



**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PISA**

**Facoltà di Medicina e Chirurgia**

**Corso di Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia**

**Tesi di Laurea**

**HIFU- HIGH INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND-  
NEL TRATTAMENTO DEI MIOMI UTERINI: ESPERIENZA PRELIMINARE  
MONOCENTRICA**

**Relatore**

Chiar.mo Prof. Giulio Di Candio

**Correlatore**

Dott. Luca Morelli

**Candidato**

Francesco Arces

**Anno Accademico**

2011-2012

# INDICE

<b>1 RIASSUNTO</b>	<b>3</b>
<b>2 INTRODUZIONE</b>	<b>7</b>
<b>2.1 Premessa</b>	<b>7</b>
<b>2.2 Cenni storici</b>	<b>7</b>
<b>2.3 Basi fisiche del funzionamento</b>	<b>9</b>
<b>2.4 Meccanismo d'azione</b>	<b>10</b>
<b>2.5 Apparecchiatura HIFU</b>	<b>15</b>
<b>2.6 Indicazioni</b>	<b>18</b>
<b>3 SCOPO DELLO STUDIO</b>	<b>22</b>
<b>4 MATERIALI E METODI</b>	<b>27</b>
<b>5 RISULTATI</b>	<b>30</b>
<b>5.1 Follow-up 1 mese</b>	<b>30</b>
<b>5.2 Follow-up 3 mesi</b>	<b>31</b>
<b>5.3 Follow-up 6 mesi</b>	<b>32</b>
<b>5.4 Follow-up 1 anno</b>	<b>32</b>
<b>5.5 Follow-up 2 anni</b>	<b>32</b>

**6 DISCUSSIONE**

**35**

**BIBLIOGRAFIA**

**36**

## 1. RIASSUNTO

Negli ultimi decenni le ricerche mediche si sono concentrate sullo sviluppo di tecniche che consentissero di ridurre al minimo l'invasività del paziente, ma anche di ridurre i tempi di ricovero ed i costi ospedalieri.

In questo contesto si inserisce la tecnica HIFU (High Intensity Focused Ultrasound), che consente il trattamento di patologie neoplastiche, benigne e maligne, attraverso l'utilizzo di un fascio ultrasonoro.

L'HIFU è stata sviluppata prevalentemente grazie a studi e ricerche svolte in Cina. Il precursore di questi studi è stato Lynn con i suoi collaboratori, che nei primi anni '40, generarono onde ultrasonore che diressero contro un reperto chirurgico, causando delle lesioni focali, riconducibili ad una necrosi coagulativa. Le ricerche progredirono, e vennero usate delle cavie in cui vennero indotti danni cerebrali focali, che risultarono evidenti in seguito all'autopsia.

Negli anni seguenti l'HIFU venne inizialmente applicata per la cura di patologie neurologiche, fino a che, con i recenti progressi nella diagnostica per immagini e nella tecnologia ad ultrasuoni, è aumentato l'interesse per l'eventuale applicazione dell'HIFU come metodo di ablazione dei tumori. Così, negli ultimi 20 anni si sono succeduti numerosi studi clinici che hanno portato all'impiego dell'HIFU per il trattamento di varie patologie neoplastiche.

Questa tecnica causa un aumento della temperatura della zona trattata che supera gli 80°C; tale temperatura viene mantenuta per un periodo di tempo molto breve (circa 3 secondi), ma sufficiente ad indurre una necrosi coagulativa focale del tessuto bersaglio. La focalità, cioè la capacità di concentrare il fascio ultrasonoro in una regione molto precisa del corpo del paziente, è uno dei principali vantaggi dell'HIFU; infatti consente di lasciare inalterati i tessuti sani circostanti.

Durante tutto il trattamento, la procedura viene seguita in tempo reale mediante l'ausilio di una sonda ecografica, oppure mediante la risonanza magnetica. Questo consente all'operatore di

osservare l'evoluzione del processo istante per istante, nonché di intervenire nel caso in cui dovessero insorgere delle complicazioni, che sono comunque rare.

In commercio sono presenti vari modelli di apparecchiature HIFU, la caratteristica più rilevante che permette una netta distinzione tra i vari tipi, è la tipologia del trasduttore del fascio ultrasonoro, che può essere extracorporeo, oppure transrettale.

Il principale campo in cui è stata applicata questa tecnica è stato quello oncologico, nel trattamento di patologie a carico di vari organi, tra cui: fegato, pancreas, prostata, reni, mammella ed utero.

Nell'S.D. Chirurgia Generale dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana è stata svolta una sperimentazione volta a verificare l'efficienza di questo strumento, con particolare attenzione al trattamento del mioma uterino.

Il *mioma uterino* è una neoplasia benigna che origina dalle cellule muscolari lisce del miometrio; è la neoplasia ginecologica più comune, infatti si osserva in circa il 25% delle donne in età fertile.

Le opzioni chirurgiche per l'asportazione del mioma (miomectomia) sono la laparotomia, la laparoscopia, l'asportazione robotica e nei casi di miomi sottomucosi è prevista l'endoscopia interventistica con tecnica isteroscopica.

Trattamenti alternativi sono l'embolizzazione dei vasi arteriosi afferenti alla lesione, attraverso l'inserimento di un catetere in arteria femorale sotto guida radiologica, con successiva iniezione di molecole embolizzanti (microsfere) che risultano in una cicatrizzazione del mioma. Essendo una patologia molto comune, è di grande interesse affinare la tecnica HIFU in questo campo. Questo consentirebbe di ridurre il decorso postprocedurale, nonché i costi a carico del Servizio Sanitario Nazionale. Infatti, nel caso del mioma uterino, la terapia viene effettuata sotto blanda sedazione, fatto che permette all'operatore d'intervenire prontamente nel caso in cui la paziente senta dolore, modificando il protocollo procedurale; riduce la degenza postprocedurale. Inoltre, tale tecnica consente di annullare tutti i rischi legati alle complicazioni di un intervento chirurgico svolto in anestesia generale.

Le complicanze postprocedurali più comuni che possono essere riscontrate in seguito al trattamento HIFU, sono rappresentate dall'edema cutaneo e sottocutaneo, e dalle ustioni di vario grado di gravità che si possono sviluppare. Tuttavia questi effetti sono di scarsa rilevanza, considerando i vantaggi che derivano da questa tecnica.

Lo scopo di questo studio è quindi quello di riportare i risultati ottenuti dal trattamento con HIFU di pazienti affette da mioma uterino, valutandone la fattibilità, la sicurezza e l'efficacia.

Nel periodo tra Gennaio 2009 ed Aprile 2012, sono state trattate con metodica HIFU (S.D. Chirurgia Generale e S.D. Ecografia Diagnostica Interventistica nei Trapianti, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana) 14 donne affette da mioma uterino, con un'età media di 47 anni (range 38-70). L'apparecchiatura utilizzata è stata la JC200 della ditta Haifu di Chong Qing.

Le 14 pazienti sono state selezionate attraverso alcuni criteri di esclusione: malattia sistemica, numero dei miomi maggiore di 2, controindicazioni alla sedazione; dimensioni del mioma superiori ai 120mm, finestra acustica non adeguata allo studio con ecografia B mode.

Una volta stabiliti tutti i criteri, l'operatore indica le coordinate dei piani da trattare, identificando la prima e l'ultima fetta di tessuto interessate dalla procedura, inserendo anche lo spazio fra le fette (solitamente 5mm). Il trasduttore si muove quindi automaticamente andando a posizionarsi sulla fetta da termoablare.

I risultati ottenuti, hanno mostrato un'elevata percentuale di riduzione della massa neoplastica, che è rimasta prevalentemente immodificata ai controlli seguiti al trattamento, che sono stati previsti ad 1, 3, 6, 12 e 24 mesi dopo l'intervento.

Tra i sintomi accusati dalle pazienti prima dell'intervento, vi erano: dismenorrea, metrorragia e disturbi urinari; ad eccezione della metrorragia, che è scomparsa nel 50% dei casi, gli altri due sintomi sono scomparsi nel 100% dei casi.

Solo in un caso si è presentata una complicanza in seguito all'intervento, rappresentata da un'ustione di I grado, guarita con restitutio ad integrum.

Quindi, dall'esperienza analizzata, possiamo concludere che il trattamento HIFU nella terapia dei miomi uterini è una tecnica fattibile, sicura ed efficace.

## **2. INTRODUZIONE**

### **2.1. Premessa**

La medicina moderna, ed in particolare la chirurgia, è sempre alla ricerca di nuove tecniche di trattamento che siano innanzitutto affidabili, ma anche minimamente invasive nei confronti del paziente.

Negli ultimi decenni infatti, l'introduzione della laparoscopia, della robotica e dell'endoscopia interventistica sono andate proprio in questa direzione.

Oltre a ciò sono anche da considerare lo sviluppo di una serie di trattamenti loco-regionali, soprattutto in oncologia, come la termoablazione, la laserterapia, la crioterapia e la brachiterapia, in cui non si ricorre più alla violazione chirurgica dell'integrità del corpo del paziente.

Proprio in questo contesto si inserisce la tecnica HIFU (High Intensity Focused Ultrasound) che produce una necrosi coagulativa della lesione da trattare senza necessità di violare la cute. La tecnica sfrutta come mezzo fisico le onde ultrasonore focalizzate sulla massa neoplastica e, l'aumento di temperatura da queste sviluppata, induce la necrosi tissutale. Inoltre, un aspetto rilevante di questa tecnica è l'assenza di danno ai tessuti circostanti e sovrastanti la lesione.

Infine, l'HIFU trova applicazione non solamente in campo oncologico, ma si è rivelata efficace nell'emostasi, nel trattamento di cardiopatie congenite e nella terapia del dolore cronico di natura maligna.

### **2.2. Cenni storici**

I primi esperimenti sull'utilizzo dell'HIFU come tecnica non invasiva per la termoablazione, sono stati condotti da Lynn et al. all'inizio degli anni '40<sup>(1)</sup>. Lynn ed i suoi collaboratori sfruttarono il fenomeno piezoelettrico come sorgente di ultrasuoni e svilupparono un generatore di onde ultrasonore in grado di produrre un surriscaldamento focale. Inizialmente gli esperimenti vennero



svolti su di un blocco di paraffina e su di un campione di tessuto epatico fresco, in cui vennero prodotte delle lesioni focali. Successivamente vennero usate come cavie 3 cani e 2 gatti; in questo caso i trattamenti determinarono cambiamenti comportamentali negli animali, che vennero spiegati una volta eseguita l'autopsia. Infatti, le onde ultrasonore avevano causato una lesione cerebrale, che però purtroppo era accompagnata anche da lesione della cute e del tessuto sottocutaneo. Cosa che rappresentò il primo limite applicativo di questa tecnica.

Tra gli anni '50 e '60 William e Francis Fry concentrarono i loro esperimenti sullo studio degli effetti di questa tecnica sul cervello, inducendo lesioni cerebrali in gatti e scimmie, che culminarono con trattamenti clinici per disturbi neurologici<sup>(2)</sup>.

Nel 1956 Burov suggerì che gli ultrasuoni ad alta intensità potessero essere utilizzati nella cura del cancro, però, a causa della complessità dei trattamenti e della difficoltà nell'indirizzamento del fascio non invasivo, gli studi pratici furono pochi<sup>(3)</sup>.

Con i recenti progressi nella diagnostica per immagini e nella tecnologia ad ultrasuoni, è aumentato l'interesse per l'eventuale applicazione dell'HIFU come metodo di ablazione dei tumori. Così, negli ultimi 20 anni si sono succeduti numerosi studi clinici che hanno portato all'impiego dell'HIFU per il trattamento di varie patologie neoplastiche.

La prima macchina commerciale HIFU, chiamata Sonablate 200, è stata sviluppata dall'American company Focus Surgery, Inc. (Milipitas, CA) ed è stata messa in commercio in Europa dopo l'approvazione CE, portando una prima validazione della tecnologia per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna (IBP). Ulteriori studi sul cancro prostatico localizzato, svolti da Murat et al. all'ospedale Edouard Herriot di Lione, hanno mostrato che, dopo il trattamento con Ablatherm (EDAP TMS, Lyon, France) vi era un tasso di sopravvivenza aumentato (70%) ed un basso rischio di recidiva (50%)<sup>(4)</sup>.

Nel 2005 sono stati approvati dalla CE i due modelli Haifu JC e JC200 prodotti da Chongqing Haifu Ltd. per il trattamento dei tumori benigni e maligni.

### 2.3. Basi fisiche del funzionamento

Gli ultrasuoni possono essere focalizzati attraverso delle lenti (es. lenti di polistirene), attraverso un trasduttore curvo, attraverso un allineamento di fase, oppure con una combinazione di questi tre sistemi. Usando un modello esponenziale di attenuazione degli ultrasuoni, il meccanismo può essere rappresentato dall'espressione:

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

dove  $I_0$  è l'intensità del fascio iniziale,  $\alpha$  è il coefficiente di attenuazione e  $z$  è la distanza percorsa attraverso il mezzo attenuante.

In questa espressione, la misura della densità di potenza del calore assorbito è data da:

$$\frac{-\partial I}{\partial z} = 2\alpha I = Q$$

Questo dimostra che il riscaldamento tissutale è proporzionale all'intensità degli ultrasuoni, e l'intensità è inversamente proporzionale all'area su cui questi si propagano, creando un rapido aumento della temperatura nel fuoco.

L'entità del danno può essere calcolata utilizzando Cumulative Equivalent Minutes (CEM). L'equazione correntemente utilizzata per la terapia HIFU è quella sviluppata nel 1984 da Dewey and Sapareto<sup>(5)</sup> in base a misurazioni sperimentali della sopravvivenza cellulare dopo l'esposizione al calore:

$$CEM = \int_{t_0}^{t_f} R^{T-T_{reference}} dt$$

L'integrale è necessario per inserire nell'espressione il tempo di trattamento, mentre  $R$  indica la temperatura di riferimento.

Infine, la dose liberata nei tessuti bersaglio dipende dal tipo di trasduttori, dall'energia applicata e dall'attenuazione tissutale che si verifica tra il trasduttore ed il bersaglio.

#### **2.4. Meccanismi d'azione**

La caratteristica principale delle cellule neoplastiche è il loro alto tasso di replicazione dovuto ad un'alterazione del ciclo cellulare. Per arrestare la replicazione cellulare, e quindi l'espansione neoplastica, le onde ultrasonore inducono un danno tissutale che può essere di tipo necrotico, apoptotico o può essere dovuto ad effetti non lineari dell'HIFU stessa.

La *necrosi coagulativa* è caratterizzata da denaturazione proteica, rottura degli organuli e rigonfiamento cellulare, con conseguente digestione enzimatica delle cellule. L'analisi di tessuti sottoposti al trattamento HIFU 14 giorni dopo la terapia, ha mostrato che il tessuto di granulazione ha completamente sostituito il tessuto necrotico, e non vi era traccia di cellule tumorali residue<sup>(6)</sup>.

Anche se il principale danno indotto dall'HIFU è la necrosi coagulativa, anche l'*apoptosi* può rappresentare un importante effetto secondario dovuto all'aumento della temperatura<sup>(7)</sup>.

Infine, gli *effetti non lineari* sono rappresentati da una più rapida attenuazione dell'energia che corrisponde ad un più rapido riscaldamento del tessuto.

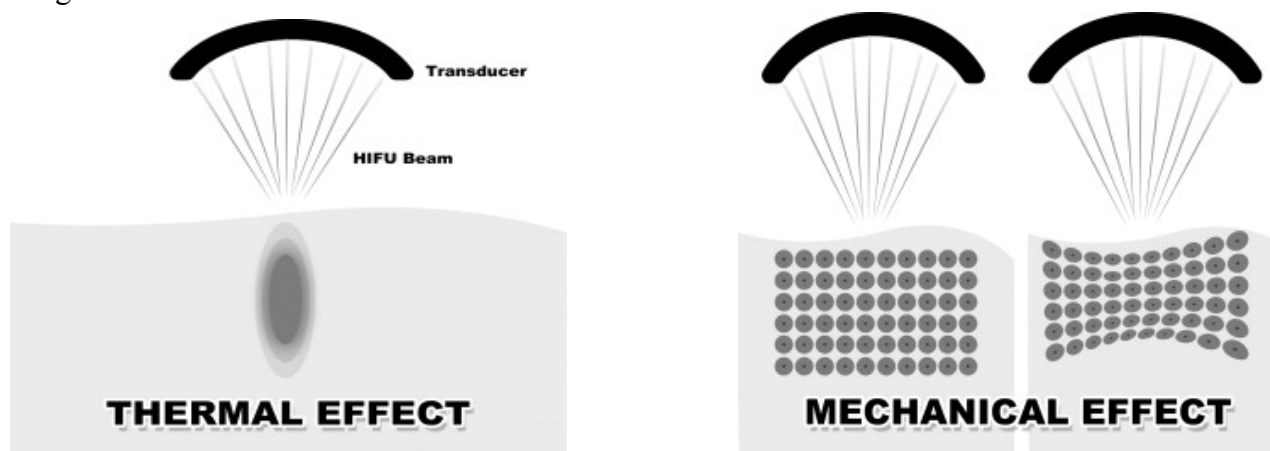
Questi danni sono generati prevalentemente attraverso due meccanismi:

1. Termico
2. Meccanico

Nelle tecniche classiche di termoablazione, è necessario mantenere la temperatura, nel tessuto bersaglio, sopra i 43°C per almeno 60 minuti. Normalmente, il calore prodotto viene dissipato rapidamente in seguito alla perfusione ematica, che costituisce un'importante fonte di raffreddamento del sistema.

Questa caratteristica può quindi andare ad inficiare l'efficacia del trattamento stesso. Il problema viene completamente annullato con l'utilizzo della tecnica HIFU.

Infatti, innanzitutto può essere raggiunta una temperatura che supera gli 80°C che viene mantenuta tale per un tempo molto breve (inferiore a 3 secondi), e che però risulta sufficiente all'induzione della necrosi coagulativa. Quindi, anche se l'esposizione ha una durata molto breve, porta sicuramente alla morte della cellula, cosa che non rende necessario il monitoraggio della temperatura. Normalmente, la frequenza della sonda è di 1.7 MHz e produce delle lesioni ellissoidali (di dimensioni comprese tra 1.5 X 15 mm) con l'asse maggiore dell'ellisse parallelo al fascio ultrasonoro. Le dimensioni delle lesioni comunque possono variare in base alla frequenza ed alla geometria della sonda<sup>(8)</sup>.

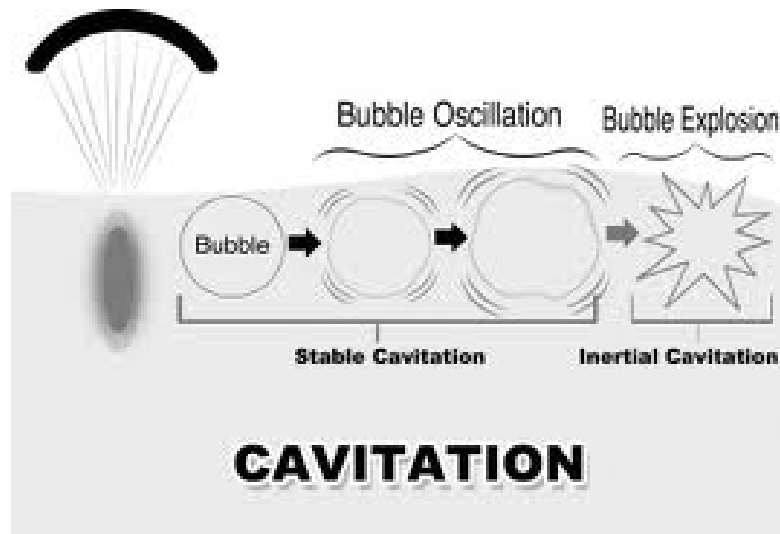


**Immagine 1: effetti indotti dalla sonda ultrasonografica. L'effetto termico - L'onda ultrasonora focalizzata è assorbita e convertita in calore nel punto focale determinando un'ablazione termica delle cellule tumorali. Il punto focale a forma ellissoide è detto biological focal region (BFR). Effetto meccanico - I tessuti all'interno della regione focalizzata interessata dalle onde ultrasonore sono sottoposti ad una forza meccanica che determina un movimento causando un danno.**

I fenomeni meccanici, comprendono la cavitazione, il microstreaming, e le forze di radiazione.

- La *cavitazione* può essere definita come la creazione di una cavità gassosa in un campo acustico che determina per esempio, il movimento oscillatorio di una bolla riempita di gas in un mezzo<sup>(9)</sup>. La cavitazione si verifica in seguito ad un'alternazione di compressione ed espansione di un tessuto, dovuta al campo di ultrasuoni che si propaga attraverso di esso. Ci sono due forme di cavitazione da considerare. La prima è *stabile*, in cui una bolla viene esposta ad un campo acustico a bassa pressione, con conseguente oscillazione stabile della dimensione della bolla. L'altra forma è definita cavitazione *inerziale*, in cui l'esposizione della bolla al campo acustico risulta in violente oscillazioni ed in una rapida crescita, spesso

seguita da collasso e distruzione, della bolla stessa.



*Immagine 2: rappresentazione grafica del fenomeno della cavitazione, in cui l'alternarsi di compressione ed espansione del tessuto, causa l'esplosione della bolla.*

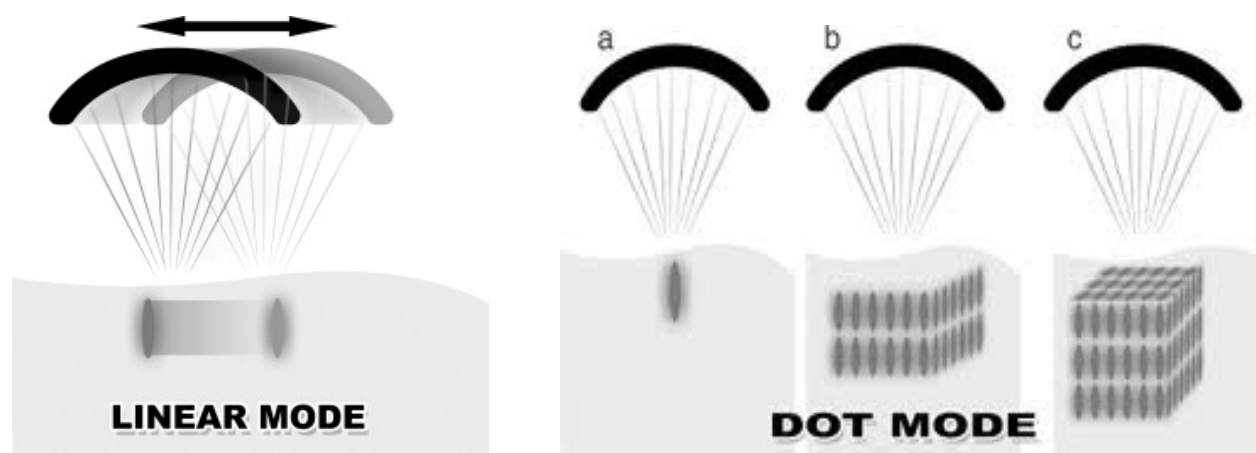
- La cavitazione stabile può portare ad un fenomeno chiamato "*microstreaming*" (rapido movimento di fluido vicino alla bolla dovuta al suo moto oscillante). Il microstreaming può produrre forze di taglio in prossimità della bolla che possono distruggere la membrana cellulare<sup>(10)</sup>.
- Le *forze di radiazione* si sviluppano quando un'onda o è assorbito o riflessa. La riflessione completa determina il raddoppiamento della forza.

Il trattamento può essere applicato attraverso due modalità: *linear mode* (modalità lineare) e *dot mode* (modalità a singolo colpo)

Nella modalità lineare il fascio ultrasonoro terapeutico colpisce continuamente il tessuto lungo una linea, senza lacune o stop. La direzione e la lunghezza della linea sono impostate dall'operatore. In questo caso, la linea di ultrasuoni ha sempre la stessa potenza acustica. Viene utilizzato prevalentemente per i tumori maligni, in modo tale da impedire che rimangano aree non trattate, anche se in questo caso c'è una maggiore probabilità di indurre una lesione cutanea.

La modalità a singolo colpo permette di somministrare delle dosi terapeutiche a tratti, producendo un'area di necrosi coagulativa ellissoide, a forma di sigaro, della dimensione approssimativamente

di 12X3 mm. I parametri di ogni singolo colpo possono essere impostati dal sistema operativo dell'apparecchiatura ed essere ripetuti secondo spazi e lacune desiderate fino a creare una riga e, successivamente, fino a ricoprire un'intera fetta di tessuto bersaglio. Il processo è ripetuto sezione dopo sezione fino a completare l'ablazione del bersaglio. Ogni singolo colpo può avere una potenza differente in base alle caratteristiche del tessuto da trattare. Viene utilizzato prevalentemente per i tumori benigni, come ad esempio i miomi, e consente di ridurre al minimo l'eventualità di danni collaterali dovuti al trattamento (ustioni cutanee).



*Immagine 3: rappresentazione grafica delle modalità d'azione lineare ed a singolo colpo. Linear Mode - il fascio ultrasonoro colpisce continuamente, mentre il trasduttore si muove nelle direzioni opposte, così i tessuti lungo questa linea sono ablati senza nessuna lacuna. Dot Mode - una singola dose di onde ultrasonore terapeutiche colpisce il tessuto creando un'area di necrosi a forma di sigaro (a), ripetendo questi colpi singoli secondo gli spazi desiderati si può coprire una riga e poi un'intera fetta (b), il processo viene ripetuto fintanto che tutta l'area da trattare non è ablata(c).*

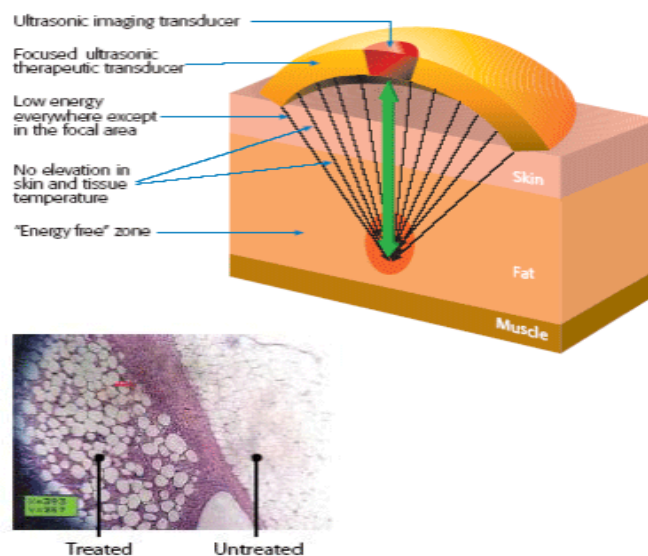
Un'attenzione particolare deve essere riservata alla cute sovrastante la zona bersaglio. Se ci sono delle alterazioni importanti della cute come edema, arrossamento o presenza di lesioni vescicolose, i parametri terapeutici devono essere impostati diversamente, riducendo la potenza e il tempo di esposizione e aumentando la velocità di scansione.

Durante la procedura è possibile visualizzare in tempo reale i progressi del trattamento, valutando la zona bersaglio con ecografia o risonanza magnetica (RMN). In particolare con l'ecografia si valutano i cambiamenti di ecogenicità della zona bersaglio che indicano il grado di estensione della necrosi coagulativa, permettendo di garantire il mantenimento del fascio focalizzato ad alta intensità

esclusivamente nella lesione da ablare, fino al completamento del trattamento. Ciò è fondamentale per minimizzare il danno a strutture adiacenti.

Nell'*ecografia*, una sonda diagnostica viene fissata coassialmente alla sonda terapeutica, rendendo quindi i due movimenti sincroni, e permettendo l'identificazione del fascio terapeutico. I vantaggi dell'*ecografia* sono rappresentati dai bassi costi e dalla facile accessibilità, nonché dalla buona corrispondenza tra l'immagine ed i cambiamenti tissutali che vengono visualizzati in real-time. D'altro canto, la risoluzione dell'immagine non è di elevata qualità e ci sono delle limitazioni rappresentate dai tessuti ossei e dagli organi cavi ripieni di aria che impediscono il passaggio delle onde ultrasonore.

Per quanto riguarda la *risonanza magnetica* (RM), la regione bersaglio viene identificata grazie all'aumento locale della temperatura. I vantaggi della RM sono rappresentati da una migliore qualità dell'immagine e dalla capacità di monitorare la temperatura, mentre gli svantaggi sono dovuti ai costi eccessivi, e dalla bassa risoluzione spaziale. Inoltre, la visualizzazione in tempo reale della procedura è leggermente sfasata rispetto all'*ecografia*.



**Immagine 4:** rappresentazione grafica dell'effetto focale del fascio ultrasonografico. Nella fotografia è mostrata un'immagine reale della differenza tra tessuto trattato e non trattato.

## 2.5. Apparecchiatura HIFU

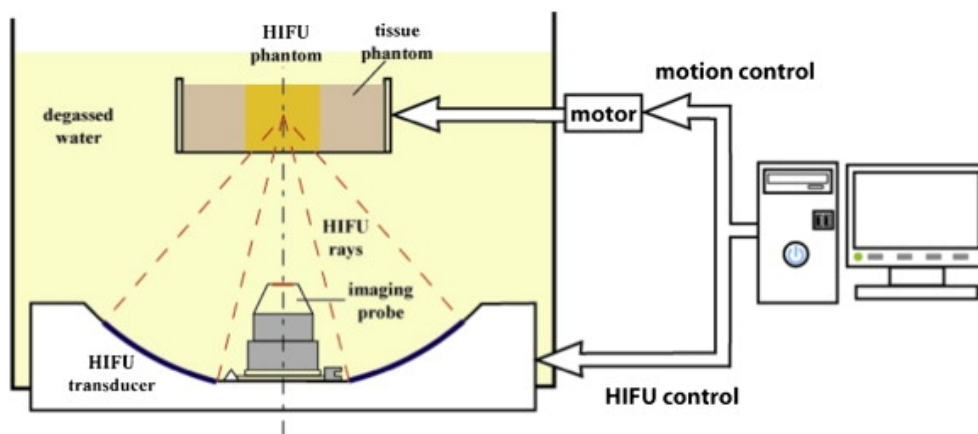
Esistono numerosi apparecchi differenti attualmente in uso in tutto il mondo, sia extracorporei che trans-rettali.

I macchinari ad utilizzo extracorporeo, risultano generalmente costituiti da: un *trasduttore*, capace di generare un fascio di onde ultrasonore terapeutiche ad una frequenza di 0.8 MHz (con apertura di 120 mm, e lunghezza focale di 135 mm). Il trasduttore è situato al centro del lettino all'interno di un serbatoio pieno di acqua degassata e distillata, che ha la funzione di creare una comunicazione acustica tra il trasduttore stesso e il corpo del paziente, permettendo così al fascio ultrasonoro di passare senza alcuna deviazione; una *sonda ultrasonora diagnostica* che opera a frequenze di 3.5 MHz, che consente una visione in tempo reale della zona bersaglio che deve essere trattata. Questa è integrata al centro del trasduttore terapeutico, in modo che le due sonde siano coassiali.

Un sistema di motori elettrici consente, all'operatore seduto davanti alla console, il movimento delle due sonde, secondo sei direzioni, con una precisione millimetrica.

La *consolle operativa* per il controllo del macchinario è costituita da due monitor, il primo è necessario per controllare il processo terapeutico: tutte le informazioni riguardanti il trattamento in corso sono visualizzate su questo monitor, incluso la fetta che viene in quel momento interessata dal processo termoablattivo, la modalità di trattamento (a singolo colpo o lineare), l'intensità dell'onda ultrasonora e il tempo di esposizione. I tasti di controllo del trasduttore terapeutico, visualizzati su questo monitor, permettono di posizionare il punto focale nella regione da trattare. Il secondo monitor trasmette le immagini della sonda ultrasonora diagnostica, consentendo di visualizzare in tempo reale i cambiamenti ecogenici dell'area trattata ed essendo dotato anche della tecnologia color Doppler, permette anche la valutazione della vascolarizzazione<sup>(11)</sup>.





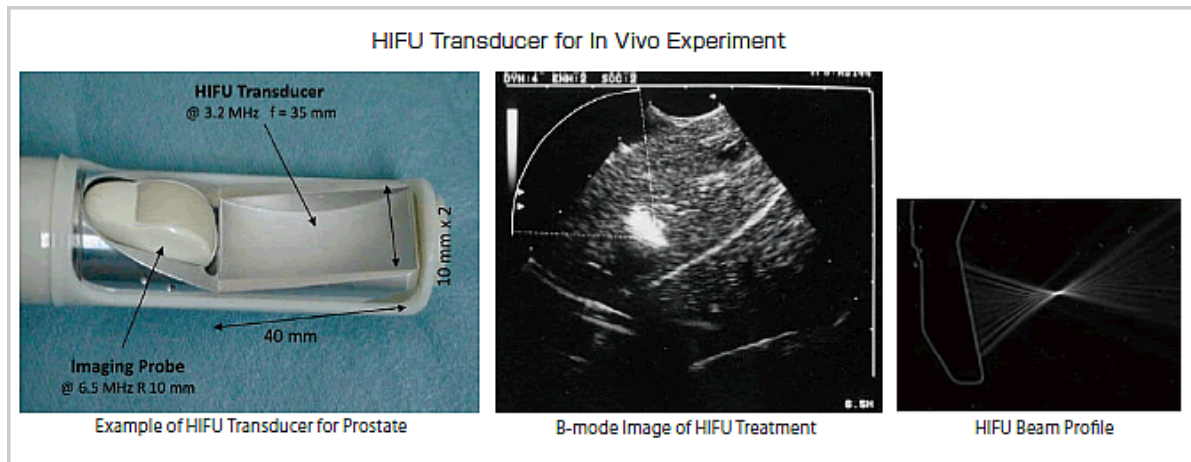
*Immagine 5: schematizzazione della strumentazione HIFU.*

Modello	Produttore	Immagine guida	Utilizzi clinici
<b>FEP-BY02</b>	Beijing Yuande Biomedical Engineering Inc, China	Sistema ad ultrasuoni (GE Logiq series)	<b>Tumori epatici, renali, della mammella, pancreatici, ossei e fibromiomi</b>
<b>Model-JC</b>	Chongqing Haifu Tech Ltd, China	Sistema ad ultrasuoni (AU3)	Tumori epatici, renali, della mammella, pancreatici, ossei e fibromiomi
<b>ExAblate 2000</b>	InSightec Ltd, Israel	Sistema a risonanza magnetica (GE Signa 1.5/3.0T)	Fibromiomi, tumori della mammella, epatici, metastasi ossee, neurochirurgia e cancro prostatico
<b>Sonalleve</b>	Philips, USA	Sistema a risonanza magnetica (Philips Achieva 1.5/3.0T)	Fibromiomi
<b>Sonablate 500</b>	Focus Surgery Inc., USA	Sistema ad ultrasuoni	Cancro prostatico
<b>Ablatherm</b>	Edap-Technomed, France	Sistema ad ultrasuoni con sonda da 7.5 MHz	Cancro prostatico
<b>TH-One</b>	Theraclion, France	Sistema ad ultrasuoni (B-K Medical)	Iperparatiroidismo

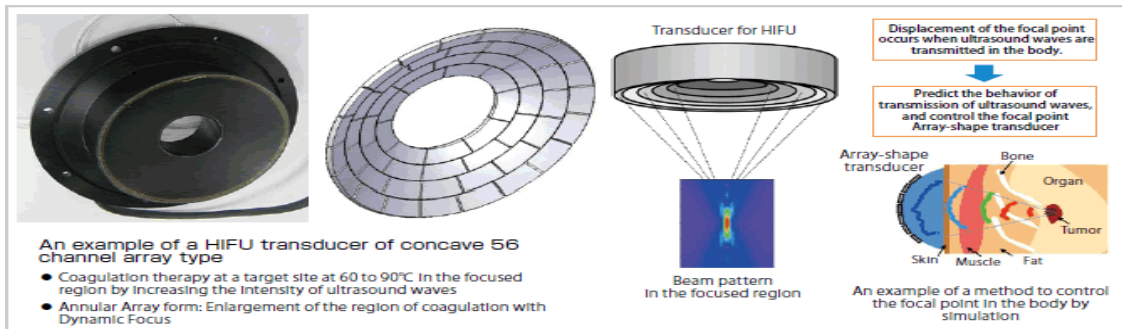
*Tabella 1: principali macchinari HIFU.*



*Immagine 6: apparecchiatura HIFU.*



*Immagine 7: trasduttore ultrasonografico transrettale.*



*Immagine 8: trasduttore ultrasonografico esterno.*

## 2.6. Indicazioni

Le neoplasie rappresentano uno dei maggiori problemi della Sanità Pubblica a livello mondiale. Solo in Italia, circa il 4% della popolazione vive con una diagnosi di tumore e l'incidenza è in continuo aumento per entrambi i sessi. Le terapie convenzionali sono rappresentate dalla chirurgia open e dalla chemio- e radio-terapia, che sono accompagnate da una significativa morbilità e mortalità e si possono tradurre in una lunga degenza dei pazienti nelle strutture ospedaliere, cosa che ovviamente determina un aumento dei costi della Sanità Pubblica.

Per questo motivo, molti centri di ricerca hanno focalizzato la loro attenzione alla verifica dell'effettiva efficacia e sicurezza della tecnica HIFU. L'applicazione clinica dell'HIFU è stata analizzata in vari campi chirurgici, dalla neurochirurgia alla ginecologia, su oltre 100000 pazienti, prevalentemente in Asia<sup>(12)</sup> ed in Europa. Dai dati clinici ottenuti nelle relazioni preliminari, che hanno messo a confronto l'induzione della necrosi coagulativa della lesione con le altre tecniche di ablazione classiche, è emersa una riduzione della tossicità, dovuta essenzialmente alla non invasività della tecnica<sup>(13)</sup>.

La più interessante applicazione dell'HIFU è rappresentata dal suo utilizzo in campo oncologico per il trattamento di neoplasie. In particolare per quelle allo stadio iniziale, che costituiscono la localizzazione primaria, per le quali rappresenta uno strumento di cura con intento radicale. Per i tumori ad uno stadio più avanzato o già metastatici, dove non ci si aspetta una cura definitiva, invece, trova un utilizzo nella palliazione dei sintomi e nel miglioramento della qualità della vita del paziente.

Due delle aree in cui l'HIFU inizia ad affermarsi come reale alternativa terapeutica sono il trattamento delle patologie addominali e ginecologiche.

Alcuni esempi sono:

- Il *carcinoma epatocellulare* (HCC) è uno dei più comuni tumori maligni epatici al mondo, e le metastasi epatiche rappresentano la causa più comune di morte nei pazienti. In seguito a

resezione delle metastasi epatiche, il tasso di sopravvivenza a 5 anni è solo del 25-30%, per cui non sorprende se l'utilizzo dell'HIFU come alternativa non invasiva, è un campo in continua evoluzione.

- Il *cancre a cellule renali* (RCC) è sia chemio- che radio-resistente. Reni di animali sono stati usati come modelli sperimentali per la termoablazione con l'HIFU<sup>(14-18)</sup> e, grazie agli ottimi dati ottenuti è stato possibile applicare questo trattamento all'uomo<sup>(19-22)</sup>.
- Il *carcinoma pancreatico* è la quarta causa di morte per tumore maligno; la sopravvivenza media varia dai 3 ai 6 mesi per i pazienti con metastasi. Wu et al.<sup>(23)</sup> hanno condotto un trial clinico, ed effettuato l'unica pubblicazione che descrive il trattamento HIFU su pazienti con carcinoma pancreatico. In questi casi, il trattamento ha comprovato la sicurezza della tecnica, la quale ha determinato un'alleviamento dal dolore di origine maligna.
- Il *tumore alla prostata* rappresenta la seconda più comune neoplasia maschile; dati recenti indicano che circa il 75% dei pazienti si presentano alla prima visita con la malattia in uno stadio ancora localizzato. Proprio per questo motivo, la tecnologia HIFU è sempre più utilizzata nel trattamento non invasivo delle neoplasie prostatiche. Infatti, è stato sviluppato un'apposito dispositivo che unisce insieme il trasduttore e la sonda ecografica, che viene inserito per via transrettale.
- Il *tumore alla mammella* è il più frequente caso di tumore nel sesso femminile. Gianfelice et al.<sup>(24)</sup>, hanno utilizzato un'apparecchiatura HIFU che sfrutta la risonanza magnetica come guida nella ricerca della lesione, riportando risultati incoraggianti.
- Era opinione comune che i fasci ultrasonori non fossero in grado di raggiungere il tessuto osseo in quantità sufficiente a determinarne la distruzione, a causa dell'attenuazione alle onde ultrasonore rappresentata dal tessuto stesso. Recentemente è emerso che il danno termico può essere ottenuto, poiché, l'alta capacità di assorbimento acustico e la bassa conduttività termica della porzione corticale dell'osso, permettono il raggiungimento di un

innalzamento termico in un punto ben localizzato, ottenendo così la distruzione parziale o completa del tumore, risparmiando i tessuti sani circostanti<sup>(25)</sup>.

- Il *mioma uterino* è il tumore benigno che con maggiore frequenza si ritrova nella patologia ginecologica. Il trattamento di termo ablazione HIFU è stato utilizzato con efficacia ed in totale sicurezza in molte donne, assicurando un miglioramento sostanziale del quadro sintomatico e in alcuni casi diminuendo anche drasticamente le dimensioni della neoplasia.

La capacità di raggiungere e distruggere un particolare bersaglio senza la necessità d'incidere il paziente, rappresenta il principale vantaggio dell'HIFU. Infatti, non sono necessari accessi chirurgici, e questo elimina tutte le complicanze che da essi possono svilupparsi, come ad esempio, la disseminazione delle cellule neoplastiche a distanza.

Inoltre, l'accuratezza millimetrica del fascio ultrasonoro focalizzato, permette di risparmiare il tessuto sano circostante all'area da trattare.

In uno studio svolto da Wu F. et al.<sup>(26)</sup> è stato evidenziato come la termoablazione con l'HIFU possa potenziare le risposte immunitarie del paziente contro il tumore. È stato ipotizzato che le modificazioni indotte dalle onde ultrasonore, in seguito alla denaturazione delle proteine cellulari di superficie, determini un aumento dell'immunogenicità di tali cellule, rafforzando conseguentemente la risposta immune antitumorale dell'ospite.

Nonostante le innumerevoli caratteristiche positive dell'HIFU, bisogna comunque tenere in considerazione i limiti di questa tecnica. Questi sono rappresentati, ad esempio, dall'impossibilità di attraversare organi cavi e pieni di aria come i polmoni ed il tratto gastrointestinale. Infatti l'aria porta una riflessione delle onde ultrasonore verso la sorgente. Per ovviare a questi limiti, si possono ad esempio creare dei versamenti pleurici artificiali (per il trattamento delle lesioni epatiche), permettendo una migliore visualizzazione della massa.

Infine, le complicanze postoperatorie più comuni sono rappresentate dall'edema cutaneo,

sottocutaneo e dalle ustioni. Effetti avversi che comunque sono poco importanti a fronte dei vantaggi offerti dal trattamento.

### 3. SCOPO DELLO STUDIO

L'avanzamento delle conoscenze tecnologiche, ha consentito di sviluppare macchinari non invasivi sempre più sicuri ed affidabili, che consentono un approccio terapeutico meno traumatico per il paziente e meno oneroso per le strutture ospedaliere.

Da quanto è emerso nella trattazione fino a questo momento l'HIFU può essere considerato uno degli strumenti più rappresentativi di questa classe di macchinari, caratterizzato inoltre da molteplici potenzialità: dalla riduzione temporale del decorso postoperatorio, al bassissimo rischio di complicanze dovute alla tecnica interventistica.

Il *mioma uterino* è una neoplasia benigna che origina dalle cellule muscolari lisce del miometrio; è la neoplasia ginecologica più comune, infatti si osserva in circa il 25% delle donne in età fertile con una frequenza maggiore nella razza nera.

Lo sviluppo dei miomi uterini è ormonodipendente, correlato con la secrezione ormonale ovarica in particolare quella estrogenica, ragion per cui in menopausa, con la rapida caduta della produzione ormonale, si osserva anche una drastica riduzione della frequenza dei miomi.

I miomi si sviluppano più frequentemente al corpo dell'utero e, a seconda della sede d'insorgenza, possono essere classificati in sottomucosi, intramurali e sotto sierosi.

In alcuni casi possono avere localizzazione multipla, e possono essere di grandezza estremamente variabile, qualche millimetro fino ad occupare l'intera regione pelvica.

Clinicamente possono essere completamente asintomatici, causare alterazioni del ciclo mestruale (dismenorrea), metrorragia e, se di dimensioni elevate, causare dolore dovuto alla compressione delle strutture circostanti come vescica ed intestino, manifestandosi rispettivamente con disuria (in particolare pollachiuria), e stipsi. Possono indurre sterilità ed, in gravidanza, sempre in relazione alle dimensioni ed al numero, possono causare aborto spontaneo. La terapia medica spesso non è efficace; il trattamento con GnRH agonisti è indicato solo in previsione dell'intervento chirurgico in

casi anemia grave.

Le indicazioni al trattamento, oltre che in caso di rapido accrescimento della lesione, sono la presenza di sintomi intestinali come dolori crampiformi addominali, disturbi urinari, sanguinamenti anomali (menorragia e metrorragia) e sospetto di degenerazione. Inoltre, l'intervento si rende necessario nel caso di aborti ripetuti.

Le opzioni chirurgiche per l'asportazione del mioma (miomectomia) sono la laparotomia, la laparoscopia, la chirurgia robotica e nei casi di miomi sottomucosi è prevista l'endoscopia interventistica con tecnica isteroscopica.

Trattamenti alternativi sono l'embolizzazione dei vasi arteriosi afferenti alla lesione, attraverso l'inserimento di un catetere in arteria femorale sotto guida radiologica, con successiva iniezione di molecole embolizzanti (microsfere) che risultano in una cicatrizzazione del mioma.



*Immagine 9: esempi di valutazione RM pre- e post-trattamento.*

Negli ultimi anni alla ricerca di un trattamento sempre meno invasivo l'utilizzo dell'HIFU ha offerto una valida alternativa, con prospettive di miglioramento, alle metodiche classiche di intervento.

Numerosi studi hanno evidenziato l'efficacia del trattamento HIFU.

Uno studio effettuato da Ren XL. et al.<sup>(27)</sup>, del Department of Ultrasonography, dello Xijing Hospital, Xian Cina, ha dimostrato la reale efficacia del trattamento HIFU, su 119 pazienti trattati per 187 miomi uterini, 62 sono stati valutati con una biopsia eco- guidata effettuata prima e dopo il



trattamento, al fine di confermare la diagnosi ed accertare l'efficacia precoce del trattamento, mentre gli effetti terapeutici immediati sono stati monitorati con EcocolorDoppler e TC o RM. Tutti i pazienti sono stati seguiti nei sei e dodici mesi successivi e, dal riscontro istologico dei campioni bioptici, è emerso che, 51 su 62 campioni (82.3%) presentavano chiari segni di necrosi alla visione con il microscopio ottico, ad una più attenta analisi, utilizzando il microscopio elettronico ben 60 su 62 campioni (96.8%), presentavano delle alterazioni strutturali indicative della non vitalità della cellula. La diagnostica per immagini eseguita nel follow-up mostrava l'assenza o la importante riduzione di apporto di sangue alla lesione ed una riduzione dimensionale della neoplasia, che, espressa in percentuale rispetto al volume iniziale, a 1, 3, 6 e 12 mesi era rispettivamente di 21.2%, 29.6%, 44.8%, and 48.7%. In nessuna delle pazienti trattate con HIFU è accorsa alcun genere di complicanza<sup>(28)</sup>.

Il più importante vantaggio dato dalla tecnica HIFU è rappresentato dal netto miglioramento del quadro sintomatologico correlato alla neoplasia uterina ed alla riduzione volumetrica del mioma, come emerge da un interessante lavoro di Rabinovici et al.<sup>(29)</sup>. In questo studio sono state incluse donne in buono stato di salute, con un'età maggiore di 35 anni, non più desiderose di prole e con un quadro sintomatologico evidente (menometrorragia, dolore pelvico, disturbi urinari o intestinali), escludendo lesioni con un diametro massimo maggiore di 10 cm, pazienti con un ematocrito inferiore al 25% e donne con un test della gravidanza positivo.

L'intento di questo studio era quello di trattare la zona centrale di ogni mioma, includendo almeno un terzo del volume totale. Nel follow-up si è preso in considerazione oltre alla riduzione volumetrica della lesione neoplastica, valutata a 1 e 6 mesi dal trattamento utilizzando la risonanza magnetica, anche il miglioramento della sintomatologia.

Delle 31 pazienti trattate, 13 (41.9%) hanno avuto un significativo miglioramento del quadro clinico, 11(35.5%) solo un parziale miglioramento, nelle restanti pazienti (22.6%) non è stato possibile osservare alcun sollievo sintomatologico. Ad un mese di distanza dal trattamento le

dimensioni del volume, in media, si sono ridotte dal 12 al 16% rispetto alle dimensioni originali, al controllo a 6 mesi, il volume della neoplasia aveva subito una riduzione dal 15 al 27% rispetto alle condizioni iniziali. Alla fine di ogni trattamento HIFU, studiando la zona trattata con una RM con mezzo di contrasto, l'area ischemica non perfusa del mioma supera, nella maggior parte dei casi, l'area trattata in necrosi coagulativa, ma sempre senza oltrepassare la capsula della neoplasia, quindi senza andare ad interessare i tessuti sani circostanti.

Questo è dovuto alla vasocostrizione locale che si verifica nelle zone limitrofe all'area trattata, reattiva alla necrosi coagulativa. La correlazione fra zona termoablata e riduzione volumetrica del mioma a 4 e a 6 mesi è maggiore rispetto alla correlazione con la zona di ischemia adiacente, quindi, appare più ragionevole e affidabile, nel valutare la buona riuscita del trattamento, anche un giudizio da un punto di vista clinico. Dallo studio è stato evidenziato un netto miglioramento dei sintomi, termoablando solo un terzo del volume totale della neoplasia.

Wang et al. <sup>(30)</sup>, hanno dimostrato la sicurezza del trattamento applicandolo su 12 pazienti affette da mioma uterino. La peculiarità dell'utilizzo dell'HIFU per il trattamento dei miomi uterini, è che, a differenza di altre applicazioni dell'HIFU, viene fatto sotto blanda sedazione. Questo implica che se la paziente dovesse avvertire anche un piccolo dolore, è in grado di avvertire tempestivamente il medico che in quel momento è alla guida dello strumento. Di conseguenza, il medico può interrompere la terapia, risalire alla causa del dolore e mettere in atto tutte le strategie necessarie affinché la cosa non si ripeta. Nello studio di Wang et al. infatti, 4 pazienti hanno lamentato disturbi durante il trattamento, che è scomparso rapidamente dopo la modifica del protocollo procedurale. Inoltre, può essere prevenuta anche l'ustione della cute; infatti, non appena la paziente sente una sensazione di bruciore sulla pelle, il medico può ridurre l'esposizione. Yoon et al. <sup>(31)</sup> introdussero il primo follow-up a lungo termine dei casi trattati con MRgFUS (MR-guided focused ultrasound surgery). Il trattamento è stato completato con successo senza alcuna complicazione, e le pazienti hanno mostrato significativi miglioramenti clinici lungo il periodo di follow-up, compresa la

riduzione della massa miomatosa.

Nonostante la tecnica HIFU sia stata sviluppata in Cina, e la maggior parte degli studi siano stati condotti in questo Paese, anche in Europa sono presenti centri che hanno prodotto pubblicazioni in merito.

Ad esempio, M.J. Voogt et al.<sup>(32)</sup>, dell'università di Utrecht, hanno valutato la sicurezza e la fattibilità del metodo HIFU su 33 pazienti con miomi uterini sintomatici, mediante trattamento con MrgHIFU. L'efficacia del trattamento è stata valutata paragonando due valori: la dose MR termica teorica necessaria prevista per l'ablazione, e l'effettivo valore osservato di non perfusione (NPVs).

Il valore medio di NPV calcolato in percentuale, è stato pari a 21,7%, e la correlazione tra il valore osservato e quello atteso è risultata essere molto forte, pari al 92% su 30 dei 33 casi trattati. Inoltre, non sono stati osservati effetti collaterali seri.

L'elevata incidenza di questa patologia, ha contribuito ad incentivare la ricerca per approcci alternativi, in grado di ridurre rischi, tempi di degenza ed oneri sanitari.

Nell'S.D. Chirurgia Generale dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana è stata svolta una sperimentazione volta a verificare l'efficienza di questo strumento. Sono state trattate diverse patologie oncologiche (epatiche, pancreatiche, prostatiche, renali, mammarie ed uterine), con particolare attenzione al mioma uterino.

Lo scopo della tesi è quindi quello di riportare i risultati ottenuti dal trattamento con HIFU di pazienti affette da mioma uterino, valutandone la fattibilità, la sicurezza e l'efficacia.

#### 4. MATERIALI E METODI

Nel periodo tra Gennaio 2009 ed Aprile 2012, sono state trattate con metodica HIFU (S.D. Chirurgia Generale e S.D. Ecografia Diagnostica Interventistica nei Trapianti, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana) 14 donne affette da mioma uterino, con un'età media di 47 anni (range 38-70). L'apparecchiatura utilizzata è stata la JC200 della ditta Haifu di Chong Qing.

Le 14 pazienti sono state selezionate attraverso alcuni criteri di esclusione:

- malattia sistemica;
- numero di lesioni >2;
- desiderio di maternità;
- controindicazioni alla sedazione;
- dimensioni superiori ai 120mm;
- finestra acustica non adeguata allo studio con ecografia B mode ed alla simulazione.

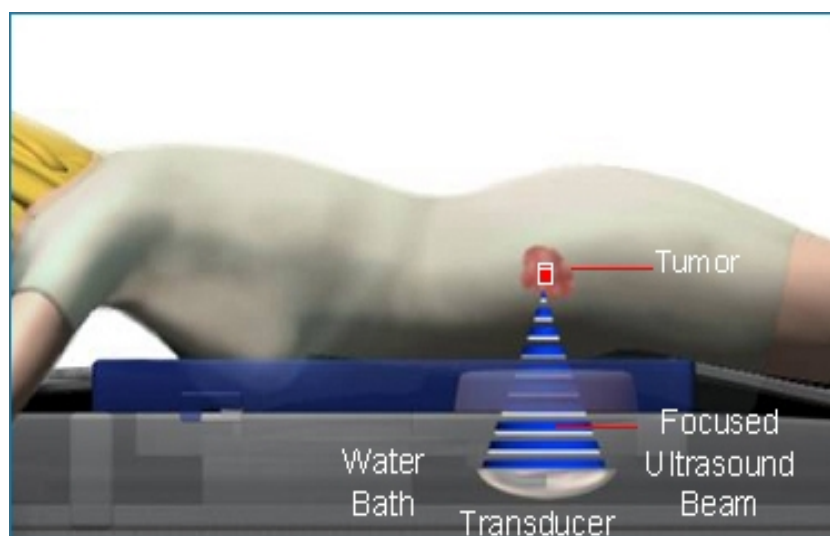
Le malattie sistemiche prese in considerazione nei criteri di esclusione sono:

- infarto miocardico, che rappresenta una controindicazione assoluta fino a sei mesi dall'evento acuto;
- ipertensione e diabete, se presenti, devono essere ben controllati. La glicemia, misurata al mattino presto, prima del trattamento deve essere 100-200 mg/dl, comunque essa va monitorata anche durante e dopo il trattamento per evitare condizioni critiche come ipoglicemia, coma diabetico iperosmolare e la chetoacidosi.

Infine è stata verificata la presenza delle indicazioni cliniche e di una finestra acustica idonea e, previo adeguato posizionamento della paziente sul lettino della JC200, si è passati alla simulazione del trattamento, consistente nella visualizzazione della lesione con la sonda ecografica posta in sede coassiale con la lente di trattamento e ulteriore verifica dell'esistenza della finestra acustica e della lunghezza focale idonea.

Lo step successivo è rappresentato dalla pianificazione del trattamento, una fase cruciale, dove ogni dettaglio della procedura è stabilito e registrato: l'impostazione delle fette di tessuto da trattare e le coordinate dei volumi che comprendono la lesione, la scelta di un'appropriata finestra acustica attraverso la quale il fascio ultrasonoro può raggiungere il bersaglio senza danneggiare i tessuti circostanti, la posizione della paziente sul lettino.

Solamente dopo che questa pianificazione è stata attentamente valutata per ogni paziente, il trattamento HIFU può essere effettuato in tranquillità.



*Immagine 10: rappresentazione grafica di posizionamento della paziente sul lettino per il trattamento.*

Prima di procedere con l'inizio del trattamento occorre eseguire un'accurata preparazione della cute, consistente in un'attenta tricotomia e pulizia della superficie cutanea sovrastante la zona da trattare, con un batuffolo di cotone imbevuto di alcool, e con l'aspirazione della cute con un aspiratore. Questo permette la rimozione di ogni residuo di sporcizia, di materiale grasso e delle microbolle dermiche, che possono far deviare il fascio ultrasonoro o far accumulare l'energia del fascio sulla superficie cutanea determinando delle ustioni cutanee accidentali.

La termoablazione del mioma è stata eseguita sotto blanda sedazione, che comporta il notevole vantaggio di eseguire un controllo continuo della paziente ed in caso di dolore interrompere momentaneamente la procedura e modificare la traiettoria del fascio ultrasonografico e i parametri

del trattamento.

La procedura inizia posizionando la paziente, già sottoposto ad anestesia, sul lettino operatorio dell'apparecchiatura, con la zona da termoablare immersa nel serbatoio ripieno di acqua degassata e distillata e orientato verso il trasduttore. La posizione dipende quindi dal sito della lesione neoplastica da trattare.

Successivamente il trattamento può iniziare seguendo il protocollo precedentemente stabilito. L'operatore indica le coordinate dei piani da trattare, identificando la prima e l'ultima fetta di tessuto interessate dalla procedura, inserendo anche lo spazio fra le fette (solitamente 5mm). Il trasduttore si muove quindi automaticamente andando a posizionarsi sulla fetta da termoablare. La procedura parte sempre dalle fette poste più in profondità per evitare l'oscuramento, dovuto alla produzione delle bolle, che si creano per la necrosi termica delle cellule, e che non permetterebbero al fascio ultrasonoro di raggiungere la porzione più profonda del tumore, se il trattamento iniziasse dalla porzione superficiale.

L'energia ultrasonora utilizzata per il trattamento è stata in media di 636428 J (range 18835320-183610 J).

La durata media del trattamento è stata in media 2575 secondi (range 6524- 1016 secondi).

Infine la potenza media utilizzata è stata di 220 W (range 296- 161 W).

Questi tre parametri variano in rapporto alla dimensione della lesione.

Durante e dopo aver terminato il trattamento vengono somministrati farmaci per il controllo del dolore e se è presente un arrossamento della cute, edema o la presenza di vescicole, vengono posti sull'area trattata degli impacchi freddi (10-20°C). Una ecotomografia con mezzo di contrasto (SonoVue) è stata effettuata a 24 ore dalla procedura, per verificare l'assenza di complicanze e la precoce efficacia del trattamento.

In seguito al trattamento, è stato necessario somministrare una blanda terapia antidolorifica (ketorolac) nel 38% dei casi (N=5 pazienti), nel restante 62% dei casi non ve n'è stata necessità.

Ulteriori indagini diagnostiche, ecografia con mezzo di contrasto e RMN, sono programmate a 1, 3, 6, 12 e 24 mesi dal trattamento.

## 5. RISULTATI

I dati riportati si riferiscono all'applicazione del trattamento in 13 delle 14 pazienti, perchè in un caso si è reso necessario interrompere la procedura in seguito ad un guasto della macchina.

La dimensione media pretrattamento del volume dei miomi trattati era pari a di 3688,45 cm<sup>3</sup> (range 82,4 – 25.711,4 cm<sup>3</sup>).

### 5.1. Follow-up 1 mese

Tutte le 13 pazienti sono state sottoposte a controllo ad un mese dall'intervento, o mediante ecografia oppure mediante risonanza magnetica. Dopo il trattamento, la dimensione media riscontrata era pari a 683,5 cm<sup>3</sup> (range 33,5 – 2.967 cm<sup>3</sup>).

Di conseguenza, si è potuto osservare:

- il 30,5% dei casi (N=4 pazienti), hanno mostrato una riduzione della dimensione neoplastica compresa tra il 80 e l'96%;
- il 30,5% (N=4 pazienti), dei casi hanno mostrato una riduzione della dimensione neoplastica compresa tra il 65 e 75% ;
- il 23% dei casi (N=3 pazienti), hanno avuto una riduzione della dimensione neoplastica compresa tra il 30 ed il 55%;
- l'8% dei casi (N=1 paziente), non ha mostrato una riduzione rilevante della massa neoplastica;
- l'8% dei casi (N=1 paziente), ha mostrato un aumento della lesione neoplastica.

Prima del trattamento, i sintomi riscontrati nelle pazienti erano:

- 30% (N=4 pazienti): dismenorrea;
- 85% (N=9 pazienti): metrorragia;
- 8% (N=1 paziente): disturbi urinari.



Dopo il trattamento, si è osservato:

- delle pazienti con dismenorrea, nel 100% dei casi vi è stata la completa scomparsa della sintomatologia;
- delle pazienti con metrorraggia, il sintomo è scomparso nel 50% dei casi;
- nella paziente con disturbi urinari vi è stata la scomparsa del sintomo.

La vascolarizzazione del mioma dopo il trattamento, valutata per mezzo di ecografia con mezzo di contrasto SonoVue, risulta:

- 15% dei casi (N=2 pazienti) permanenza di vascolarizzazione all'interno del mioma;
- 85% dei casi (N=11 pazienti) assenza di vascolarizzazione. In questi casi, dall'esame ecografico, è stato possibile verificare la completa assenza di enhancement della lesione e nessun danno all'endometrio.

Le complicanze associate allo svolgimento dell'HIFU sono state:

- 8% dei casi (N=1 paziente) ustione di I grado in regione sovrapubica, non associata a necrosi muscolare o raccolte sottocutanee o sottofasciali;
- 92% dei casi (N=12 pazienti) assenza completa di complicanze.

## **5.2. Follow-up 3 mesi**

Delle 13 pazienti iniziali, 4 sono state sottoposte a controllo, di cui 2 sono state sottoposte a risonanza magnetica, e 2 ad ecografia. I risultati mostrati sono stati:

- 25% dei casi (N=1 paziente) è stata riscontrata un'ulteriore riduzione della lesione neoplastica, e di conseguenza un'ulteriore riduzione della vascolarizzazione ed aumento dell'area di necrosi;
- 75% dei casi (N=3 pazienti) non sono state riscontrate variazioni rilevanti rispetto a quello che si era osservato nella precedente visita di controllo, che riportava comunque una riduzione della massa neoplastica per tutte e 3 le pazienti.

### **5.3. Follow-up 6 mesi**

Sono state sottoposte a controllo 4 pazienti, di cui, 2 hanno effettuato la risonanza magnetica e 2 l'ecografia. Si è osservato:

- 50% dei casi (N=2 pazienti) è stata riscontrata un'ulteriore riduzione della lesione rispetto al loro ultimo controllo avvenuto, rispettivamente ad 1 ed a 3 mesi dall'intervento;
- 50% dei casi (N=2 pazienti) non sono state riscontrate variazioni, rispetto al loro ultimo controllo avvenuto ad 1 mese dall'intervento.

### **5.4. Follow-up 1 anno**

Sono state sottoposte a controllo, mediante risonanza magnetica, 4 pazienti, in cui si è riscontrato:

- 25% dei casi (N=1 paziente) non ha mostrato variazioni rispetto all'ultimo controllo avvenuto a 6 mesi dall'intervento, in cui si evidenziava una riduzione del mioma;
- 75% dei casi (N=3 pazienti) hanno mostrato una riduzione della dimensione del mioma, rispetto al loro ultimo controllo avvenuto ad 1 mese dall'intervento.

### **5.5. Follow-up 2 anni**

Sono state sottoposte a controllo 4 pazienti, di cui, 2 hanno effettuato la risonanza magnetica e 2 l'ecografia. Si è osservato:

- 50% dei casi (N=2 pazienti) hanno mostrato una stabilità dimensionale rispetto all'ultimo controllo effettuato, rispettivamente, ad 1 mese ed a 3 mesi dall'intervento, in cui, in entrambe le pazienti si evidenziava una riduzione dimensionale;
- 25% dei casi (N=1 paziente) dopo un iniziale aumento del mioma, c'è stata una successiva riduzione rispetto all'ultimo controllo effettuato a 3 mesi dall'intervento;
- 25% dei casi (N=1 paziente) ha mostrato un aumento della lesione neoplastica rispetto all'ultimo controllo effettuato ad 1 mese dall'intervento.

<b>Età</b>	<b>Volume mioma pre-trattamento (cm<sup>3</sup>)</b>	<b>Volume mioma post-trattamento (cm<sup>3</sup>)</b>	<b>% riduzione</b>
44	904,8	33,5	96
44	775,3	33,5	95
47	25711,4	997,8	96
51	5825,7	1436	75
44	950,3	195,3	80
47	868	268	70
42	696,5	407,5	40
47	696,5	307,3	55
48	82,4	434,6	>427
51	904	268	70
38	904	633	30
70	8575	2967	65
49	905,6	904,3	1

*Tabella 2: sommario dei risultati dei trattamenti in relazione ai volumi delle lesioni neoplastiche pre- e post-trattamento.*

<b>Età</b>	<b>Dismenorrea pre-trattamento</b>	<b>Dismenorrea post-trattamento</b>	<b>Metrorragia pre-trattamento</b>	<b>Metrorragia post-trattamento</b>
44	S	N	S	N
44	S	N	S	S
47	N	N	S	N
51	N	N	S	S
44	N	N	N	N
47	N	N	N	N
42	N	N	S	S
47	S	N	S	N
48	N	N	S	S
51	S	N	S	N
38	N	N	S	N
70				
49				

*Tabella 3: sommario dei risultati dei trattamenti in relazione alla presenza di sintomi pre-trattamento ed alla loro eventuale scomparsa post-trattamento.*

## 6. DISCUSSIONE

L'utilizzo a scopo terapeutico delle onde ultrasonore è una tecnica ancora agli albori della sua storia in campo clinico, ma una più approfondita conoscenza dei meccanismi biologici alla base del danno termoindotto, una migliore definizione delle indicazioni al trattamento, un perfezionamento della tecnica attraverso l'evoluzione nella tecnologia dei trasduttori e nella metodica di distribuzione dell'energia faranno sì che l'HIFU possa in futuro consolidarsi stabilmente come uno strumento essenziale nella terapia delle lesioni benigne dell'utero.

Dai dati raccolti presso il nostro centro e dagli studi pubblicati, l'HIFU rappresenta sicuramente un nuovo strumento di terapia mini invasiva, che si pone come una valida alternativa ai trattamenti convenzionali per il mioma uterino. Seppure non in tutti i casi si è osservata un'evidente riduzione dimensionale della lesione, si può ritenere l'HIFU di sicura efficacia nel controllo della malattia e nella remissione clinica dei sintomi ad essa correlati.

Inoltre l'assenza nella quasi totalità dei casi di complicanze post-intervento e nella importante riduzione dei tempi di degenza post-procedurali producono senza dubbio una compliance maggiore da parte delle pazienti e una riduzione dei costi sanitari per la struttura ospedaliera.

I risultati ottenuti incoraggiano altri studi con il recruitment di ulteriori pazienti ed il proseguimento del follow-up delle pazienti trattate, per verificare la significatività statistica dei risultati.

Quindi, dall'esperienza analizzata possiamo concludere che il trattamento HIFU nella terapia dei miomi uterini è una tecnica fattibile, sicura e con modesti effetti collaterali.

## **Bibliografia**

1. **Lynn JG**, Zwemer RL, Chick AJ, Miller AE. A NEW METHOD FOR THE GENERATION AND USE OF FOCUSED ULTRASOUND IN EXPERIMENTAL BIOLOGY. *J Gen Physiol.* 1942; **26**(2): 179-93.
2. **Fry WJ**, Mosberg WH, Jr., Barnard JW, Fry FJ. Production of focal destructive lesions in the central nervous system with ultrasound. *J Neurosurg.* 1954; **11**(5): 471-8.
3. **Burov AK**. High-intensity ultrasonic vibrations for action on animal and human malignant tumours. *Dokl Akad Nauk SSSR* 1956;106:239–41.
4. **François-Joseph Murat** et al, Mid-term Results Demonstrate Salvage High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) as an Effective and Acceptably Morbid Salvage Treatment Option for Locally Radiorecurrent Prostate Cancer, 2008 *European Urology*, doi:10.1016/j.eururo.2008.04.091
5. **Sapareto SA**, Dewey WC. Thermal dose determination in cancer therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1984 Jun;10(6):787-800.
6. **Wu F**, Chen WZ, Bai J, et al. Pathological changes in human malignant carcinoma treated with high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27:1099–1106
7. **Lagneaux L**, de Meulenaer EC, Delforge A, et al. Ultrasonic low-energy treatment: a novel approach to induce apoptosis in human leukemic cells. *Exp Hematol* 2002; 30:1293–1301
8. **Kennedy JE**, Ter Haar GR, Cranston D. High intensity focused ultrasound: surgery of the future? *Br J Radiol.* 2003; 76(909): 590-9.
9. **Chen WS**. Investigations on the destruction of ultrasound contrast agents: fragmentation thresholds, inertial cavitation and bioeffects [dissertation]. Seattle, WA: University of Washington, 2002

10. **Holland CK**, Apfel RE. Thresholds for transient cavitation produced by pulsed ultrasound in a controlled nuclei environment. *J Acoust Soc Am* 1990; 88:2059–2069
11. **Shehata IA**. Treatment with high intensity focused ultrasound: Secrets revealed. *Eur J Radiol*. 2011.
12. **Visioli AG**, Rivens IH, ter Haar GR, Horwich A, Huddart RA, Moskovic E, Padhani A, Glees J. Preliminary results of a phase I dose escalation clinical trial using focused ultrasound in the treatment of localised tumours. *Eur J Ultra- sound* 1; 9: 11-18
13. **Dubinsky TJ**, Cuevas C, Dighe MK, Kolokythas O, Hwang JH. High-intensity focused ultrasound: current potential and oncologic applications. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190: 11-1
14. **Chapelon JY**, Margonari J, Theillere Y, Gorry F, Vernier F, Blanc E, Gelet A. Effects of high-energy focused ultrasound on kidney tissue in the rat and the dog. *Eur Urol* 1992;22:147–152.
15. **Adams JB**, Moore RG, Anderson JH, Strandberg JD, Marshall FF, Davoussi LR. High-intensity focused ultrasound ablation of rabbit kidney tumors. *J Endourol* 1996;10:71–75.
16. **Frizzell LA**, Linke CA, Carstensen EL, Fridd CW. Thresholds for focal ultrasonic lesions in rabbit kidney, liver, and testicle. *IEEE Trans Biomed Eng* 1977;24:393–396.
17. **Tu G**, Qiao T-Y, He S, et al. An experimental study on high-intensity focused ultrasound in the treatment of VX2 rabbit and kidney tumours. *Chinese J Urol* 1999;20: 456–458.
18. **Watkin NA**, Morris SB, Rivens IH, Ter Haar GR. High- intensity focused ultrasound ablation of the kidney in a large animal model. *J Endourol* 1997;11:191–196.
19. **Susani M**, Madersbacher S, Kratzik C, Vingers L, Marberger M. Morphology of tissue destruction induced by focused ultrasound. *Eur Urol* 1993;23(Suppl 1):34–38.

20. **Marberger M**, Schatzl G, Cranston D, Kennedy JE. Extracorporeal ablation of renal tumours with high-intensity focused ultrasound. *BJU Int* 2005;95(Suppl 2):52–55.
21. **Wu F**, Wang ZB, Chen WZ, Bai J, Zhu H, Qiao TY. Preliminary experience using high intensity focused ultrasound for the treatment of patients with advanced stage renal malignancy. *J Urol* 2003;170(6 Pt 1):2237–2240.
22. **Hacker A**, Michel MS, Marlinghaus E, Kohrmann KU, Alken P. Extracorporeally induced ablation of renal tissue by high-intensity focused ultrasound. *BJU Int* 2006;97: 779–785.
23. **Wu F**, WangZB, ZhuH, ChenWZ, ZouJZ, BaiJ, LiKQ, Jin CB, Xie FL, Su HB. Feasibility of US-guided high- intensity focused ultrasound treatment in patients with advanced pancreatic cancer: Initial experience. *Radiology* 2005;236:1034–1040.
24. **Gianfelice D**, Khiat A, Amara M, Belblidia A, Boulanger Y. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of breast cancer: correlation of dynamic contrast-enhanced MRI with histopathologic findings. *Breast Cancer Res Treat.* 2003; 82(2): 93-10
25. **Orsi F**, Arnone P, Chen W, Zhang L. High intensity focused ultrasound ablation: a new therapeutic option for solid tumors. *J Cancer Res Ther.* 2010; 6(4): 414-20.
26. **Wu F**, Zhou L, Chen WR. Host antitumour immune responses to HIFU ablation. *Int J Hyperthermia.* 2007; **23**(2): 165-71
27. **Ren XL**, Zhou XD, Yan RL, Liu D, Zhang J, He GB, et al. Sonographically guided extracorporeal ablation of uterine fibroids with high-intensity focused ultrasound: midterm results. *J Ultrasound Med.* 2009; 28(1): 100-3.
28. **Ren XL**, Zhou XD, Zhang J, He GB, Han ZH, Zheng MJ, et al. Extracorporeal ablation of uterine fibroids with high-intensity focused ultrasound: imaging and histopathologic evaluation. *J Ultrasound Med.* 2007; 26(2): 201-12.
29. **Rabinovici J**, Inbar Y, Revel A, Zalel Y, Gomori JM, Itzhak Y, et al. Clinical improvement and shrinkage of uterine fibroids after thermal ablation by magnetic resonance-guided



focused ultrasound surgery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 30(5): 771-7

30. **Wei Wang**, MD, Yuexiang Wang, MD, Jie Tang, MD; Safety and Efficacy of High Intensity Focused Ultrasound Ablation Therapy for Adenomyosis; *Acad Radiol* 2009; 16:1416–1423
  
31. **Yoon SW**, Kim KA, Cha SH, et al. Successful use of magnetic resonance- guided focused ultrasound surgery to relieve symptoms in a patient with symptomatic focal adenomyosis. *Fertil Steril* 2008; 90:2018.e13– 2018.e15.
  
32. **M. J. Voogt**; H. Trillaud; Y. S. Kim; W. P. Th. M. Mali; J. Barkhausen; L. W. Bartels; R. Deckers; N. Frulio; H. Rhim; H. K. Lim; T. Eckey; H. J. Nieminen; C. Mougenot; B. Keserci; J. Soini; T. Vaara; M. O. Köhler; S. Sokka; Maurice A. A. J. van den Bosch; Volumetric feedback ablation of uterine fibroids using magnetic resonance-guided high intensity focused ultrasound therapy; *Eur Radiol* (2012) 22:411–417 DOI 10.1007/s00330-011-2262-8