. Cardiotoxicitatea asociată terapiei antineoplazice; evaluare prin imagistica radionuclidică și biomarkeri moleculari. Congresul Național de Oncologie, 03-04.09.2021, Eveniment Hibrid, Poiana Brașov, România
9. Stanciu AE. Modele de predicție a cancerului bronhopulmonar bazate pe markeri tumorali. Conferința Regională de Cancer Bronhopulmonar. Eveniment Online. 03-04.09.2021
10. Stanciu AE, Bolovan LM, Frasineanu C, Stanciu MM, Verzia A, Tegus T, Nicorovici C, Dumitrescu A, Zamfirescu A. Cardiovascular risk assessment in patients with differentiated thyroid cancer undergoing radioiodine therapy. Zilele medicale și științifice ale IOB. "Rolul tumor boardului în medicina personalizată". 20-22.05.2021. Publicat în Oncolog-Hematolog, Anul XV, 55(2), 2021. DOI: 10.26416/OnHe.55.2.2021.

Workshop intermediar de analiză critică a proiectului. În data de 04.11.2021 a fost organizat ONLINE un workshop de analiză critică a proiectului intitulat "Modele de predicție bazate pe biomarkeri pentru terapia țintită a cancerului". La acest workshop au participat 42 de cercetători din domeniul biomedical. În cadrul atelierului de lucru au fost prezentate 13 lucrări științifice. S-a apreciat că prevederile din planul de realizare a proiectului au fost îndeplinite integral și s-a aprobat întocmirea și depunerea raportului de fază pentru anul 2021.

Actualizare site proiect (pagina web). Site-ul proiectului a fost actualizat:
<https://www.iob.ro/ro/cercetare/proiect-558ped-2020>

Rezultatele estimative ale etapei 2 / 2021 au fost realizate în totalitate după cum urmează:

- A fost realizată evaluarea intermediară a biomarkerilor circulanți, a datelor clinice și paraclinice în următoarele studii: (i) efectul terapiei țintite cu ^{131}I asupra biomarkerilor analizați; (ii) evaluarea riscului cardiovascular și (iii) dozimetrie internă.
- A fost completată baza de date.
- A fost organizat în data de 04.11.2021 un workshop de analiză critică a proiectului intitulat "Modele de predicție bazate pe biomarkeri pentru terapia țintită a cancerului". La acest workshop au participat 42 de cercetători din domeniul biomedical. În cadrul workshop-ului au fost prezentate 13 lucrări științifice.
- În cursul anului 2021, colectivul care a participat la realizarea proiectului a publicat 1 articol într-o revistă situată în zona roșie a subdomeniului ISI Science-Oncology. Rezultatele obținute au fost comunicate la manifestări științifice internaționale de prestigiu și la manifestări științifice naționale.