

## Progetto “Cardiotox-HD”

**Titolo dello studio:** *Il danno iatrogeno secondario al trattamento integrato (chemioterapia e radioterapia) per Linfoma di Hodgkin: valutazione clinico-strumentale e correlazione dosimetrica. Attuazione di un programma di ricerca e sviluppo di misure preventive per i pazienti trattati presso l'Istituto del Radio degli Spedali Civili – Unità di Radioterapia della Università, Brescia.*

### **Background:**

*Il linfoma di Hodgkin è un tumore maligno dei linfociti B. Colpisce ogni anno 3 persone ogni 100.000 abitanti e rappresenta il 20% di tutti i linfomi. L'età d'insorgenza più frequente interessata è compresa tra i 15 e 35 anni, con un secondo picco di incidenza dopo i 50 anni. L'incidenza è maggiore negli uomini che nelle donne secondo un rapporto di 1,5:1. <sup>[1]</sup>*

*L'eziologia del linfoma di Hodgkin è sconosciuta. Alcuni fattori possono contribuire allo sviluppo della malattia, in particolare l'infezione da virus di Epstein Bar (EBV) e la depressione del sistema immunitario. Sebbene non esista una chiara familiarità nello sviluppo del linfoma, si osserva una certa concordanza nei gemelli monozigoti.*

*Nel corso degli ultimi 20 anni si è assistito ad un progressivo miglioramento del trattamento di questa patologia, ottenendo un importante miglioramento della sopravvivenza complessiva. <sup>[2]</sup>*

*Tuttavia, l'aumento della sopravvivenza ha portato una maggiore evidenza di effetti iatrogeni tardivi. Tra questi la cardio-tossicità tardiva può addirittura compromettere l'efficacia clinica del trattamento stesso, influenzando la sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti indipendentemente dalla prognosi oncologica, e può essere dovuta sia alla chemio- che alla radioterapia, che costituiscono le armi terapeutiche fondamentali per questa malattia. Analogamente altre complicazioni (endocrinologiche, polmonari, etc.) possono peggiorare la qualità di vita dei pazienti guariti.*

*E' pertanto importante sviluppare:*

- 1. un programma di diagnosi precoce e prevenzione dei danni potenzialmente legati al trattamento, in soggetti giovani, guariti dal linfoma, con lunga aspettativa di vita;*
- 2. una attività di ricerca che studi i rapporti fra dosi di farmaci, dosi e volumi trattati con radioterapia, caratteristiche individuali e genetiche del soggetto e rischio di danno iatrogeno cardiovascolare, endocrinologico, etc., , con il fine di migliorare progressivamente il profilo di tossicità del trattamento senza ridurre l'eccellente potenziale curativo.*

*L'Istituto del Radio - Unità di Radioterapia della Università di Brescia ha trattato centinaia di questi ammalati e continua a trattarne decine ogni anno ed ha pertanto deciso di avviare entrambe queste azioni di miglioramento.*

*Saranno utilizzati, come di seguito specificato, programmi sofisticati di studio clinico multidisciplinare, diagnostica strumentale internistica, cardiologica, endocrinologica, oncologica. A questi programmi si aggiungerà uno studio di parametri genetici e biologici potenzialmente coinvolti nella caratterizzazione del rischio di sequele del trattamento.*

*Di recente, infatti, i progressi nelle tecnologie genomiche hanno reso possibile lo studio del genotipo e la valutazione di molti polimorfismi a singolo nucleotide ( SNP ) in tutto il genoma umano per identificare i geni di suscettibilità al rischio cardiovascolare : pertanto, la valutazione degli SNP in questi pazienti potrebbe servire in futuro per individuare categorie di pazienti ad alto*

*rischio di sviluppo di tossicità cardiaca radio- e chemioindotta o per guidare l'impiego di misure preventive nel caso di pazienti asintomatici già trattati.*

**Obiettivo dello studio:**

*Identificare, mediante l'impiego di tecniche ecocardiografiche innovative, l'eventuale danno o disfunzione miocardica indotti da chemio e radioterapia in pazienti trattati per Linfoma di Hodgkin in relazione a fattori di rischio clinici, biologici e terapeutici, sia radioterapici (dosimetrici) che legati alla chemioterapia, prima dello sviluppo di malattia sintomatica e a fini preventivi. Valutare la presenza o il rischio di sviluppare altre possibili complicazioni del trattamento (internistiche, endocrinologiche, polmonari, etc.). Impostare, secondo necessità, programmi terapeutici o di medicina preventiva e di "counseling" dei pazienti arruolati.*

**Materiali e metodi:**

*Nel presente studio saranno arruolati pazienti trattati con chemio e radioterapia per Linfoma di Hodgkin sovra-diaframmatico presso i Dipartimenti di Ematologia e Radioterapia degli Spedali Civili di Brescia dal 2000 al 2010.*

*Tutti i pazienti saranno richiamati, ove con follow-up precedentemente interrotto, e sottoposti a:*

- *Visita clinica specialistica Radioterapica-Oncologica con raccolta di dati anamnestici, clinici e strumentali per valutare lo stato di malattia. Durante tale visita i pazienti saranno sottoposti a prelievo ematico con valutazione dei necessari parametri biumorali. I dati saranno raccolti in schede dedicate.*
- *SNPs: Tutti i pazienti saranno sottoposti anche a prelievo ematico per l'analisi del DNA: SNPs in geni come XRCC3, RAD51, GSTP1, che saranno analizzati e correlati alla funzionalità cardiaca dopo RT/CHT, per indagare la presenza di marcatori genetici che identifichino i pazienti con alto rischio di tossicità cardiaca.*
- *Visita cardiologica ed ECG: i pazienti reclutati saranno valutati c/o gli ambulatori del DH cardiologico degli ospedali Civili di Brescia e dell'Ospedale di Gardone Val Trompia. La valutazione comprenderà la misurazione della pressione arteriosa e frequenza cardiaca, registrazione di un ECG di superficie a 12 derivazioni e raccolta dell'anamnesi patologica prossima e remota. Sulla base dei parametri clinici e demografici raccolti per ciascun paziente verrà definito un profilo di rischio cardiovascolare.*
- *Ecocardiografia: a Gardone Val Trompia l'esame ecocardiografico verrà effettuato utilizzando l'ecocardiografo 'General Electric Vivid 7.0' tutti i dati cardiologici verranno raccolti in apposite schede (L'ecocardiografo è di proprietà dell'Associazione Valtrompiacuore, dato un comodato d'uso gratuito al Presidio Ospedaliero di Gardone Val Trompia.)*
- *Ecografia dei tronchi-sovraortici*

- *I pazienti con ipotiroidismo silente (elevati valori di TSH con ormoni tiroidei nella norma) e a maggior ragione quelli con ipotiroidismo conclamato, saranno valutati dall'endocrinologo e studiati con Ecografia tiroidea.*
- *Ove necessario i pazienti verranno sottoposti ad ulteriori accertamenti o avviati ad iter terapeutici specifici.*
- *I pazienti che accetteranno saranno inseriti in un percorso di follow-up mirato, anche successivo alla prima visita per questo studio.*
- *Studio dosimetrico. Per ciascun paziente arruolato verrà valutata la dose ricevuta agli organi a rischio con ricostruzione dei precedenti volumi di trattamento e calcolo della dose. I dati saranno raccolti in schede dedicate.*

### ***Raccolta dati e analisi statistica***

*Tutti i dati, relativi ai controlli clinico-strumentale ed ematochimici saranno inseriti in un database gestito dalla Radioterapia della Università di Brescia – Istituto del Radio “O.Alberti”.*

*L'analisi statistica sarà eseguita con lo scopo di correlare le variabili cliniche, terapeutiche e dosimetriche con quelle relative delle tossicità cardiache eventualmente rilevate.*

*Le stesse correlazioni saranno eseguite anche rispetto agli altri tipi di tossicità eventualmente rilevata (tiroidea, II tumori, polmonare....etc). Tutto ciò al fine di trarre utili indicazioni sul possibile sviluppo di nuovi programmi terapeutici con migliore tollerabilità, a parità di efficacia terapeutica.*

### ***Impostazione programma di prevenzione***

*I pazienti contattati e sottoposti alle indagini sopramenzionate saranno avviati a programmi di prevenzione cardiologica e/o a terapia specifica se necessario. Verrà fornito un “counseling” adeguato per migliorare gli stili di vita rendendo più facile la prevenzione di malattie cardiovascolari che possano svilupparsi in seguito.*

*Analoghi programmi preventivi o terapeutici saranno avviati, ove necessario in base agli accertamenti eseguiti, per le altre patologie soggette a monitoraggio (disfunzioni tiroidee, polmonari, etc.).*

*Ai fini dello sviluppo del Progetto di ricerca, si ipotizza pertanto sia necessaria **la collaborazione continuativa allo studio di quattro figure professionali**: un medico specialista in radioterapia; un biotecnologo; un data-manager ed un cardiologo.*

*La **durata prevedibile del Progetto** è di circa due anni, al termine dei quali sarà possibile produrre i primi risultati clinici della attività di ricerca, nonché i risultati della analisi delle correlazioni clinico-dosimetriche e dello studio biologico preclinico. Il più rilevante fra i **risultati attesi** è la*

*diagnosi precoce o la prevenzione di possibili effetti collaterali tardivi in una popolazione di pazienti trattati in età spesso giovanile. Inoltre, la identificazione di fattori di rischio per i vari tipi di danno iatrogeno può contribuire all'ulteriore miglioramento del trattamento di questi malati. Il Progetto, inoltre, intende contribuire a qualificare il rapporto ospedale-territorio per il miglioramento della qualità di vita dei pazienti trattati, rendendo disponibili strutture specialistiche per coadiuvare l'attività dei medici di medicina generale impegnati nel "follow up" di questi pazienti.*