

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
CAMPUS DI CESENA
SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

TITOLO DELL' ELABORATO

**VALUTAZIONE DELLA CARDIOTOSSICITA'
IN PAZIENTI ONCOLOGICI MEDIANTE
TECNICHE ECOCARDIOGRAFICHE**

Elaborato in

LABORATORIO INGEGNERIA BIOMEDICA

Relatore

Prof.ssa Cristiana Corsi

Correlatore

Dott. Michele Aquilina

Presentata da

Andrea Baldi

Sessione I

Anno Accademico 2015/2016

INDICE

INTRODUZIONE.....	5
CAPITOLO 1: ECOGRAFIA.....	6
L'esame ecografico.....	6
Gli ultrasuoni.....	6
I trasduttori ad ultrasuoni.....	7
Modalità di scansione.....	9
Ecografia bidimensionale.....	9
Ecografia tridimensionale.....	10
Speckle tracking echocardiography.....	11
CAPITOLO 2: CARDIOTOSSICITA'.....	14
Definizione.....	14
Meccanismi di tossicità.....	15
Antracicline.....	15
Frazione di eiezione.....	16
Strain e strain rate.....	20
Biomarkers.....	25
CAPITOLO 3: RISULTATI DEL PROGETTO.....	27
Metodi.....	27
Risultati.....	28
Conclusioni.....	32
BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA.....	34
RINGRAZIAMENTI.....	37

INTRODUZIONE

L'oggetto dell'elaborato rappresenta un progetto trattato all'Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (I.R.S.T.) di Meldola che si occupa di ricercare parametri cardiologici che possano risultare indici predittivi di uno scompenso cardiaco in pazienti affetti da linfoma.

Tutti i soggetti considerati nel progetto sono stati sottoposti a trattamenti chemioterapici facenti uso di antracicline e la cui funzionalità cardiaca è stata controllata periodicamente tramite ecografia bidimensionale e volumetrica, utilizzando il sistema VividE9 della GE Healthcare.

L'obiettivo dell'analisi è quello di ricercare se oltre alla frazione di eiezione esistono parametri più predittivi di una eventuale cardiotossicità come gli strain, calcolati attraverso l'ausilio della tecnica ecografica.

E' noto infatti che le terapie antitumorali possono danneggiare la normale fisiologia cardiaca talvolta anche in maniera non trascurabile; diventa di conseguenza importante monitorare i parametri cardiologici dei pazienti per scegliere il trattamento da intraprendere, alla luce della delicatezza delle cure.

Il primo capitolo dell'elaborato è dedicato ai principi dell'ecografia, tecnica impiegata per l'ottenimento delle immagini dalle quali si estrapolano i parametri cardiologici di interesse.

Il secondo capitolo entra nel dettaglio della cardiotossicità illustrandone la definizione, i farmaci che la inducono e le complicazioni che genera.

Il terzo capitolo mostra i risultati ottenuti cercando di correlare il decadimento della funzionalità cardiaca evidenziato dagli indici ecocardiografici con l'effettivo danno cardiaco rilevato tramite la valutazione delle troponine.

CAPITOLO 1

ECOGRAFIA

L'ecografia è una tecnica di imaging molto impiegata nella diagnostica medica perché risulta semplice da eseguire, non è invasiva poiché priva di radiazioni ionizzanti, è poco costosa confrontata con le altre modalità di imaging (TC, RMN), consente l'ottenimento di immagini real-time e dà buoni contributi diagnostici.

L'esame ecografico

L'indagine ecografica viene eseguita dal medico applicando un gel sulla cute del paziente ed appoggiando un trasduttore sulla regione da esaminare. La sonda genera onde sonore non udibili dall'orecchio umano, dette ultrasuoni, che attraversano i tessuti e, non appena incontrano un ostacolo, tornano indietro verso la sorgente e il trasduttore stesso funge da ricevitore del segnale di eco.

Note le velocità di propagazione degli ultrasuoni nei tessuti e misurando il tempo trascorso tra trasmissione e ricezione, la macchina è in grado di calcolare a che distanza si trova dalla superficie corporea l'ostacolo che ha “respinto” il segnale.

Gli organi umani riflettono diversamente gli ultrasuoni: le ossa restituiscono quasi tutto il segnale ricevuto, a differenza di fegato, cuore e muscoli che assorbono parte delle onde sonore, facendosi quindi attraversare, e riflettono solo una parte di ultrasuoni.

Il segnale rifratto si può propagare ulteriormente in profondità, generando risposte ad opera di altri tessuti, finché non si attenua definitivamente.

Attraverso una procedura di elaborazione, gli echi vengono mostrati a video in un'immagine in scala di grigi a seconda dell'intensità del segnale ricevuto dal trasduttore.

Gli ultrasuoni

Gli ultrasuoni sono onde meccaniche ad alta frequenza (> 20 kHz) che si propagano all'interno di un mezzo mettendo in oscillazione le particelle che lo compongono.

In ambito medico la frequenza impiegata varia tra 1 e 20 MHz [1].

Queste onde hanno il vantaggio di essere dirette in fascio e quindi di poter investire un singolo punto di tessuto, al contrario delle comuni onde acustiche caratterizzate da una trasmissione sferica.

Gli ultrasuoni si propagano bene nell'acqua, discretamente nei solidi, male nei gas: ciò è dovuto alle diverse impedenze acustiche che caratterizzano i mezzi attraversati.

La formula fisica che esprime l'impedenza acustica Z è:

$$Z = \rho * c$$

in cui ρ è la densità del mezzo, mentre c la velocità di propagazione.

Maggiore è il valore di Z e minore sarà l'intensità del fascio ultrasonico rifratto.

Un'altra importante proprietà è il coefficiente di riflessione R , ovvero la porzione di onda sonora riflessa da una superficie interposta tra due regioni a diversa impedenza acustica:

$$R = (Z_1 - Z_2 / Z_1 + Z_2)^2$$

con Z_1 e Z_2 impedenze acustiche dei due differenti mezzi.

La presenza di un elevato coefficiente di riflessione implica un elevato eco di ritorno e quindi una componente rifratta molto piccola. Questo è ciò che accade ad esempio nelle ossa, caratterizzate da un alto valore di Z e dalla capacità di riflettere gran parte del segnale ricevuto (Figura 1).

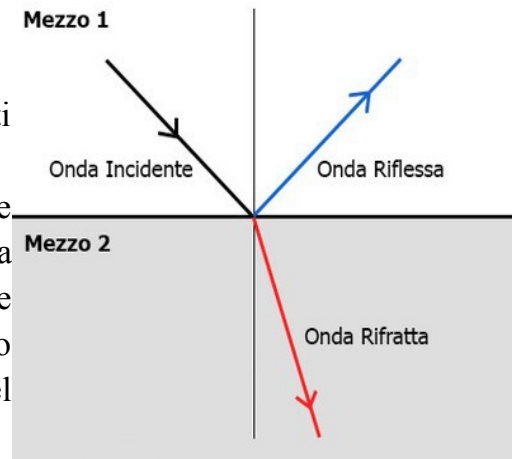


Figura 1: Riflessione e rifrazione

I tessuti sono in grado di assorbire una porzione delle onde ultrasoniche che li colpiscono. La legge che regola l'assorbimento è la seguente:

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

in cui I rappresenta l'intensità uscente dal mezzo, I_0 è l'intensità entrante nel mezzo, $\alpha = Kf^\beta$ è il coefficiente di assorbimento acustico apparente, K è una costante pari a circa 1dB/cm, x rappresenta la direzione di propagazione dell'onda e β è il coefficiente di assorbimento acustico reale.

E' bene evidenziare la dipendenza di I dalla frequenza: se si utilizza un valore di f elevato significa che il tessuto assorbe molto il fascio ultrasonico incidente e quindi l'onda rifratta sarà molto piccola. Così si fa in modo che il segnale non arrivi in profondità e venga perciò analizzato solo lo strato più superficiale di tessuto.

Da queste osservazioni si capisce l'importanza della scelta sulla frequenza del pacchetto di ultrasuoni da inviare, dipendentemente dal grado di profondità che si vuole indagare.

I trasduttori ad ultrasuoni

I trasduttori rappresentano il cuore dell'apparecchiatura ecografica (Figura 2).

Questi dispositivi fungono sia da trasmettitori sia da ricevitori del segnale e sono costituiti da cristalli piezoelettrici che, per loro caratteristiche fisiche e geometriche, possiedono una

frequenza di risonanza. I cristalli possono essere messi in vibrazione se viene loro fornita una differenza di potenziale, generando un'onda meccanica.

In trasmissione vengono inviati ai cristalli impulsi elettrici alla frequenza di risonanza, generando vibrazioni delle particelle e permettendo la generazione di ultrasuoni per compressione e rarefazione del mezzo. E' importante la presenza sul cristallo di materiale smorzante, che consente la regolazione del pacchetto ultrasonico inviato attraverso l'attenuazione della vibrazione.



Figura 2: Trasduttore ecografico (tratta da [3])

In ricezione il trasduttore si mette in ascolto ed attende il segnale di eco dai tessuti; anche in questo caso si evidenzia l'intervento del materiale smorzante che evita la vibrazione infinita del cristallo.

La parte più esterna del trasduttore è la lente acustica, che ha il compito di restringere e focalizzare il fascio garantendo una buona risoluzione.

La risoluzione rappresenta la capacità di discriminare i diversi oggetti nell'immagine e può essere definita in direzione assiale e laterale: la prima è definita come la minima distanza distinguibile sul piano parallelo alla direzione del fascio, mentre la seconda è indicata come la minima distanza distinguibile sul piano perpendicolare alla direzione di scansione.

Entrambe le risoluzioni aumentano con l'incremento della frequenza, ma a scapito della profondità di indagine.

A seconda di come vengono attivati i cristalli piezoelettrici si possono riconoscere due tipi di sonde (Figura 3):

- **linear array**, caratterizzate da una schiera di cristalli tutti affiancati tra loro e attivati tutti contemporaneamente. Con tale strumento è possibile analizzare una sola linea per volta;
- **phased array**, realizzate con una serie di cristalli attivati con vari ritardi in modo da poter regolare il fronte d'onda e permettendo di direzionare il fascio a piacere.

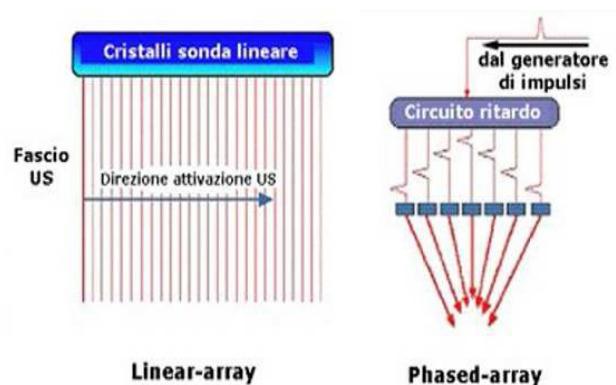


Figura 3: Linear e phased array (tratta da [4])

Modalità di scansione

Gli echi captati dal trasduttore vengono rappresentati secondo tre modalità:

1. **Amplitude Mode** o **A-Mode**, in cui gli echi sono rappresentati in un grafico tensione-tempo. Maggiore è l'eco ricevuto, maggiore è il picco associato;
2. **Brightness Mode** o **B-Mode**, dove l'eco è rappresentato come un puntino luminoso con una intensità di grigio proporzionale alla intensità del segnale ricevuto;
3. **Motion Mode** o **M-Mode**, nella quale una volta fissata una linea di scansione viene valutata a breve distanza temporale la posizione degli echi, che però non vanno a sovrapporsi ai precedenti ma si affiancano l'uno all'altro fornendo informazioni sul movimento nel tempo della parte indagata lungo quella singola linea di scansione.

Ecografia bidimensionale

L'analisi ecografica tradizionale è in due dimensioni.

Con questa tecnica di imaging è possibile selezionare e proiettare a video sezioni delle strutture attraversate dagli ultrasuoni.

La modalità di scansione impiegata è la B-Mode, in cui il fascio viene rapidamente fatto oscillare avanti e indietro al fine di creare una sezione delle strutture visualizzate.

Si utilizzano tipicamente trasduttori phased array per non avere organi meccanici in movimento per ruotare la sonda, per rendere veloce la scansione e per migliorare la risoluzione.

Secondo le raccomandazioni del protocollo ecocardiografico cardio-oncologico riportate in [5] lo studio cardiaco in ecografia bidimensionale deve essere effettuato acquisendo i seguenti piani: APLAX (apical long axis), 4-CH (4 chamber) (Figura 4) e 2-CH (2 chamber).

Sulle varie sezioni bidimensionali del muscolo cardiaco è poi possibile studiare una moltitudine di parametri per valutarne l'attività, come ad esempio i volumi telediastolici e telesistolici, la frazione di eiezione e gli strain.

Nonostante l'ecografia 2D sia largamente utilizzata in ambito clinico, il più grande limite di questo sistema di indagine è la dipendenza dall'operatore, che può essere limitata con la sola esperienza clinica, manuale e osservatoria del tecnico:

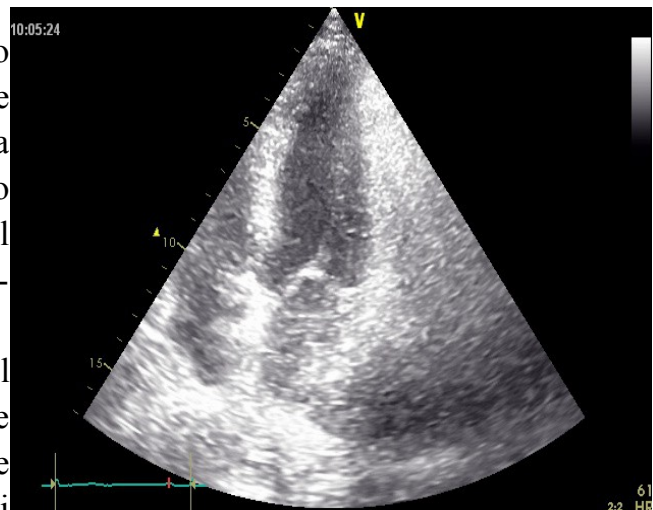


Figura 4: Sezione 4-CH del cuore

- è necessario disporre accuratamente il trasduttore sulla cute del paziente al fine di ricercare la corretta finestra acustica, evitando che ossa, protesi o altri ostacoli fungano da schermo e rendano non visibile il tessuto da indagare;
- bisogna cercare di acquisire immagini il più chiare possibili, per facilitare il successivo ed importante processo di elaborazione;
- immagini distorte devono essere scartate perché potrebbero portare a risultati incorretti;
- si deve prestare attenzione nel minimizzare gli artefatti da movimento. Nell'ecografia cardiaca, ad esempio, si chiede al paziente di rimanere in apnea per qualche secondo per ridurre il movimento della gabbia toracica e dei muscoli respiratori;
- specialmente nel caso di ecocardiografia è richiesta l'acquisizione di più sezioni per la valutazione globale della funzione cardiaca. Non è infatti possibile ottenere tutti i tagli del cuore con una sola rilevazione;
- l'accuratezza e la riproducibilità della tecnica ecografica non sono ottimali;
- in alcune situazioni le strutture da esaminare non sono ben visibili (ad esempio nei pazienti obesi) e il tecnico deve cercare di interpretare i dati poco chiari ottenuti.

Ecografia tridimensionale

Molti limiti dell'ecografia 2D sono stati superati grazie all'innovativa tecnica tridimensionale.

Con questo nuovo metodo di imaging è possibile acquisire e visualizzare in tempo reale un volume biologico (Figura 5).

Le informazioni ricavate dall'analisi 3D sono sia di natura morfologica (forma tridimensionale dell'organo o tessuto) che funzionale (in ambito ecocardiografico FE, deformazioni cardiache).

I campi in cui la recente tecnica è maggiormente impiegata sono cardiologia ed ostetricia.

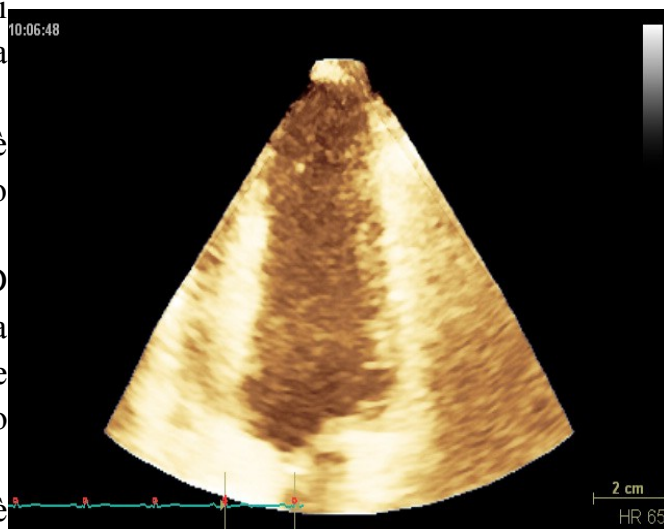


Figura 5: Esempio di acquisizione volumetrica cardiaca

L'ecografia real-time permette di visualizzare le strutture in modo dinamico, senza la necessità di acquisire sezioni 2D.

Per garantire la visione dell'immagine in movimento è necessario utilizzare trasduttori differenti da quelli impiegati nell'ecografia bidimensionale.

Le sonde volumetriche non sono caratterizzate da una semplice schiera di cristalli piezoelettrici, bensì da una matrice.

L'impulso ultrasonico trasmesso investe non una linea di scansione come nell'ecografia 2D ma un piccolo volume (Figura 6).

La disponibilità della tecnica tridimensionale porta con sé numerosi vantaggi:

- consente la riproduzione di un volume biologico in movimento, permettendo valutazioni morfologiche e funzionali;
- ricostruisce esattamente la realtà dei tessuti interni;
- con una singola acquisizione mette a disposizione tutte le possibili sezioni dell'organo;
- è possibile regolare l'inclinazione delle varie sezioni rilevate senza la necessità di dover acquisire nuovamente l'immagine per "raddrizzarla";
- la disponibilità di un'immagine 3D permette maggiore accuratezza e riproducibilità nella stima dei parametri funzionali;
- riduzione della componente operatore-dipendente rispetto all'ecografia 2D;
- la visualizzazione di un'immagine volumetrica da parte di un medico è molto importante sia per valutazioni di controllo che per analisi chirurgiche.

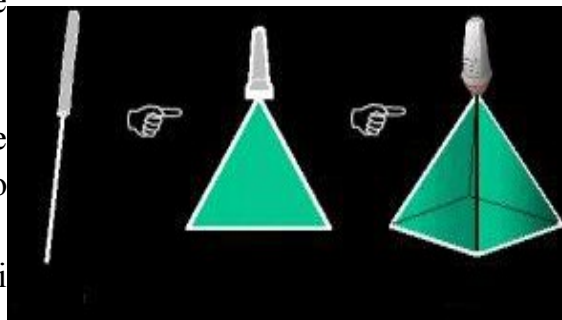


Figura 6: Differenza di emissione del fascio ultrasonico in ecografia 1D, 2D e 3D (tratta da [6])

Nonostante l'ecografia tridimensionale abbia introdotto ampi miglioramenti rispetto alle tecniche precedenti e abbia superato molti problemi dell'ecografia 2D, la sua disponibilità ad oggi è ancora abbastanza limitata a causa dell'elevato costo rispetto alla tecnologia precedente ed alla difficoltà di formare del personale per questo tipo di acquisizione. Tuttavia l'importanza diagnostica e clinica di questa nuova tecnica non ha prezzo, per questo motivo il suo mercato è in aumento.

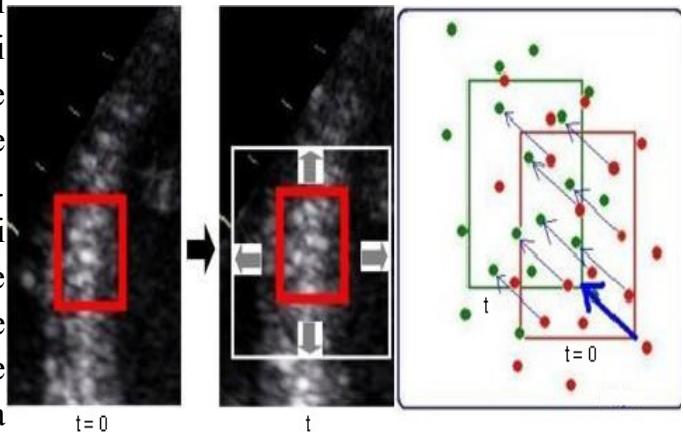
Speckle tracking echocardiography

La tecnica di speckle tracking è una metodica per la valutazione della deformazione miocardica.

Gli speckles sono pattern caratteristici del tessuto rilevato con indagine ecografica, formati a causa dell'incidenza del fascio ultrasonico con il tessuto mediante meccanismi di riflessione, rifrazione e dispersione.

Questi marcatori per le loro caratteristiche di riflessività saranno seguiti durante la varie fasi del ciclo cardiaco.

Il metodo per l'inseguimento degli speckles è basato sulla definizione di un'area di campionamento (kernel) che verrà seguita frame per frame riconoscendo i suoi movimenti. L'esplorazione dell'area di campionamento negli istanti successivi è paragonabile alla ricerca di impronte digitali: ogni kernel nell'immagine ecografica è caratterizzato da una



distribuzione unica di colori in scala di grigi ("l'impronta digitale"), pertanto è possibile identificare la stessa area nel frame successivo senza sbagliare di identità (Figura 7) [7].

Una volta trovata la sua nuova posizione, viene calcolato lo spostamento del kernel da cui è possibile ricavare informazioni sulle deformazioni delle pareti cardiache.

Il processo di inseguimento dell'area di campionamento viene eseguito per tutta la durata del ciclo cardiaco e le misure di spostamento sono effettuate via software.

Dal punto di vista operativo si seguono i seguenti passi:

- 1) Si traccia il bordo endocardico in telesistole (e in telediastole per analisi 3D).
- 2) Il software esegue il tracking automatico (Figura 8).
- 3) Se le tracce sono soddisfacenti si approva il risultato, altrimenti si introduce una modifica manuale.

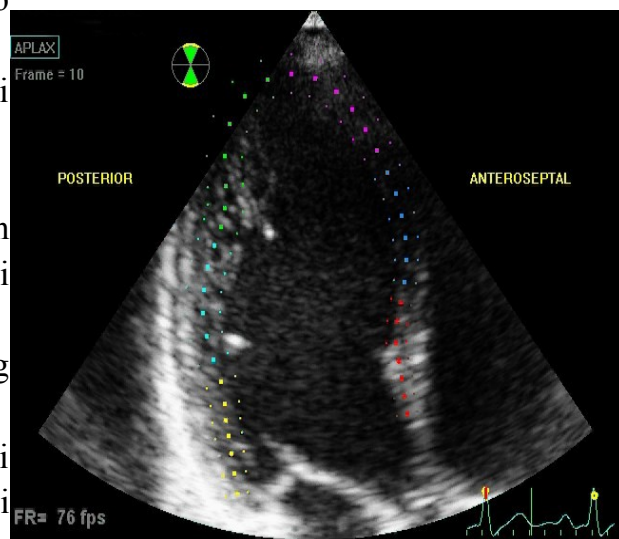


Figura 8: Fase di tracking (tratta da [8])

La fase di tracking viene applicata in maniera differente a seconda dell'analisi degli speckles in due o tre dimensioni.

Speckle tracking 2D (ST-2D) è basata sulla valutazione degli speckles sulle sezioni APLAX (3 o 5 camere), 4-CH e 2-CH.

La tecnica bidimensionale permette l'analisi della deformazione longitudinale cardiaca media di ogni taglio del cuore analizzato e consente anche il calcolo di un valore medio globale di deformazione longitudinale di picco.

Speckle tracking 3D (ST-3D) a differenza della tecnica bidimensionale permette l'analisi degli speckles sulla singola immagine volumetrica.

La disponibilità di un'immagine tridimensionale permette lo studio di altri tipi di deformazione cardiaca che verranno approfonditi nel prossimo capitolo, fornendo una panoramica più ampia sullo stato del cuore.

L'utilizzo della tecnologia speckle tracking echocardiography permette la misura di numerosi parametri: spostamento, velocità e deformazione.

L'esecuzione della misura è particolarmente rapida e i software attuali consentono il tracciamento dei contorni endocardici in maniera automatica, riducendo la componente operatore dipendente.

Ciononostante l'identificazione degli speckles è fortemente influenzata dalla qualità dell'immagine acquisita e dalla posizione della regione di interesse. Pertanto nell'ambito di ST-2D è necessario acquisire 3 sezioni nella maniera migliore (immagini chiare, stesso frame rate e stessa frequenza cardiaca del paziente), altrimenti è possibile che alcuni segmenti cardiaci non siano valutabili con tale tecnica.

Anche nel caso 3D c'è il rischio di non aver acquisito correttamente l'immagine volumetrica, per esempio a causa di movimenti del paziente o per la presenza di finestre acustiche particolarmente limitate, il che implica un'analisi non completa della deformazione in ogni segmento.

Lo svantaggio principale è quello di non aver a disposizione il valore di deformazione media complessiva che dal punto di vista clinico è una mancanza non poco rilevante.

CAPITOLO 2

CARDIOTOSSICITA'

Definizione

La cardiotoxicità può essere definita come “un’azione lesiva sul tessuto cardiaco, spesso irreversibile, talvolta letale, indotta a seguito della somministrazione acuta o cronica di particolari farmaci, detti appunto cardi tossici per il loro effetto tossico sia diretto sia indiretto” [9].

In ambito oncologico, rappresenta un qualsiasi danno apportato da agenti chemioterapici al muscolo cardiaco.

Sebbene col passare del tempo le terapie antitumorali si siano evolute aumentando la loro efficacia, gli effetti collaterali, dipendenti dai farmaci impiegati e dal loro dosaggio, continuano a persistere.

Tra queste complicanze è opportuno evidenziare i danni al cuore, organo da controllare periodicamente prima, durante e dopo la chemioterapia per poter monitorare la sua risposta al trattamento.

E' inevitabile che il comportamento del muscolo cardiaco durante una cura tumorale influenzi l'oncologo nella scelta del tipo di terapia da seguire e nella decisione della dose farmacologica da somministrare: spesso il medico preferisce evitare un danneggiamento permanente di un organo vitale come il cuore, riducendo il dosaggio di farmaci. Una precauzione di questo tipo, però, potrebbe limitare l'effetto della cura antitumorale.

Da queste osservazioni emerge la necessità di trovare una soluzione che abbia come risultati sia l'efficacia del trattamento e sia il mantenimento di una corretta funzione cardiaca.

La cardiotoxicità fino a vent'anni fa era qualcosa che si poteva solo sperare non si manifestasse, poiché non si avevano le conoscenze necessarie per prevederla né la tecnologia adatta per diagnosticarla.

Rappresentava un vero e proprio ostacolo in primis per il paziente, il quale lamentava fatica cardiaca e affanno, ma anche per l'oncologo, sempre più indeciso sulla scelta di continuare o meno il trattamento tanto potente quanto problematico.

Ad oggi, grazie al progresso della tecnologia e della medicina, è possibile prevedere la cardiotoxicità prima che questa porti al danneggiamento irreversibile del cuore attraverso il monitoraggio di parametri cardiologici, quali la frazione di eiezione, gli strain e i biomarkers, dando la possibilità all'oncologo di somministrare in tempo utile terapie cardioprotettive, senza interrompere le terapie antitumorali.

Meccanismi di tossicità

Si possono distinguere due meccanismi di tossicità cardiaca indotta da chemioterapici:

- 1) **Tipo 1.** E' la tipica tossicità indotta da tutti i farmaci della famiglia delle antracicline. La sua caratteristica è la dose-dipendenza, pertanto all'aumentare della quantità impiegata e del tempo della cura cresce il rischio di disfunzione cardiaca. Il danno al tessuto miocardico inizia subito dopo la prima somministrazione ed è irreversibile a livello cellulare, poiché porta alla morte dell'unità biologica. Un corretto monitoraggio cardiologico del paziente può prevenire la modifica patologia del ventricolo sinistro e l'avanzamento della sindrome da insufficienza cardiaca.
- 2) **Tipo 2.** Rappresenta la tossicità che si manifesta tipicamente a seguito di trattamento con trastuzumab (Herceptin) ed è caratterizzata da problematiche più limitate rispetto a quelle indotte da antracicline. Non è dose-dipendente e crea una disfunzione cellulare che non porta alla morte dell'unità biologica, introducendo quindi un danno reversibile [5].

La cardiotossicità può manifestarsi in tempi diversi:

- durante la somministrazione, protraendosi al massimo fino a due settimane dopo la fine del trattamento (**fase acuta**). Può causare nel paziente palpitazioni, dolore toracico, aritmie;
- mesi o anni dopo l'ultima somministrazione (**fase cronica**). Si manifesta più frequentemente rispetto al caso precedente e si differenzia in due tipologie a seconda del momento in cui si presenta:
 - **Precoce:** si verifica entro un anno dalla fine della chemioterapia;
 - **Tardiva:** compare dopo un anno dalla fine del trattamento oncologico.

Generalmente i segni clinici che ne derivano sono legati a disfunzione ventricolare e scompenso cardiaco [10].

Antracicline

Le antracicline sono farmaci antitumorali facenti parte della categoria degli antibiotici citotossici, in grado di bloccare la trascrizione del DNA inducendo mutazioni all'interno dello stesso e/o inibendo enzimi che consentono la sua duplicazione.

In passato si pensava che l'attività citotossica delle antracicline fosse dovuta alla sola intercalazione di tali molecole all'interno del DNA, inibendone le normali attività; ad oggi si

pensa che l'effetto antitumorale non sia determinato unicamente dall'introduzione del farmaco nella struttura dell'acido nucleico.

L'azione di queste sostanze ha come bersaglio l'enzima nucleare topoisomerasi II, che ha il compito di rilassare il DNA super avvolto attraverso tagli reversibili del doppio filamento.

Dopo essersi intercalate nella doppia elica, le antracicline vanno a collocarsi nell'interfaccia tra la topoisomerasi II e il sito di sfaldamento dell'acido nucleico..

La loro azione si manifesta introducendo tagli irreversibili del DNA che portano all'apoptosi delle cellule tumorali.

In tal modo questi antibiotici trasformano un enzima utile in una tossina che danneggia irreversibilmente l'acido nucleico; ecco perché le antracicline sono anche considerate dei “veleni” (e NON inibitori) della topoisomerasi II [11].

Questi farmaci sono attualmente molto utilizzati per il trattamento di gran parte delle malattie tumorali come il carcinoma mammario, della tiroide, dei polmoni, la leucemia acuta e linfomi.

Sono sostanze molto efficaci ma allo stesso tempo anche molto tossiche dal momento che non discriminano tra cellule sane e malate.

L'effetto positivo delle antracicline dal punto di vista oncologico è compensato dalla serie di problematiche che fanno insorgere a livello cardiaco, portando ad un deterioramento della funzione del ventricolo sinistro.

Da quest'ultima analisi emerge l'importanza di dialogo e di confronto tra cardiologo e oncologo per garantire la salute del paziente.

Frazione di eiezione

La frazione di eiezione (FE o LVFE) è definita come la differenza tra volume telediastolico (VTD) e il volume telesistolico (VTS) divisa per il volume telediastolico:

$$FE = [(VTD - VTS) / VTD] * 100$$

espressa in termini percentuali.

In un soggetto con normale funzione cardiaca il valore di FE è maggiore o uguale al 55%; ciò significa che, in condizioni fisiologiche, almeno il 55% del sangue contenuto nel ventricolo sinistro viene pompato ad ogni battito.

Se il suo valore scende sotto tale soglia significa che il cuore non fornisce l'adeguato quantitativo di sangue ai vari organi e tessuti, con la possibilità di scompenso cardiaco.

Per la valutazione del volume ventricolare sinistro (telediastolico e telesistolico) l'algoritmo più frequentemente utilizzato è il metodo Simpson biplano, nel quale il volume ventricolare viene stimato sommando i volumi di un certo numero di cilindri in cui è possibile suddividere la cavità ventricolare (Figura 9).

Per il calcolo del volume è necessario fornire i contorni endocardici ventricolari.

Dal momento che il tracciamento di tali contorni viene effettuato manualmente ad opera del cardiologo su immagini ecografiche 2D (sezioni 2-CH e 4-CH), è possibile che si verifichino errori, dipendenti principalmente dall'esperienza dell'esaminatore nella corretta identificazione dei bordi endocardici, spesso distorti e non ben visibili.

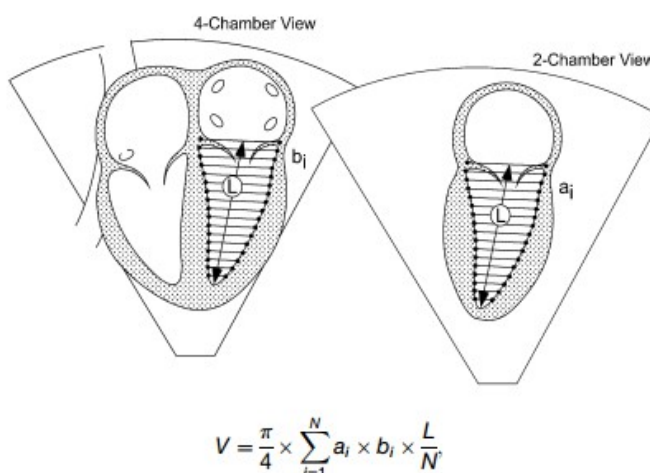


Figura 9: Calcolo del volume ventricolare con il

metodo Simpson biplano (tratta da [12]) essere calcolata attraverso l'ausilio della tecnologia ecografica tridimensionale.

Con l'utilizzo di software sofisticati come 4D AutoLVQ o 4D LV-Function è possibile ricavare, oltre al valore di FE, i valori di volume cardiaco nel ciclo cardiaco, con il vantaggio di poter ricostruire la curva di volume e studiare la dinamica di contrazione e rilassamento.

In Figura 10 è riportata un'immagine in cui si possono osservare numerosi dati e parametri di funzione cardiaca ricavati tramite il software 4D AutoLVQ.

Una volta acquisito il volume ecocardiografico, il cardiologo ha il solo compito di identificare il piano valvolare mitralico e l'apice del cuore sia in telesistole che in telediastole; la detezione della superficie endocardica del ventricolo sinistro e della curva di volume e il calcolo dei vari parametri clinici vengono effettuati in maniera automatica dal software.

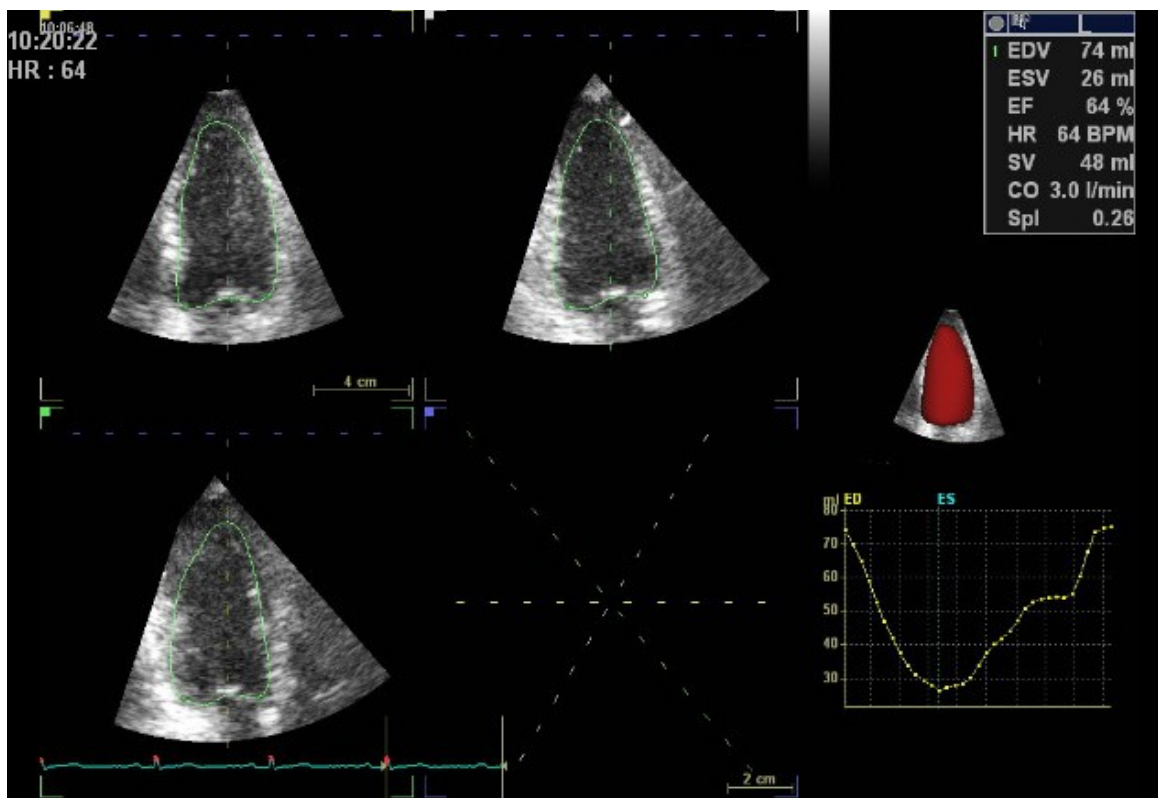


Figura 10: Parametri di funzione cardiaca ricavati con con il software 4D AutoLVQ

In Figura 11 è rappresentata l'analisi volumetrica impiegando il software 4D LV-Function. Partendo dall'acquisizione volumetrica ottenuta con la moderna apparecchiatura ecografica, il cardiologo è chiamato inizialmente a centrare l'immagine sul piano valvolare mitralico in modo da poter visualizzare interamente le pareti ventricolari sinistre.

Completata questa fase, il passo successivo è il tracciamento del contorno endocardico, eseguito in modo semi-automatico.

I dati in input sono elaborati dal software e in qualche secondo è possibile avere a disposizione i valori di FE e dei volumi telediastolici e telesistolici, oltre alle superfici endocardiche e alla curva di volume.

Si noti come la superficie ventricolare sinistra venga suddivisa in 16 segmenti [13] per poter avere informazioni più precise sul comportamento delle singole pareti cardiache in sistole ed in diastole.

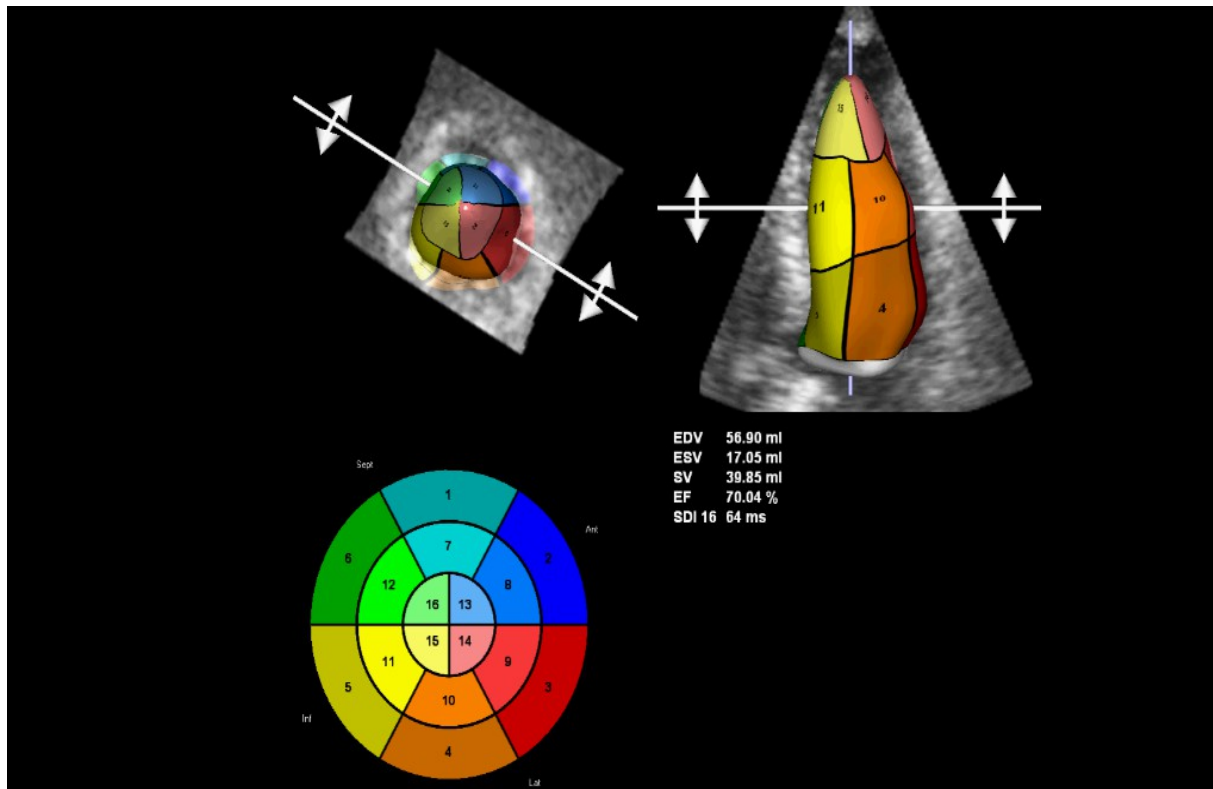


Figura 11: Parametri di funzione cardiaca calcolati con con il software 4D LV-Function

Il monitoraggio della frazione di eiezione del ventricolo sinistro si è mostrato utile per individuare cambiamenti nella funzione cardiaca dei pazienti anche a seguito di terapie antitumorali.

In letteratura la definizione di cardiotossicità associata alla variazione di FE è controversa: ci sono studi in cui un trattamento chemioterapico è definito cardiotossico se si registra una riduzione di FE rispetto al valore basale del 5% o al di sotto del 55% con segni e sintomi di scompenso, oppure se si verifica un decremento di FE rispetto al valore basale almeno del 10% o al di sotto del 55% senza segni e sintomi di scompenso [14]; in studi più recenti, invece, la cardiotossicità è definita come una riduzione di FE maggiore di 10 punti percentuali rispetto al valore basale e inferiore al 50 % [15].

E' possibile classificare la diminuzione di FE in base alla reversibilità, ovvero alla possibilità di recupero di funzionalità cardiaca:

- **reversibile**: entro 5 punti percentuali rispetto al valore basale;
- **parzialmente reversibile**: migliorata di più di 10 punti percentuali rispetto al minimo valore registrato, ma rimanendo comunque sotto al valore basale di più del 5%;
- **irreversibile**: migliorata di meno di 10 punti percentuali rispetto al minimo valore registrato, rimanendo sotto al valore basale di più del 5%;

- **indeterminata**: nel caso in cui il paziente non sia disponibile per ulteriori rivalutazioni [5].

La caduta della frazione di eiezione deve essere confermata da ripetuti cicli di indagine ecocardiografiche, per essere sicuri del suo decremento rispetto al valore basale, prima di prendere seri provvedimenti che possono portare alla sospensione temporanea o definitiva del trattamento.

I controlli sul valore di FE vengono eseguiti tipicamente prima, durante e dopo la chemioterapia. Solitamente lo studio ecocardiografico è ripetuto ogni 4-6 settimane.

Sebbene il calo di FE durante una terapia antitumorale venga associato ad una probabile insufficienza cardiaca, la capacità predittiva di cardiotoxicità da parte della frazione di eiezione rimane controversa.

Infatti, la diminuzione della frazione di eiezione si verifica quando a livello di funzione globale, l'attività contrattile del ventricolo sinistro è compromessa e potrebbe essere quindi troppo tardi avviare una terapia cardioprotettiva e/o modificare il trattamento antitumorale a favore della salvaguardia del cuore, essendo le modificazioni indotte non reversibili perché individuate tardivamente.

Da questa importante problematica nasce la necessità di ricercare parametri predittivi di danno miocardico, che possano evidenziare più precocemente la possibilità di scompenso cardiaco permettendo un intervento tempestivo per mantenere il corretto funzionamento del cuore.

Strain e strain rate

La FE è un indice che fornisce informazioni globali della contrattilità miocardica, ma non offre alcun sostegno allo studio della deformazione regionale delle pareti cardiache (strain), che potrebbe invece evidenziare problemi di contrazione in uno stadio iniziale.

Ad oggi, grazie al progressivo sviluppo della medicina e all'esponenziale miglioramento della tecnologia, è possibile misurare in tempo reale la deformazione miocardica locale.

Lo strain è una quantità adimensionale espressa come il rapporto tra la variazione di lunghezza di un segmento e la lunghezza basale:

$$S = (L - L_0) / L_0 = \Delta L / L_0$$

dove L_0 indica la lunghezza basale e L quella a seguito di deformazione (Figura 12).

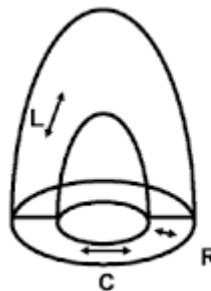
Tale parametro rappresenta la percentuale regionale di allungamento o accorciamento del miocardio: in condizioni di riposo un valore di deformazione positivo corrisponde ad una espansione, mentre uno negativo riflette una compressione.

Lo strain rate non è altro che la deformazione istantanea per unità di tempo, ovvero la velocità di deformazione delle pareti cardiache (Figura 12), e possiede le stesse convenzioni di segno impiegate per lo strain:

$$SR = S / \Delta t = \Delta v / L_0$$

E' dunque comprensibile che strain e strain rate costituiscano indici locali strettamente correlati alla performance cardiaca, ragione per cui sono stati proposti come parametri per la valutazione della contrattilità del ventricolo sinistro.

La tecnica che permette la valutazione degli strain è la speckle tracking echocardiography, sia in due che in tre dimensioni.



$$S = \frac{\Delta L}{L_0} = \frac{L - L_0}{L_0}$$

$$SR = \frac{S}{\Delta t} = \frac{\Delta L / L_0}{\Delta t} = \frac{\Delta L / \Delta t}{L_0} = \frac{\Delta V}{L_0}$$

Figura 12: Strain e Strain Rate (tratta da [16])

La deformazione miocardica locale può essere classificata in 4 tipologie:

- **Strain longitudinale:** rappresenta la deformazione del muscolo cardiaco nella direzione identificata dall'asse longitudinale del ventricolo sinistro. Durante il meccanismo di contrazione si assiste ad una compressione del miocardio nella direzione dell'asse lungo ventricolare, fino ad un valore di picco nel momento di massima sistole: il valore di strain longitudinale sarà quindi negativo. Nel corso della fase di rilasciamento si ha un'espansione delle pareti del ventricolo sinistro, raggiungendo un valore di picco in presenza della completa diastole: lo strain longitudinale sarà positivo. Questo tipo di deformazione può essere valutato sia attraverso l'analisi ecografica bidimensionale sia impiegando la tecnica volumetrica. Nell'ambito della speckle tracking echocardiography 2D, lo strain longitudinale è l'unico tipo di deformazione miocardica che viene rilevato, a causa della possibilità di acquisire immagini solo in asse lungo.
- **Strain circonferenziale:** identifica la deformazione miocardica lungo la circonferenza che disegna il perimetro del ventricolo sinistro. Come per lo strain longitudinale, anche quello circonferenziale tende ad assumere valori negativi durante il meccanismo di sistole e valori positivi nella fase di diastole: la contrazione provoca infatti una compressione del perimetro ventricolare, mentre il rilassamento genera un'espansione dei contorni della camera cardiaca. La determinazione di tale strain è limitata all'acquisizione ecocardiografica volumetrica.
- **Strain area:** è definito come il prodotto tra strain circonferenziale e longitudinale.

Fornisce informazioni sulla deformazione complessiva che avviene sulle pareti miocardiche, combinando gli effetti di espansione e compressione sull'asse lungo del ventricolo sinistro e sul perimetro della camera cardiaca.

La valutazione dello strain area può essere effettuata solo attraverso l'ausilio della tecnica di speckle tracking volumetrica.

- **Strain radiale:** misura la deformazione nella direzione dello spessore delle pareti cardiache.

La convenzione dei segni caratteristica di questo tipo di strain, in sistole ed in diastole, è opposta a quella degli altri tipi di deformazione.

In fase di rilassamento si osserva l'assottigliamento del miocardio, a cui è associato un valore di strain radiale negativo; mentre durante la contrazione si evidenzia l'ispessimento delle pareti ventricolari, a cui corrisponde una deformazione radiale positiva.

E' possibile studiare lo strain radiale solo impiegando la tecnica ecografica 3D.

In Figura 13 ed in Figura 14 è riportato il meccanismo di contrazione e rilassamento in cui si evidenziano i quattro tipi di strain cardiaci.

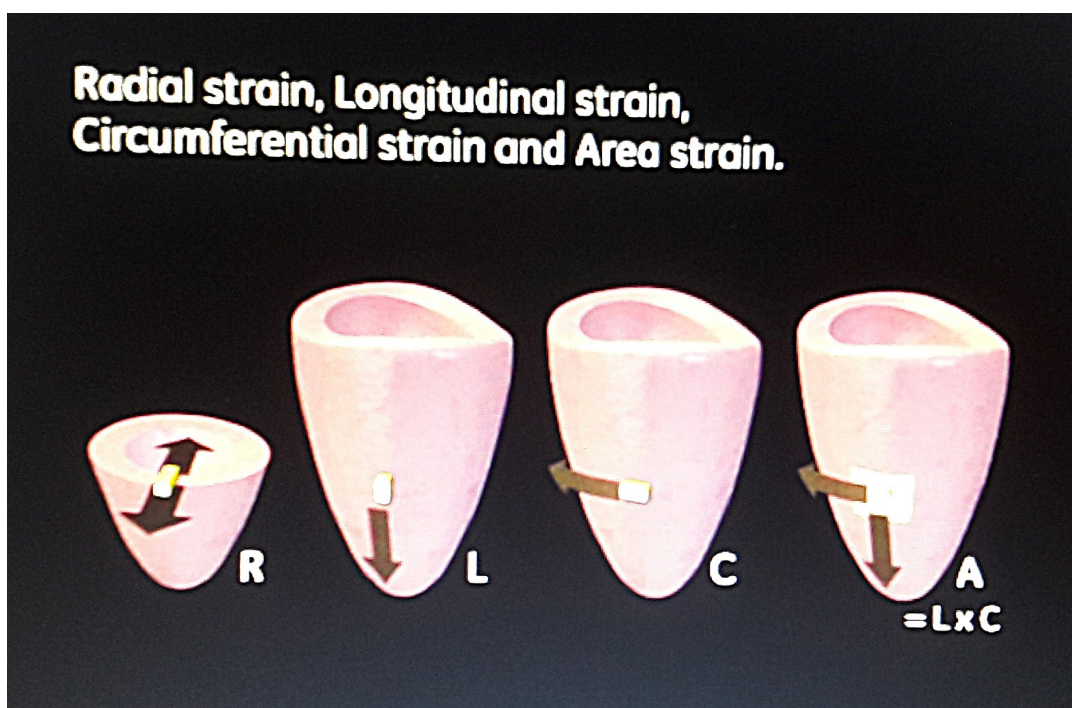


Figura 13: Rappresentazione degli strain durante la fase di sistole

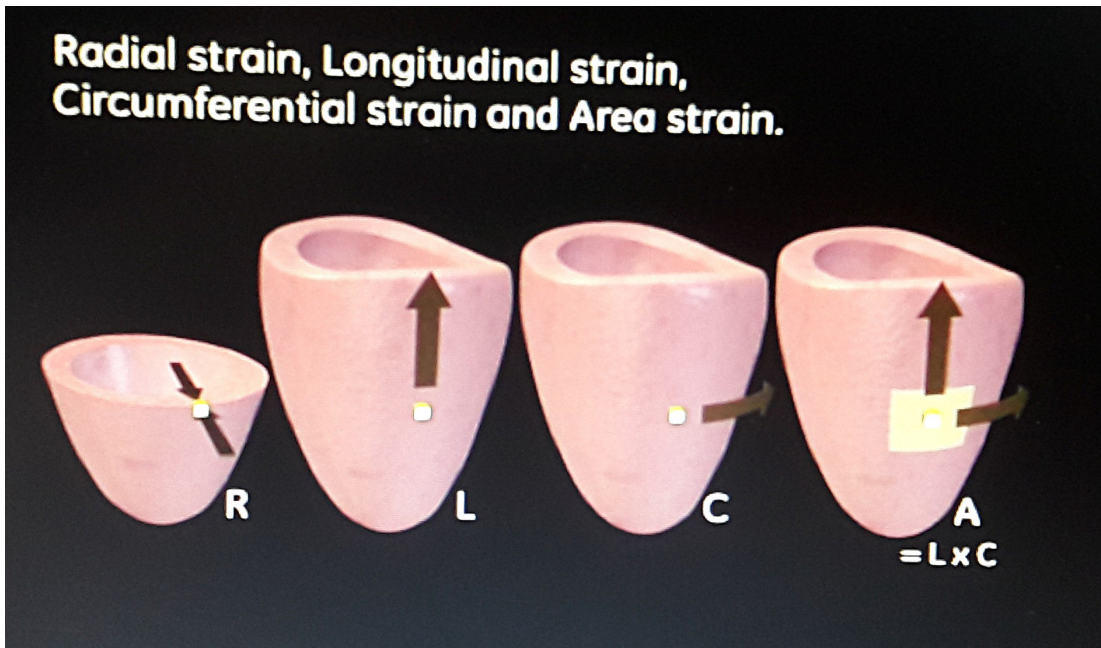


Figura 14: Rappresentazione degli strain durante la fase di diastole

Nella pratica la deformazione longitudinale può essere analizzata con l'impiego della Speckle Tracking 2D , in cui il software è in grado di mostrare a video una visione d'insieme dello strain longitudinale nei 17 segmenti in cui è diviso il ventricolo sinistro (bull's-eye) (Figura 15).



Figura 15: Bulls-eye e strain longitudinale ottenuti tramite ST-2D

La disponibilità della Speckle Tracking 3D consente una valutazione non solo della deformazione longitudinale ma anche degli strain circonferenziale, area e radiale. L'analisi di questi quattro tipi di deformazione, associati ciascuno al proprio bulls-eye, consente di avere informazioni più specifiche sulla contrazione cardiaca (Figura 16).

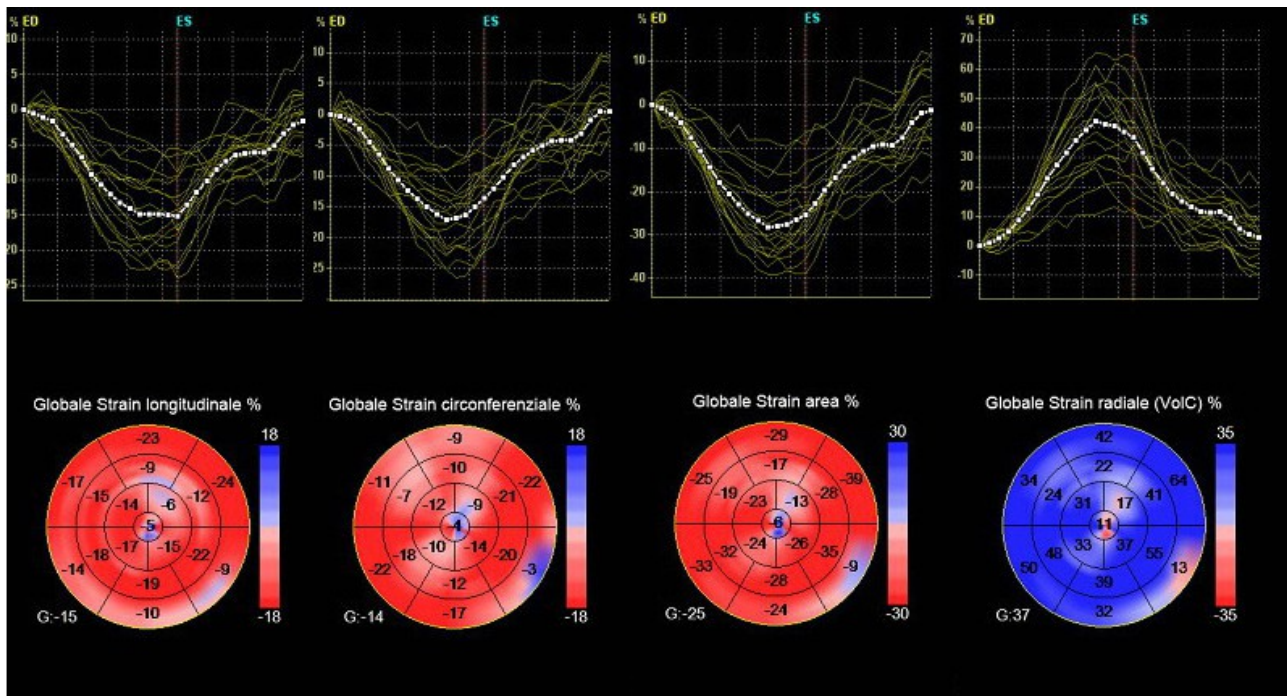


Figura 16: Bulls-eye, strain e loro andamenti ottenuti tramite ST-3D

Proprio per le loro caratteristiche, eventuali anomalie nei valori dei parametri di deformazione potrebbero precedere il calo di FE durante un trattamento antitumorale.

Da questa riflessione emerge l'importanza dello studio dei parametri di deformazione cardiaca poiché potrebbero fornire un contributo essenziale ai medici.

Sulla base dei valori di strain rilevati dal cardiologo tramite un'ecografia bidimensionale e/o volumetrica, sarebbe possibile valutare un futuro scompenso cardiaco prima che questo si evidenzi come diminuzione della FE, aprendo la possibilità di intervenire tempestivamente intraprendendo terapie cardio-protettive e cercando di evitare l'interruzione della chemioterapia, in modo tale che il paziente possa continuare la cura senza alcuna problematica.

Mentre per la FE sono già stati scientificamente definiti intervalli considerati cardiotossici, al momento non è stata ancora confermata la predittività degli indici di deformazione cardiaca su una futura cardiotossicità e sono quindi necessarie ulteriori analisi per la validazione di tali parametri nella pratica clinica [5].

Biomarkers

L'identificazione della cardiotossicità può anche essere effettuata attraverso il monitoraggio di marcatori biologici.

I biomarkers possono essere considerati potenti strumenti diagnostici per l'individuazione di insufficienza cardiaca.

I marcatori biologici di danno miocardico per eccellenza sono le troponine cardiache, considerate il gold standard tra i biomarkers per la diagnosi di disfunzione ventricolare.

Gli studi finora pubblicati suggeriscono che un incremento delle troponine in pazienti sottoposti a terapie antitumorali, aumenta la possibilità di manifestare successivamente cardiotossicità [16].

Anche la concentrazione di tali marcatori è un dato importante nel senso che maggiore è il valore delle troponine e più alto è il grado e la severità della disfunzione.

Il mantenimento delle troponine a valori bassi scagiona un futuro danno miocardico nella stragrande maggioranza dei casi.

L'acquisizione delle troponine, effettuata attraverso analisi del sangue, deve essere eseguita in maniera periodica nei pazienti trattati per poter verificare l'andamento nel tempo di tali marcatori ed eventualmente intervenire tramite terapie cardio-protettive o, nei casi più gravi, interrompendo temporaneamente la cura.

Tuttavia, il maggior problema che ostacola la diffusione delle troponine come marcatore certo di danno miocardico è rappresentato dal fatto che non è ancora chiaro se ad ogni ciclo di chemioterapia una singola misura abbia sufficiente valore predittivo o se siano necessarie più valutazioni.

Oltre alle troponine esistono altri marcatori biologici di danno miocardico come ad esempio i peptidi natriuretici (BNP, NT-ProBNP) e la proteina C reattiva (PCR), anche se ad oggi non sono disponibili risultati significativi sulla capacità di questi biomarkers di predire cardiotossicità; sono dunque necessari ulteriori studi che permettano di confrontarli con gli indicatori consolidati di cardiotossicità [17].

CAPITOLO 3

RISULTATI DEL PROGETTO

Metodi

Sono stati analizzati i dati di 22 pazienti di età comprese tra i 19 ed i 77 anni tutti affetti da linfomi che hanno subito un trattamento chemioterapico a base di antracicline.

I criteri di inclusione prevedono la partecipazione di soggetti che rispettano i seguenti requisiti:

- analisi ecocardiografiche realizzate tramite il sistema VividE9 della GE Healthcare;
- studi ecocardiografici completi sia in due sia in tre dimensioni;
- esami ecocardiografici eseguiti prima del trattamento e ripetuti periodicamente ogni 6 settimane durante la terapia, fino ad un massimo di 30 settimane;
- frazione di eiezione superiore al 50% prima del trattamento.

In ogni paziente le acquisizioni ecocardiografiche sono state effettuate seguendo il protocollo chemioterapico di riferimento:

- I. registrazioni apicali 2, 4, 3 (o 5) camere;
- II. analisi asse corto a livelli basale, medio ed apicale;
- III. acquisizione M-Mode;
- IV. analisi Echo Doppler;
- V. acquisizioni volumetriche.

Una volta completate le rilevazioni, gli indici ecocardiografici sono stati elaborati offline tramite la workstation completa del software GE.

I parametri raccolti comprendono:

- diametri a fine sistole ed a fine diastole tramite analisi M-Mode;
- volumi telediastolici e telesistolici e frazione di eiezione ottenuti da immagini bidimensionali, tracciando manualmente i contorni endocardici delle sezioni due e quattro camere ed applicando modelli geometrici (Simpson);
- volumi telediastolici e telesistolici e frazione di eiezione ricavati da indagini volumetriche impiegando entrambi i software 4D AutoLVQ e 4D LV-Function;
- Deceleration Time, E/A, E/E' per lo studio della fase diastolica, ricavati dall'acquisizione Doppler;

- lo strain medio sistolico di picco, ottenuto tramite speckle tracking 2D applicata alle sezioni 2-CH, 4-CH ed APLAX;
- gli strain longitudinale, circonferenziale, area e radiale elaborati dal software una volta disponibile l'immagine volumetrica.

In aggiunta ai suddetti dati rilevati vengono anche controllati i valori di alcuni biomarkers come le troponine e la PCR ottenute con metodo ultrasensibile, ricavati tramite prelievi ematici.

Tra i parametri disponibili si analizzano in dettaglio la frazione di eiezione, lo strain longitudinale e le troponine.

L'analisi statistica di tali dati include:

- regressione lineare per confrontare i vari metodi di rilevamento di FE;
- equazione della retta di regressione;
- coefficiente di determinazione;
- media delle differenze tra i valori di FE ottenuti con le tecniche 2D e 3D (bias);
- intervalli di confidenza (limits of agreement LOA);
- analisi di Bland-Altman, per studiare la congruenza tra due metodi di misura di FE;
- t-test per verificare se tra due tecniche di misura di FE ci sono differenze significative.

Risultati

Attraverso l'analisi delle troponine T rilevate con metodo ultrasensibile, gold standard tra i marcatori di danno miocardico, nessuno dei 22 pazienti arruolati nello studio ha subito cardiotossicità durante il monitoraggio.

In tutti i soggetti, infatti, i prelievi ematici hanno sempre evidenziato un valore delle troponine cardiache T inferiore a 100 ng/L, soglia di normalità che non evidenzia danni al miocardio.

Nonostante questi risultati generali, i valori delle troponine non mostrano un andamento simile in tutti i pazienti (Tabella 1): 3 dei 22 soggetti partecipanti al progetto presentano un aumento progressivo delle troponine (evidenziati in giallo), da valori bassi (ordine della decina) prima della chemioterapia fino a picchi elevati (79, 75, 90) durante il trattamento.

Dai dati è evidente che questi 3 pazienti non sono cardiotossici, ma si stanno avvicinando ad una condizione di cardiotossicità a causa di un significativo incremento delle troponine.

Negli altri 19 soggetti si rilevano in alcuni andamenti piatti delle troponine T, in altri evoluzioni crescenti di tali marcatori ma non particolarmente significative.

PAZIENTI	TROPONINA [ng/L]										FE												STRAIN LONG				
	6w		12w		18w		24w		30w		6w		12w		18w		24w		30w								
	pre	6w	12w	18w	24w	30w	Gold Standard	2D bp	3D GE	3D T	2D bp	3D GE	3D T	2D bp	3D GE	3D T	2D bp	3D GE	3D T	2D bp	3D GE	3D T	6w	12w	18w	24w	30w
1	11	7	10	14			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
2	4	6	9			5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	7	11	18	60			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	42	67	79	58			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
5	4	10	17				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
6	3	4	36				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
7	7	17	48				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
8	4	4	5	6	6		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
9	9	6	6	8			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
10	11	27	59	75	66		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	4	5	20	27			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
12	5	13					0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	9	19	69	90			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
14	3	9	16	34			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	9	10	24	27	25		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1
16	5	6	5	5			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	7	5	7	10	8	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
18	3	3	15	6	4		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	7	11	12				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	7	10	8				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	3	3	3	4			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1
22	12	14	11				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1

Tabella 1: Cardiotossicità secondo troponine, FE e strain longitudinale;

0 = no cardiotossicità, 1 = si cardiotossicità

Per quanto riguarda la valutazione della frazione di eiezione è opportuno sottolineare che l'analisi statistica ha in generale evidenziato differenze non significative nella misura di FE quando si impiegava la tecnica ecografica 2D (mono e bp).

Tuttavia, sono state rilevate discrepanze significative nella valutazione di FE tra 2D e 3D ed anche tra 3D-GE e 3D-Tomtec.

In Figura 17 e in Figura 18 vengono riportati come esempio i grafici di regressione lineare e di Bland Altman ottenuti tramite analisi statistica alla sesta settimana, mentre i dati riassuntivi relativi a tutte le settimane sono riportati in Tabella 2.

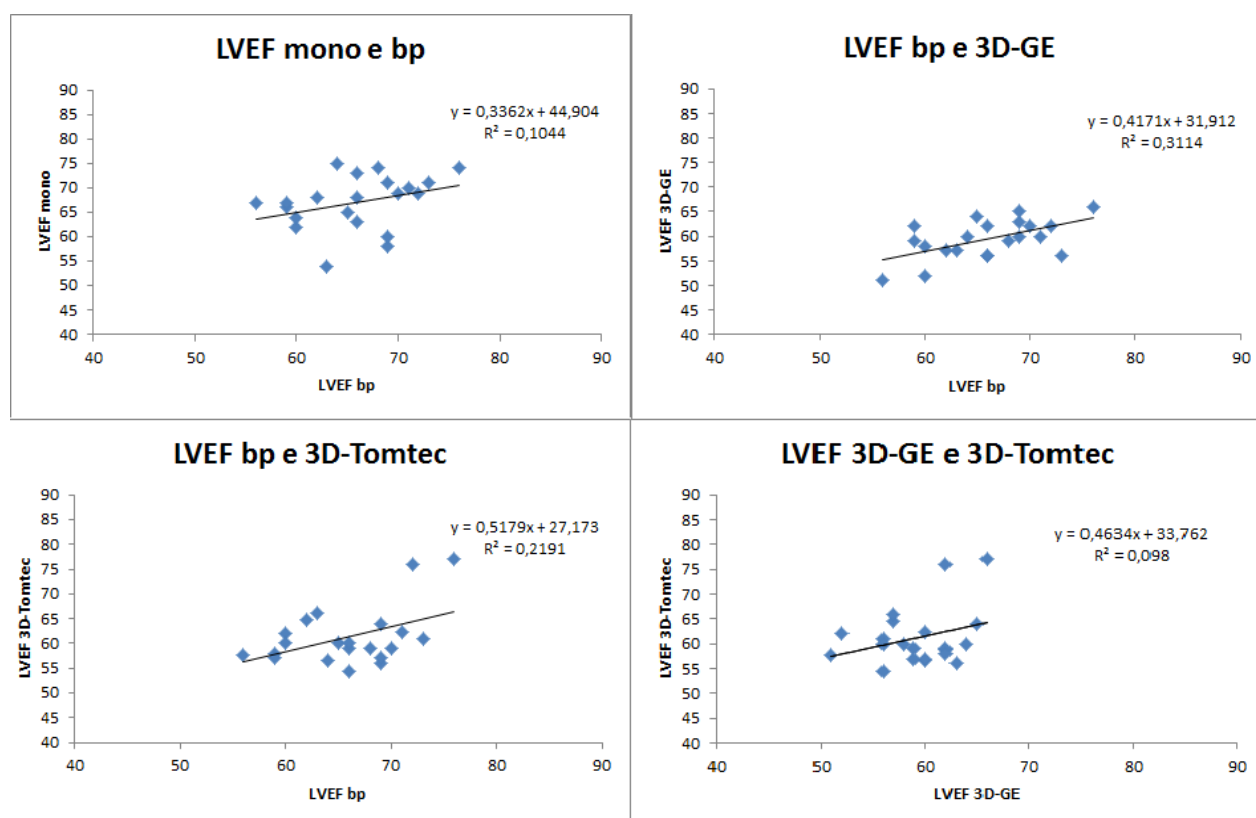


Figura 17: Analisi statistica con regressione lineare alla sesta settimana

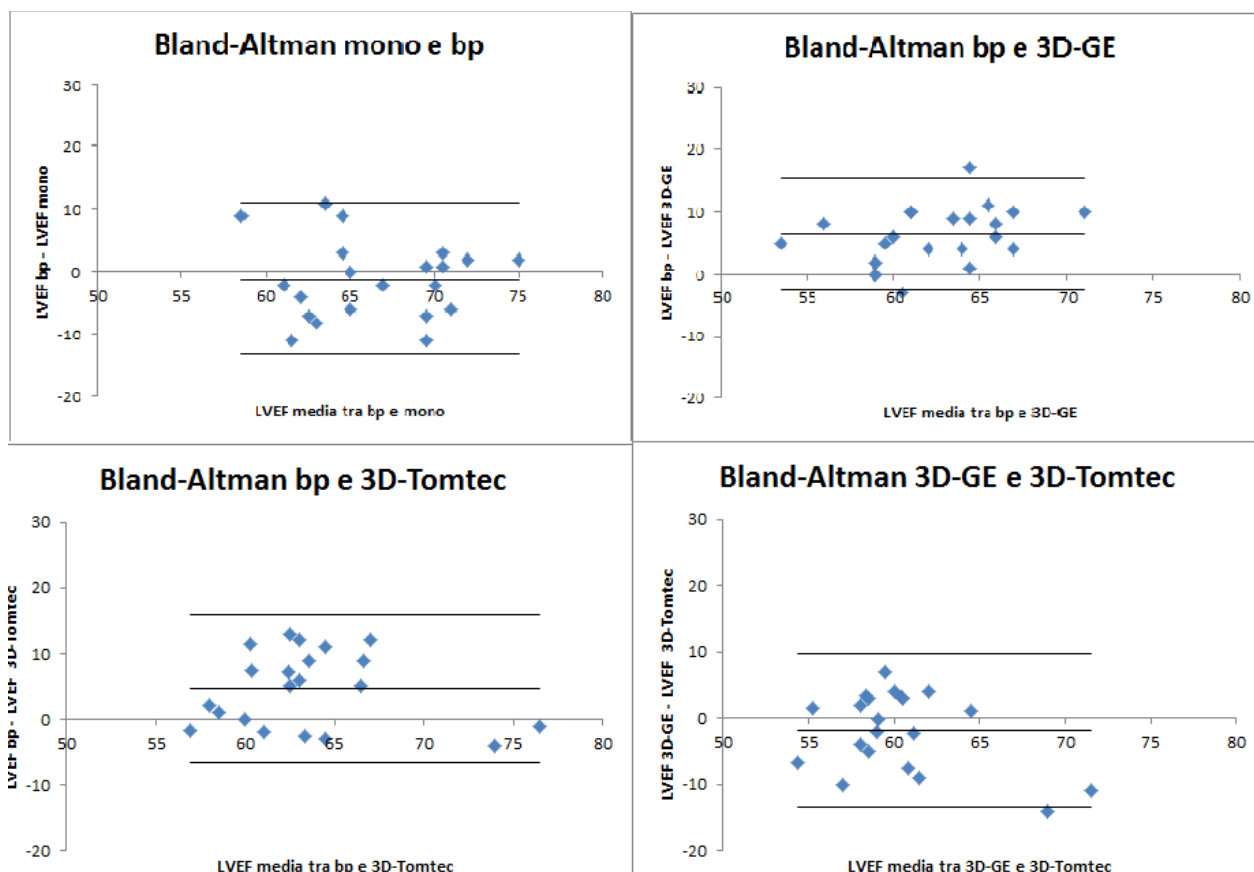


Figura 18: Analisi statistica con Bland-Altman alla sesta settimana

Tecniche confrontate	Settimane	R ²	Retta di regressione	Bias [%]	LOA [Bias ± 2*SD]]	t-test
2D mono vs 2D bp	6	0,1044	$y = 0,34x + 44,90$	-1,2	$-1,2 \pm 13,4$	0,39
	12	0,184	$y = 0,38x + 41,58$	-0,9	$-0,9 \pm 12,2$	0,54
	18	0,5489	$y = 0,87x + 8,72$	0,0	$0,0 \pm 9,8$	1,00
	24	0,8067	$y = 0,82x + 11,55$	-0,3	$-0,3 \pm 8,2$	0,78
2D bp vs 3D GE	6	0,3114	$y = 0,47x + 31,91$	6,5	$6,5 \pm 9,0$	0,00
	12	0,1363	$y = 0,31x + 39,36$	6,2	$6,2 \pm 12,4$	0,00
	18	0,3824	$y = 0,62x + 17,96$	6,8	$6,8 \pm 10,8$	0,00
	24	0,4939	$y = 0,42x + 31,39$	5,3	$5,3 \pm 13,4$	0,02
2D bp vs 3D Tomtec	6	0,2191	$y = 0,52x + 27,17$	4,6	$4,6 \pm 11,6$	0,00
	12	0,0334	$y = 0,20x + 50,21$	2,4	$2,4 \pm 16,0$	0,20
	18	0,3897	$y = 0,72x + 15,34$	3,0	$3,0 \pm 11,6$	0,08
	24	0,5576	$y = 0,53x + 26,02$	3,7	$3,7 \pm 12,4$	0,07
3D GE vs 3D Tomtec	6	0,098	$y = 0,46x + 33,76$	-1,9	$-1,9 \pm 11,8$	0,16
	12	0,3387	$y = 0,76x + 17,86$	-3,8	$-3,8 \pm 10,8$	0,01
	18	0,6484	$y = 0,92x + 8,27$	-3,7	$-3,7 \pm 8,4$	0,01
	24	0,4565	$y = 0,81x + 12,73$	-1,6	$-1,6 \pm 10,0$	0,30

Tabella 2: Risultati dell'analisi statistica in cui vengono poste a confronto le tecniche di rilevazione di FE

Osservando i dati riportati in Tabella 1 possiamo notare che FE calcolata con la tecnica 2D bp non rileva cardiotoxicità a 6, 12, 18 settimane in alcun paziente, mentre alla settimana 24 evidenzia cardiotoxicità in due soggetti (in rosso), non trovando però conferma dai valori delle troponine che rimangono bassi e con andamenti non significativi.

I soggetti che stanno gradualmente sviluppando cardiotoxicità secondo i valori delle troponine, non vengono considerati potenzialmente cardiossici secondo FE bp.

La frazione di eiezione calcolata con metodo 3D GE, invece, rileva 2 dei 3 pazienti che si stanno avviando verso una condizione di cardiotoxicità (in rosso): uno è individuato a 18 settimane, l'altro a 24 settimane.

La tecnica 3D Tomtec non rileva nessun soggetto come potenzialmente cardiossico.

In definitiva FE consente di individuare solo 2 dei 3 pazienti che iniziano a sviluppare danno miocardico.

Il soggetto non identificato dalla frazione di eiezione viene però individuato dallo strain longitudinale alle settimane 24 e 30 (in grigio), in cui l'analisi ecocardiografica evidenzia un decremento percentuale rispetto al valore basale superiore al 15%.

In questo modo viene completata l'individuazione di tutti i pazienti che iniziano a sviluppare cardiotoxicità, combinando le rilevazioni di FE e dello strain.

La variazione percentuale di deformazione longitudinale risulta essere clinicamente significativa in 14 soggetti su 22.

Di questi 14 pazienti, solo 4 (30% circa) mostrano un andamento crescente significativo delle troponine (in grigio).

Tra questi 4 soggetti si sottolinea la presenza del paziente indicato col numero 13 in Tabella 1, caratterizzato dalla maggiore escursione di valori delle troponine (vicino alla soglia di cardiotoxicità) e identificato come cardiossico sia dalla tecnica FE 3D GE, sia dallo strain longitudinale.

Conclusioni

Dalle analisi effettuate si riscontra che nessuno dei 22 pazienti facenti parte del progetto risulti aver sviluppato cardiotoxicità, ma 3 di questi presentano un andamento significativamente crescente delle troponine, avviandosi verso una condizione di scompenso cardiaco.

Le tecniche ecocardiografiche 2D e 3D Tomtec non sono state in grado di identificare anomalie nei 3 soggetti tramite FE, mentre il metodo volumetrico 3D GE ha consentito la rilevazione di 2 pazienti su 3, evidenziando come FE 3D GE sia un parametro efficiente nella detezione di cardiotoxicità.

Sebbene lo strain longitudinale abbia identificato correttamente l'aumento delle troponine nel 30% dei casi, rilevando anche un paziente potenzialmente cardiossico non evidenziato da FE 3D GE, si sottolinea la non esatta identificazione di pazienti che invece mostrano andamenti non significativi delle troponine.

Nota l'importanza degli strain in letteratura, i risultati negativi ottenuti sulla deformazione longitudinale in questo progetto potrebbero essere condizionati sia dalla presenza di una piccola popolazione di 22 pazienti, sia dall'esperienza dell'operatore nell'eseguire indagini 3D dal momento che la tecnica ecocardiografica volumetrica è di recente utilizzo presso l'I.R.S.T di Meldola.

Dai risultati ottenuti si può notare che il monitoraggio contemporaneo dei valori di FE e di strain longitudinale possano essere una buona arma per l'identificazione precoce della cardiotossicità.

Ciononostante è importante che ulteriori studi vengano effettuati in materia, in modo tale da essere sempre più preparati a combattere la cardiotossicità e al fine di garantire la salute dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- [1] Dispense Ingegneria Clinica Prof. Lamberti.
- [2] http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=Difetti+Di+Rifrazione&lang=5
- [3] <http://www.telemedultrasound.com/wp-content/uploads/2014/01/sonda-linear-ridim.png>
- [4] <http://www.federica.unina.it/medicina-veterinaria/radiologia-veterinaria-e-medicina-nucleare/ultrasuoni-ecografia-sonde-apparecchi-ecografici-semiologia-degli-echi/>
- [5] Juan Carlos Plana, Maurizio Galderisi, Ana Barac, Michael S. Ewer, Bonnie Ky, Marielle Scherrer-Crosbie, Javier Ganame, Igal A. Sebag, Deborah A. Agler, Luigi P. Badano, Jose Banchs, Daniela Cardinale, Joseph Carver, Manuel Cerqueira, Jeanne M. DeCara, Thor Edvardsen, Scott D. Flamm, Thomas Force, Brian P. Griffin, Guy Jerusalem, Jennifer E. Liu, Andreia Magalha, Thomas Marwick, Liza Y. Sanchez, Rosa Sicari, Hector R. Villarraga, and Patrizio Lancellotti. “*Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*”. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging 2014; 15,1063-1093.
- [6] Dispense Ecocardiografia 3D Prof.ssa Corsi.
- [7] [http://www.perfusione.net/index/articoli/Strain e QT di Clemente Cipresso \(1\).pdf](http://www.perfusione.net/index/articoli/Strain_e_QT_di_Clemente_Cipresso_(1).pdf)
- [8] <http://www.aimgroupinternational.com/2011/siec/SLIDES/SAMBUGARO.pdf>
- [9] Enciclopedia Treccani.
- [10] Cinzia Lorenzini: “*Tecniche diagnostiche per valutare l'effetto cardiotossico delle terapie in pazienti oncologici*”, Tesi di laurea in Ingegneria Biomedica.
- [11] https://www.google.it/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwi7x7zdr-nMAhVE1xoKHTO3Dt4QFggnMAE&url=http%3A%2F%2Fwww.farmacia.unicz.it%2Fdocenti%2Ffalcaro%2Ff1%2Faa_04_05%2Ftesine%2Fantraciline.doc&usg=AFQjCNFXnJTuebYWftKe_nGib22C9ChOgQ&bvm=bv.122448493,d.d2s
- [12] Leo Lopez, Chair, Steven D. Colan, Peter C. Frommelt, Gregory J. Ensing, Kathleen Kendall, Adel K. Younoszai, Wyman W. Lai, and Tal Geva. “*Recommendations for Quantification Methods During the Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report From the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council*”. J Am Soc Echocardiogr 2010;23:465-95.

- [13] [Manuel D. Cerqueira](#), [Neil J. Weissman](#), [Vasken Dilsizian](#), [Alice K. Jacobs](#), [Sanjiv Kaul](#), [Warren K. Laskey](#), [Dudley J. Pennell](#), [John A. Rumberger](#), [Thomas Ryan](#), [Mario S. Verani](#). “*Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart: A Statement for Healthcare Professionals From the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association*”. American Heart Association – Circulation 2002;105:539-542 doi: 10.1161/hc0402.102975.
- [14] Heloisa Sawaya, Igal A. Sebag, Juan Carlos Plana, James L. Januzzi, Bonnie Ky, Victor Cohen, Sucheta Gosavi, Joseph R. Carver, Susan E. Wieggers, Randolph P. Martin, Michael H. Picard, Robert E. Gerszten, Elkan F. Halpern, Jonathan Passeri, Irene Kuter, and Marielle Scherrer-Crosbie. “*Early Detection and Prediction of Cardiotoxicity in Chemotherapy-Treated Patients*”. Am J Cardiol 2011;107:1375–1380.
- [15] Daniela Cardinale, Alessandro Colombo, Giulia Bacchiani, Ines Tedeschi, Carlo A. Meroni, Fabrizio Veglia, Maurizio Civelli, Giuseppina Lamantia, Nicola Colombo, Giuseppe Curigliano, Cesare Fiorentini, Carlo M. Cipolla. “*Early Detection of Anthracycline Cardiotoxicity and Improvement With Heart Failure Therapy*”. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777
- [16] E. Santillo, G. Ventura, S. Cassano, A. Ritacco, R. Rago, T. Lamprinoudi, A. Ferraro, I. Corsini, F. Rosselli, G. Grosso, M. Vasile, M. Migale, F.P. Cariello. “*Longitudinal systolic strain and strain rate analysis in adult and elderly patients*”.
- [17] 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*”. G Ital Cardiol 2006; 7 (9): 604-611.

Altri articoli e siti consultati:

- Veronica Boschi: “*Valutazione delle tecnologie sanitarie: Ecografia bi-dimensionale e volumetrica*”, Tesi di laurea in Ingegneria Biomedica.
- Ester Nicolini: “*Valutazione della cardiotoxicità in pazienti oncologici mediante tecniche di diagnostica per immagine*”, Tesi di laurea in Ingegneria Biomedica.
- Elisa Merli: “*Applicazioni Cliniche dello studio della deformazione miocardica mediante metodiche ultrasonore*”, Dottorato di ricerca in Fisiopatologia dell'insufficienza Cardiaca.
- <http://www.aimef.org/?q=node/190>
- M.Aquilina, C.Lamberti, R.Betti, C.Lorenzini, A.Farolfi, E.Scarpi, O.Nanni, G.Luca Frassinetti, A.Casadei Gardini, Lucchesi, A.Rocca, D.Amadori, G.Gavelli. “*Role of 4D Echocardiography in Breast Cancer: Comparison in Two Dimensional and Three*

Dimensional Echocardiography Early Detection of Cardiotoxicity with Speckle Tracking Analysis (3DSTE)”.

- Adrienn Tarr, Stephan Stoebe, Jan Tuennemann, Zsuzsanna Baka, Dietrich Pfeiffer, Albert Varga, Andreas Hagendorff. “Early detection of cardiotoxicity by 2D and 3D deformation imaging in patients receiving chemotherapy”. *Echo Res Pract* September 1, 2015 vol. 2 n. 3 81-88 doi:10.1530/ERP-14-0084.
- Cinzia Lorenzini, Cristiana Corsi, Michele Aquilina, Andrea Casadei Gardini, Andrea Rocca, Luca Frassinetti, Emanuela Scarpi, Dino Amadori, Claudio Lamberti. “*Early Detection of Cardiotoxicity in Chemotherapy-Treated Patients from Real-time 3D Echocardiography*”.
- Cinzia Lorenzini, Michele Aquilina, Claudio Lamberti, Cristiana Corsi. “*3D Echocardiographic Quantification of Ejection Fraction and Cardio-toxicity Onset*”.
- Stefania Gori, Enrico Barbieri, Sandro Barni, Lucia Belli, Mariangela Ciccarese, Cristina Falci, Jennifer Foglietta, Nicola Maurea, Giulia Russo, Paolo Spallarossa, Luigi Tarantini. “*Progetto Speciale Cardio-Oncologia 2013-2015*”. Intermedia Editore.

RINGRAZIAMENTI

Un sentito ringraziamento è rivolto alla Professoressa Cristiana Corsi, per la sua disponibilità nell'accettare questo argomento di tesi e per la sua cortesia nell'accompagnarmi verso questo traguardo.

Ringrazio l'Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori che mi ha dato la possibilità di affrontare questa tematica.

In particolare ringrazio il Dottor Michele Aquilina, che mi ha sempre seguito, aiutato ed insegnato durante la frequenza all'I.R.S.T., il Dottor Pietro Cortesi e tutto il team di infermieri con cui ho avuto il piacere di condividere questa esperienza.

Un ringraziamento di cuore è rivolto alla mia famiglia, a cui dedico questa tesi, perché mi ha dato l'opportunità di proseguire gli studi e mi ha sempre appoggiato durante questo percorso.

Grazie ai parenti, agli amici ed in particolare a due persone speciali, Martina e Mattia, per il sostegno che mai è mancato.