



**Bando 2022 - Programma 5 per mille anno 2020
PROGETTI DI RICERCA DI RETE (PRR)
BORSE DI STUDIO E ASSEGNI DI RICERCA**

Tematiche e Endpoints primari:

Sostenere le fondamentali attività di prevenzione oncologica della Lega italiana per la lotta contro i tumori (LILT) nonché' delle connesse attività di natura socio-sanitaria e riabilitativa attraverso:

- progetti nel settore epidemiologico e di gestione ed elaborazione dati;
- progetti finanziati alla erogazione di Borse di Studio e ASSEGNI DI RICERCA nell'ambito della Psico Oncologia;
- progetti riguardanti due ambiti:
 - a) **X**quello della prevenzione oncologica terziaria, contribuendo in particolare allo studio della popolazione dei cosiddetti "cancer survivors".
 - b) quello della prevenzione oncologica primaria, riguardante in particolare lo studio della cancerogenesi ambientale.

Associazioni provinciali LILT operative, afferenti alla Rete:

Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori – Città Metropolitana di Torino – APS
Presidente/legale Rappresentante: Dott.ssa Donatella Tubino nata a Torino il 1.10.1958
Telefono: 011/836626 Cell. 334.1842402 mail: torino@lilt.it

Strutture/ambulatori/laboratori del SSN afferenti al PRR eventualmente coinvolte

specificare le strutture del SSN coinvolte, le modalità di coinvolgimento, allegare dichiarazione autorizzativa alla partecipazione al PRR redatta e firmata dalla Direzione Sanitaria dell'Ente pubblico coinvolto: Centro Ipertensione arteriosa SCU Medicina Interna 4 prof. Veglio – AOU Città della Salute e della scienza di Torino
Via Genova 3 – 10126 Torino - 0116336959

Chi presenta il PRR

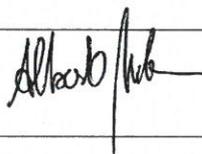
Dott. Alberto MILAN Professore Associato di Medicina Interna (MED09) Università di Torino Nato 5/01/1975 a Moncalieri (TO)
Referente Progetto ArTU (Arterial Hypertension and Tumor, dal 2014)
Curriculum vitae sintetico e elenco pubblicazioni allegato

**Esperto Coordinatore e responsabile di tutte le attività del PRR:
(Principal investigator responsabile del PRR)**

Dr. Alberto MILAN, Professore Associato di Medicina Interna (MED09) Università di Torino Nato 5/01/1975 a Moncalieri (TO)
Referente Progetto ArTU (Arterial Hypertension and Tumor, dal 2014)
Curriculum vitae sintetico e elenco pubblicazioni allegato
Affiliazione alla LILT Città Metropolitana di Torino - APS

Firma e data

29 novembre 2022



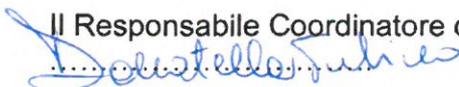
Data di inizio progetto: 01 / 04 / 23	Data di fine progetto: 01 / 04 / 24
Fondi 5 per mille richiesti per il progetto: € 18000	Costo complessivo del progetto (se co-finanziato): € 20000

Elenco nominativi, contatto telefonico ed e-mail di tutti i responsabili scientifici delle Associazioni provinciali coinvolte nel progetto di rete e dei rappresentanti legali degli stessi (è previsto un singolo responsabile scientifico di progetto per ogni Associazione LILT. Il Responsabile scientifico di ogni Associazione Provinciale dovrà interfacciarsi con l'esperto coordinatore del PRR per la trasmissione e analisi dei dati. L'esperto coordinatore del PRR assume la piena responsabilità del PRR e riferisce direttamente al CSN della LILT

- 1) Referente Scientifico: Prof. Giancarlo Pecorari
Associazione Provinciale LILT Torino
Mail pecorari@yahoo.it;
recapito: 335.5284371
legale rappresentante: Dott.ssa Donatella Tubino

Data 29 novembre 2022

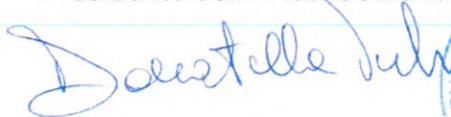
Il Responsabile Coordinatore del progetto



Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del Regolamento (UE) 2016/679

Il Legale Rappresentante

Presidente della Associazione Provinciale



**Piano di lavoro progettuale
Bando di ricerca scientifico-sanitaria 2022
Borse di Studio e Assegni di Ricerca
“programma 5 per mille anno 2020”**

DOCUMENTO SINTETICO

Al CSN Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori
Via Alessandro Torlonia, 15
00161 – Roma

Piano di lavoro progettuale per PRR (progetto ricerca di rete)

Il sottoscritto Dott.ssa Donatella Tubino 011/836626 334.1842402 in qualità di Coordinatore Responsabile del Progetto di Rete, afferente alla Associazione Provinciale LILT di Torino Che funge da Centro Coordinatore del PRR (Via San Massimo, 24 Torino 10123 – C.F. 97573900012) intende richiedere alla Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori – Sede Centrale – un finanziamento nell’ambito del “programma 5 per mille anno 2017” tramite il predisposto “piano di lavoro progettuale”.

Titolo del Progetto

Stratificazione del rischio di eventi avversi cardiovascolari nei pazienti con Mieloma Multiplo candidati a terapia con Carfilzomib. Studio prospettico ‘real-life’

Area tematica di ricerca (come individuate nel bando)

Prevenzione oncologica terziaria, contribuendo in particolare allo studio della popolazione dei cosiddetti “cancer survivors”.

Durata: Annuale

Biennale

Costo finanziato con fondi oggetto del bando di ricerca 2022 LILT:

€ 18000

Costo complessivo del progetto (se co-finanziato):

€ 20000

- Responsabile Coordinatore del Progetto:

Milan Alberto alberto.milan@unito.it 3393384725)

- Legale Rappresentante dell’Associazione Provinciale LILT di afferenza (Centro Coordinatore) con indicazione Dott.ssa Donatella Tubino 011/836626 – 334.1842402 torino@lilit.it

Sinossi del Progetto / Premesse e rationale (massimo 2 pagine)

Relazione malattie cardiovascolari e oncologiche

Le malattie cardiovascolari e le patologie tumorali rappresentano le principali cause di mortalità e di morbilità del mondo moderno, causando circa i due terzi di decessi a livello mondiale¹. L'invecchiamento della popolazione e il progresso socio-economiche hanno determinato un 'burden' delle patologie cardio-cerebro-vascolari, prima tra tutte l'ipertensione arteriosa, responsabile di 7.6 milioni di morti nel mondo ogni anno². Analogamente, la diagnosi precoce e il miglioramento delle strategie di trattamento delle patologie tumorali, hanno aumentato la sopravvivenza dei pazienti con patologie oncologiche, i cosiddetti 'cancer survivors'. Ne consegue l'aumento del numero dei pazienti in cui tali condizioni coesistono.

Oltre a condividere spesso gli stessi fattori di rischio, la relazione tra le patologie cardiovascolari e oncologiche non è solo incidentale, ma è stato dimostrato come esse si influenzino e potenzino vicendevolmente.

Mieloma Multiplo e Rischio Cardiovascolare

Il Mieloma Multiplo (MM) rappresenta l'1% delle patologie tumorali e 13% di quelle ematologiche con un'età mediana alla diagnosi di 70 anni. Nelle ultime due decadi, i progressi nella comprensione delle basi fisiopatologiche della malattia e l'introduzione di nuove terapie anti mieloma, hanno incrementato l'aspettativa di vita del MM, rendendo la patologia 'trattabile' e cronicizzabile anche se ancora non guaribile. La definizione di 'cancers survivors' di conseguenza non può essere applicata in senso stretto, tuttavia, la malattia può essere caratterizzata da lunghe fasi di remissione indotte dalle terapie.

Le patologie cardiovascolari rappresentano la principale causa di mortalità e morbilità dei pazienti con mieloma in ragione della sovrapposizione di fattori di rischio individuali (età, fumo, obesità, dislipidemia, sedentarietà, ipertensione arteriosa e altre patologie cardiovascolari preesistenti), fattori connessi alla malattia (anemia, insufficienza renale, stato pro-trombotico, rischio di amiloidosi, sindrome da iperviscosità, stato proinfiammatorio che favorisce la progressione patologia aterosclerotica) e terapie cardiotossiche anti-mieloma³⁻⁴.

Terapia anti-mieloma e cardiotossicità

Il trattamento del MM è stato rivoluzionato negli ultimi venti anni con l'introduzione del trapianto autologo e da nuove molecole. Le principali classi di farmaci anti-mieloma sono immunomodulanti (talidomide, lenalidomide pomalidomide), inibitori del proteasoma (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), anticorpi monoclonali (elotuzumab daratumumab, isatuximab, etc.), antracicline, alchilanti (melphalan) e glucocorticoidi. Tra questi, uno dei trattamenti con maggiore potenziale cardiotossico è il Carfilzomib (CFZ), un inibitore del proteasoma di seconda generazione. La sua introduzione ha drammaticamente migliorato la prognosi del MM recidivo-refrattario e, dal 2017, è stato indicato come possibile opzione di trattamento anche nel mieloma di nuova diagnosi. Tuttavia, dalla sua introduzione, si sono moltiplicate le evidenze di eventi cardiovascolari avversi (CVAEs) indotti dalla terapia⁵. Una metanalisi comprendente studi di fase I-III ha osservato una incidenza del 18.1% di CVAEs, con elevata frequenza di eventi ipertensivi e di scompenso cardiaco⁵.

Aree di incertezza

Nonostante sia nota la relazione tra CFZ e cardiotossicità, attualmente la gestione dei pazienti trattati con tale farmaco risulta difficile data l'esiguità di dati provenienti da studi real-life. Infatti, la maggioranza dei dati sulla sicurezza del farmaco provengono da studi sperimentali di fase I-III condotti in una popolazione altamente selezionata (escludendo pazienti con patologie cardiovascolari preesistenti) e realizzati in condizioni di trattamento ottimali. Inoltre, l'assenza di uniformità nella definizione degli eventi cardiovascolari tra i vari studi ne rende difficile il confronto.

Di conseguenza, si delineano una serie di aree di incertezza:

1. Quale sia la reale incidenza e tipologia di eventi avversi cardiovascolari e di danno d'organo subclinico nei pazienti con MM trattati con Carfilzomib;
2. Eventuali predittori al baseline di successivo sviluppo di cardiotossicità;
3. Prevalenza dei fattori di rischio e patologie cardiovascolari nei pazienti con MM;
4. Assenza di un protocollo validato prospetticamente per la stima del rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti con MM che si apprestano ad iniziare il CFZ, e assenza di uno schema di follow-up. Tra i protocolli disponibili, il Consensus tra l'European Myeloma Network (EMN) e la Società Italiana dell'Iipertensione Arteriosa (SIIA) hanno suggerito un protocollo di valutazione del profilo di rischio di questa categoria di pazienti, non validato,

tuttavia, da studi prospettici⁶;

5. Ruolo di nuove metodiche che possano aiutare nella stima del rischio cardiovascolare e identificare in modo più precoce il danno indotto dalla terapia (valutazione delle forze emodinamiche ventricolari)

2. PROGETTO DI RICERCA

Studio prospettico condotto in condizioni di 'real-life' nei pazienti con MM candidati a schemi di terapie contenenti CFZ. Il presente studio è stato approvato dal Comitato Etico Aziendale (Numero di Protocollo 0038655).

2.1 OBIETTIVI

1. Valutare l'efficacia nella pratica clinica del protocollo di valutazione cardiovascolare proposto dall'EMN applicato ai pazienti con MM trattati con CFZ;
2. Identificare i predittori maggiori di sviluppo di eventi avversi cardiovascolari al baseline e valutare il ruolo di nuove metodiche per la valutazione del danno d'organo subclinico (ruolo delle forze emodinamiche ventricolari);
3. Identificare la reale prevalenza di fattori di rischio e patologie cardiovascolari nei pz con MM in condizioni di real-life;

Valutare la reale incidenza e tipologia degli eventi avversi cardiovascolari e il danno d'organo subclinico indotti dalla terapia.

Piano di lavoro progettuale - articolazione del progetto con dettaglio relativo a:

- Associazione LILT che funge da Centro di coordinamento (descrizione sintetica delle motivazioni) Torino. Il centro di coordinamento è legato alla realtà locale di collaborazione tra il coordinatore scientifico e il Myeloma Unit
- ruolo delle Associazioni LILT coinvolte nel PRR ed attività previste (documentazione e descrizione sintetica relativa al contributo previsto / stimato di ciascuna Associazione Provinciale) Supporto e diffusione del progetto. Per l'avvio del progetto è prevista l'attività di supporto da parte del solo centro di Torino
- Tempi previsti/stimati per l'ottenimento degli end-points primari 1 anno

Risultati attesi dalla ricerca, con specifica evidenza agli approcci con elevato livello di trasferibilità sociale, in particolare all'interno del SSN

Da Gennaio 2015 fino ad oggi sono stati arruolati 194 pazienti con MM candidati a terapia con CFZ. Di seguito le evidenze scientifiche raggiunte fino ad oggi dal nostro progetto di ricerca:

1. In un'analisi condotta su 116 pazienti (arruolati fino a Marzo 2020), è stata identificata un'elevata prevalenza di fattori di rischio/patologie cardiovascolari nella popolazione con MM, tra cui una prevalenza del 50% di tabagismo (attivo o pregresso) e di ipertensione arteriosa (41%). Inoltre, al baseline è alta la prevalenza di danno d'organo subclinico cardiaco e vascolare (20.7% di ipertrofia ventricolare sinistra, il 20.7% riduzione del GLS, il 26.7% aumento della stiffness arteriosa PWV > 9 m/s). I maggiori predittori al baseline di eventi sono risultati la pressione sistolica office, la variabilità pressoria ad ABPM, la pulse wave velocity, la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra e il global longitudinal strain. Essi sono stati combinati in un modello matematico elaborando uno score di rischio al baseline per gli eventi (*Astarita et al, Cancers, 2021*⁷; *Bruno et al, Cancers 2019*)⁸.
2. In un'analisi condotta su 88 pazienti con MM valutati prima e dopo l'inizio della terapia con CFZ, si è dimostrata una riduzione statisticamente significativa del GLS durante la terapia, in assenza di modifiche della frazione di eiezione ventricolare sinistra (da $-22.2\% \pm 2.6$ al baseline a $-21.3\% \pm 2.5$ al follow-up), confermando il suo ruolo di marcatore di danno anche in questa popolazione di pazienti. I pazienti con un valore di GLS al baseline $\geq -21\%$ e/o una frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 60\%$ avevano un maggiore rischio di eventi cardiovascolari maggiori (OR = 6.2 e OR = 3.7, rispettivamente, $p \leq 0.05$) (*Mingrone et al, Cancers, 2021*)⁸.

3. Condivisione delle strategie di management del paziente ad alto rischio di eventi cardiovascolari al baseline nei pazienti con MM candidati a CFZ: esperienza del nostro Centro (*Mingrone et al. 2022, in fase di submission*).

Valutazione dell'incidenza di eventi avversi cardiovascolari e tempo di insorgenza in pazienti con MM trattati con schemi di terapia contenenti CFZ a diverso dosaggio (*Astarita et al. 2022, in fase di submission*).

Risultati attesi dalla ricerca, con specifica evidenza riguardo lo sviluppo di reti collaborative fra le Associazioni LILT e qualificate strutture operanti in ambito sanitario e di ricerca
Per l'avvio del progetto è prevista l'attività di supporto da parte del solo centro di Torino

Associazioni LILT
LILT – Città Metropolitana di Torino -APS

Altre Strutture afferenti del SSN partecipanti
(indicare a quale titolo /regime)

AMPLIARE LA TABELLA SOPRA RIPORTATA PER LA DEFINIZIONE DELLA RETE E DEI PARTECIPANTI AL PRR

(Elenco delle Associazioni Provinciali coinvolte con indicazione dei rispettivi responsabili; altri Enti/partner coinvolti nel progetto (specificando ruolo ente e relativo responsabile - esempio Mario Bianchi, Consiglio Nazionale delle Ricerche, unità operativa. personale coinvolto):

Indicazione delle modalità di coinvolgimento dei borsisti, del loro numero e della loro retribuzione.
Tempi di ricerca o mesi/uomo

In caso di accettazione della domanda di borsa di studio, il candidato parteciperà ad ogni fase della realizzazione del progetto: interazione con il Comitato Etico Aziendale, programmazione delle visite dei pazienti congiuntamente alla Myeloma Unit, attività di team building, esecuzione in prima persona degli esami strumentali (Ecocardiografia TT incluso il calcolo del GLS e delle forze emodinamiche ventricolari), organizzazione dei dati in database, attività di supporto nell'elaborazione statistica dei dati e scrittura dei risultati, condivisi con le Società Scientifiche Nazionali e Internazionali.

Estremi per ricevere il finanziamento

Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori – Città Metropolitana di Torino – APS

IBAN: IT9710200801046000105883020

Costo complessivo del Progetto articolato per voci di spesa

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
Personale di ricerca (borsista)	18000	18000
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	*****	*****
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	*****	*****
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	*****	*****
Elaborazione dati	2000	0
Spese amministrative MAX 5%	0	0
Altro (indicare quali)		
TOTALE	20000	18000

Alla presente proposta deve essere allegato:

- il curriculum vitae del Responsabile Coordinatore del progetto di Rete e dei Referenti scientifici delle varie Associazioni Provinciali afferenti
- Le lettere di accettazione a collaborare al progetto di Rete sottoscritte dai responsabili delle strutture Sanitarie pubbliche / convenzionate del SSN, unitamente al nulla osta specifico delle rispettive Direzioni sanitarie
- la complessiva documentazione di progetto
- Riferimenti autorizzativi del Comitato etico di competenza, se previsto

In fede,

Il legale rappresentante dell'Associazione
LILT di afferenza (centro coordinatore)

[Firma]



Il Responsabile Coordinatore del PRR
Alberto M...

[Firma]

Luogo e data:
Torino 29 nov 2022

**Bando 2021\22 - Programma 5 per mille anno 2020**

Associazione Provinciale LILT: TORINO

Titolo del progetto:**Stratificazione del rischio di eventi avversi cardiovascolari nei pazienti con Mieloma Multiplo candidati a terapia con Carfilzomib. Studio prospettico 'real-life'****Abstract dei risultati preliminari ottenuti:**

Da Gennaio 2015 fino ad oggi sono stati arruolati 194 pazienti con MM candidati a terapia con CFZ. Di seguito le evidenze scientifiche raggiunte fino ad oggi dal nostro progetto di ricerca:

1. In un'analisi condotta su 116 pazienti (arruolati fino a Marzo 2020), è stata identificata un'elevata prevalenza di fattori di rischio/patologie cardiovascolari nella popolazione con MM, tra cui una prevalenza del 50% di tabagismo (attivo o pregresso) e di ipertensione arteriosa (41%). Inoltre, al baseline è alta la prevalenza di danno d'organo subclinico cardiaco e vascolare (20.7% di ipertrofia ventricolare sinistra, il 20.7% riduzione del GLS, il 26.7% aumento della stiffness arteriosa PWV > 9 m/s). I maggiori predittori al baseline di eventi sono risultati la pressione sistolica office, la variabilità pressoria ad ABPM, la pulse wave velocity, la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra e il global longitudinal strain. Essi sono stati combinati in un modello matematico elaborando uno score di rischio al baseline per gli eventi (*Astarita et al, Cancers, 2021; Bruno et al, Cancers 2019*).
2. In un'analisi condotta su 88 pazienti con MM valutati prima e dopo l'inizio della terapia con CFZ, si è dimostrata una riduzione statisticamente significativa del GLS durante la terapia, in assenza di modifiche della frazione di eiezione ventricolare sinistra (da $-22.2\% \pm 2.6$ al baseline a $-21.3\% \pm 2.5$ al follow-up), confermando il suo ruolo di marcatore di danno anche in questa popolazione di pazienti. I pazienti con un valore di GLS al baseline $\geq -21\%$ e/o una frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 60\%$ avevano un maggiore rischio di eventi cardiovascolari maggiori (OR = 6.2 e OR = 3.7, rispettivamente, $p \leq 0.05$) (*Mingrone et al, Cancers, 2021*).

3.

Prodotti della Ricerca (correlati al progetto):

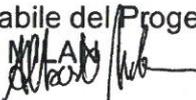
Elenco dei Borsisti utilizzati per la ricerca, elenco assegni di ricerca

-
-
-
-
-
-

Data 29/11/2022

Il Responsabile del Progetto

Dr. Alberto

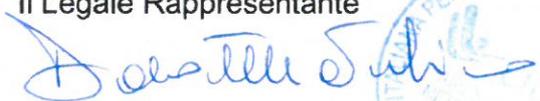


Il Legale Rappresentante



Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi dell'articolo 5 del Regolamento (UE) 2016/679

Il Legale Rappresentante



**Bando 2021\22 - Programma 5 per mille anno 2020**

Associazione Provinciale LILT: Torino

Titolo del progetto:**Stratificazione del rischio di eventi avversi cardiovascolari nei pazienti con Mieloma Multiplo candidati a terapia con Carfilzomib. Studio prospettico 'real-life'**

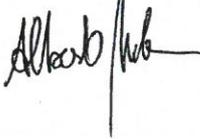
Data di inizio progetto: 01 / 04 / 2023	Data di fine progetto: 1/4/2024
Fondi 5 per mille richiesti per il progetto: € 18000	Costo complessivo del progetto (se co-finanziato):

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
Personale di ricerca (borsista, assegno di ricerca)	18000	18000
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	*****	*****
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	*****	*****
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	*****	*****
Elaborazione dati	2000	0

Spese amministrative	0	0
Altro (indicare quali)	0	0
TOTALE	20000	18000

Data 29/11/2022

Il Responsabile del Progetto
Alberto MILAN



Il Legale Rappresentante



Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi dell'articolo 5 del Regolamento (UE) 2016/679

Il Legale Rappresentante





**BANDO DI RICERCA SCIENTIFICO-SANITARIA LILT 2022
BORSE DI STUDIO E ASSEGNI DI RICERCA**

PROGETTO DI RICERCA

**Stratificazione del rischio di eventi avversi cardiovascolari nei pazienti con Mieloma Multiplo
candidati a terapia con Carfilzomib.
Studio prospettico 'real-life'**

1. INTRODUZIONE

Relazione malattie cardiovascolari e oncologiche

Le malattie cardiovascolari e le patologie tumorali rappresentano le principali cause di mortalità e di morbidità del mondo moderno, causando circa i due terzi di decessi a livello mondiale¹. L'invecchiamento della popolazione e il progresso socio-economiche hanno determinato un 'burden' delle patologie cardio-cerebrovascolari, prima tra tutte l'ipertensione arteriosa, responsabile di 7.6 milioni di morti nel mondo ogni anno². Analogamente, la diagnosi precoce e il miglioramento delle strategie di trattamento delle patologie tumorali, hanno aumentato la sopravvivenza dei pazienti con patologie oncologiche, i cosiddetti 'cancer survivors'. Ne consegue l'aumento del numero dei pazienti in cui tali condizioni coesistono.

Oltre a condividere spesso gli stessi fattori di rischio, la relazione tra le patologie cardiovascolari e oncologiche non è solo incidentale, ma è stato dimostrato come esse si influenzino e potenzino vicendevolmente.

Mieloma Multiplo e Rischio Cardiovascolare

Il Mieloma Multiplo (MM) rappresenta l'1% delle patologie tumorali e 13% di quelle ematologiche con un'età mediana alla diagnosi di 70 anni. Nelle ultime due decadi, i progressi nella comprensione delle basi fisiopatologiche della malattia e l'introduzione di nuove terapie anti mieloma, hanno incrementato l'aspettativa di vita del MM, rendendo la patologia 'trattabile' e cronicizzabile anche se ancora non guaribile. La definizione di 'cancers survivors' di conseguenza non può essere applicata in senso stretto, tuttavia, la malattia può essere caratterizzata da lunghe fasi di remissione indotte dalle terapie.

Le patologie cardiovascolari rappresentano la principale causa di mortalità e morbidità dei pazienti con mieloma in ragione della sovrapposizione di fattori di rischio individuali (età, fumo, obesità, dislipidemia, sedentarietà, ipertensione arteriosa e altre patologie cardiovascolari preesistenti), fattori connessi alla malattia (anemia, insufficienza renale, stato pro-trombotico, rischio di amiloidosi, sindrome da iperviscosità, stato proinfiammatorio che favorisce la progressione patologia aterosclerotica) e terapie cardiotossiche anti-mieloma³⁻⁴.

Terapia anti-mieloma e cardiotossicità

Il trattamento del MM è stato rivoluzionato negli ultimi venti anni con l'introduzione del trapianto autologo e da nuove molecole. Le principali classi di farmaci anti-mieloma sono immunomodulanti (talidomide, lenalidomide pomalidomide), inibitori del proteasoma (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), anticorpi



monoclonali (elotuzumab daratumumab, isatuximab, etc.), antraciline, alchilanti (melphalan) e glucocorticoidi. Tra questi, uno dei trattamenti con maggiore potenziale cardiottossico è il Carfilzomib (CFZ), un inibitore del proteasoma di seconda generazione. La sua introduzione ha drammaticamente migliorato la prognosi del MM recidivo-refrattario e, dal 2017, è stato indicato come possibile opzione di trattamento anche nel mieloma di nuova diagnosi. Tuttavia, dalla sua introduzione, si sono moltiplicate le evidenze di eventi cardiovascolari avversi (CVAEs) indotti dalla terapia⁵. Una metanalisi comprendente studi di fase I-III ha osservato una incidenza del 18.1% di CVAEs, con elevata frequenza di eventi ipertensivi e di scompenso cardiaco⁵.

Aree di incertezza

Nonostante sia nota la relazione tra CFZ e cardiottossicità, attualmente la gestione dei pazienti trattati con tale farmaco risulta difficile data l'esiguità di dati provenienti da studi real-life. Infatti, la maggioranza dei dati sulla sicurezza del farmaco provengono da studi sperimentali di fase I-III condotti in una popolazione altamente selezionata (escludendo pazienti con patologie cardiovascolari preesistenti) e realizzati in condizioni di trattamento ottimali. Inoltre, l'assenza di uniformità nella definizione degli eventi cardiovascolari tra i vari studi ne rende difficile il confronto.

Di conseguenza, si delineano una serie di aree di incertezza:

1. Quale sia la reale incidenza e tipologia di eventi avversi cardiovascolari e di danno d'organo subclinico nei pazienti con MM trattati con Carfilzomib;
2. Eventuali predittori al baseline di successivo sviluppo di cardiottossicità;
3. Prevalenza dei fattori di rischio e patologie cardiovascolari nei pazienti con MM;
4. Assenza di un protocollo validato prospetticamente per la stima del rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti con MM che si apprestano ad iniziare il CFZ, e assenza di uno schema di follow-up. Tra i protocolli disponibili, il Consensus tra l'European Myeloma Network (EMN) e la Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA) hanno suggerito un protocollo di valutazione del profilo di rischio di questa categoria di pazienti, non validato, tuttavia, da studi prospettici⁶;
5. Ruolo di nuove metodiche che possano aiutare nella stima del rischio cardiovascolare e identificare in modo più precoce il danno indotto dalla terapia (valutazione delle forze emodinamiche ventricolari)

2. PROGETTO DI RICERCA

Studio prospettico condotto in condizioni di 'real-life' nei pazienti con MM candidati a schemi di terapie contenenti CFZ. Il presente studio è stato approvato dal Comitato Etico Aziendale (Numero di Protocollo 0038655).

Sperimentatore Principale

Prof. Alberto Milan

SCU Medicina Interna 4 e Hypertension Unit, Dipartimento di Scienze Mediche, Azienda Ospedaliera 'Città della Salute e della Scienza' Presidio Molinette, Università degli Studi di Torino



2.1 OBIETTIVI

1. Valutare l'efficacia nella pratica clinica del protocollo di valutazione cardiovascolare proposto dall'EMN applicato ai pazienti con MM trattati con CFZ;
2. Identificare i predittori maggiori di sviluppo di eventi avversi cardiovascolari al baseline e valutare il ruolo di nuove metodiche per la valutazione del danno d'organo subclinico (ruolo delle forze emodinamiche ventricolari);
3. Identificare la reale prevalenza di fattori di rischio e patologie cardiovascolari nei pz con MM in condizioni di real-life;
4. Valutare la reale incidenza e tipologia degli eventi avversi cardiovascolari e il danno d'organo subclinico indotti dalla terapia.

2.2 METODI

Disegno dello Studio

Tale progetto è condotto presso il Laboratorio di Ecocardiografia dell'Hypertension Unit, in collaborazione con la Myeloma Unit dell'Ospedale Molinette in Torino. Sono inclusi nello studio i pazienti adulti con MM candidati a terapia con CFZ, arruolati consecutivamente a partire da Gennaio 2015. Tutti i pazienti sono sottoposti a una valutazione al baseline, prima dell'inizio della terapia, e successiva valutazione di follow-up a 6 mesi e/o in caso di evento cardiovascolare avverso, sulla base del protocollo dell'EMN. Durante il follow-up sono registrati gli eventi avversi cardiovascolari e l'insorgenza del danno d'organo subclinico. Sono esclusi i pazienti trattati in precedenza con CFZ e con amiloidosi cardiaca accertata. Gli schemi di trattamento, il dosaggio e la durata sono stati decisi dagli specialisti ematologi. La *Figura 1* mostra il protocollo di studio.

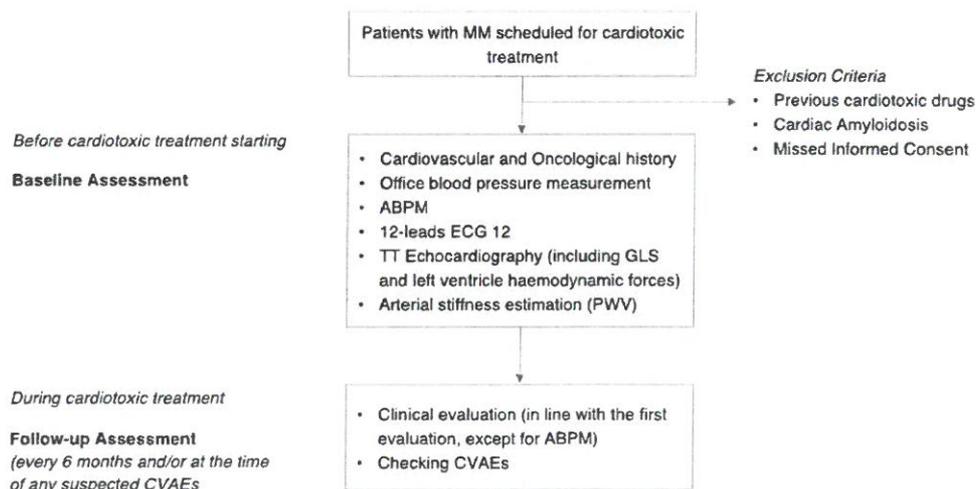


Figura 1. Protocollo di Studio



Valutazione clinico-strumentale al baseline e durante il follow-up

In accordo con le raccomandazioni dell'EMN, i pazienti candidati a schema di trattamento con CFZ, sono sottoposti a una valutazione cardiovascolare al baseline, comprendente la valutazione dei fattori di rischio e patologie cardiovascolari, misurazione della pressione office, misurazione ambulatoriale della pressione delle 24 ore, l'ECG, l'ecocardiogramma TT (inclusa la misurazione del global longitudinal strain e la misurazione delle forze emodinamiche ventricolari con software sperimentale) e la stima della stiffness arteriosa (attraverso metodica pulse wave velocity). La seconda valutazione clinica è eseguita ogni 6 mesi dall'inizio del CFZ e/o al momento di qualsiasi sospetto CVAEs. Nella valutazione di follow-up sono stati ripetuti gli accertamenti eseguiti in prima visita (ad eccezione dell'ABPM, ripetuto solo se clinicamente indicato), finalizzati al riconoscimento del danno d'organo cardiaco e vascolare. I dati sui CVAEs sono raccolti durante il follow-up, integrando i dati clinici con la revisione periodica dei referti ematologici e attraverso interviste telefoniche.

Eventi Avversi Cardiovascolari

Gli eventi avversi cardiovascolari identificati in corso di terapia sono classificati in due sottogruppi: eventi cardiovascolari maggiori ed eventi ipertensivi.

Eventi cardiovascolari maggiori: sindromi coronariche acute, scompenso cardiaco, dispnea correlata all'infusione, aritmie, dolore toracico tipico, sincope, morte improvvisa, disfunzione ventricolare (riduzione della frazione di eiezione e/o riduzione del GLS).

Eventi ipertensivi: nuova diagnosi di ipertensione arteriosa o peggioramento di ipertensione arteriosa nota, ipertensione incontrollata precedente l'infusione di CFZ, ipertensione incontrollata dopo infusione di CFZ, ipertensione mascherata, urgenza ipertensiva, emergenza ipertensiva.

I CVAEs sono stati classificati secondo i Common Terminology Criteria for Adverse Events del National Cancer Institute, versione 5.0.

2.3 RUOLO DEL CANDIDATO

In caso di accettazione della domanda di borsa di studio, il candidato parteciperà ad ogni fase della realizzazione del progetto: interazione con il Comitato Etico Aziendale, programmazione delle visite dei pazienti congiuntamente alla Myeloma Unit, attività di team building, esecuzione in prima persona degli esami strumentali (Ecocardiografia TT incluso il calcolo del GLS e delle forze emodinamiche ventricolari), organizzazione dei dati in database, attività di supporto nell'elaborazione statistica dei dati e scrittura dei risultati, condivisi con le Società Scientifiche Nazionali e Internazionali.

2.4 RISULTATI OTTENUTI FINO AD OGGI

Da Gennaio 2015 fino ad oggi sono stati arruolati 194 pazienti con MM candidati a terapia con CFZ. Di seguito le evidenze scientifiche raggiunte fino ad oggi dal nostro progetto di ricerca:

1. In un'analisi condotta su 116 pazienti (arruolati fino a Marzo 2020), è stata identificata un'elevata prevalenza di fattori di rischio/patologie cardiovascolari nella popolazione con MM, tra cui una



prevalenza del 50% di tabagismo (attivo o pregresso) e di ipertensione arteriosa (41%). Inoltre, al baseline è alta la prevalenza di danno d'organo subclinico cardiaco e vascolare (20.7% di ipertrofia ventricolare sinistra, il 20.7% riduzione del GLS, il 26.7% aumento della stiffness arteriosa PWV > 9 m/s). I maggiori predittori al baseline di eventi sono risultati la pressione sistolica office, la variabilità pressoria ad ABPM, la pulse wave velocity, la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra e il global longitudinal strain. Essi sono stati combinati in un modello matematico elaborando uno score di rischio al baseline per gli eventi (*Astarita et al, Cancers, 2021*⁷; *Bruno et al, Cancers 2019*)⁸.

2. In un'analisi condotta su 88 pazienti con MM valutati prima e dopo l'inizio della terapia con CFZ, si è dimostrata una riduzione statisticamente significativa del GLS durante la terapia, in assenza di modifiche della frazione di eiezione ventricolare sinistra (da $-22.2\% \pm 2.6$ al baseline a $-21.3\% \pm 2.5$ al follow-up), confermando il suo ruolo di marcatore di danno anche in questa popolazione di pazienti. I pazienti con un valore di GLS al baseline $\geq -21\%$ e/o una frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 60\%$ avevano un maggiore rischio di eventi cardiovascolari maggiori (OR = 6.2 e OR = 3.7, rispettivamente, $p \leq 0.05$) (*Mingrone et al, Cancers, 2021*)⁸.
3. Condivisione delle strategie di management del paziente ad alto rischio di eventi cardiovascolari al baseline nei pazienti con MM candidati a CFZ: esperienza del nostro Centro (*Mingrone et al. 2022, in fase di submission*).
4. Valutazione dell'incidenza di eventi avversi cardiovascolari e tempo di insorgenza in pazienti con MM trattati con schemi di terapia contenenti CFZ a diverso dosaggio (*Astarita et al. 2022, in fase di submission*).

BIBLIOGRAFIA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249.
2. Kidoguchi S, Sugano N, Tokudome G, Yokoo T, Yano Y, Hatake K, Nishiyama A. New Concept of Onco-Hypertension and Future Perspectives. *Hypertension.* 2021 Jan;77(1):16-27.
3. Bringhen S, Milan A, Ferri C, Wäsch R, Gay F, Larocca A, Salvini M, Terpos E, Goldschmidt H, Cavo M, Petrucci MT, Ludwig H, Auner HW, Caers J, Gramatzki M, Boccadoro M, Einsele H, Sonneveld P, Engelhardt M; European Hematology Association, the European Myeloma Network and the Italian Society of Arterial Hypertension. Cardiovascular adverse events in modern myeloma therapy - Incidence and risks. A review from the European Myeloma Network (EMN) and Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA). *Haematologica.* 2018 Sep;103(9):1422-1432.
4. Kistler KD, Kalman J, Sahni G, Murphy B, Werther W, Rajangam K, Chari A. Incidence and Risk of Cardiac Events in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma Versus Matched Patients Without Multiple Myeloma: An Observational, Retrospective, Cohort Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017 Feb;17(2):89-96.e3.



5. Waxman AJ, Clasen S, Hwang WT, Garfall A, Vogl DT, Carver J, O'Quinn R, Cohen AD, Stadtmauer EA, Ky B, Weiss BM. Carfilzomib-Associated Cardiovascular Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018 Mar 8;4(3):e174519.
6. Bringhen S, Milan A, D'Agostino M, Ferri C, Wäsch R, Gay F, Larocca A, Offidani M, Zweegman S, Terpos E, Goldschmidt H, Cavo M, Ludwig H, Driessen C, Auner HW, Caers J, Gramatzki M, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Einsele H, Sonneveld P, Engelhardt M. Prevention, monitoring and treatment of cardiovascular adverse events in myeloma patients receiving carfilzomib A consensus paper by the European Myeloma Network and the Italian Society of Arterial Hypertension. *J Intern Med.* 2019 Jul;286(1):63-74.
7. Astarita A, Mingrone G, Airale L, Vallelonga F, Covella M, Catarinella C, Cesareo M, Bruno G, Leone D, Giordana C, Cetani G, Salvini M, Gay F, Bringhen S, Rabbia F, Veglio F, Milan A. Multiple Myeloma Patients Undergoing Carfilzomib: Development and Validation of a Risk Score for Cardiovascular Adverse Events Prediction. *Cancers (Basel).* 2021 Apr 1;13(7):1631.
8. Bruno G, Bringhen S, Maffei I, Iannaccone A, Crea T, Ravera A, Astarita A, Vallelonga F, Salvini M, Gay F, Veglio F, Milan A. Cardiovascular Organ Damage and Blood Pressure Levels Predict Adverse Events in Multiple Myeloma Patients Undergoing Carfilzomib Therapy. *Cancers.* 2019, 3;11(5):622.
9. Mingrone G, Astarita A, Airale L, Maffei I, Cesareo M, Crea T, Bruno G, Leone D, Avenatti E, Catarinella C, Salvini M, Cetani G, Gay F, Bringhen S, Veglio F, Vallelonga F, Milan A. Effects of Carfilzomib Therapy on Left Ventricular Function in Multiple Myeloma Patients. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Apr 21;8:645678.

Torino, 29/11/2022

In fede,

Sperimentatore Principale

Dr. Alberto Milan