

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
SECONDA FACOLTA' DI INGEGNERIA CON SEDE A CESENA
CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

TESI DI LAUREA
In Ingegneria Clinica

*Tecniche diagnostiche per valutare l'effetto
cardiotossico delle terapie in pazienti
oncologici*

RELATORE:

Prof. Ing. Claudio Lamberti

CORRELATORE:

Dott. Michele Aquilina

CANDIDATA:

Cinzia Lorenzini

Sessione III

Anno Accademico: 2011/2012

Ai miei genitori ...

Indice

Introduzione.....	1
1 Tecniche di Imaging ad Ultrasuoni.....	2
1.1 Fisica degli ultrasuoni e formazione dell'immagine ecocardiografica.....	2
1.2 Ecocardiografia M-mode.....	6
1.3 Ecocardiografia Bidimensionale.....	8
1.4 Ecocardiografia Volumetrica.....	11
2 Analisi della funzionalità ventricolare sinistra.....	15
2.1 Tissue Doppler Imaging.....	16
2.2 Speckle Tracking Ecocardiography.....	17
2.3 Indici di funzionalità ventricolare.....	20
2.3.1 Sistolica.....	21
2.3.2 Diastolica.....	23
3 Cardiotossicità.....	26
3.1 Cardiotossicità indotta da chemioterapici.....	26
3.2 Antracicline.....	27
3.3 Trastuzumab.....	28
3.3.1 Meccanismo d'azione del farmaco.....	29

3.3.2 Efficienza del farmaco.....	29
3.3.3 Cardiotossicità da Trastuzumab.....	30
3.3.4 Sospensione del trattamento.....	31
3.4 Diagnosi precoce della cardiotossicità.....	32
4 Progetto Cartoon 3D.....	34
4.1 Obiettivi.....	34
4.2 Casistica.....	35
4.3 Protocollo.....	36
5 Risultati ottenuti.....	42
5.1 Analisi statistica.....	42
5.2 Variazioni FE 4D.....	43
5.3 Analisi degli strain mediante speckle tracking.....	46
6 Conclusioni.....	55
Bibliografia.....	57
Sitografia.....	61
Ringraziamenti.....	62

Introduzione

L'oggetto della ricerca che tratterò nella mia tesi è un progetto che prende il nome di CARTOON 3D nato dalla collaborazione tra l'Università di Bologna e l'Istituto Scientifico Romagnolo per la Cura dei Tumori (IRST).

Il progetto trattato all'istituto di Meldola si occupa di valutare e sviluppare parametri cardiologici che possono risultare indici precoci di insufficienza cardiaca in pazienti con cancro alla mammella.

I pazienti inseriti nel progetto sono stati sottoposti a chemioterapia con antracicline e trastuzumab ed esaminati attraverso l'ecocardiografia trans-toracica apicale valutata con l'ecografo d'ultima generazione della GE Healthcare Vivid E9.

Lo studio si pone l'obiettivo di ricercare quale, tra il parametro FE (frazione di eiezione) e i differenti Strain (longitudinale, circonferenziale, area e radiale), tutti calcolati con il metodo 3D + tempo (4D) attraverso il software della GE, sia più predittivo sul fronte di una possibile cardiotossicità.

Si definisce cardiotossicità l'azione lesiva, spesso irreversibile, del tessuto cardiaco, indotta a seguito della somministrazione di farmaci oncologici.

E' stato preso il primo come grado di classificazione di cardiotossicità che definisce una riduzione di almeno 10 punti percentuali della FE, a partire da un valore basale pre-chemio.

Nel primo capitolo del mio elaborato verrà dato un riferimento alla fisica degli ultrasuoni su cui si basano le principali tecniche di imaging, utilizzate per formare l'immagine ecocardiografica.

Nel secondo capitolo si analizzerà la funzionalità ventricolare illustrando le principali tecniche utilizzate per lo studio degli indici di tale funzionalità.

Nel terzo capitolo si entrerà in maniera più dettagliata nel merito della cardiotossicità indotta da farmaci antitumorali che portano a deformazioni del ventricolo sinistro.

Il quarto capitolo si incentrerà sul Progetto Cartoon 3D focalizzando l'attenzione su una particolare casistica e sul protocollo d'acquisizione utilizzato per lo studio.

Nel quinto capitolo saranno mostrati i risultati della ricerca, ottenuti dall'analisi statistica, fondamentale per la valutazione della cardiotossicità attraverso la predittività degli indici ventricolari.

Infine nell'ultimo capitolo si porranno le considerazioni conclusive.

Capitolo 1

Tecniche di Imaging ad Ultrasuoni

La tecnica di imaging diagnostico che andremo a valutare in questo elaborato è l'*ecocardiografia*.

Questa tecnica utilizza gli ultrasuoni e fornisce informazioni qualitative e quantitative sull'anatomia e sulla funzionalità del cuore.

In questo capitolo spiegherò attraverso i principi fisici degli ultrasuoni, come si forma l'immagine ecocardiografica attraverso le tecniche di imaging e le principali metodiche utilizzate in cardiologia.

1.1 Fisica degli ultrasuoni e formazione dell'immagine ecocardiografica

Gli ultrasuoni (US) sono radiazioni non ionizzanti di natura meccanica che a differenza delle radiofrequenze e microonde, con cui si identificano specifiche regioni dello spettro elettromagnetico, sono una forma di energia meccanica e perciò, per potersi propagare, necessitano di un mezzo elastico quale plasma o liquidi.

Si estendono a partire da frequenze superiori ai 20 kHz, limite superiore di udibilità per l'orecchio umano, fino alle frequenze di qualche centinaio di MHz e, intorno a 1 GHz, lasciano il posto al regime cosiddetto ipersonico.[1]

A fini diagnostici si utilizzano US ad una frequenza tra 1 e 15-20 MHz con un intensità compresa tra 0,01 e 200 mW/cm² e lunghezza d'onda cortissima.

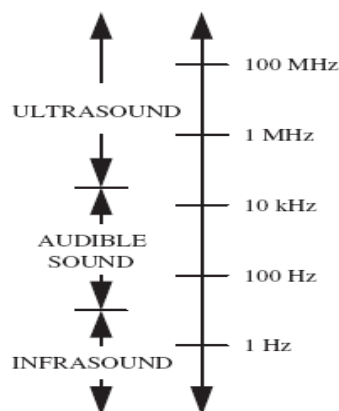


Figura 1.1 Range delle frequenze per gli ultrasuoni (tratto da [1])

Di conseguenza un importante requisito per ottenere una buona risoluzione spaziale dell'immagine, si dovrà avere una maggiore frequenza con una minore lunghezza d'onda.

Gli US, sono onde meccaniche che si generano dal trasferimento di energia prodotta dalle oscillazioni che si propagano nel mezzo in varie direzioni.

Queste possono essere di due tipi: onde longitudinali caratterizzate da uno spostamento delle particelle parallelo alla direzione del moto dell'onda e onde trasversali dove lo spostamento avviene perpendicolare alla direzione.

Le onde longitudinali di compressione si propagano in qualsiasi mezzo mentre le trasversali solo in quelli solidi, a causa dei deboli legami dei tessuti liquidi che si instaurano tra atomi e molecole.

In ambito medico pertanto, l'onda ultrasonora che studiamo è longitudinale e si propaga nel mezzo mediante bande alternate di compressione e di rarefazione, infatti le particelle del mezzo sono forzate ad oscillare attorno alla loro posizione di equilibrio.

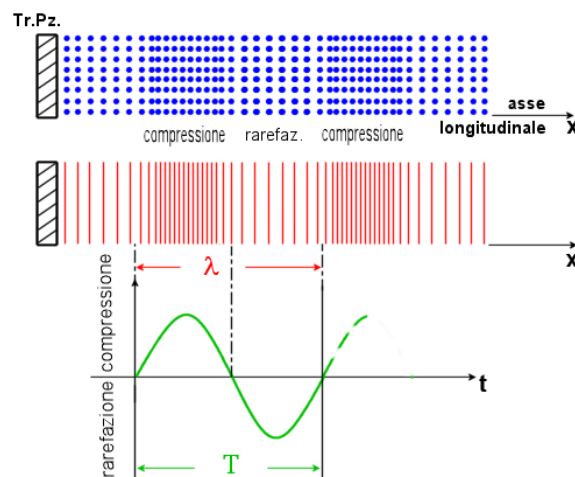


Figura 1.2 Onde acustiche longitudinali dove abbiamo compressione per un'alta pressione e rarefazione per una bassa pressione (tratto da [1])

La generazione e la ricezione degli ultrasuoni avviene attraverso i trasduttori che convertono energia elettrica in energia meccanica ad alta frequenza, e viceversa.

Il trasduttore utilizza un cristallo detto piezoelettrico, che qualvolta eccitato da un impulso elettrico, genera il fascio di ultrasuoni.

I trasduttori sono contenuti all'interno delle sonde, con funzione sia da sorgente sia da ricevente di ultrasuoni; dalla frequenza degli ultrasuoni emessi dal trasduttore dipendono la risoluzione spaziale, la definizione dell'immagine e il potere di penetrazione degli ultrasuoni.[2]

La proprietà di alcune sostanze cristalline di generare, sotto l'azione di interazioni meccaniche, una differenza di potenziale e in presenza della stessa di deformarsi è detta quindi piezoelettricità.

La propagazione degli ultrasuoni attraverso un mezzo è caratterizzata da una grandezza fondamentale chiamata impedenza acustica Z definita come il prodotto della densità ρ del mezzo per la velocità di propagazione v :

$$Z = \rho \cdot v$$

dove v è data dal rapporto della lunghezza d'onda per la frequenza.

Questa grandezza rappresenta la resistenza del mezzo al passaggio dell'onda acustica dove la distribuzione delle variazioni di essa definisce la rappresentazione in forma grafica dell'immagine ecografica.

Il coefficiente di riflessione dell'onda che incontra una discontinuità dipende dalle impedenze dei due mezzi attraversati Z_1 e Z_2 :

$$R = \left[\frac{Z_1 - Z_2}{Z_1 + Z_2} \right]^2$$

Se vengono valutate le interfacce di due mezzi differenti, con impedenze acustiche Z_1 e Z_2 diverse, il fascio che investirà questa superficie si dividerà in un'onda riflessa che ritornerà indietro con la stessa intensità dell'onda incidente ed un'onda rifratta che proseguirà nel mezzo con velocità differente.

Posso definire l'intensità delle onde riflesse come:

$$I_R = R \cdot I \cos(\theta)$$

dove I è l'intensità dell'onda incidente e θ è l'angolo di incidenza.

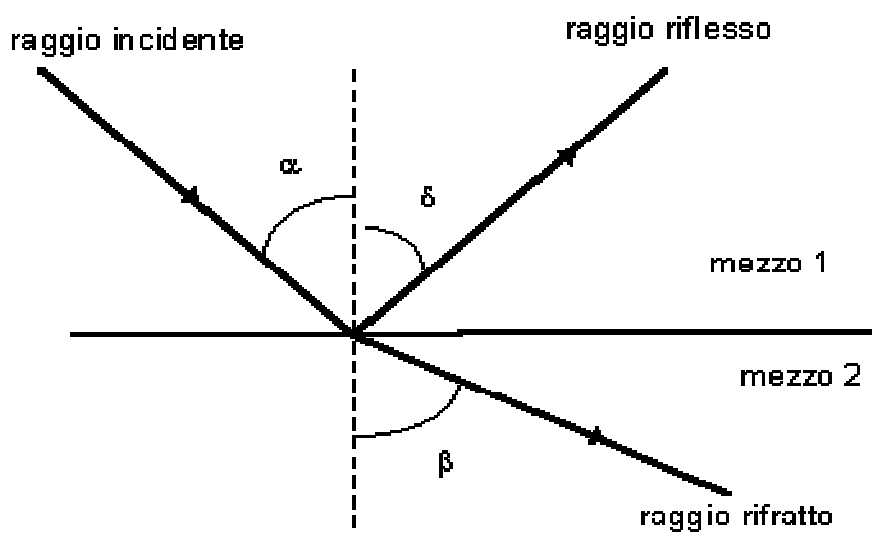


Figura 1.3 Riflessione e rifrazione di un'onda acustica all'interfaccia tra due mezzi (tratto da [18])

Se le due impedenze sono uguali avrò la massima trasmissione dell'onda ultrasonica.

Quando l'onda si propaga nel mezzo si ha una notevole perdita di energia dovuta all'assorbimento e allo scattering che fanno deviare l'onda lungo direzioni diverse da quella incidente.

L'assorbimento, è definito come il fenomeno che trasforma parte dell'energia meccanica dell'onda in calore aumentando la temperatura del mezzo mentre lo scattering è la diffusione del fascio che investendo un mezzo con diverse disomogeneità si propaga in diverse direzioni.

L'intensità degli ultrasuoni viene attenuata dai tessuti secondo la legge:

$$I=I_0 \cdot e^{-2\alpha \cdot x}$$

dove x è la profondità percorsa dall'ultrasuono mentre α è il coefficiente di assorbimento.

Questi due fenomeni fanno sì che la propagazione dell'onda nel mezzo perda d'intensità con la conseguenza di avere un segnale di ritorno non analizzabile.

Gli echi si formano quando il fascio di ultrasuoni raggiunge l'interfaccia che si crea tra mezzi ad impedenza diversa.[3]

Questi echi prodotti vengono visualizzati attraverso le seguenti tecniche di imaging:

- *A-mode*
- *B-mode*
- *M-mode*

Il metodo A-mode (Amplitude mode-modulazione di ampiezza) è una rappresentazione monodimensionale, all'interno della quale ogni eco viene presentato come una deflessione della linea di base ovvero come un picco la cui ampiezza corrisponde all'intensità del segnale che lo ha generato.

Questa metodologia risulta quella più semplice di rappresentare il segnale ecografico ed è di tipo monodimensionale (cioè offre un'analisi in una sola dimensione). Essa fornisce informazioni sulla sola natura della struttura in esame (liquido o solido). [4]

Il metodo B-mode (brightness mode-modulazione di luminosità) è sempre monodimensionale, ma a differenza dell'A-mode, gli eco vengono rappresentati lungo una linea e l'intensità viene stimata in scala di grigi, dove il nero corrisponde all'assenza di echi, mentre il bianco ne illustra la massima intensità.

È la modalità di visualizzazione degli echi più usata in ecografia.

La tecnica M-mode (motion mode-movimento) non è altro che un B-mode ripetuto ad intervalli di tempo sufficientemente brevi per riprodurre il movimento dell'interfaccia, gli echi vengono acquisiti lungo una sola linea di scansione.[3]

L' M-mode è utilizzato in cardiologia per lo studio della valvola mitrale in quanto fornisce informazioni sulla motilità della parte indagata.

I metodi di imaging sopra descritti contribuiranno alla formazione dell'immagine ecografica, che andrò a definire attraverso le varie tipologie di ecocardiografia:

- *Ecocardiografia M-mode;*
- *Ecocardiografia bidimensionale (2D);*
- *Ecocardiografia volumetrica (3D).*

1.2 Ecocardiografia M-Mode

La modalità ecocardiografica M-mode, tecnica che alcuni ritengono obsoleta, permette di acquisire una sezione monodimensionale del cuore, attraverso un sottile fascio di ultrasuoni, potendo così effettuare misurazioni e valutazioni dettagliate delle strutture cardiache.

Questa tecnica, viene utilizzata per misurare le camere cardiache e per rappresentarne graficamente il movimento delle strutture.

Nella modalità M-Mode gli echi vengono rilevati lungo una singola direzione e vengono rappresentati sullo schermo di un oscilloscopio in funzione del tempo. La rappresentazione M-Mode consiste nella storia temporale delle posizioni occupate da riflettori in movimento [5].

I trasduttori utilizzati in ambito cardiologico hanno una frequenza che varia dai 2,25 ai 3,5 MHz ad una profondità di 5-25 cm.

L'esame viene eseguito mantenendo il trasduttore fisso nella posizione prescelta con il fascio di ultrasuoni che si sposta man mano dall'apice (1) del cuore verso la base(4).

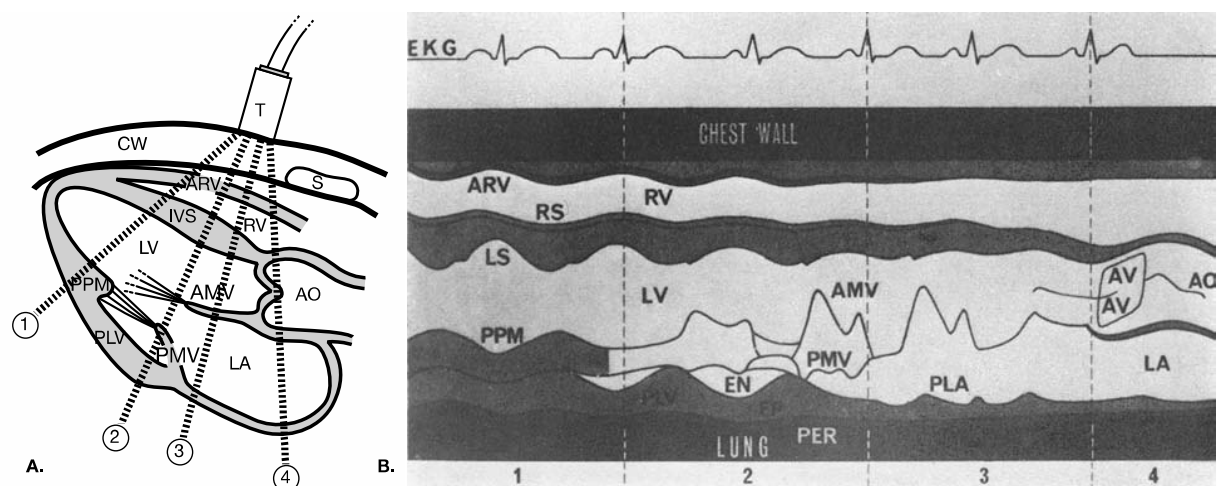


Figura 1.4 **A.** Sezione trasversale del cuore, che mostra le strutture attraverso le quali il fascio di ultrasuoni passa quando è diretto dall'apice verso la base del cuore. **B.** Presentazione schematica dell'ecocardiogramma M-mode quando il trasduttore è diretto dall'apice (1) alla base del cuore (4).

Le aree tra le linee tratteggiate corrispondono alla posizione del trasduttore rappresentata in (A) AMV = lembo anteriore mitralico; AO = aorta; ARV = parete anteriore del ventricolo destro; AV = valvola aortica; CW = parete toracica; EN = endocardio del ventricolo sinistro; EP = epicardio del ventricolo sinistro; IVS = setto interventricolare; LA = atrio sinistro; LS = setto sinistro; LV = ventricolo sinistro; PER = pericardio; PLA = parete posteriore dell'atrio sinistro; PLV = parete posteriore del ventricolo sinistro; PMV = lembo posteriore mitralico; PPM = muscolo papillare posteriore; RS = setto di destra; RV = ventricolo destro; S = sterno; T = trasduttore; Lung = polmone. (tratto da radiology.med.sc.edu)

In questo modo il fascio ci fornisce una panoramica della struttura interna del cuore, visualizzando i ventricoli destro e sinistro, la valvola mitralica e aortica, l'aorta e l'atrio sinistro.

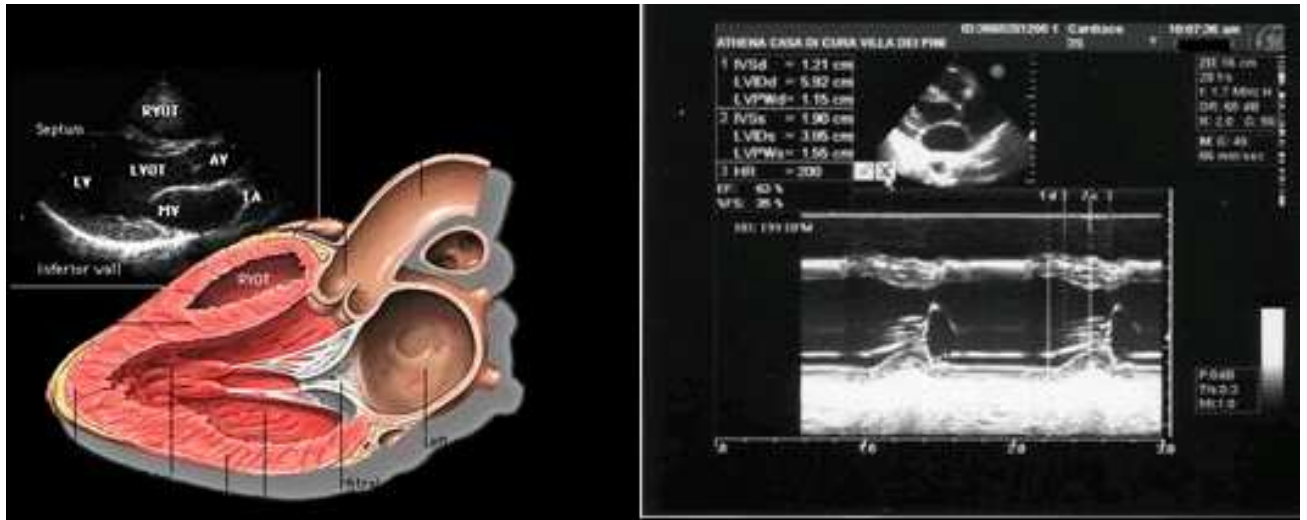


Figura 1.5 Visione del cuore in M-mode

I parametri che possono essere acquisiti con l'M-mode sono solo geometrici, dimensione del setto intraventricolare e spessori delle pareti dei ventricoli. [6]

In base a questi posso calcolare un indice che risulta essere fondamentale per la caratterizzazione della funzione ventricolare, l' accorciamento percentuale del diametro:

$$\%D=[(DD-DS)/DD]x100\%$$

L'M-mode ha numerosi vantaggi, tra cui l'alta risoluzione spaziale che permette quasi sempre una migliore definizione dei bordi endoepicardici consentendo misurazioni più accurate, mentre ha altrettanti svantaggi come la difficoltà di ottenere sempre un corretto allineamento perpendicolare del fascio ultrasonoro e una scarsa attendibilità in presenza di distorsione geometrica o anomalia della cinetica segmentaria ventricolare.

1.3 Ecocardiografia Bidimensionale (2D)

Attraverso l'emissione pulsata di raggi ultrasonici nelle varie direzioni questa metodica fornisce un'immagine in tempo reale e dettagliata.

L'ecocardiografia 2D fornisce molteplici tagli tomografici del cuore e dei grossi vasi e permette di scomporre l'organo in un limitato numero di sezioni.

Cambia il metodo di acquisizione, non avremmo una linea singola ma un insieme di linee singole dette a pennello o ventaglio.

L'algoritmo utilizzato per il calcolo del volume ventricolare è il metodo di Simpson

biplano dove il ventricolo è assimilabile a un ellissoide di rotazione nel quale calcolo il volume come somma delle aree degli n cilindri di spessore noto che hanno diametri minori ai (asse corto in 2C) e bi (in 4C).

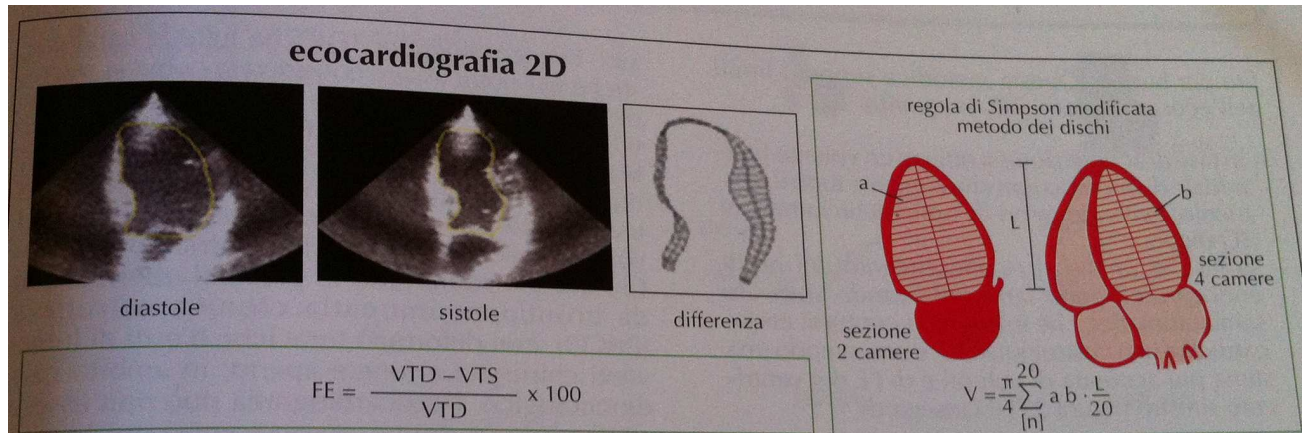


Figura 1.6 Calcolo della FE utilizzando la regola di Simpson biplanare attraverso i volumi telediastolico e telesistolico. (tratto da [IX])

Considerando solo pazienti affetti da carcinoma mammario ed escludendo pazienti con malformazioni ventricolari posso considerare questo modello efficace ed attendibile nel contesto di una diagnosi ecografica.

E' possibile calcolare la frazione di eiezione dalla differenza del volume telediastolico (EDV) e telesistolico (ESV) :

$$\%EF = \frac{(EDV - ESV)}{EDV} \times 100\%$$

Lo svantaggio principale di questa tecnica lo possiamo accreditare al fatto che vi è una difficile acquisizione del bordo endocardico e dell'utilizzo delle immagini off-axis tali per cui in ambito cardiologico è difficile valutare volumi e frazione d'eiezione.

Un esempio di esame in 2D, può essere l'ecocardiografia Doppler.

Viene definito effetto Doppler il fenomeno secondo il quale i suoni emessi a una frequenza data, vengono riflessi a frequenza variata (più alta o più bassa) quando incontrano oggetti in movimento verso la fonte del suono o in senso opposto a essa.

Questo fenomeno avviene quando gli ultrasuoni emessi dalla sonda si scontrano con i globuli rossi del sangue, che scorre nei vasi, attraverso gli orifizi valvolari e nelle cavità cardiache.

Le variazioni di frequenza sonora possono essere convertite in vari tipi di segnale, comprese variazioni di colore su uno schermo (Doppler a colori).

La variazione di frequenza tra il suono trasmesso e quello riflesso viene chiamata frequenza Doppler:

$$\Delta F = 2f_0 \cdot (v \cos \theta) / c$$

dove c = velocità di propagazione del suono nel sangue.

Gli apparecchi più sofisticati mostrano un eco 2D caratterizzato dal fatto che il sangue contenuto nelle cavità cardiache e vascolari ha un colore differente a seconda della direzione nella quale procede e alla sua velocità.

Per esempio, in caso di insufficienza mitralica, durante la sistole ventricolare al sangue contenuto nell'atrio (che appare, per es., giallo) si mescola sangue rigurgitante, che si vede di colore blu.

Per registrare l'effetto Doppler, occorre che la linea di scansione degli ultrasuoni sia diretta lungo la direzione dove scorre il sangue.

Lo studio dell'effetto Doppler, può essere compiuto con ultrasuoni sia ad *onda continua* che a *impulsi*.

La prima tecnica è più adatta a valutare le velocità massime raggiunte dal sangue, mentre la seconda a determinare il livello al quale le variazioni di velocità si verificano.

Questa applicazione ultrasonografica è importante non solo per valutare le variazioni nel tempo della velocità del sangue, ma anche per individuare zone di turbolenza della corrente sanguigna.

La principale limitazione dell'ecocardiografia Doppler è legata al fatto che informazioni sui flussi ematici solamente lungo assi predeterminati e non mostra in tempo reale quello che avviene simultaneamente nelle varie sezioni spaziali del cuore.

Questo può essere ottenuto con un'estensione delle tecniche a impulsi che consente di visualizzare su un piano bidimensionale la velocità e la direzione del sangue impartendo alle immagini un colore sovrapposto allo sfondo grigio.

Il sangue che si muove verso il trasduttore è visualizzato in rosso, mentre quello che se ne allontana in blu e le rispettive velocità sono rappresentate con sfumature di diversa intensità degli stessi colori.

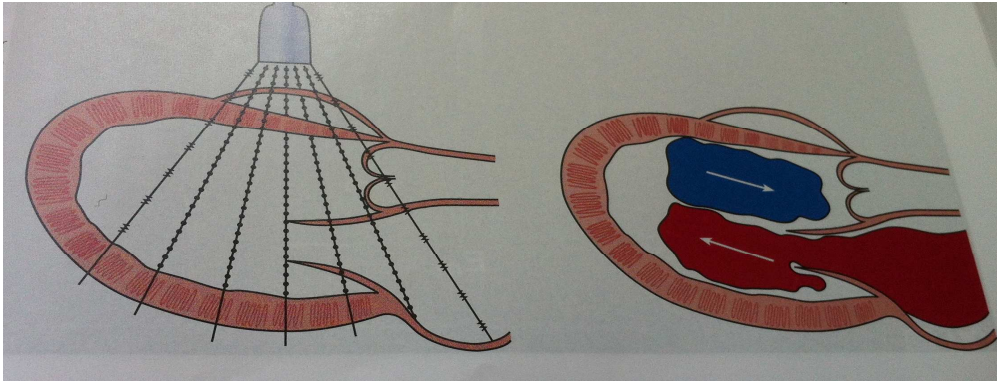


Figura 1.7 Direzione del sangue attraverso il trasduttore (tratto da Braunwald's Heart Disease, Author: Robert O. Bonow, Douglas L. Mann MD FACC, Peter Libby MD, p.209)

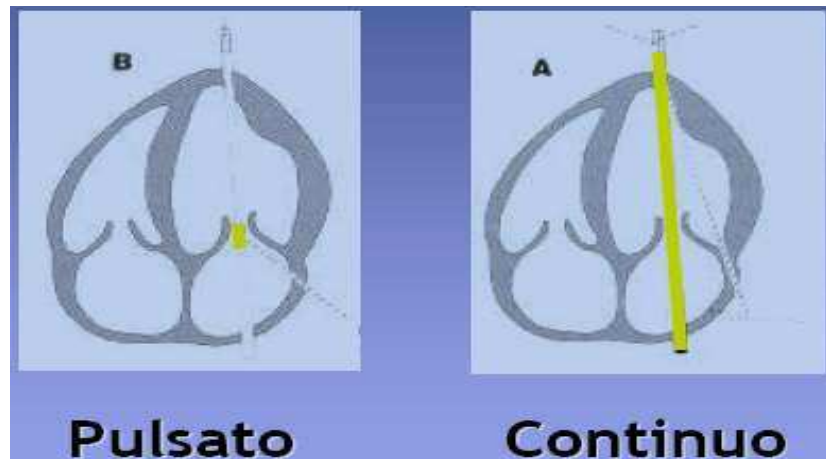


Figura 1.8 Fascio ultrasonico attraverso il cuore: A: nel Doppler continuo il trasduttore è costituito da due cristalli (uno invia e l'altro riceve gli impulsi), che trasmettono e ricevono continuamente. Posso registrare ad alte velocità ma con lo svantaggio di registrare tutti i segnali che incontra il fascio. B: nel Doppler pulsato invece ho un singolo trasduttore che riceve il fascio ultrasonico. Questo permette di registrare dei flussi in una specifica zona di interesse ma sino a determinate velocità. (tratto da www.sismpa.it/download/lezioni/Ecocardiografia.pdf)

1.4 Ecocardiografia Volumetrica (3D)

L'ecocardiografia tridimensionale rappresenta oggi un'importante innovazione in ambito cardiovascolare.

Superati i limiti dell'ecocardiografia in 2D, come la soggettività dell'esame, l'impossibilità di accesso alle sezioni ottimali e la difficoltà di localizzazione questa nuova metodica permette la valutazione dei volumi della massa e della camera

cardiaca evitando le ipotesi geometriche, quantificazione della dissincronia sistolica valutando la parete del ventricolo sinistro, presentazione di vedute realistiche di valvole cardiache, valutazione volumetrica delle lesioni.

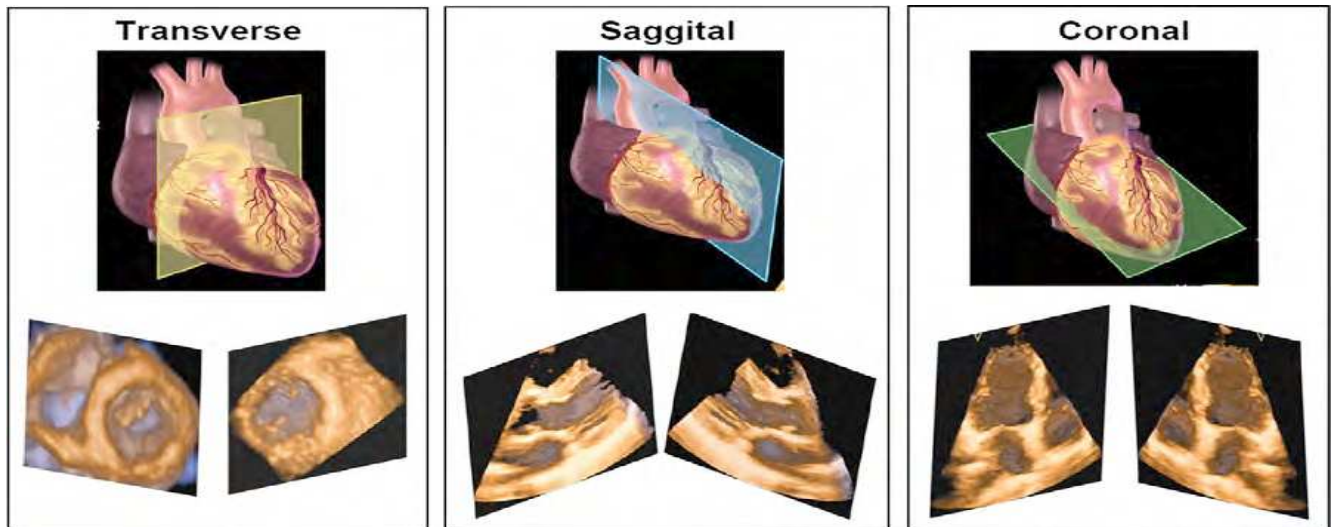


Figura 1.9 Ritaglio del cuore nel piano trasversale, sagittale e coronale.

Con questa nuova metodica posso rappresentare l'organo in 3D ed effettuare direttamente le misurazioni senza bisogno di assunzioni geometriche che ne rappresenta un grosso passo avanti nella quantificazione delle strutture cardiache.

Ci sono sostanzialmente due modalità per l'imaging tridimensionale. La prima prevede l'esecuzione di una scansione sequenziale rotazionale di una serie di immagini 2D e della loro posizione spaziale usando un sistema di coordinate interno.

Successivamente le immagini ottenute vengono utilizzate per una ricostruzione 3D *off-line*. Si tratta quindi di una ricostruzione in 3D di immagini originariamente acquisite in 2D. Le misurazioni volumetriche ottenute con tale approccio si sono dimostrate molto accurate anche se si tratta di una tecnica lunga e indaginosa, dove anche modesti movimenti dell'operatore o del paziente causano un significativo degrado della qualità delle immagini.

La seconda modalità invece prevede una acquisizione direttamente in 3D (imaging volumetrico), chiamate *real-time* 3D, grazie all'utilizzo di sonde che emettono una piramide anziché un fascio di ultrasuoni.[7]

A differenza quindi dei sistemi di ricostruzione 3D, queste tecniche permettono l'acquisizione on line di un dataset volumetrico senza la necessità di sistemi di

riferimento spaziale.

La modalità di acquisizione della metodica real-time avviene attraverso trasduttori phased-array a matrice che effettuano una scansione volumetrica usando finestre parasternali ed apicali.

Il fascio ultrasonoro emesso dalla sonda ha 3 dimensioni:

- Assiale (Y, profondità);
- Laterale (X, larghezza);
- Altezza (Z, spessore).

La profondità dipende dalla frequenza. La larghezza e lo spessore dipendono dalle dimensioni del cristallo emettente. La risoluzione spaziale (capacità di distinguere come separati due oggetti molto vicini) dipende dalla:

- risoluzione assiale (lungo l'asse del fascio: Y);
- risoluzione laterale (lungo i piani perpendicolari al fascio: X e Z. [8])

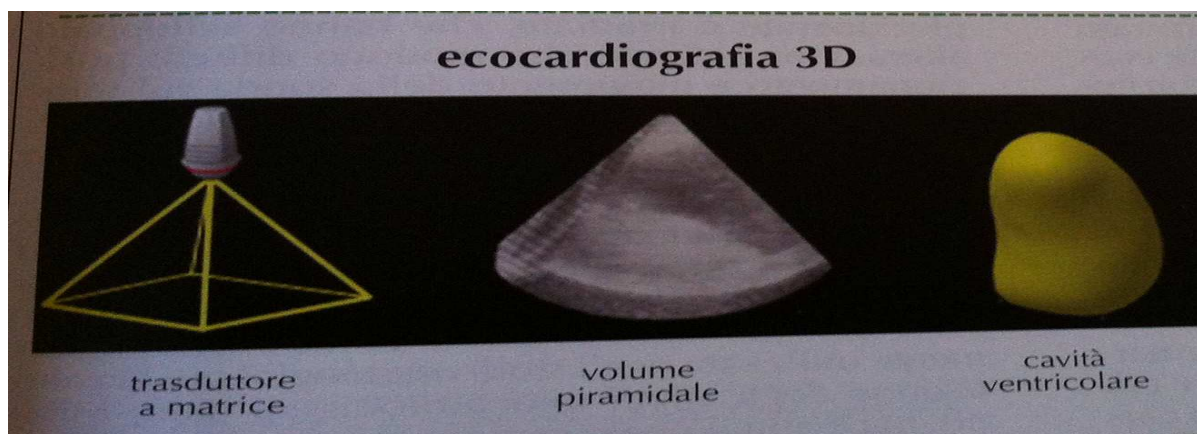


Figura 1.10 Scansione ecocardiografica tridimensionale real-time.(tratto da [IX])

Nel nostro studio risulta ottimale in quanto riesce a registrare l'intero ventricolo sinistro sfruttando una serie di pochi battiti consecutivi che daranno il contributo a una porzione del volume finale riducendo il volume rate.

Dopo i trasduttori a matrice, citati precedentemente (definiti anche *sparse-array transducers*), sono stati introdotti trasduttori di seconda generazione (*full matrix-array transducers*).

Queste sonde si basano su un numero di circa 3000 elementi capaci di trasmettere simultaneamente e consentono di ottenere volumi piramidali di scansione più ampi. Con queste sonde è stato possibile acquisire immagini multidimensionali realistiche della struttura anatomica dell'organo studiato, elevando la precisione di informazioni morfologiche e patologiche.[9]

Tabella 1

Vantaggi e svantaggi delle tecniche ecocardiografiche		
tecnica	vantagi	svantaggi
<i>Ecocardiografia 2D</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Non invasiva • Non ha effetti collaterali • Valuta la funzione sistolica globale e quella regionale • Disponibile ovunque 	<ul style="list-style-type: none"> • Due piani apicali acquisiti in tempi diversi (fonti di errore: diversa lunghezza del ventricolo e durata del ciclo cardiaco) • Volumi e frazione di eiezione dipendenti dalla geometria del ventricolo • Accuratezza e riproducibilità non ottimali nella stima di volumi e frazione di eiezione • Valutazione qualitativa della funzione sistolica regionale • Non possibile in tutti i pazienti (dipende dalla qualità delle immagini)
<i>Ecocardiografia 3DRT</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Ottima accuratezza e riproducibilità nella stima di volumi e frazione di eiezione • Unica acquisizione di un volume piramidale (singolo battito, indipendente dal ritmo cardiaco) • Volumi e frazione di eiezione indipendenti dalla geometria del ventricolo • Valutazione quantitativa della funzione sistolica regionale e di quella diastolica 	<ul style="list-style-type: none"> • Non possibile in tutti i pazienti (dipende dalla qualità delle immagini) • Non disponibile ovunque

(tratta da Cardioncologia di Roberto Ferrari - Dino Amadori p.122)

Capitolo 2

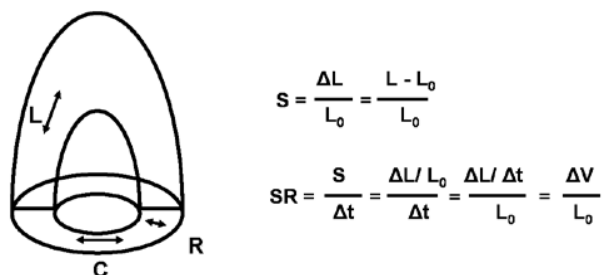
Analisi della funzionalità ventricolare sinistra

Per analizzare la funzionalità ventricolare è usale valutare i parametri cardiaci come la frazione di eiezione, la cinetica cardiaca e la portata cardiaca.

L'IRST di Meldola, che ha a disposizione un macchinario di ultima generazione della GE Healthcare chiamato Vivid E9, valuta nuovi parametri sperimentali basati sulla *strain rate analysis*.

Le metodiche basate sulla strain e strain rate analysis che consentono di valutare la contrattilità del miocardio analizzano la funzione ventricolare diastolica e sistolica sinistra.

Con il termine di *strain* definisco il parametro che rappresenta la deformazione di un oggetto rispetto alle dimensioni originarie in percentuale, mentre lo *strain rate* definisce la velocità di deformazione miocardica.[10]



L: longitudinale; R: radiale; C: circonferenziale.
S: *strain*; ΔL : variazione assoluta di lunghezza; L_0 : lunghezza basale.
SR: *strain rate*; Δt : intervallo temporale; ΔV : gradiente di velocità nel segmento studiato.

Figura 2.1 Calcolo dei parametri di strain-strain rate
(tratto da [10])

Il tissue doppler imaging non verrà utilizzato nel progetto da me discusso in questo elaborato, ne ho preso visione per mettere in luce uno degli importanti limiti che ha, l'angolo dipendenza. Come possiamo vedere nella figura riportata.

Lo strain rate (1/s) è la derivata spaziale della velocità del tessuto (mm/s), e lo strain (%) è l'integrale temporale dello strain rate, tutti questi tre parametri sono matematicamente legati l'uno all'altro.

Lo strain sistolico è direttamente correlato alla frazione di eiezione mentre lo strain

rate al picco sistolico è associato alla contrattilità del miocardio.[11]

Attualmente sono disponibili due differenti metodi per calcolare la deformazione miocardica: lo strain derivato dal Tissue Doppler e lo strain bidimensionale derivato dall'immagine ultrasonografica B-mode.

In seguito descriverò le due metodiche analizzandone i limiti di utilizzo e valutando quella migliore per il progetto in questione.

2.1 Tissue Doppler Imaging

Una recente applicazione ecocardiografica è il Doppler Tissutale (TDI) un'evoluzione del Doppler convenzionale, che consente modificando l'ampiezza dei filtri ed algoritmi interni degli ecocardiografi di valutare la velocità di movimento della parete miocardica.

Il TDI è caratterizzato da segnali a basse velocità e da alte ampiezze a differenza del Doppler convenzionale che utilizza segnali provenienti dal flusso ematico ad alta velocità e bassa ampiezza.[12]

Le nuove tecnologie basate su questa metodica consentono di ottenere attraverso l'uso degli ultrasuoni nuovi parametri di funzione ventricolare come la velocità e lo spostamento del miocardio e degli anelli atrio-ventricolari durante il ciclo cardiaco.

L'accorciamento del miocardio genera un incremento graduale delle velocità dall'apice all'anulus del ventricolo chiamato gradiente di velocità.[13]

Questa valutazione è di tipo monodimensionale e permette di calcolare la deformazione attraverso la velocità lungo il fascio ultrasonico.

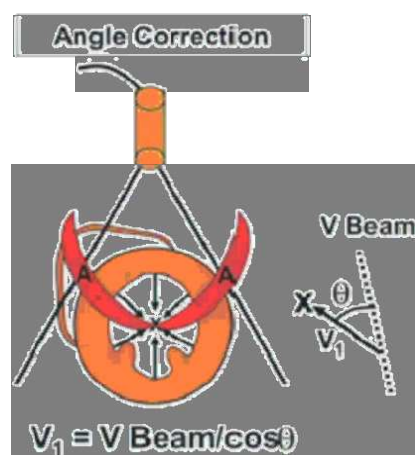


Figura 2.2 Dipendenza dall'angolo di correzione (tratto da [VII])

Il tissue doppler imaging non verrà utilizzato nel progetto da me discusso in questo elaborato, ne ho preso visione per mettere in luce uno degli importanti limiti che ha, l'angolo dipendenza. Come possiamo vedere nella figura riportata.

2.2 Speckle Tracking Ecocardiography

La Speckle Tracking Ecocardiography è una nuova tecnica non invasiva per la valutazione del ventricolo sinistro che offre la possibilità di monitorare la deformazione miocardica indipendentemente dall'angolo fra il fascio ultrasonico e la direzione del flusso.[14]

Prima di questa nuova metodica si verificava l'angolo indipendenza solo con la risonanza magnetica cardiaca che, pur essendo la tecnica di riferimento per la valutazione della deformazione del ventricolo sinistro, conservava molteplici limiti come un basso frame rate, un costo elevato e una lunga elaborazione dei dati. A causa della dispersione, riflessione e interferenza del fascio di ultrasuoni nel tessuto miocardico, si formano macchioline che verranno visualizzate in scala di grigi, queste rappresentano marcatori del tessuto e verranno monitorati da un fotogramma all'altro per tutto il ciclo cardiaco.

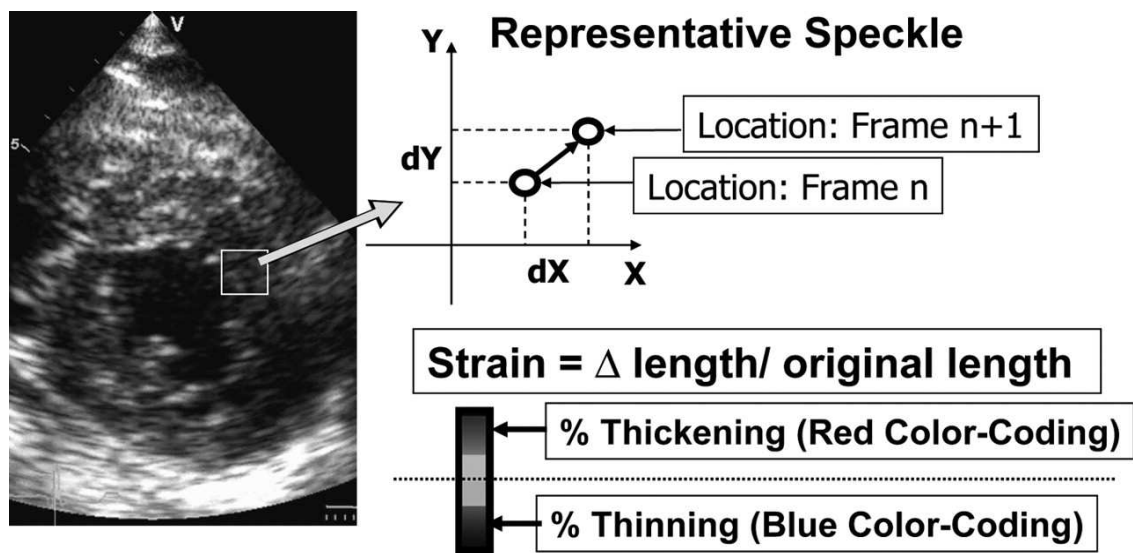


Figura 2.3 Funzionamento degli speckle-tracking . La posizione relativa delle macchioline viene monitorata da frame a frame per definire il movimento del tessuto o deformazione.
(tratto da <http://circ.ahajournals.org/content/113/7/960/F1.expansion.html>)

Il principio fondamentale dell'analisi di speckle-tracking si basa sull'assunzione

che ogni segmento miocardico è caratterizzato da un peculiare ed unico pattern di grigi all'immagine bidimensionale il speckle pattern. Una volta identificato tale pattern il software è in grado di seguire il segmento miocardico lungo tutto il ciclo cardiaco fornendo informazioni circa le velocità e le deformazioni attive del segmento.[15]

A differenza del Tissue Doppler Imaging, la metodica Speckle Tracking bidimensionale è una tecnica angolo indipendente che permette di seguire i movimenti degli speckle in ogni direzione. La deformazione miocardica viene rappresentata dallo spostamento spaziale degli speckle che si realizza durante il ciclo cardiaco nelle tre direzioni spaziali: longitudinale, radiale, circonferenziale come mostrato in figura.

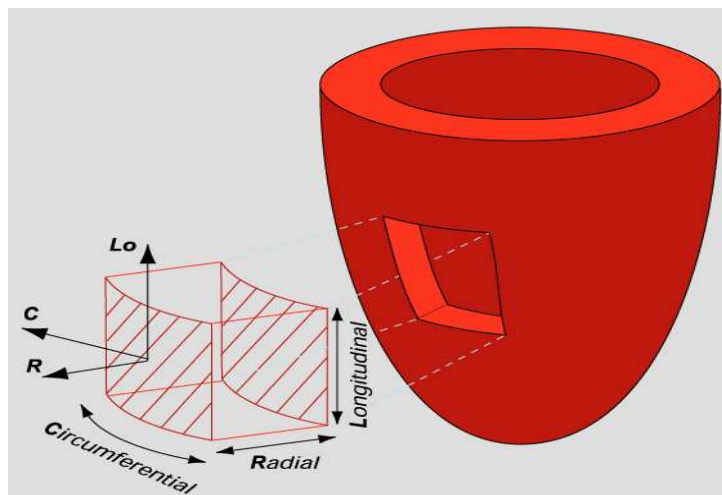


Figura 2.4 Direzione della deformazione miocardica nei tre piani ortogonali(tratto da [10])

Durante la diastole, nei soggetti sani, la base esegue una rotazione in senso antiorario mentre l'apice del ventricolo in senso orario, invece, durante la fase di eiezione l'apice ruota in senso antiorario mentre la base in senso orario.

Da un punto di vista matematico i diversi parametri della meccanica del miocardio possono essere così descritti :

- Rotazione (gradi): spostamento angolare di un segmento miocardico, in proiezione asse corto, intorno all'asse longitudinale del VS, misurato in un singolo piano.
- Torsione (gradi): rappresenta la netta differenza tra la rotazione dell'apice rispetto a quella della base, calcolato tra due piani trasversali in proiezione

asse corto del VS.

- Gradiente torsionale (gradi/cm): è definito come torsione normalizzata rispetto alla lunghezza del ventricolo definita dalla base fino all'apice. Tiene conto del fatto che un ventricolo più lungo possiede un angolo di torsione più ampio.

Queste grandezze vengono valutate con l'aiuto di questa tecnica che è in grado di derivarle a partire da tre diversi parametri di deformazione :

- Strain longitudinale: rappresenta la contrazione dalla base verso l'apice.
- Strain radiale(transmurale): nella proiezione asse corto è perpendicolare sia all'asse lungo sia all'epicardio. In questo modo, la deformazione radiale rappresenta l'ispessimento e l'assottigliamento del miocardio.
- Strain circonferenziale: rappresenta il cambiamento del raggio nella proiezione asse corto, perpendicolare all'asse lungo e all'asse radiale.

La deformazione longitudinale è valutata a partire dalla proiezione apicale del ventricolo sinistro, mentre la deformazione circonferenziale e trasmurale dalla proiezione asse corto. E' inoltre possibile valutarli globalmente, cioè su tutto il miocardio, o localmente, cioè sui singoli segmenti che costituiscono l'intero miocardio.

Le caratteristiche di tale metodica sono:

1. la possibilità di misurare come per il Doppler tutti i parametri: spostamento, velocità, strain e strain rate
2. la qualità dei dati dipende dalla qualità delle immagini bidimensionali e dal corretto posizionamento della regione di interesse
3. a differenza del Doppler in cui vengono selezionate delle aree di interesse (tipicamente 12 mm x 6) all'interno della parete miocardica, con lo speckle tracking vengono automaticamente selezionati i segmenti miocardici. I valori di strain ottenuti rappresentano la media dei valori all'interno del segmento
4. l'assenza di angolo-dipendenza con il fascio ultrasonoro rende misurabile in tutti

i segmenti miocardici (asse lungo apicale e asse corto parasternale) la deformazione longitudinale, radiale e circonferenziale. In particolare per ogni segmento analizzato è possibile ricavare l'informazione di deformazione contemporaneamente in due direzioni ortogonali (da cui 2-Dimensional strain o semplicemente "2-D strain" mentre il Doppler strain viene da alcuni definito 1-Dimensional strain)

5. la possibilità di calcolare automaticamente lo strain globale come media di tutti i segmenti.

6. la rapidità di esecuzione della misura

7. la maggiore automaticità che riduce la variabilità intra e interoperatore.

Attraverso le tecniche di imaging descritte in questo elaborato siamo in grado di studiare la meccanica del miocardio in particolare di focalizzare l'attenzione sull'analisi della funzionalità ventricolare.[16]

Tabella 2

Vantaggi e svantaggi delle tecniche ecocardiografiche		
tecnica	vantaggi	svantaggi
<i>Doppler convenzionale</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione facile e rapida della funzione diastolica • Disponibile ovunque 	<ul style="list-style-type: none"> • In alcuni casi valutazione insufficiente
<i>Doppler tissutale</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Promettente per riconoscere il danno precoce • Non dipende dalla qualità delle immagini ecografiche 	<ul style="list-style-type: none"> • Non disponibile ovunque
<i>Speckle tracking</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Promettente per riconoscere il danno precoce 	<ul style="list-style-type: none"> • Dipende dalla qualità delle immagini ecografiche • Non disponibile ovunque

(tratta da *Cardioncologia di Roberto Ferrari - Dino Amadori p.128*)

2.3 Indici di funzionalità ventricolare

Come si è discusso in precedenza, la frazione di eiezione presa singolarmente è poco affidabile nel valutare la cardiotossicità da chemioterapici e predire lo sviluppo dello scompenso cardiaco.

Affiancheremo a questo parametro altri indici strumentali che potranno predire un danno miocardico e verranno presi arbitrariamente al singolo centro che si occupa dello studio.

Definiamo indici di funzionalità ventricolare i parametri che verranno utilizzati nell'elaborato come indici di disfunzione ventricolare e possibili predittori di cardiotoxicità.

La stima delle dimensioni e della funzione sistolica globale del ventricolo sinistro ha mostrato di possedere un valore prognostico significativo in un ampio spettro di cardiopatie.[7]

2.3.1 Sistolica

Vi sono una numerose serie di indici che possono essere utilizzati per valutare la funzione sistolica del ventricolo sinistro una parte di questi viene riportata nella tabella.

Tabella 3

Indici convenzionali di funzione sistolica	
<i>Indici di grandezza e geometria</i>	<i>Indici di funzione</i>
Volume telediastolico (ml)	Indici di fase eiettiva (funzione di pompa) -stroke distance -stroke volume (anterogrado) -portata cardiaca (anterograda) -indice cardiaco -frazione di eiezione -frazione di accorciamento endocardica -frazione di accorciamento centroparietale -velocità di accorciamento circonferenziale -Mitral Anulus Plane Systolic Excursion (MAPSE) -indici di fase eiettiva corretti per postcarico -stroke work esterno
Volume telesistolico (ml)	
Diametro telediastolico (mm)	
Diametro telesistolico (mm)	
Spessore telediastolico del setto (mm)	
Spessore telesistolico del setto (mm)	
Ispessimento del setto (%)	
Spessore telediastolico della parete posteriore (mm)	
Spessore telesistolico della parete posteriore (mm)	
Ispessimento della parete posteriore (mm)	Indici di fase isometrica -dP/dt
Spessore relativo di parete (mm)	
Indice di massa (g/m^2)	Indici di contrattilità - E_{max} -indice di Suga e simili
Indice di sfericità 2D	
Stress meridiano telesistolico (g/cm^2)	
Stress circonferenziale telesistolico (g/cm^2)	Indice di performance globale -indice di Tei o myocardial performance index
Wall motion score index	
Durata sistole isometrica (ms)	
Durata sistole eiettiva (ms)	

Nello studio in questione gli indici sistolici ai quali riserverò più attenzione sono:

- *Frazione d'eiezione(FE)*: La valutazione B-mode è quella più utilizzata per lo studio della funzione sistolica in quanto affidabile anche in presenza di distorsione geometrica o anomalia della cinetica segmentaria. La metodica più diffusa è il calcolo della FE con tecnica di Simpson modificata biplana, come differenza di volumi ottenuti dalla sommazione dei dischi. Meno attendibile è il calcolo della FE con tecnica M-mode, che utilizza l'equazione di Teicholtz basata sull'assunto che il ventricolo sinistro sia un elissoide di rotazione. La FE come altri indici di funzione sistolica non è un indicatore puro di contrattilità intrinseca ventricolare perchè è influenzata dal precarico (entità dello stiramento iniziale delle fibre in telediastole), dal postcarico (forza che si oppone all'accorciamento delle fibre in sistole) oltre che dalla frequenza cardiaca; quindi è variabile in uno stesso individuo. Poiché comunque è facilmente ottenibile e riproducibile possiede valore prognostico indipendente. Quando la FE è normale bisogna studiare altri indici di funzione sistolica dimostratisi più sensibili nello svelare la presenza di disfunzione sistolica preclinica
- *Diametri telesistolico e telediastolico*: Lo studio della geometria ventricolare sinistra parte dalla misurazione dello spessore del setto interventricolare, della parete posteriore e dei diametri telediastolico (Dd) e telesistolico (Ds) utilizzati, accanto alle valutazioni volumetriche, per lo studio del sovraccarico pressorio e del rimodellamento cardiaco. Le misurazioni vengono eseguite con tecnica monodimensionale (M-mode b-guidato) in proiezione parasternale asse lungo subito sopra il piano valvolare mitralico, badando di avere il migliore allineamento perpendicolare del fascio ultrasonoro; solo in caso di presenza di setto interventricolare sigmoide lo spessore parietale andrà rilevato a livello medio-settale.
- *Volumi telesistolico e telediastolico*: La geometria ventricolare viene studiata con tecnica B-mode attraverso il calcolo dei volumi ventricolari, che consente una precisa quantificazione dell'entità della dilatazione delle camere cardiache anche se è possibile sottostimare i volumi, in particolare quello telediastolico, per la difficoltà a seguire gli interstizi trabecolari e a

visualizzare l'apice del ventricolo sinistro e la parete laterale. Il calcolo del volume telesistolico risulta invece più attendibile e riproducibile e pertanto rappresenta un indicatore della funzione ventricolare sinistra con valore prognostico indipendente dalla FE. Il calcolo dei volumi con tecnica M-mode, che utilizza l'equazione di regressione di Teicholtz, ha scarsa applicabilità clinica.[17]

- *Portata cardiaca*: La stima della portata cardiaca può essere ottenuta conoscendo i volumi del ventricolo sinistro (comunque calcolati) ed applicando le formule:

$$GS = DTD - DTS \quad GC = GS \times FC$$

dove GS e GC indicano rispettivamente la gittata sistolica e la gittata cardiaca e FC la frequenza cardiaca. Questo calcolo perde affidabilità in presenza di insufficienza mitralica significativa. In idrodinamica la portata di un condotto è il volume liquido che passa in una sua sezione nell'unità di tempo; la portata si ottiene moltiplicando la sezione perpendicolare del condotto per la velocità che avrà in essa il liquido secondo la formula:

$$Q = A \times v$$

Dove Q indica la portata, v la velocità del fluido e A l'area della sezione del condotto.

2.3.2 Diastolica

Gli indici di funzione diastolica utilizzati nella pratica clinica vengono ricavati dalle metodiche di imaging come il Doppler convenzionale e valutando il flusso transmitralico.

Tabella 4

Principali parametri di funzione diastolica	
<i>Doppler convenzionale</i>	<i>Doppler tissutale</i>
Flusso transmitralico <ul style="list-style-type: none"> • Picco onda E (cm/s) • Picco onda A (cm/s) • Rapporto E/A • Tempo di decelerazione dell'onda E (ms) • Tempo di rilasciamento isovolumetrico (ms) • Tempo di riempimento (ms) 	<ul style="list-style-type: none"> • Picco onda S anello settale (cm/s) • Picco onda S anello laterale (cm/s) • Media del picco di S settale e laterale (cm/s) • Picco onda Ea anello settale (cm/s) • Picco onda Ea anello laterale (cm/s) • Media del picco di Ea settale e laterale (cm/s) • Rapporto E mitralica/Ea media
Flusso venoso polmonare <ul style="list-style-type: none"> • Picco onda sistolica S (cm/s) • Picco onda diastolica D (cm/s) • Rapporto S/D • Picco onda reverse A (cm/s) 	
Altri parametri <ul style="list-style-type: none"> • Durata onda A reverse polmonare-durata onda A mitralica (ms) • Rigidità di camera (mmHg/ml) 	

(tratta da Cardioncologia di Roberto Ferrari - Dino Amadori p.134)

La valutazione ecocardiografica valutata nel nostro progetto riguardante la funzione diastolica, invece, si avvale dell'analisi del flusso in entrata al ventricolo sinistro, ovvero di valutare la velocità del flusso transmitralico.

I parametri ottenuti valutando il flusso transmitralico sono:

- *Onda E* : corrisponde al picco di velocità in protodiastole (fase di chiusura della valvola aortica), in cm/s.
- *Onda A*: corrisponde al picco di velocità in telediastole (fase finale della diastole), in cm/s.
- *Rapporto E/A*: Nel soggetto sano il rapporto E/A è superiore ad 1.
- *Rapporto E/E'*: rapporto tra onda transmitralica di riempimento ventricolare e onda E' di rilasciamento miocardico.

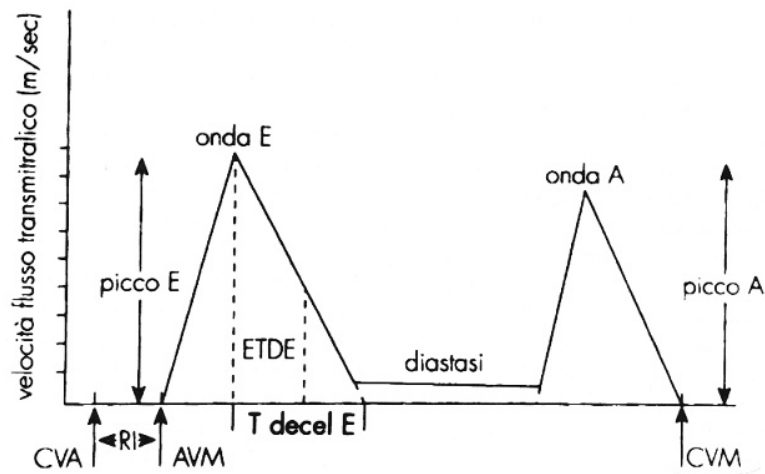


Figura 2.4 Rappresentazione schematica del profilo di flusso transmitralico diastolico ricavabile mediante Eco-Doppler pulsato, con gli indici di funzione diastolica da esso ricavabili. CVA = chiusura della valvola aortica. AVM = apertura della valvola mitrale. RI = tempo di rilascio isovolumetrico. T decel. E = tempo di decelerazione dell'onda E. ETDE = emitempo di decelerazione dell'onda E. CVM = chiusura della valvola mitrale.(tratto da [VIII])

Capitolo 3

Cardiotossicità

Si definisce *cardiotossicità* l'azione lesiva sul tessuto cardiaco, spesso irreversibile, talvolta letale, indotta a seguito della somministrazione acuta o cronica di alcuni farmaci oncologici.[18]

Negli ultimi 20 anni vi sono stati importanti progressi nel trattamento di molte malattie neoplasiche con un notevole aumento della sopravvivenza dei pazienti affetti da tumore.

Purtroppo a causa della cardiotossicità di alcuni chemioterapici molti pazienti oncologici versano in una condizione di scompenso cardiaco.

Per raggiungere un buon livello di sopravvivenza dei pazienti si è andato incontro ad una serie di effetti collaterali dovuti all'aggressività del trattamento antitumorale.

3.1 Cardiotossicità indotta da chemioterapici

Si possono distinguere due tipi di cardiotossicità indotta da chemioterapici:

- una forma acuta, piuttosto rara, che si può manifestare già durante la somministrazione di antitumorali e sino a 2 settimane dopo la fine del trattamento. Problematiche più frequenti a livello clinico possono essere l'alterazione della fase di ripolarizzazione ventricolare, aritmie sopraventricolari e ventricolari, episodi di ischemia coronarica, scompenso cardiaco;
- una forma cronica, più frequente, dose-dipendente, che viene differenziata a sua volta in due tipi a seconda della manifestazione clinica:
 - *cronica precoce*: entro 1 anno dalla fine della chemioterapia;
 - *cronica tardiva*: dopo 1 anno dalla fine della chemioterapia.

Questa forma può indurre disfunzione ventricolare, cardiomiopatia dilatativa, sino alla morte cardiaca ed è dipendente dalla dose di farmaco somministrata

Tabella 5

I farmaci potenzialmente cardi tossici	
Antibiotici citotossici	Antracicline : Doxorubicina Epirubicina Idarubicina Mitoxantrone Bleomicina
Agenti alchilanti	Ciclofosfamida Ifosfamida Cisplatino Mitomicina Busulfan
Antimetaboliti	5-Fluorouracile Capecitabina Metotrexate Fludarabina Citarabina
Agenti antimicrotuboli	Paclitaxel Docetaxel Etoposide Teniposide Alcaloidi della Vinca (vinorelbina)
Anticorpi monoclonali	Trastuzumab (Herceptin) Rituximab
Miscellanea	Tretinoina Pentostatina Interferone Interleuchina-2

(tratta da [25])

3.2 Antracicline

Le Antracicline sono chemioterapici appartenenti alla classe degli antibiotici antitumorali e rappresentano i farmaci antitumorali più efficaci fino ad oggi sviluppati.

Un aspetto fondamentale della loro validità terapeutica consiste nel vasto spettro di

attività che fa di questi farmaci gli agenti chemioterapici con il maggior numero di indicazioni cliniche.

Sono largamente utilizzate così nel trattamento dei tumori solidi, risultando particolarmente attive sul carcinoma mammario, ovarico ed epatico, sul microcitoma polmonare e sui sarcomi, come nella cura dei tumori ematologici, quali la malattia di Hodgkin e le leucemie acute.[19]

Vengono da tempo impiegate nella terapia adiuvante del carcinoma mammario e svolgono la loro funzione citotossica intercalandosi nel DNA, generando radicali liberi e inibendo la proliferazione cellulare.

La cardi tossicità da antracicline si verifica nell' 1% di pazienti subito dopo l'infusione del farmaco e si manifesta come una malattia acuta, si ha una diminuzione della contrattilità miocardica solitamente reversibile.

Si ha cardi tossicità cronica precoce nel 1,6% - 2,1% dei pazienti durante la terapia o dopo il primo anno di trattamento mentre nell' 1,6% - 5% si ha cardi tossicità cronica tardiva che si manifesta almeno dopo 1 anno dalla fine della chemioterapia.[20]

Le antracicline determinano un progressivo deterioramento della funzione del ventricolo sinistro sia in sistole che in diastole.

La cardi tossicità di questi agenti chemioterapici è dovuta principalmente alla formazione di radicali liberi prodotti dai metaboliti delle antracicline che entrando nella cellula si legano agli ioni Fe^{3+} formando i complessi antraciclina-ferro.

I fattori di rischio che inducono cardi tossicità da questo farmaco sono a dose cumulativa somministrata, l'uso concomitante con altri agenti(ciclofosfamide, trastuzumab,..) e il periodo di somministrazione del farmaco.

3.3 Trastuzumab (Herceptin)

Il trastuzumab, noto con il nome commerciale di Herceptin, è una sostanza che appartiene alla classe dei farmaci antitumorali.

Questo farmaco si usa soprattutto per il trattamento delle pazienti affette da carcinoma mammario avanzato, recidivante o diffuso ad altri organi (carcinoma mammario secondario).

Può essere somministrato sia da solo sia in combinazione con alcuni chemioterapici.[21]

3.3.1 Meccanismo d'azione del farmaco

Trastuzumab è un anticorpo monoclonale ovvero un tipo di proteina concepita per riconoscere e legarsi all'antigene, una sostanza specifica, presente su tali cellule dell'organismo.

Questo anticorpo è stato creato per legarsi all'HER2, un recettore per il fattore di crescita epidermico, che si trova sulla superficie di alcune cellule tumorali.

Legandosi al recettore, l'anticorpo, attiva alcune cellule del sistema immunitario che distruggono le cellule tumorali.

Inoltre impedisce al recettore dell'HER2 di dividersi, evitando così che venga inviato al tumore il segnale di crescere.

Circa un quarto dei tumori al seno produce grandi quantità di HER2.[22]

3.3.2 Efficienza del farmaco

Il trastuzumab ha una notevole efficacia solo nelle pazienti con un livello elevato di proteina HER2, mentre i suoi effetti sono meno evidenti nelle altre donne.

Circa il 15-20% dei tumori alla mammella presentano un'iperespressione di HER2, rilevabile mediante ricerca immunohistochimica della proteina sintetizzata dal gene HER2, oppure mediante ibridazione in situ tramite fluorescenza (FISH) dello stato di amplificazione genica.

L'iperespressione di HER2 conferisce al tumore una maggiore aggressività biologica caratterizzata da proliferazione più elevata, maggiore potenzialità alla diffusione metastatica e all'induzione di neoangiogenesi ed una prognosi peggiore, con sopravvivenza media di 3 anni verso i 6-7 anni delle pazienti HER2- negative.

Il trastuzumab è in grado di legarsi alla porzione extracellulare del recettore HER2 e di bloccare la omodimerizzazione e il clivaggio, inducendo l'arresto della cascata di trasduzione intracellulare del segnale, ed è indicato nelle pazienti con cancro della mammella HER2-positivo in stadio precoce (dopo chirurgia, chemioterapia e/o radioterapia) o in fase metastatica (in associazione con chemioterapia), determinando un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da malattia e della sopravvivenza globale.[23]

3.3.3 Cardiotossicità da Trastuzumab

Il principale evento avverso nelle pazienti trattate con Trastuzumab è la cardiotossicità, dobbiamo valutare il grado di rischio prima di iniziare la terapia ed effettuare un attento monitoraggio cardiologico durante il trattamento.

Possiamo definire la cardiotossicità da trastuzumab in cinque gradi:

Grado I: riduzione asintomatica della FE -10 % punti rispetto il valore basale.

Grado II: riduzione asintomatica della FE inferiore al 50% o -20%.

Grado III: insufficienza cardiaca sintomatica in risposta al trattamento.

Grado IV: HF grave o refrattaria o che richiedono intubazione.

Grado V: morte correlata alla tossicità.[24]

Il progetto da me seguito si avvale della definizione di cardiotossicità di I grado.

Si devono valutare attentamente i fattori di rischio mediante anamnesi ed esame obiettivo prima di iniziare il trattamento con Trastuzumab, così da considerare in modo adeguato il rapporto rischio/beneficio.

Le pazienti ritenute a rischio sono quelle che manifestano:

- scompenso cardiaco sintomatico,
- ipertensione,
- frazione di eiezione ventricolare sinistra FE < 50
- malattia artero-coronarica.

La funzione cardiaca deve essere monitorata in modo continuativo per tutta la durata del trattamento con Trastuzumab.

È compito del cardiologo valutare se in presenza di cardiotossicità è opportuno continuare la terapia.

Solitamente il danno cardiaco da trastuzumab regredisce con la sospensione del trattamento in quanto è dose-indipendente e quasi sempre reversibile.

La diagnosi e il monitoraggio della cardiotossicità correlata ai trattamenti antineoplastici si basano principalmente sulla misurazione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF).

Sotto riportati possiamo vedere incidenza dei farmaci chemioterapici associata alla LVEF.

Tabella 6

Chemotherapy Agents	Incidence (%)
Anthracyclines:	
▪ Doxorubicin (Adriamycin)	3–26
▪ Epirubicin (Ellence)	0.9–3.3
▪ Idarubicin (Idamycin PFS)	5–18
Alkylating agents:	
▪ Cyclophosphamide (Cytosan)	7–28
▪ Ifosfamide (Ifex)	17
Antimetabolites	
▪ Clofarabine (Clolar)	27
Antimicrotubule agents	
▪ Docetaxel (Taxotere)	2.3–8
Monoclonal antibody-based tyrosine kinase inhibitors	1.7–3
▪ Bevacizumab (Avastin)	2–28
▪ Trastuzumab (Herceptin)	
Proteasome inhibitor	
▪ Bortezomib (Velcade)	2–5
Small molecule tyrosine kinase inhibitors	
▪ Dasatinib (Sprycel)	2–4
▪ Imatinib mesylate (Gleevec)	0.5–1.7
▪ Lapatinib (Tykerb)	1.5–2.2
▪ Sunitinib (Sutent)	2.7–11

(tratta da Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management., Yeh ET, Bickford CL.2009)

L'incidenza di disfunzione cardiaca varia dal 2% al 7% quando Trastuzumab viene utilizzato come monoterapia, dal 2% al 13% in concomitanza con Paclitaxel e fino al 27% quando è usato assieme antracicline e Ciclofosfamide.

3.3.4 Sospensione del trattamento

La sospensione di Trastuzumab è generalmente raccomandata quando si verifica un' insufficienza cardiaca.

I pazienti che soffrono di cardiotoxicità durante il trattamento con questo farmaco in genere recuperano in un periodo medio di 1,5 mesi dopo l'interruzione della terapia.

In presenza di sintomi come aumento di peso corporeo (>2kg in una settimana), edema, dispnea da sforzo, tachicardia ci troviamo in presenza di cardiotoxicità.

Non appena si diagnostica cardiotoxicità, se la LVEF diminuisce più del 16% dal basale oppure scende del 10-15% al di sotto del limite inferiore dell'intervallo di normalità si tende a sospendere il farmaco per quattro settimane in base alle linee guida proposte dalle società scientifiche. Se persistono valori bassi di LVEF si sospende definitivamente il trattamento.

3.4 Diagnosi precoce della Cardiotoxicità

L'identificazione precoce di cardiotoxicità nei pazienti affetti da neoplasie è un obiettivo fondamentale sia per l'oncologo che per il cardiologo.

Attualmente le linee guida oncologiche internazionali raccomandano la valutazione della frazione d'eiezione ventricolare sinistra (LVEF) all'inizio del trattamento chemioterapico, dopo la somministrazione di metà dose totale prevista e prima di ogni dose successiva.

Si procede alla sospensione della cura se si presenta una riduzione della LVEF >10 punti percentuali associati ad un valore assoluto <50%.

Il monitoraggio della frazione d'eiezione è risultato un metodo con uno scarso valore predittivo pertanto sono state introdotte nuove metodiche per diagnosticare la cardiotoxicità.[25]

Una metodica sensibile e specifica per la diagnosi della tossicità da antracicline è la biopsia endomiocardica che permette una valutazione diretta sulla lesione muscolare.

Questa metodica ha riscontrato limiti importanti essendo una procedura invasiva come il rischio di aritmie, perforazioni cardiache ed emorragie.

Questi limiti hanno reso la biopsia miocardica una metodica specifica ma poco sensibile per la diagnosi di cardiotoxicità.

Un'altra metodica non invasiva è lo studio dei marcatori biochimici come la troponina e il peptide natriuretico di tipo B (BNP) il cui aumento precoce può indicare un danno cardiaco ancora precoce.

La troponina T/I può essere usata come marcatore precoce di danno miocardico

acuto nei soggetti trattati con farmaci potenzialmente cardiotossici mentre il peptide natriuretico di tipo B, essendo secreto dai cardiomiociti dei ventricoli in risposta all'eccessivo stiramento delle pareti, rappresenta un biomarcatore per l'insufficienza cardiaca.

Facendo tesoro delle tecniche innovative e sperimentali in ambito cardioncologico il progetto Cartoon 3D si impegna a cercare parametri che possono risultare potenziali predittori di cardiotossicità attraverso tecniche di imaging innovative come la Speckle Tracking Echocardiography e le indagini in 4D.

Capitolo 4

Progetto Cartoon 3D

Il progetto CARTOON 3D è nato dalla collaborazione tra l'Università di Bologna e l'Istituto Scientifico Romagnolo per la Cura dei Tumori (IRST).

I pazienti inseriti nel progetto sono pazienti affetti da tumore alla mammella che sono stati sottoposti a chemioterapia con antracicline e cicli di trastuzumab.

La modalità di acquisizione, fondamentale per lo studio dei parametri che verranno valutati nel protocollo, avviene attraverso l'ecocardiografia valutata attraverso l'ecografo della GE Healthcare Vivid E9.

L'ecografo in questione è una macchina di ultima generazione che permette di visualizzare le immagini tridimensionali in movimento acquisendole in tempo reale, 3D + t (sequenze di ecocardiografia volumetrica), dove appunto la quarta dimensione è rappresentata dal tempo, e di utilizzare tecniche innovative di indagine come lo speckle-tracking.

Queste tecniche innovative fornite dalle GE sono in grado di valutare accorciamenti di fibre cardiache sull'asse longitudinale e trasversale inoltre attraverso il pacchetto software che l'azienda ci mette a disposizione, il Tomtec 4D-Function, possiamo valutare immagini in 3D e 4D.

I software avanzati per il 3D e 3D+tempo, danno l'opportunità di visualizzare in modo innovativo le immagini ecocardiografiche convenzionali, attraverso sofisticati algoritmi atti alla ricostruzione volumetrica. Le nuove tecnologie tridimensionali in real-time rendono più semplice ed efficace la scansione volumetrica, e la tecnologia integrata del 3D e 3D+tempo, permette scansioni coronali, sagittali e laterali di organi o di patologie in esame.

4.1 Obiettivi

Lo scopo del progetto è quello di valutare nuovi indici premonitori di cardiotossicità attraverso la frazione di eiezione, calcolata con il software GE, e gli strain di deformazione del ventricolo sinistro.

Come descritto in precedenza la *cardiotossicità* è l'effettivo danneggiamento del muscolo cardiaco, indotta a seguito della somministrazione di particolari farmaci

antitumorali e rappresenta uno dei principali impedimenti per il ricorso all'uso dei chemioterapici.

Nel progetto da me trattato, la diagnosi e il monitoraggio della lesione cardiaca si basano principalmente sullo studio della FE (GE) che risulta indice di cardiotossicità se si evidenzia un calo \geq a 10 punti dal valore basale a 16 settimane. Si sono valutati inoltre nuovi parametri ottenuti con le metodiche 4D e Speckle Tracking con l'obiettivo di valutare il verificarsi di un'alterazione degli strain nel tempo.

L'analisi effettuata si discosta dai classici studi che troviamo in letteratura, in quanto per la prima volta si occupa di mettere a confronto dei parametri entrambi ottenuti da metodiche volumetriche.

4.2 Casistica

Sono stati arruolati 65 pazienti affetti da tumore della mammella con HER 2 positivo che hanno subito un trattamento chemioterapico adiuvante con antraciclina e trastuzumab, potenzialmente cardiotossico, indipendentemente dalla presenza di fattori di rischio cardiovascolare.

Sono stati esclusi i pazienti che presentavano un valore di FE, $< 50\%$, come definito in letteratura, un precedente caso di cardiotossicità, una precedente cura chemioterapica e tutti i pazienti con cardiopatia valvolare o ischemica.

I pazienti sono stati valutati nelle tre fasi del trattamento:

- Fase di *pretrattamento*, nella quale si effettua una valutazione clinica cardiovascolare con ecg ed ecocardio.
- Fase del *trattamento*, costituita da vari cicli di chemioterapia e radioterapia con valutazione a 16 settimane.
- Fase di *follow-up* con valutazione a otto mesi in media dopo la cura.

Il trattamento è stato sospeso nel caso in cui si valutava una cardiotossicità rilevante, manifestata con:

- FE $< 50\%$

Mentre per un calo di solo 10 punti con FE sopra i 55% veniva effettuato un trattamento protettivo con ACE inibitori e beta-bloccanti.

4.3 Protocollo

I dati utilizzati nel progetto sono stati ricavati dal cardiologo attraverso l'ecocardiografo Vivid E9 GE ed elaborati attraverso la workstation completa del software GE.

Il protocollo d'acquisizione è stato il seguente:

Protocollo di acquisizione dei dati dall'ecocardiografo:

- 1) Registrazione 4 camere apicali, due camere apicali, tre camere apicali. Tutte e tre devono essere registrate con la stessa profondità e si deve ottenere l'asse longitudinale massimo.
- 2) Analisi asse corto basale, a livello papillare e a livello apicale.
- 3) Acquisizione 3D in battito singolo e in multi frame.
- 4) Analisi del flusso transmitralico per parametri diastolici : E/A, Dect T, E/E'
- 5) Analisi segmentaria da immagini 2D con il metodo Speckle-Tracking per la valutazione di accorciamenti delle fibre sull'asse longitudinale e asse trasversale.
- 6) Indice di torsione per valutare il twist del ventricolo sinistro (con il metodo Speckle-Tracking)
- 7) Analisi Strain longitudinale, Strain circonferenziale e Strain radiale attraverso l'acquisizione 4D del software fornito dalla GE

Nella figura 4.1 possiamo vedere l'analisi segmentaria del ventricolo sinistro utilizzata per studiare la cinetica delle fibre cardiaca, la prima parte rappresenta le 3 sezioni apicali fondamentale per studiare gli strain mentre la seconda parte analizza la sezione parasternale utile per il calcolo dell'indice di torsione.

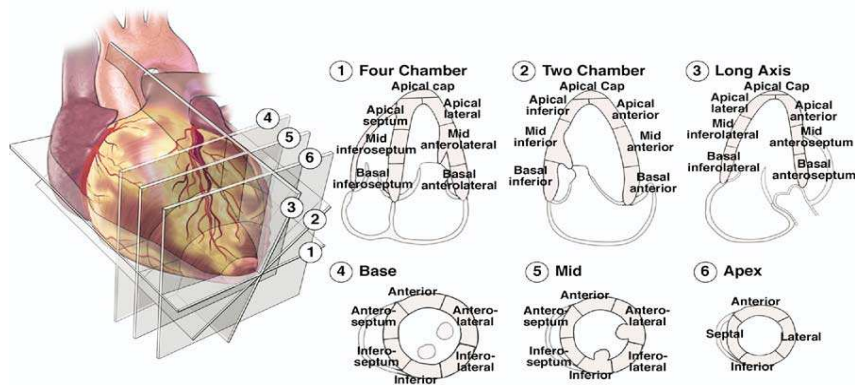


Figura 4.1 Analisi segmentaria del ventricolo sinistro (tratto da [III])

Dati raccolti per ogni visita:

Per ogni paziente sono stati raccolti i fattori di rischio clinici (ipertensione, fumo, colesterolo, ecc) e i seguenti parametri ecocardiografici:

a) Il diametro sistolico e diametro diastolico ricavati dall'analisi M-mode:

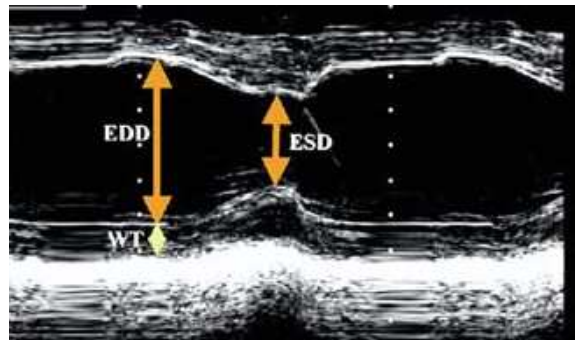


Figura 4.2 che rappresenta il calcolo dei diametri, EDD diametro diastolico ed ESD diametro sistolico(tratto da [III])

b) Il volume diastolico e volume sistolico calcolati a partire da immagini 2D attraverso modelli geometrici, la frazione di eiezione (calcolata dai precedenti due volumi)

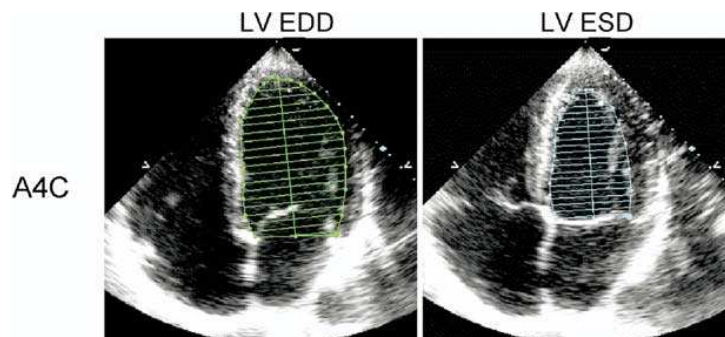


Figura 4.3 che rappresenta il calcolo dei volumi, LV EDD volume diastolico e LV ESD volume sistolico(tratto da [III])

c) Il volume sistolico e il volume diastolico calcolati attraverso l'acquisizione 4D Tomtec, la frazione d'eiezione (calcolata dai precedenti due volumi)

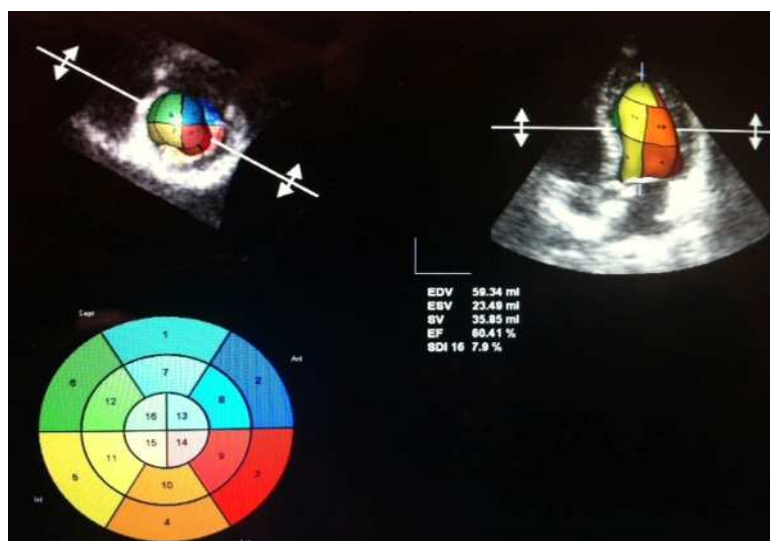


Figura 4.4 Volumi ed FE con Tomtec

d) Il volume sistolico e il volume diastolico calcolato attraverso l'acquisizione 4D della GE

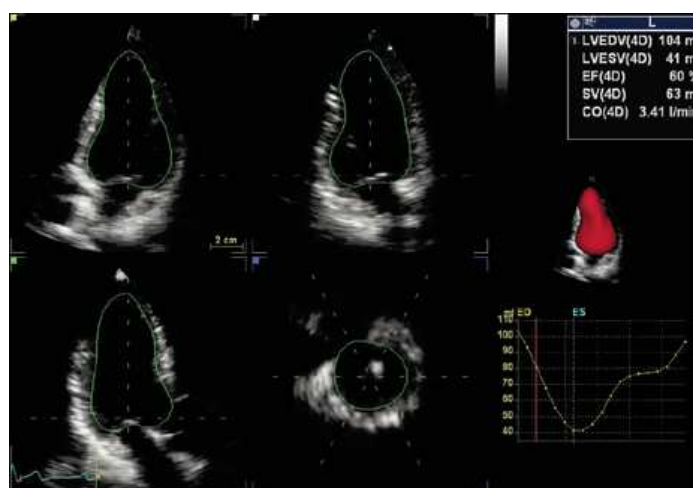


Figura 4.5 Visualizzazione del bordo endocardico con sequenze di acquisizioni volumetriche (3D+tempo) attraverso software fornito dalla GE

partendo da immagini in 3D+tempo come quella di figura 4.9.

e) Deceleration time, E/A, E/E' calcolati dall'esame doppler

f) Il medio accorciamento longitudinale GLPS_Avg, ricavato dal Bull's Eye, che rappresenta la visione d'insieme della distribuzione dello strain longitudinale dei 17 segmenti in cui viene suddiviso il ventricolo sinistro :

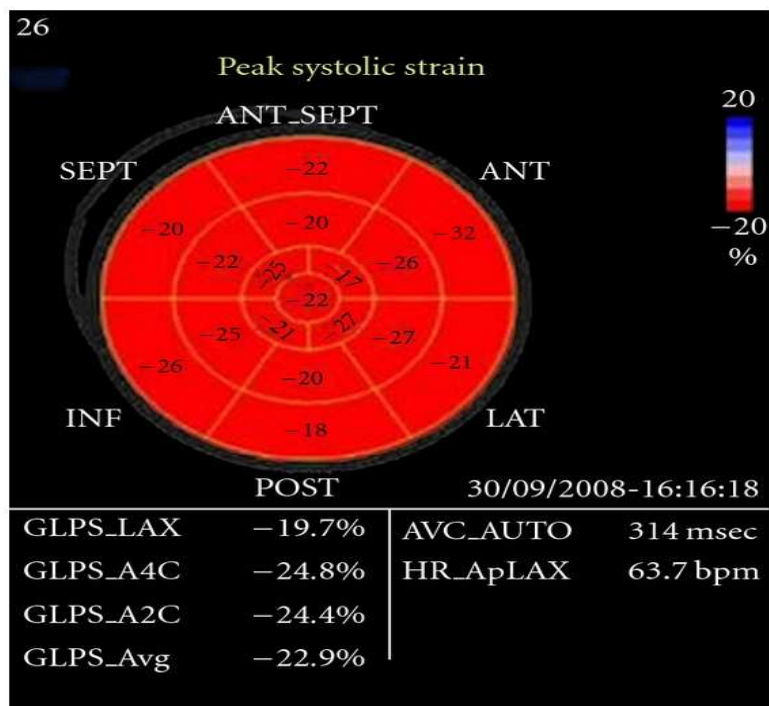


Figura 4.6 Calcolo GLPS_Avg

Nella figura possiamo vedere gli strain medi per le 3 sezioni apicali e lo strain longitudinale medio globale di picco:

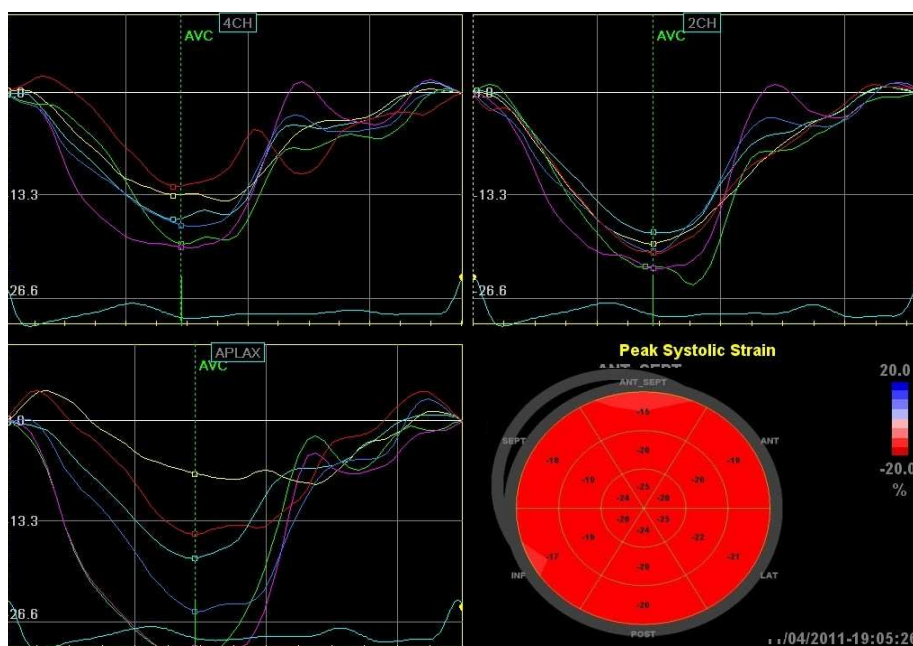


Figura 4.7 Bull's Eye

g) Indice di torsione: per calcolare il twist del ventricolo sinistro utilizzo la metodica degli speckle. Acquisisco 3 livelli distinti di immagini dalla proiezione parasternale asse corto:

- 1) livello basale, individuato dalla valvola mitrale;
- 2) livello dei muscoli papillari;
- 3) livello apicale (la cavità più piccola ottenibile distalmente ai muscoli papillari).

Il software consente all'operatore di controllare e validare la qualità di monitoraggio e di adeguare il confine endocardico o modificare la larghezza del ROI, se necessario. Inoltre, in ogni asse-corto l'immagine è stata automaticamente suddivisa in 6 segmenti standard: settale, anteroseptale, anteriore, laterale, posteriore e inferiore.

Il software speckle-tracking calcola la rotazione dell'apice e della base del ventricolo sinistro, l'indice di torsione, come lo spostamento angolare medio dei 6 segmenti standard di riferimento rispetto al baricentro ventricolare, fotogramma per fotogramma.[26]

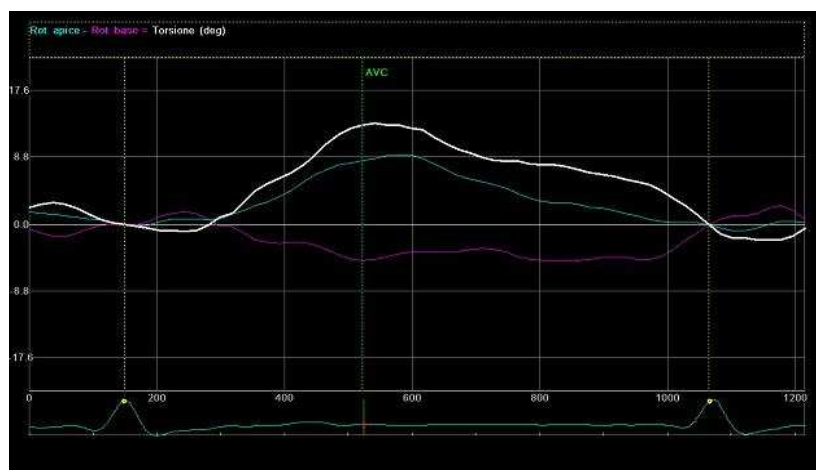


Figura 4.8 Indice di torsione

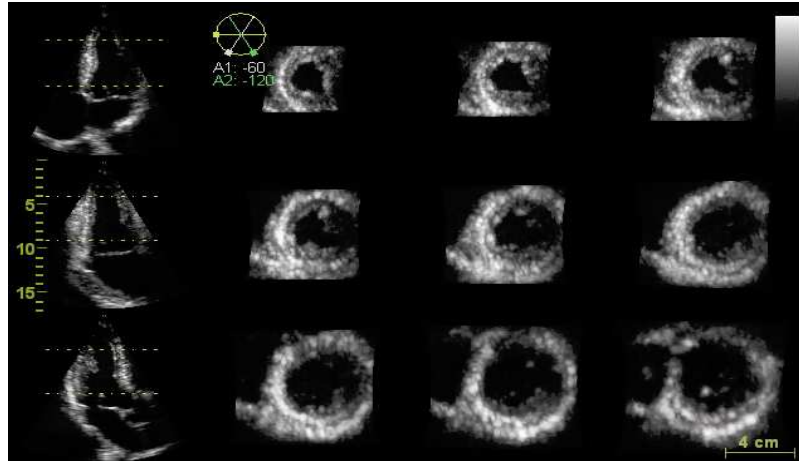


Figura 4.9 L'immagine mostra 9 piani asse corto equidistanti. L'apice è in alto a sinistra e il livello basale in basso a destra.

Elaborando le immagini di figura 4.9 dopo i volumi e la portata cardiaca ottengo le deformazioni dalle stesse immagini con l'analisi speckle tracking ricavata dalle immagini volumetriche con sonda multi planare

- Strain longitudinale
- Strain radiale
- Strain circonferenziale
- Strain area

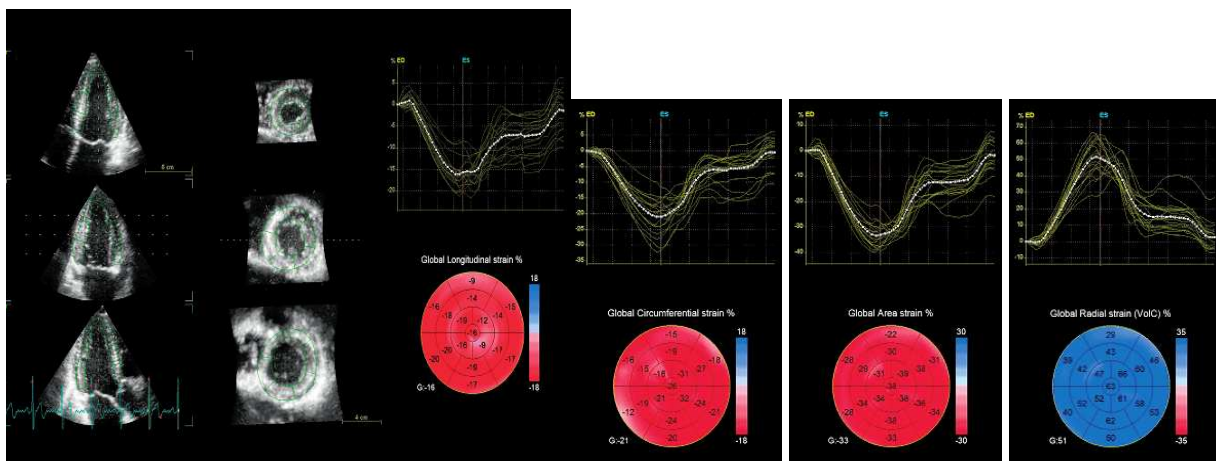


Figura 4.10 Elaborazioni strain ottenuti con software GE.

Capitolo 5

Risultati ottenuti

La popolazione conta un numero di 65 pazienti, con acquisizione in 4 dimensioni attraverso l'ecocardiografo VividE9 della GE Healthcare, tutti sottoposti a cure chemioterapiche (Antracicline + cicli di Trastuzumab) e aventi un numero di esami ≥ 3 .

Il periodo di monitoraggio di ogni paziente non è standardizzato, ma risulta essere mediamente 8 mesi (32 settimane).

I dati riportati sono stati raccolti nell'arco di 3 mesi durante la cura chemioterapica e sono rispettivamente:

- la frazione d'eiezione (calcolata dall'analisi 4D del software fornito dalla GE)
- lo Strain longitudinale
- lo Strain circonferenziale
- lo Strain radiale

5.1 Analisi statistica

Per la descrizione dei pazienti arruolati nello studio sono state utilizzate statistiche descrittive appropriate per caratteristiche demografiche del paziente e per caratteristiche del tumore. Valori mediani (e valori minimi e massimi) o valori medi (e deviazione standard) sono stati riportati per variabili continue mentre valori assoluti e percentuali sono stati riportati per variabili non continue.

Per valutare l'associazione delle caratteristiche cliniche o del tumore e la cardiotoxicità è stato utilizzato il test del chi-quadrato o il test esatto di Fisher.

La valutazione dei valori medi relativi alle variazioni temporali di tutti i parametri rilevati a 3 tempi (pre-chemioterapia, 16 settimane e 32 settimane dall'inizio della chemioterapia) è stata effettuata mediante l'analisi della varianza per misure ripetute.

Il confronto dei valori medi degli stessi periodi temporali fra i due gruppi di pazienti determinati in base alla definizione di cardiotoxicità è stato effettuato mediante il test T.

Le variazioni percentuali dei valori relativi a FE (4D) GE e ai 4 strain determinati a 16 settimane dall'inizio della chemioterapia rispetto agli stessi determinati pre-chemioterapia e a 32 settimane tra i due sottogruppi di pazienti in funzione della definizione di cardiotossicità sono stati messi a confronto mediante il test T.

Gli odds ratio (OR) e i relativi intervalli di confidenza al 95% (95% IC) sono stati calcolati mediante l'analisi della regressione logistica effettuata per determinare quali parametri ecocardiografici potessero essere predittivi di cardiotossicità precoce. Inoltre, all'analisi della regressione logistica è stata applicata la procedura backward per determinare quali parametri ecocardiografici predittivi risultassero essere indipendenti tra loro.

Tutte le analisi statistiche sono state effettuate con il software statistico SAS, versione 9.3 (*SAS Institute, Cary, NC, USA*).

5.2 Variazioni FE 4D

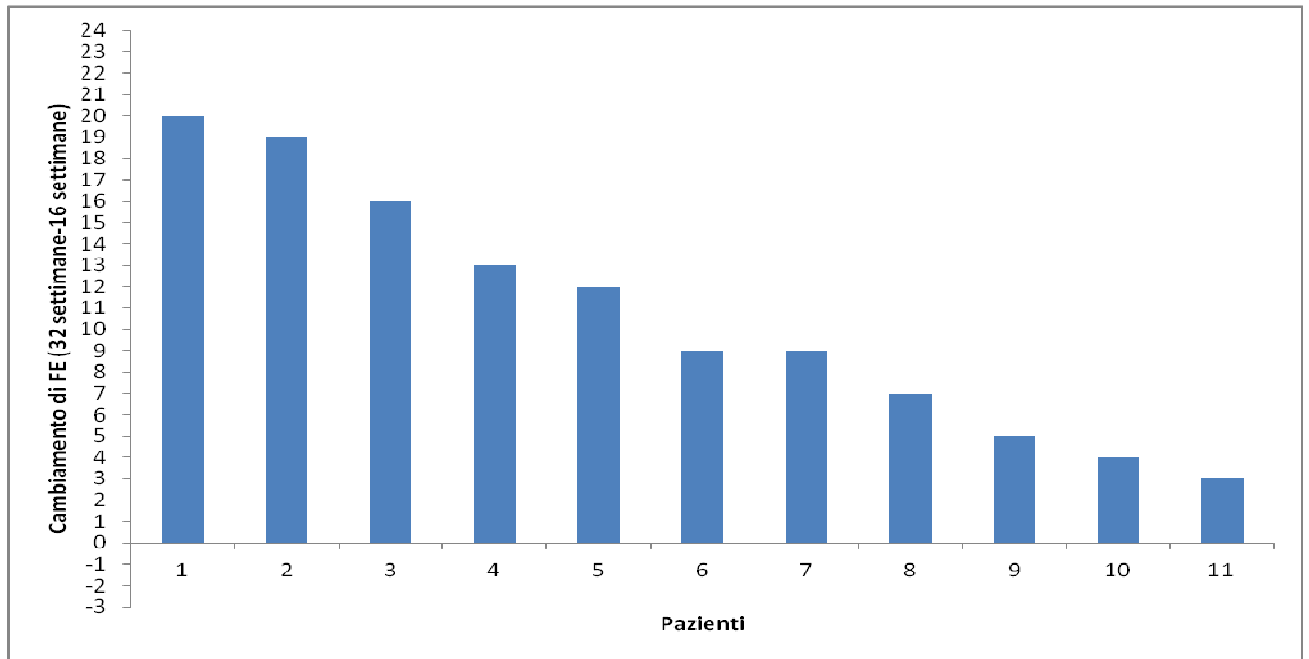
Analizzando i 65 pazienti abbiamo osservato che i parametri diastolici (Dect, E/A, E/E') non presentano variazioni significative nel tempo.

L'andamento della FE ottenuta con il metodo volumetrico 4D presenta una variazione ≥ 10 punti dal valore basale e/o una FE $<50\%$ nel 36,9% dei pazienti, cioè 24 pazienti risultano aver subito una cardiotossicità, mentre il 63,1%, pari a 41 pazienti, risulta non aver riscontrato un danno miocardico in base ai nostri criteri sopra enunciati.

Nel gruppo totale dei 65 pazienti si segnala la presenza di una severa disfunzione ventricolare sinistra, con FE $<50\%$, in 11 pazienti; solo a questi è stato sospeso il trattamento chemioterapico con trastuzumab per almeno un mese.

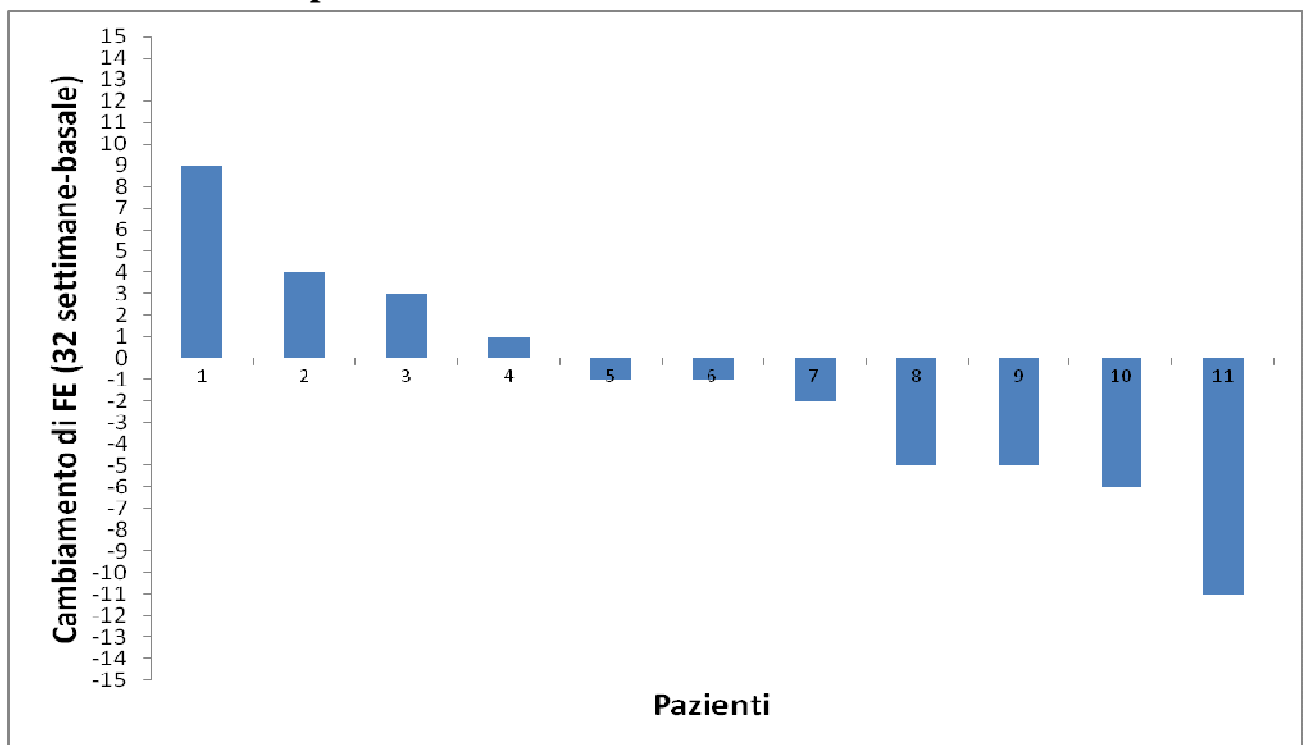
Di questi 11 pazienti tutti migliorano la FE(4D) a 32 settimane rispetto al valore a 16 settimane come possiamo notare nel grafico 1.

Grafico 1 waterfall plot



Mentre analizzando la FE(4D), di questi 11 pazienti, tra il valore basale e a 32 settimane notiamo un recupero in quattro pazienti come riportato nel grafico 2.

Grafico 2 waterfall plot



Il grafico 2 mostra nell'asse delle ascisse il numero identificativo del singolo paziente mentre nell'asse delle ordinate il valore che corrisponde a quanto ha recuperato o perso a 32 settimane rispetto al basale.

I 24 pazienti soggetti a cardiotossicità sono stati trattati dalla sedicesima settimana in avanti con ACE inibitori + beta-bloccanti.

In questi pazienti (n=24) la FE(4D) ha riscontrato un decremento del 22% tra il valore basale e la sedicesima settimana, un calo medio dalla trentaduesima settimana rispetto al basale del 4,9% mentre dalla sedicesima alla trentaduesima settimana è risultato un aumento del 22%.

I 41 pazienti che non hanno subito cardiotossicità non hanno avuto decadimento nel tempo della FE (pre-chemio – 16 settimane – 32 settimane).

Come possiamo analizzare in tabella 7, la FE(4D) ha riscontrato attraverso la media variazione (%) tra i valori dei due gruppi di pazienti, un valore altamente significativa tra il basale e le 16 settimane e tra le 16-32 settimane, mentre scarsamente significativo tra il basale e le 32 settimane.

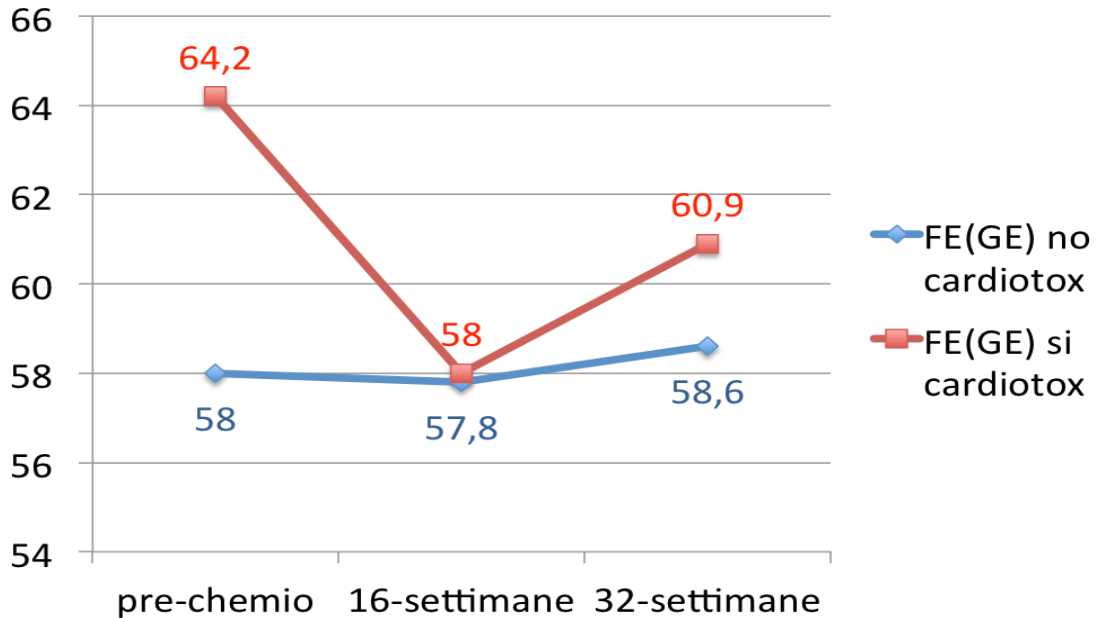
Tabella 7			
MEDIA VARIAZIONE % TRA VALORI			
	NO CARDIOTOSSICITA'	SI CARDIOTOSSICITA'	P
FE GE (4D)			
Basale-16settimane	-0,1%	-22%	<0.0001
Basale-32settimane	+1,2%	-4,9%	0.008
16-32settimane	+2,0%	+22,2%	<0.0001

Riscontriamo una variazione statisticamente significativa nel tempo della FE(4D) solo nei pazienti con cardiotossicità, come mostrato in tabella 8.

Tabella8	NO CARDIOTOSSICITÀ (N=41)				SI CARDIOTOSSICITÀ (N=24)			
	Valori medi (DS)			p	Valori medi (DS)			p
variabile	Pre-chemio	16 settimane	32 settimane		Pre-chemio	16 settimane	32 settimane	
FE(4D) GE	58.0(4.8)	57.8(6.4)	58.6 (6.2)	0.663	64.2(6.2)	50.1(5.8)	60.9(5.6)	<0.0001

Anche rappresentabile dal grafico 3 della FE(4D) :

Grafico 3



Nel grafico 3 possiamo vedere come l'andamento della FE nei pazienti con cardiotoxicità ha un notevole calo alla sedicesima settimana, mentre tende a recuperare, anche se non del tutto, nella trentaduesima settimana.

5.3 Analisi degli strain con speckle tracking

Nel gruppo con cardiotoxicità (n=24) l'andamento nel tempo degli strain calcolati con speckle-tracking e valutati mediante l'analisi della varianza per misure ripetute (ANOVA) è stato il seguente:

- Strain Longitudinale: basale $-20,2 \pm 4$, 16 settimane $-14,0 \pm 3$, 32 settimane $-17,8 \pm 2,8$ con una riduzione significativa nel tempo ($p < 0,0001$).
- Strain Circonferenziale: basale $-18,0 \pm 3,4$, 16 settimane $-13,3 \pm 3$, 32 settimane $-15,9 \pm 3,1$ con una riduzione significativa nel tempo ($p < 0,0001$).

- Strain Area: basale $-30,2 \pm 14,5$, 16 settimane $-23,6 \pm 4,8$, 32 settimane $-29,2 \pm 4,2$ con una riduzione non significativa nel tempo ($p=0,026$).
- Strain Radiale: basale $56,2 \pm 11,8$, 16 settimane $36,7 \pm 4,9$, 32 settimane $47,3 \pm 8,6$ con una riduzione significativa nel tempo ($p < 0,0001$).

Come possiamo vedere nella Tabella 9:

Tabella 9				
SI CARDIOTOSSICITÀ (N=24)				
Valori medi (DS)				
Variabile	Pre-chemio	16 settimane	32 settimane	p
Strain_Long	-20.2 (4.0)	-14.0 (3.2)	-17.8 (2.8)	<0.0001
Strain_Circ	-18.0 (3.3)	-13.3 (3.3)	-15.9 (3.1)	<0.0001
Strain_Area	-30.2 (15.1)	-23.7 (4.8)	-29.2 (4.2)	0.026
Strain_Rad	56.2 (11.6)	36.7 (9.4)	47.3 (8.6)	<0.0001

Mentre gli strain per i 41 pazienti che non risultano presentare cardi tossicità, nel tempo non subiscono variazioni statisticamente significative come possiamo vedere in tabella 10.

Tabella 10				
NO CARDIOTOSSICITÀ (N=41)				
Valori medi (DS)				
Variabile	Pre-chemio	16 settimane	32 settimane	p
Strain_Long	-19.3(3.6)	-18.3(4.1)	-18.9(3.5)	0.265
Strain_Circ	-16.4(3.4)	-16.4(4.9)	-16.2(3.1)	0.972
Strain_Area	-31.1(5.0)	-29.4(5.6)	-30.6(4.5)	0.111
Strain_Rad	51.3(11.6)	48.9(12.2)	49.9(10.6)	0.425

Grafici dell'andamento nel tempo degli strain per i due gruppi di pazienti:

Grafico 4 : Strain Longitudinale

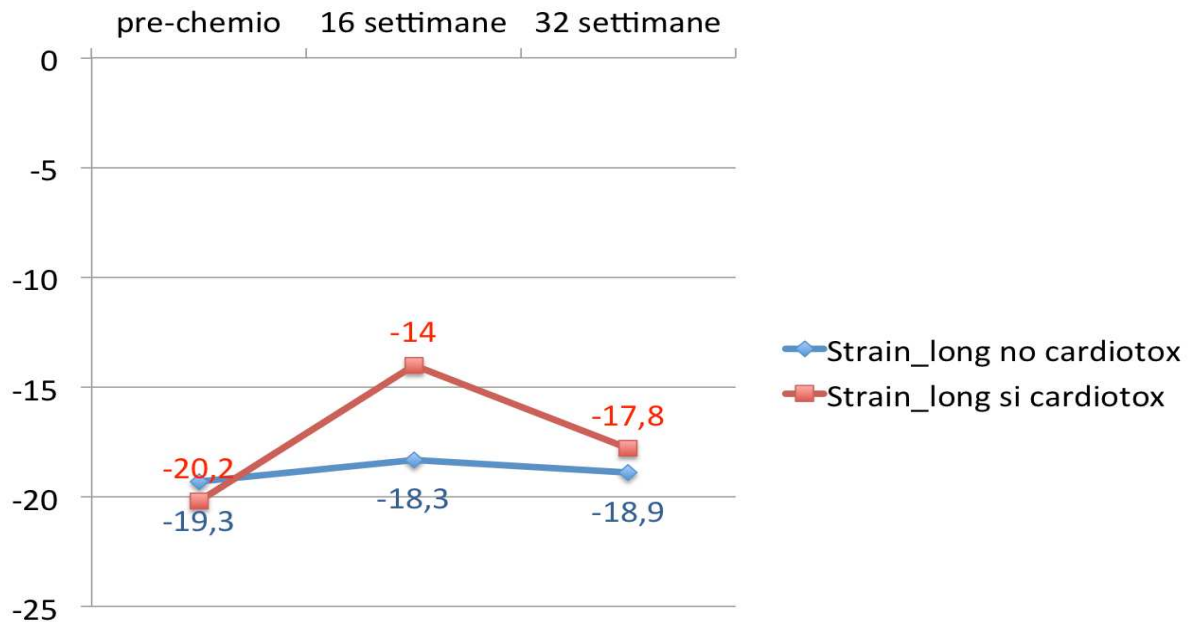


Grafico 5: Strain Circonferenziale

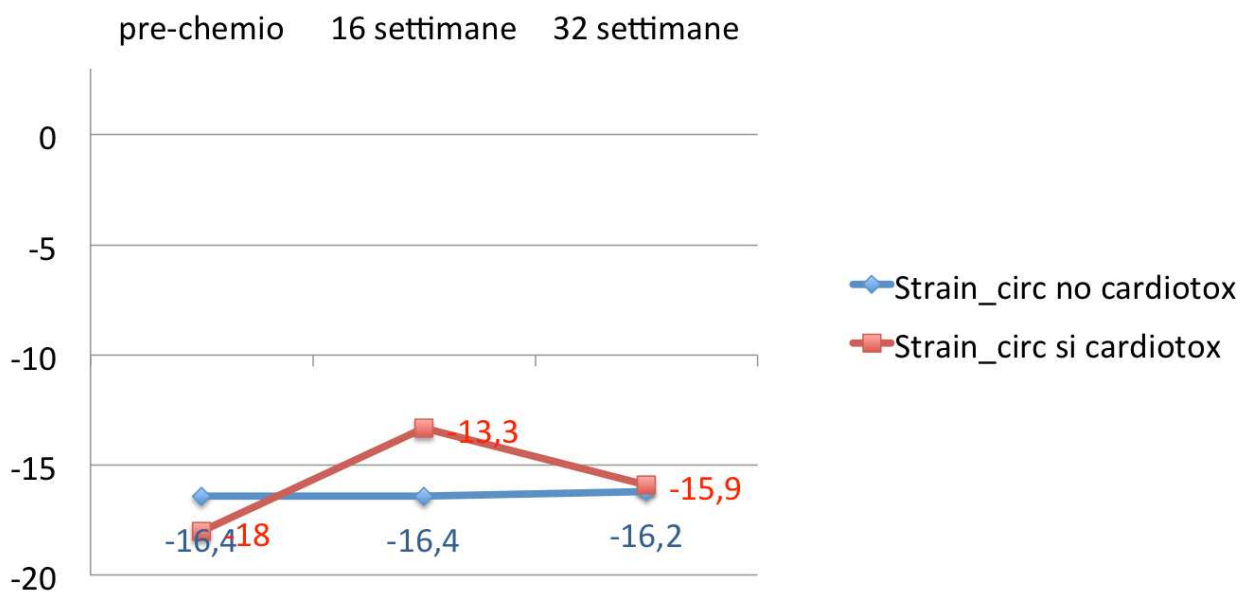


Grafico 6: Strain Area

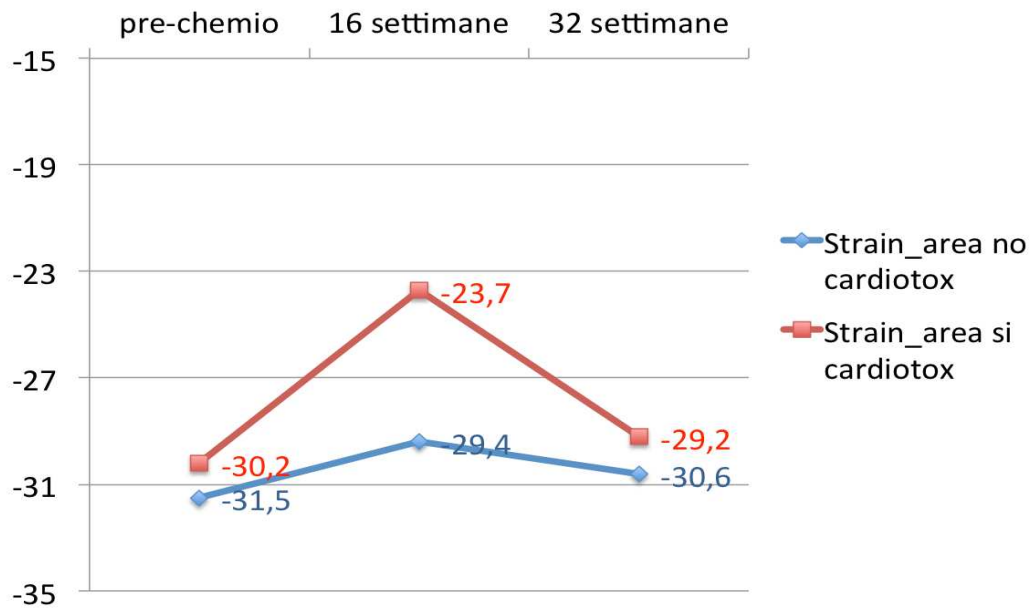
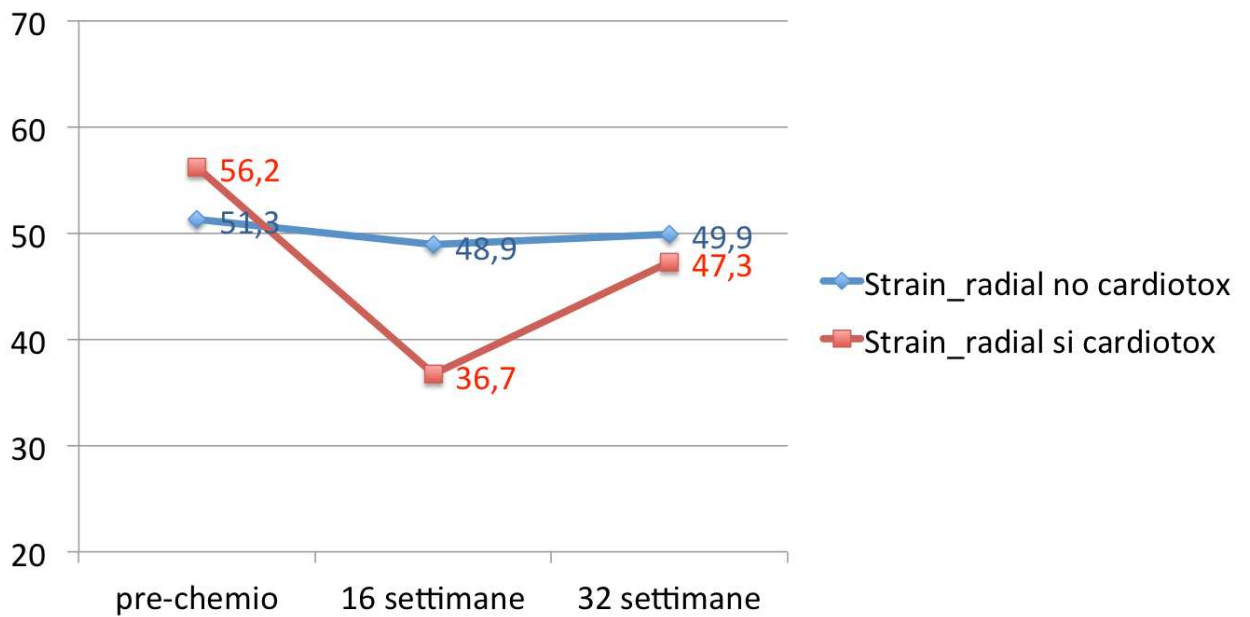


Grafico 7: Strain Radiale



Studiando gli strain abbiamo dedotto che possono risultare predittivi di cardiotoxicità indipendentemente dalla FE(4D).

L'analisi della regressione logistica univariata ha consentito di definire come parametri predittivi di rischio cardiotoxicità a 16 settimane, indipendentemente dal valore basale, tutti e quattro gli strain.

Tabella 11	OR(95% IC)	p
Strain_Long	1.33(1.13-1.57)	0.0007
Strain_Circ	1.26(1.06-1.51)	0.009
Strain_Area	1.22(1.09-1.38)	0.0008
Strain_Rad	0.90(0.85-0.96)	0.0006

Valutando i parametri singolarmente si nota che essi risultano predittivi di cardiotoxicità, in quanto a 16 settimane riscontriamo un aumento del rischio statisticamente significativo per i tre strain longitudinale, circonferenziale, area e una riduzione del rischio per lo strain radiale.

Abbiamo analizzato questi indicatori, utilizzando un modello di regressione logistica multivariata che valuta i quattro strain contemporaneamente.

Mediante l'applicazione della procedura Backward:

- si parte dal modello più complesso (quello con tutte le variabili),
- si elimina una variabile per volta e si toglie dal modello quella che fornisce la più piccola e trascurabile diminuzione di R^2 (indice di determinazione lineare, che misura la bontà di adattamento del modello ed è tanto migliore quanto più è vicino a 1),
- il processo al punto precedente viene ripetuto per le variabili ancora presenti nel modello,
- una volta che una variabile esce dal modello non può più entrare,
- l'algoritmo si ferma quando nessuna eliminazione dà una variazione trascurabile della devianza spiegata.

Il risultato della procedura backward ha portato all'individuazione della variabile "strain radiale" con un OR=0.90 (95% IC 0.85-0.96, p=0.0006). Il 95% IC rappresenta l'intervallo di confidenza al 95% di probabilità. L'intervallo di

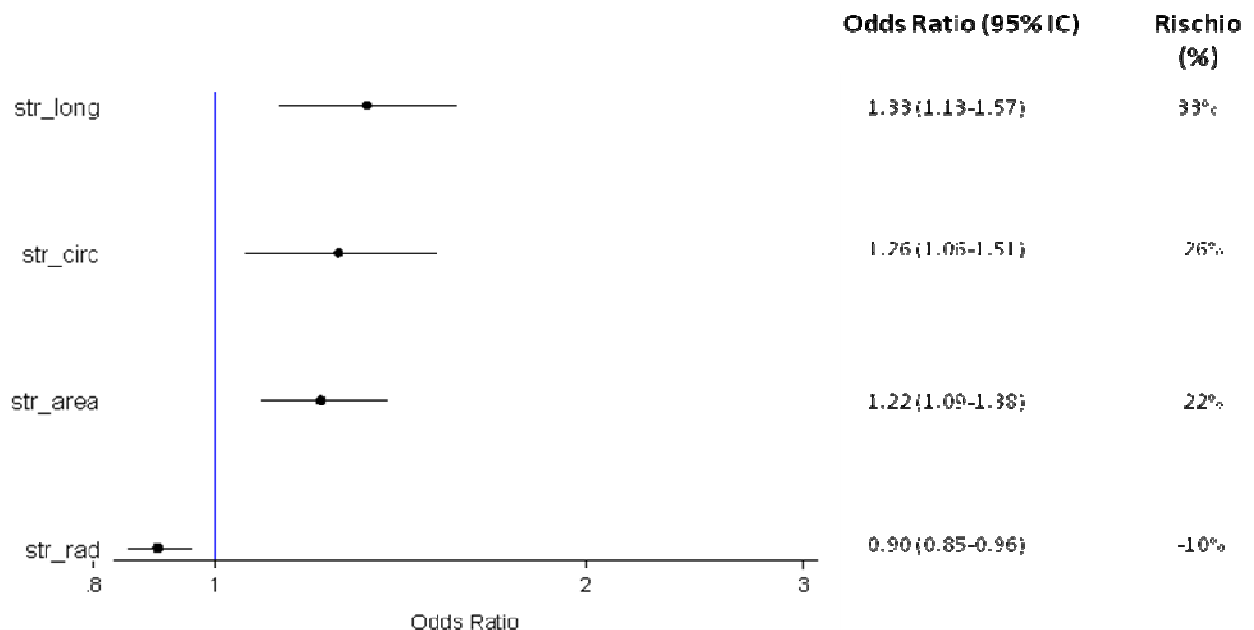
confidenza fornisce informazioni riguardo alla precisione dei valori ottenuti attraverso lo studio di un campione.

L'interpretazione dell'OR=0.90 è la seguente: all'aumentare del valore dello strain radiale, il rischio di essere cardiottossico diminuisce del 10% ($1-0.90=0.10 = 10\%$). Lo strain radiale risulta essere un fattore prognostico indipendente nel predire la probabilità, per un paziente, di essere cardiottossico.

Avremo per gli strain:

- Longitudinale un rischio del 33%,
- Circonferenziale un rischio del 26%,
- Area un rischio del 22%,
- Radiale una diminuzione del rischio del 10% all'aumentare del valore.

Grafico 3 Odds Ratio:



Valutando ulteriormente la media variazione percentuale per ogni strain, nei due gruppi di si analizza una significatività statistica per ogni strain (longitudinale, circonferenziale, area e radiale) nel tempo (basale-16 settimane, basale-32 settimane, 16-32 settimane) ad esclusione dello strain longitudinale tra il valore basale e quello a 32 settimane che non risulta statisticamente significativo. (Tabella 12)

Tabella 12			
MEDIA VARIAZIONE % TRA VALORI			
	NO CARDIOTOSSICITA'	SI CARDIOTOSSICITA'	p
Strain_Longitudinale			
Basale-16settimane	+2,1%	-29,2%	0.0003
Basale-32settimane	+1,8%	-8,9%	0.153
16-32settimane	+7,6%	+31,3%	0.0003
Strain_Circonfrenziale			
Basale-16settimane	+2,2%	-24,9%	0.0004
Basale-32settimane	+1,9%	-9,3%	0.047
16-32settimane	+3,9%	+26,4%	0.005
Strain_Area			
Basale-16settimane	-3,5%	-33,3%	<0.0001
Basale-32settimane	+0,7%	-17,9%	0.020
16-32settimane	+7,0%	+25%	0.002
Strain_Radiale			
Basale-16settimane	-1,2%	-33,9%	<0.0001
Basale-32settimane	+1,4%	-13,1%	0.0035
16-32settimane	+6,5%	+34,6%	0.0009

L' analisi dimostra che lo strain da -20,2 a -14,8 peggiora e come conseguenza cala la contrattilità longitudinale del -29.2%.

Abbiamo messo a confronto i pazienti con cardiotoxicità e quelli senza, esaminando tutte le loro variabili cliniche senza trovare differenze significative in tutti i parametri studiati.

Tabella 13	CADIOTOSSICITA' (n=24)	NO CARDIOTOSSICITA' (n=41)	
	N (%)	N (%)	p
Eta media (DS)	52.0 (12.4)	54.4 (10.2)	0.433
Eta mediana (range)	49 (35-74)	52 (31-71)	0.361
Sesso			
femmina	22 (100)	36 (100)	-
Maschio	0	0	
ISTOLOGICO			
CARCINOMA DUTTALE	22 (100)	32 (88.9)	
CARCINOMA LOBULARE	0	3 (8.3)	
altro	0	1 (2.8)	0.131
G1	0	2 (6.1)	
G2	10 (47.6)	13 (39.4)	
G3	11 (52.4)	18 (54.5)	0.808
Non conosciuto	1	3	
T1a	1 (4.5)	1 (2.9)	
T1b	8 (36.4)	4 (11.4)	
T1c	8 (36.4)	14 (40.0)	
T2	5 (22.7)	11 (31.4)	
T3	0	4 (11.4)	
T4	0	1 (2.9)	0.176
Non conosciuto	0	1	
N0	13 (59.1)	16 (45.7)	
N1a	8 (36.4)	7 (20.0)	
N2a	0	7 (20.0)	
N3a	1 (4.5)	5 (14.3)	0.058
Non conosciuto	0	1	
Metastasi alla diagnosi	5 (22.7)	10 (27.8)	
No metastasi alla diagnosi	17 (77.3)	26 (72.2)	0.907
Comorbilita			
nessuna	14 (63.6)	17 (47.2)	
ALMENO 1 COMORBILITÀ	8 (36.4)	19 (52.8)	0.345
1 comorbilità	5 (22.7)	13 (36.1)	
2 comorbilità	3 (13.6)	4 (11.1)	
3 comorbilità	0	2 (5.6)	0.265
Fumo	3 (13.6)	5 (13.9)	0.979
ipercolesterolemia	2 (9.1)	5 (13.9)	0.897

ipertensione	4 (18.2)	7 (19.4)	0.906
Diabete	0	2 (5.6)	0.701
Precedente antraciclina	1 (4.5)	5 (13.9)	0.491
Pregressa radioterapia	1 (4.5)	1 (2.8)	0.723
ipotiroidismo	0	2 (5.6)	0.701

	CARDIOTOSSICITA' (n=24)	NO CARDIOTOSSICITA' (n=41)	
	N (%)	N (%)	p
Farmaci concomitanti			
Nessuno	10 (45.5)	25 (69.4)	
Almeno 1 farmaco	12 (54.5)	11 (30.6)	0.125
1 farmaco	10 (45.5)	10 (27.8)	
2 farmaci	1 (4.5)	1 (2.8)	
3 farmaci	1 (4.5)	0	0.231
Ace inibitore	0	2 (5.6)	0.701
Beta bloccante	9 (40.9)	6 (16.7)	0.082
Aspirina	1 (4.5)	0	0.802
Calcio antagonista	3 (13.6)	0	0.096
Sartano	2 (9.1)	0	0.140
Diuretico dell'ansa	0	1 (2.8)	0.434
Statina	0	3 (8.3)	0.436
	CARDIOTOSSICITA'	NO CARDIOTOSSICITA'	p
BMI MEDIO (DS)	24.4 (3.7)	23.7 (3.5)	0.507
BMI MEDIANA (range)	24 (19-33)	24 (17-32)	0.567

	CARDIOTOSSICITA'	NO CARDIOTOSSICITA'	
	N (%)	N (%)	p
TIPO DI TRATTAMENTO			
ANTRACICLINE	15 (68.2)	29 (80.6)	
NO ANTRACICLINE	7 (31.8)	7 (19.4)	0.350
DOSE ANTRACICLINA MEDIA (DS)	228.3 (40.0)	216.7 (77.8)	0.592
DOSE ANTRACICLINA MEDIANA (range)	240 (100-270)	240 (25-400)	0.309
RADIOTERAPIA CONCOMITANTE	4 (18.2)	9 (25.0)	
RADIOTERAPIA NON CONCOMITANTE	18 (81.8)	27 (75.0)	0.780
RADIOTERAPIA EMITORACE SINISTRO	5 (22.7)	11 (30.6)	
NO RADIOTERAPIA EMITORACE SINISTRO	17 (77.3)	25 (69.4)	0.730

Capitolo 6

Conclusioni

Dall'analisi dei risultati ottenuti, questo studio ha voluto dimostrare la predittività degli indici, FE e strain, riguardo alla disfunzione ventricolare sinistra nei pazienti sottoposti a chemioterapia per cancro alla mammella.

Molti lavori hanno dimostrato la cardiotossicità sia dei taxani, delle antracicline, e dell' herceptin con una riduzione della FE basale, che in un consensus degli esperti era stata definita come un calo di 10 punti percentuali quale indice di cardiotossicità di I grado.

A questo criterio, ci siamo riferiti per ricercare indici molto precoci di cardiotossicità.

Abbiamo scelto l'eco 3D+tempo (4D) acquisito con una sonda multiplanare a matrice "full array" che presenta 3000 elementi a emissione simultanea e un volume di scansione a 90°, già testata con un'ottima correlazione con la metodica RMN con indice di correlazione 0,9 trascurando l'FE calcolata con eco 2D perchè ritenuta eccessivamente variabile e poco affidabile per variazioni di valori così limitati.[27]

Con tale criterio abbiamo riscontrato 24 pazienti con cardiotossicità e 41 senza, pari al 36,9% su un totale di 65 pazienti.

Interessante ci è sembrato il riscontro di 11 pazienti dove l'FE è scesa sotto il 50%, dimostrando una disfunzione importante che ha avuto come conseguenza la sospensione del trattamento. Nonostante questa precauzione, soltanto 4 pazienti hanno recuperato totalmente rispetto all'FE di base; 7 non hanno raggiunto il valore basale. Ciò sta a dimostrare che il trastuzumab, farmaco somministrato dopo una dose standard di antraciclina, non è poi così innocuo come in genere si tende a credere nel mondo oncologico.

I 24 pazienti con cardiotossicità definita da un calo delle FE superiore a 10 punti, hanno dimostrato una variazione degli indici di stress, calcolati dalla stessa immagine volumetrica mediante gli speckle tracking, statisticamente significativa dal periodo di base alla sedicesima settimana con recupero non totale ma significativamente ancora ridotto alla trentaduesima settimana.

Dall'analisi univariata abbiamo riscontrato che i valori di tutti e quattro gli strain risultano indici predittivi di cardiotoxicità, in particolare lo strain radiale sembra essere il più sensibile nel predire la cardiotoxicità.

Bibliografia

- [1] Claudia Giliberti: *“L’uso degli ultrasuoni alle frequenze terapeutiche: studio degli effetti indotti in linee cellulari utilizzando spettroscopia ftir e miscroscopia”*, Dottorato di ricerca in igiene industriale e ambientale, Università di Roma La Sapienza, Anno accademico 2010-2011
- [2] Gerardo Astorino, Roberto Baldini, Roxana Bajgorria, Laura Cecilioni, Coniglio M.Giovanna, Marra Marco, Miceli Cristina, Orlandini Enrica, Perugini Stefano, Ramilli Cecilia, Scialpi Soccorso Sofia : *“Ecografia in medicina di urgenza e emergenza”*, Corso teorico-pratico I livello, Bologna, 22-23 marzo 2012
- [3] C. Lamberti, M. Garagnani. *Ecografia: Principi di Ecografia e Recenti Sviluppi Tecnologici*. Athena Editore, 2003
- [5] Francesco Paolo Branca, *Fondamenti Di Ingegneria Clinica: Volume 2: Ecotomografia*
- [6] Francesco Paolo Branca, *Fondamenti Di Ingegneria Clinica: Volume 2: Ecotomografia*, p.468- 469
- [7] Giovanni Corrado, Giovanni Foglia-Manzillo, Luca Sormani e Mauro Santarone: *Valutazione ecocardiografica delle dimensioni e della funzione sistolica globale del ventricolo*, UO di Cardiologia Ospedale generale Valduce Como
- [9] Donato Mele, Eustachio Agricola, Maurizio Galderisi, Susanna Sciomer, Stefano Nistri, Piercarlo Ballo, Simona Buralli, Antonello D’Andrea, Arcangelo D’Errico, Maria Angela Losi, Sergio Mondillo: *Ecocardiografia tridimensionale in tempo reale. Attuali applicazioni, vantaggi e limiti per lo studio del ventricolo sinistro*, 27 agosto 2008.
- [10] E. Santillo, G. Ventura, S. Cassano, A. Ritacco, R. Rago, T. Lamprinuoidi, A. Ferraro, I. Corsini, F. Rosselli, G. Grosso, M. Vasile, M. Migale, F.P. Cariello : *Analisi dello strain e strain rate sistolico longitudinale del ventricolo sinistro in pazienti adulti ed anziani*, Istituto “ninetta Rosano” - Casa di Cura Polispecialistica Tricarico. Divisione Cardiovascolare, Belvedere Marittimo (CS); ² DEA U.O. Pronto Soccorso - Presidio Ospedaliero, Praia a Mare (CS)
- [11] Dorian Fimognari: *Speckle tracking 2-D in ecografia vascolare ed ecocardiografia: limitazione pratiche ed ottimizzazioni*, Tesi di laurea in

Ingegneria Biomedica, Politecnico di Torino

[12] Massimo Fioranelli, Cardiologia Dello Sport: *Diagnostica E Clinica Cardiovascolare*, p 64

[13] Claudia Esposito: “ *Valutazione della funzione cardiaca nei pazienti pediatrici con trapianto cardiaco: uno studio ecocardiografico con ecocardiografia speckle tracking ed ecocardiografia tridimensionale*”, Dottorato di Ricerca in Fisiopatologia Clinica e Medicina Sperimentale

[14] Celine Goffinet MD and Jean-Louis Vanovershelde, MD, PhD: *Speckle tracking echocardiography*, Philips

[15] -Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, et al. *Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function.* -J Am Soc Echocardiogr 2004; 17:1021-918. Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. *Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function.* J Am Soc Echocardiogr 2004; 17:630-3.

[16] Stefania Grasso:SO: *Metodiche ecocardiografiche avanzate nello studio della cardiopatia ipertensiva*, Università degli studi di Catania, Facoltà di medicina e chirurgia

[17] Cristina Alberti, Marco Giussani, Franco Fea, Nicoletta Malcovati, Michele Lombardo: *Studio Ecocardiografico nella cardiopatia ipertensiva: dalla disfunzione sistolica e asintomatica allo scompenso cardiaco*, Azienda ospedaliera di melegnano, Primario Dott. Michele Lombardo - Via Pandina n. 1 Vizzolo Predabissi-Milano

[19] Christian Cadeddu: “*Effetti cardiotossici precoci e tardivi del trattamento con Epirubicina*”*Valutazione con marker biochimici ed ecocardiografia Tissue Doppler*” Università degli studi di Cagliari

[20] Edward T.H. Yeh, MD; Courtney L. Bickford, PharmD, BCPS: *Cardiovascular Complications of Cancer Therapy.Incidence, Pathogenesis, Diagnosis, and Management*, *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(24):2231-2247. doi:10.1016/j.jacc.2009.02.050

[23] C. Mocerino, F. Cacciapuoti, G. Caruso, M. Taddeo, A. Gambardella: *Cardiotossicità in pazienti anziane con cancro della mammella in trattamento con trastuzumab*, Dipartimento di Geriatria, Gerontologia e Malattie del Metabolismo, Seconda Università di Napoli

[24] Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. : *Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer*. N Engl J Med 2005;353:1659; Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. *Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer*. N Engl J Med 2005;353:1673

[25] Alberto Dolci, Roberto Dominici, Daniela Cardinale, Maria Teresa Sandri, Mauro Panteghini: *I marcatori biochimici nella valutazione della cardiotoxicità da farmaci antineoplastici: analisi sistematica della letteratura e raccomandazioni per il loro utilizzo*, 21 Giugno 2006

[26] Federica Sambugaro: *Le tecnologie più avanzate: tdi pulsato e colore 2D speckle tracking 3D*, U.O. Ambulatori Cardiologici Specialistici di Screening e Pre-ospedalizzazione, AZIENDA OSPEDALIERA DI PADOVA

[27] Victor Mor-Avi, PhD; Lissa Sugeng, MD; Roberto M. Lang, MD: *Real-Time 3-Dimensional Echocardiography An Integral Component of the Routine Echocardiographic Examination in Adult Patients?* 2009

Altri articoli consultati:

-[I] Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, Cohen V, Banchs J, Carver JR, Wieggers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M.: *Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab*. Cardiac Ultrasound Laboratory and Division of Cardiology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA 02114, USA. 2012 Sep 1;5(5):596-603. Epub 2012 Jun 28.

-[II] Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP, Sicari R, Smiseth OA, Smulevitz B, Takeuchi M, Thomas JD, Vannan M, Voigt JU, Zamorano JL. : *Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography*. University of Chicago, Chicago, Illinois, USA. 2011 Mar;12(3):167-205. doi: 10.1093/ejechocard/jer021.

-[III] Roberto M. Lang, MD, FASE, Michelle Bierig, MPH, RDCS, FASE, Richard B. Devereux, MD, Frank A. Flachskampf, MD, Elyse Foster, MD, Patricia A. Pellikka, MD, Michael H. Picard, MD, Mary J. Roman, MD, James Seward, MD,

Jack S. Shanewise, MD, FASE, Scott D. Solomon, MD, Kirk T. Spencer, MD, FASE, Martin St John Sutton, MD, FASE, and William J. Stewart, MD: *Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography*, a Branch of the European Society of Cardiology, J Am Soc Echocardiogr 2005;18:1440-1463.

-[IV] Mimma Antonella Caserta, Alberto Milan, Diego Naso, Corrado Magnino, Elisabetta Puglisi, Elisa Saglio, Silvia Monticone, Franco Veglio: *Funzione e disfunzione diastolica ventricolare sinistra: un target cardiaco unico per malattie sistemiche diverse*, (G Ital Cardiol 2007; 8 (5): 279-298)

-[V] Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, Faletra FF, Franke A, Hung J, de Isla LP, Kamp O, Kasprzak JD, Lancellotti P, Marwick TH, McCulloch ML, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Pandian NG, Pellikka PA, Pepi M, Roberson DA, Sherman SK, Shirali GS, Sugeng L, Ten Cate FJ, Vannan MA, Zamorano JL, Zoghbi WA; *American Society of Echocardiography; European Association of Echocardiography.: EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography*. 2012 Jan;25(1):3-46. doi: 10.1016/j.echo.2011.11.010.

-[VI] Macron L, Lim P, Bensaid A, Nahum J, Dussault C, Mitchell-Heggs L, Dubois-Randé JL, Deux JF, Gueret P. : *Single-beat versus multibeat real-time 3D echocardiography for assessing left ventricular volumes and ejection fraction: a comparison study with cardiac magnetic resonance.*, 2010 Jul;3(4):450-5. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.109.925966. Epub 2010 Apr 30.

-[VII] Dagiante A 1, Regna E 1, Laurito A 2, Malaj A 2, Gossetti B 2, Fedele F : *The incremental value of performance evaluation using systolic ventricular strain/strain rate in predicting the outcome of ischemic heart disease patient undergoing major vascular surgery*

-[VIII] Vittorio D'aglio, Gian Luigi Nicolosi: *Studio ecocardiografico della funzione diastolica ventricolare* Estratto da "Trattato di ecocardiografia clinica", cap.14 di G.L. Nicolosi

-[IX] Roberto Ferrari - Dino Amadori, *Cardioncologia*, Poletto Editore p.121

Sitografia

[4] www.my-personaltrainer.it/salute/ecografia.html

[8] <http://www.federica.unina.it/medicina-veterinaria/radiologia-veterinaria-e-medicina-nucleare/ultrasuoni-ecografia-principi-fisici-formazione-immagini/5/>

[18] <http://www.treccani.it/enciclopedia/cardiotossicita>

[21] [http.aimac.it/page.php?idfree=mkub](http://aimac.it/page.php?idfree=mkub)

[22] <http://www.my-personaltrainer.it/farmaci/herceptin.html>

Altri siti consultati:

<http://www.antologiamedica.it/2011/02/19/cardiotossicita-da-trastuzumab-%E2%80%93-terapia-e-reversibilita/>

http://www.giornaledicardiologia.it/allegati/00701_2006_09/fulltext/09-06_03%20604-611.pdf

<http://www.cardiofasano.it/pagine/PROTOCOLLO%20CARDIOONCOLOGIA.pdf>

Ringraziamenti

Non è facile citare e ringraziare, in poche righe, tutte le persone che hanno contribuito alla nascita e allo sviluppo di questa tesi di laurea.

Per prima cosa ringrazio il mio relatore, il Professor Claudio Lamberti, per la sua cortesia e disponibilità.

Un sentito grazie all'Istituto Scientifico Romagnolo per lo studio e la cura dei tumori che mi ha accolto e dato l'opportunità di realizzare questa tesi, arricchendomi sia come studente che come persona.

In particolare ringrazio il mio correlatore, il Dottor Michele Aquilina, una persona speciale che ha fatto crescere in me l'ambizione e il coraggio per portare avanti i miei studi ed obiettivi, per avermi ogni giorno seguito, aiutato, consigliato e anche sgridato. Il Dott. Aquilina per me non è stato solo un tutor, ma una persona che mi ha aiutato a crescere, come persona, nella vita e nell'ambito professionale.

Ringrazio vivamente la Dottoressa Emanuela Scarpi dell'ufficio di Biostatistica dell'Irst, che grazie alla sua pazienza e cortesia è stata fondamentale per la realizzazione dei risultati del mio elaborato.

Un ringraziamento di cuore va alla mia famiglia, a cui dedico questa tesi, che ha reso possibile questa esperienza di vita..la laurea.

Il ringraziamento più grande va alla persona che ogni giorno è accanto a me, Mattia, che mi capisce e mi sopporta in ogni momento della mia vita.