

Trattamento curativo e palliativo delle neoplasie solide con metodica HIFU (High Intensity Focused Ultrasound)

Abstract

Objectives: Oggetto della nostra sperimentazione è stato dimostrare la fattibilità e l'efficacia dell'utilizzo degli ultrasuoni focalizzati ad alta intensità (HIFU High Intensity Focused Ultrasound) sia in ambito curativo che palliativo in pazienti affetti da neoplasie epatiche, pancreatiche, uterine e ossee.

Methods: Da Ottobre 2011 a Ottobre 2014 presso un'unica unità di riferimento, si sono trattati con metodica HIFU 208 pazienti, per un totale di 243 lesioni, distinti in 154 pazienti trattati a scopo curativo e 54 a scopo palliativo. Ogni paziente è stato sottoposto ad un trattamento USgHIFU su una singola sessione, valutando come primary outcomes l'efficacia terapeutica nel lungo termine e la sopravvivenza totale e come secondary outcomes le complicanze nel breve e lungo termine e la qualità di vita.

Results: In ambito di epatocarcinoma sono stati trattati 69 pazienti, 79 lesioni, rapporto M/F 54/15, con dimensioni medie 4,5 cm, tempo di trattamento medio 110 min, potenza di trattamento medio 376 Watt, tasso di complicanze totale del 10,1%, efficacia terapeutica primaria in 55 pazienti (79,7%), tasso di sopravvivenza complessivo a 12 mesi, 18 mesi e 36 mesi del 85,3%, 30,3% e 16,5% rispettivamente, tasso di sopravvivenza libero da malattia a 12 mesi, 18 mesi e 36 mesi del 39,8%, 18,4% e 0%, rispettivamente.

In ambito di fibromi uterini sono state sottoposte a termoablazione 85 pazienti per un totale di 110 fibromi con un diametro medio di 4,3 cm \pm 2 (2-10,5), volumi di 59,8 cm³ \pm 80.2 (1,5-398,4), tempo di trattamento medio 79 min, potenza di trattamento medio 306 Watt, tasso di

complicanze totale del 14,2%, miglioramento dei sintomi nell' 85,8% con una totale scomparsa nel 60% dei casi e con una riduzione media dei volumi come percentuale del volume iniziale a 1, 3, 6, 12, 24 e 36 mesi del 20,5%, 27,6%, 31,8%, 47,7%, 48,1%, 48,9% rispettivamente.

In ambito di carcinomi del pancreas, 41 pazienti sottoposti a HIFU, rapporto M/F 34/7, con dimensioni medie 4,2 cm (3-8,3), tempo di trattamento medio 147 min, potenza di trattamento 369 Watt, volume di tumore ablato nel 77,5% tra il 100-90%, nel 17,5% tra il 90%-50%, nel 5% entro il 50%, nessuna ablazione inefficace. VAS pretrattamento, a 1, 3, 6, 12 mesi post HIFU, $5,1 \pm 0,9$ (range 3-9), $2,3 \pm 1,2$ (range 0-5), $2,1 \pm 1,1$ (range 0-5), $2,2 \pm 1,3$ (range 0-5), $2,1 \pm 0,9$ (range 0-5), rispettivamente (P value < 0,001). Sopravvivenza totale a 6, 12 e 18 mesi del 54%, 29,7% e 11,4% rispettivamente.

In ambito di metastasi ossee, sono stati trattati 13 pazienti, rapporto M/F 8/5, con dimensioni medie $36278 \text{ mm}^3 \pm 1952,32$ (range 2340-78000), tempo di trattamento medio 90 min, potenza di trattamento 320 Watt, tasso di complicanze totale del 23,07%, volume di tumore ablato nel 69,2% tra il 100-90%, nel 23,07% tra il 90%-50%, nel 7,73% entro il 50%, nessuna ablazione inefficace, VAS pretrattamento, a 1, 3, 6, 12 mesi post HIFU, $5,46 \pm 1,71$ (range 3-9), $2,2 \pm 1,3$ (range 0-4), $2,1 \pm 0,9$ (range 0-4), $2,2 \pm 1,1$ (range 0-4), $2,1 \pm 1,0$ (range 0-5), rispettivamente (P value < 0,001). Sopravvivenza totale a 1, 2 e 3 anni del 84,2%, 15,1% e 0% rispettivamente.

Conclusions: la termoablazione con ultrasuoni focalizzati ad alta intensità si è confermata essere anche nella nostra esperienza una procedura sicura ed efficace, in termini di tasso di complicanze, di adeguatezza terapeutica, di qualità di vita e di sopravvivenza totale, sia in ambito curativo che palliativo.

Contents

1	INTRODUZIONE.....	5
1.1	Accenni storici.....	5
1.2	Principi di fisica applicata.....	9
1.3	Effetto terapeutico.....	13
1.4	I principali impieghi della tecnologia HIFU.....	15
1.5	Vantaggi della metodica HIFU rispetto le altre tecniche ablativ.....	17
1.6	Svantaggi della metodica HIFU rispetto le altre tecniche ablativ.....	18
1.7	Tipi di device utilizzabili nel trattamento HIFU.....	19
1.7.1	MRgHIFU.....	19
1.7.2	USgHIFU.....	20
2	Scopo dello studio.....	22
3	METODOLOGIA.....	23
3.1	Selezione dei pazienti.....	23
3.1.1	Selezione dei pazienti trattati a scopo curativo.....	23
3.1.2	Selezione dei pazienti trattati a scopo palliativ.....	25
3.2	Trattamento HIFU.....	27
3.2.1	Post-treatment outcomes misurati in caso di neoplasie primitive epatiche.....	29
3.2.2	Post-treatment outcomes misurati in caso di fibromi uterini.....	30
3.2.3	Post-treatment outcomes misurati in caso di pazienti trattati a scopo palliativ per neoplasie primitive pancreatiche e metastasi ossee.....	31
3.3	Analisi statistica.....	32
4	RISULTATI.....	33
4.1	Nel trattamento di neoplasie primitive epatiche.....	33
4.1.1	Short term outcomes.....	34
4.1.2	Long term outcomes.....	35
4.2	Nel trattamento di fibromi uterini.....	37
4.2.1	Long term outcomes.....	38
4.3	Nel trattamento di neoplasie primitive pancreatiche.....	41
4.3.1	Short term outcomes.....	42
4.3.2	Long term outcomes.....	44
4.4	Nel trattamento di metastasi ossee.....	46
4.4.1	Short term outcomes.....	46
4.4.2	Long term outcomes.....	48
5	DISCUSSIONE.....	50
6	CONCLUSIONI.....	56
	BIBLIOGRAFIA.....	57

1 INTRODUZIONE

1.1 Accenni storici

La prevalenza delle neoplasie è oggi in aumento visto l'aumento dell'aspettativa di vita e il miglioramento e la diffusione delle tecniche diagnostiche. La terapia della lesione primitiva o metastatica deve essere assicurata con la premessa di arrecare al paziente il minor danno collaterale possibile sia in termini di funzionalità organica residua che di impatto psicologico. In recenti anni, l'approccio mini invasivo ha preso sempre più piede, anche nelle più comuni pratiche mediche, pure in campo oncologico. High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) è un trattamento non invasivo che si colloca in modo coerente in quest'ottica terapeutica. Il più importante vantaggio della terapia con HIFU è la possibilità di ablare una massa tumorale determinando il minor danno possibile al paziente, in modo tale da non sommare quindi il danno determinato dalla neoplasia a quello del trattamento per rimuoverlo.

Gli ultrasuoni sono stati utilizzati in ambito medico da quando Pierre e Jacques Curie scoprirono la piezoelettricità nel 1881. Nel 1942 la possibilità dell'impiego degli ultrasuoni focalizzati ad alta intensità come capaci di indurre fenomeni di surriscaldamento locale fu introdotta da Lynn alla Columbia University [1]. In tale istituzione si costruì e testò un trasduttore ad alta intensità focalizzato capace di danneggiare singole aree selezionate. I suoi primi esperimenti furono condotti su cervelli di cane nel campo delle neuroscienze negli anni 40.

In seguito Fry ed altri utilizzarono gli ultrasuoni focalizzati ad alta intensità per trattare disordini neurologici motori in esperimenti animali negli anni 50 [2]. Questi scoprirono infatti come un fascio di ultrasuoni potesse essere direzionato in una zona bersaglio ed in punto ben preciso denominato "*focus*" senza danneggiare i tessuti circostanti. Negli anni seguenti, sempre il medesimo gruppo di ricerca continuò nello studio delle interazioni tra onde sonore e tessuti biologici.

I limiti del tempo all'impiego di tale metodica per usi clinici erano determinati sostanzialmente dalla possibilità del suo impiego per sole terapie superficiali o intracavitarie e dalla mancanza di adeguati sistemi di monitoraggio della potenza erogata. Quindi i primi trial clinici furono condotti dal gruppo di Silverman nel trattamento del glaucoma e da Vallancien in ambito urologico per la patologia prostatica.

Negli anni 50-80, lo sviluppo degli ultrasuoni in ambito terapeutico ebbe un decisivo incremento quando la Sonotherapy 1000 ricevette l'approvazione dalla FDA per l'utilizzo in ambito clinico, con però sempre un'indicazione adiuvante visti i limiti presenti determinati dalla mancanza di un metodo di misurazione o controllo della diffusione termica a latere.

Nel 1993, Sibille confermò che l'ipertermia (40-45°C) non era capace di indurre necrosi tissutale immediata, ma che visto che il tessuto tumorale risulta più sensibile alla temperatura rispetto i tessuti normali, tale effetto termico di surriscaldamento poteva venir impiegato per potenziare altri trattamenti vedi la radioterapia o la chemioterapia [3].

Tale osservazione fu infatti fondamentale per lo sviluppo del trattamento con ultrasuoni focalizzati in tale ambito la temperatura intralesionale viene elevata a 60-100°C determinando reazioni irreversibili come cambiamenti enzimatici e denaturazione proteica con successiva necrosi coagulativa.

In seguito Malcolm and ter Haar [4] sostennero che la necrosi si verificasse nel punto focale proprio per surriscaldamento e che la successiva formazione di microbolle gassose determinanti fenomeni di cavitazione fosse un effetto additivo ulteriore per elidere la lesione. Ma tra i due punti focali comunque rimaneva del tessuto vitale non trattato e proprio questa presenza era un limite invalicabile per la diffusione della metodica in ambito oncologico dove il concetto di radicalità rimaneva e rimane requisito imprescindibile.

La difficoltà nel determinare una lisi completa della lesione era quindi un limite importante. In uno studio su carcinoma renale nel coniglio, Adams e collaboratori nel 1996 [5] costatarono che la trasmissione dell'energia erogata dipendeva dalla distanza focale, dal tragitto

acustico attraverso i tessuti biologici e dalla interazione tra il fascio di ultrasuoni e il tessuto target finale.

Insomma si concludeva affermando come l'entità della necrosi fosse uguale alla energia depositata modificata dalle interazioni tissutali meno la potenza di calore persa prima di indurre il danno termico.

Nel 1997 Wang [6] propose il concetto di *biological focal region* (BFR) per descrivere l'estensione della necrosi. Quindi dall'unione di più BFR sull'intero volume della lesione era possibile elidere l'intera zona target, ottenendo quell'imprescindibile requisito di radicalità e aprendo le porte all'ambito oncologico (Figura 1).

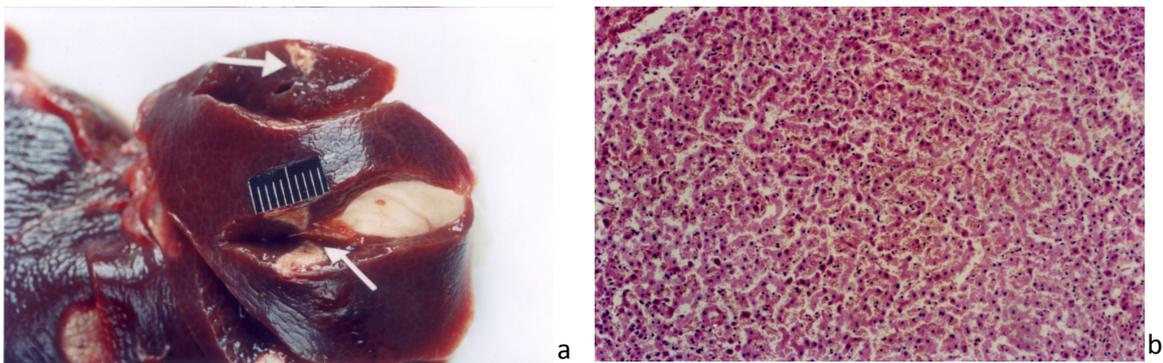


Fig. 1 La necrosi coagulativa nel fegato e i suoi cambiamenti patologici.

Fig a. si nota la necrosi coagulativa nel fegato del suino in vivo dopo esposizione a 10 sec di trattamento.

Fig b. cambiamenti patologici nel fegato di suino dopo esposizione HIFU.

Da successivi studi si dimostrò come solo l'ecografia e la risonanza magnetica erano efficaci nel valutare l'efficacia e per monitorare l'estensione della necrosi termica durante la procedura [7,8].

Quindi la metodica HIFU si proponeva come utilizzabile in ambito clinico essendo:

- i. Il BFR corrispondente a un punto certo di necrosi coagulativa (Wang, 1997);
- ii. La forma e dimensione del BFR controllabile e con la possibilità di venir esteso a tutto il volume della lesione;

iii. L'effetto terapeutico monitorizzato in real time con l'impiego di metodica ultrasonografica;

L'impiego quindi in ambito clinico con lo sviluppo di più trial clinici poteva avere inizio su fondate evidenze scientifiche e così infatti è stato con lo svilupparsi di molteplici sperimentazioni cliniche.

1.2 Principi di fisica applicata

Gli ultrasuoni sono definiti come delle onde meccaniche sonore con frequenza superiore ai 20 KHz (Figura 2).

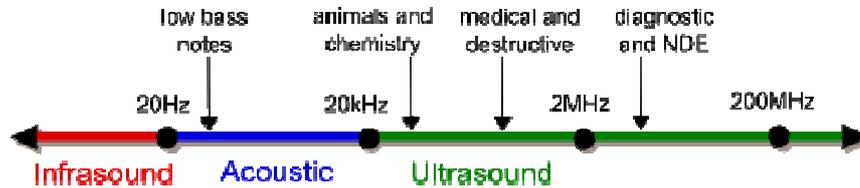


Fig. 2 Scala delle onde sonografiche al variare della frequenza

Si tratta quindi di una forma di energia meccanica in cui le onde si propagano attraverso un liquido o un solido (es tessuti biologici) con alternate aree di compressione e rarefazione. I parametri principali per descrivere un'onda ultrasonora sono (Figura 3):

- la sua frequenza (il numero di oscillazioni per secondo)
- la lunghezza d'onda (la distanza tra due picchi o fra due valli dell'onda sonora)
- la velocità di propagazione (rapporto tra lo spostamento del moto di propagazione dell'onda in un periodo)
- l'intensità (il rapporto tra la potenza dell'onda e la superficie da essa attraversata misurata in decibel)
- l'attenuazione (dovuta all'impedenza acustica del mezzo attraversato)

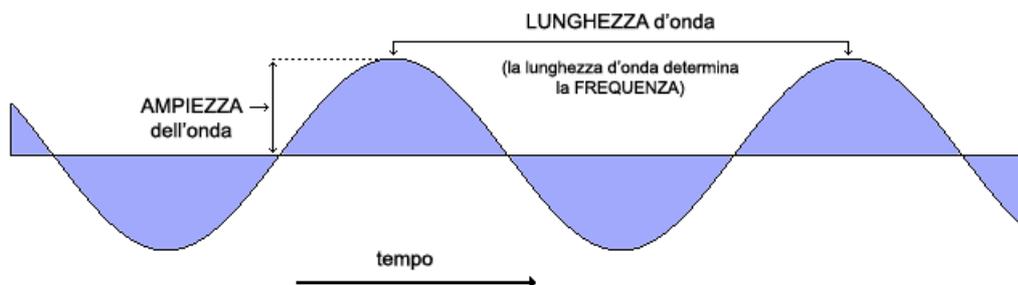


Fig. 3 Struttura tipica di una onda sonografica

Quando l'onda raggiunge un punto di variazione dell'impedenza acustica, può essere riflessa, rifratta, diffusa, attenuata (Figura 4).

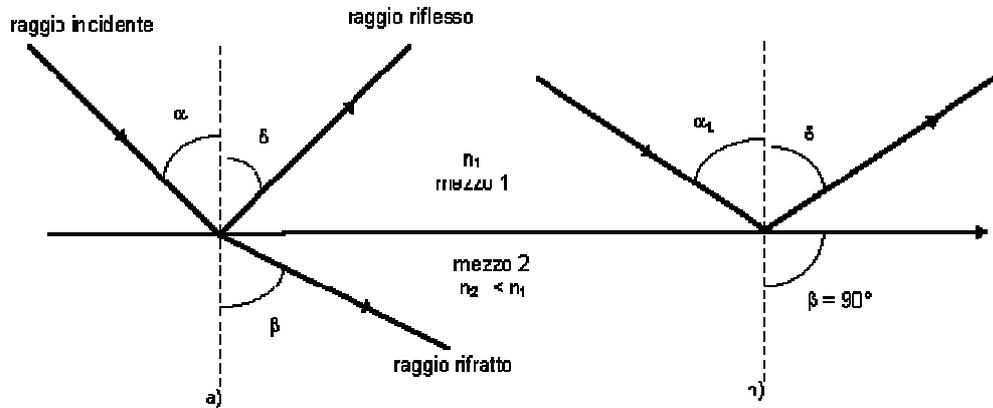


Fig. 4 Comportamento dell'onda sonora al variare dell'impedenza acustica

La percentuale riflessa porta informazioni sulla differenza di impedenza tra i due tessuti ed è quella registrata per fini diagnostici. Il tempo impiegato dall'onda per percorrere il percorso di andata, riflessione e ritorno viene fornito al computer che calcola la profondità da cui è giunta l'eco. Questo punto si riferisce ad una superficie di suddivisione tra i tessuti.

La percentuale attenuata dell'onda risente invece dell'impedenza del mezzo acustico attraversato e correla con l'assorbimento, responsabile infine dell'aumento di temperatura nei tessuti attraversati.

Proprio la capacità di surriscaldare i tessuti è direttamente proporzionale alla frequenza degli ultrasuoni quindi ad alte frequenze si verifica un maggior surriscaldamento a discapito però di una minore capacità di penetrazione.

Considerate queste dovute premesse, la tecnica HIFU sfrutta ognuna di queste proprietà per riuscire a convogliare il massimo dell'effetto terapeutico in un singolo punto senza arrecare danni alle strutture circostanti, sfruttando due caratteristiche fondamentali l'intensità dell'ultrasuono generato e la modalità della sua trasmissione.

L'intensità degli ultrasuoni usati in tecnica HIFU sono nel punto focale oltre i 1000 W/cm² mentre esempio come parametro di paragone in ambito diagnostico i valori impiegati sono di circa 100 mW/cm².

Ma l'altra caratteristica fondamentale per non arrecare danni alle strutture attraversate dal fascio di ultrasuoni, quindi senza determinare alcun effetto cumulativo, è il modo con cui questi impulsi vengono trasmessi.

Geometricamente utilizzando trasduttori con lenti o con trasduttori sferici curvi, ma con tale metodica si perderebbe parte dell'energia emessa alla fonte con quindi minor effetto terapeutico finale (Figura 5).

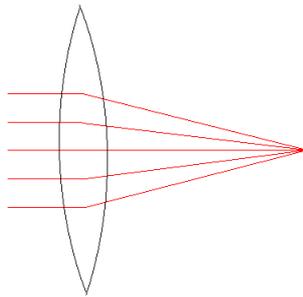


Fig. 5 Concentrazione del fascio ultrasonografico con trasduttori con lenti

Quindi il metodo utilizzato dalla metodica HIFU sfrutta trasduttori "*phased array*" (Figura 6). Tali generatori di ultrasuoni sono capaci elettronicamente e in modo dinamico di regolare l'emissione di onde sonore in base alle strutture attraversate dal fascio di ultrasuoni. Così facendo infatti, alla loro emissione le onde sonore sono di bassa energia ma convergendo nel punto focale, a tale livello si sommano le singole intensità così da raggiungere la potenza necessaria a realizzare l'effetto terapeutico.

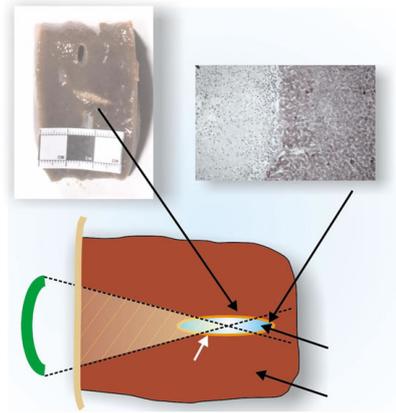


Fig. 6 Sezione trasversa di parenchima epatico sottoposto a trattamento HIFU, esempio di regione focale

1.3 Effetto terapeutico

L'efficacia di HIFU si basa sulla sua capacità di indurre nel punto focale principalmente tre effetti: la necrosi coagulativa, l'apoptosi e degli effetti definiti come non lineari.

•**Necrosi coagulativa:** In uno studio eseguito da Wu e collaboratori è stata dimostrata la presenza di necrosi coagulativa in cellule maligne tumorali esposte a trattamento HIFU con conferma all'esame istologico dopo 14 giorni [9]. Tale denaturazione proteica si viene a determinare per 2 effetti, quello termico e quello meccanico [10]. L'*effetto termico* si realizza nel punto focale quando la temperatura raggiunge valori maggiori ai 56° C per più di 1 sec per fenomeni di assorbimento dell'energia acustica che determina fuoriuscita di acqua e contrazione delle fibre di collagene con deformazione strutturale dell'organo interessato [11]. Mentre l'*effetto meccanico* si viene ad esercitare tramite il fenomeno della cavitazione [12,13]. Per cavitazione si intende la creazione o il movimento di un gas in un campo acustico [14]. La formazione di bolle gassose si realizza quando l'espansione del tessuto o la rarefazione della pressione sono di grandezza tali che un gas può essere estratto dal tessuto. Queste bolle gassose possono interagire col campo acustico ultrasonografico e determinare il fenomeno della cavitazione. La cavitazione può essere di tipo *stabile* o *inerziale*. La forma *stabile* si ha nel caso di esposizione di bolle gassose a campi di bassa pressione acustica creando quindi oscillazioni stabili con bolle gassose stabili in grandezza. Mentre per cavitazione *inerziale* si intende l'interazione con campi di alta pressione acustica, in tal caso le oscillazioni sono violente, bolle gassose vengono a formarsi, espandersi e elidersi collidendo tra loro e con le membrane viciniori, causando un danno meccanico che può anticipare quello termico.

L'effetto termico e quello meccanico di cavitazione contribuiscono a determinare la necrosi coagulativa con però diversa rilevanza al variare della frequenza degli

ultrasuoni, cioè a frequenze più basse la cavitazione gioca un ruolo predominante mentre l'opposto accade a favore dell'effetto termico all'aumentare della frequenza.

Quindi, considerato quanto sopra affermato, visti i difficilmente controllabili danni determinati dalla cavitazione, l'utilizzo di frequenze più elevate, così da privilegiare l'effetto termico, è quello adottato nel trattamento HIFU.

• **Apoptosi:** HIFU può indurre anche apoptosi come effetto secondario dell'ipertermia [15]. L'apoptosi si verifica come effetto ritardato nel trattamento HIFU, infatti si verifica nei tessuti esposti a basse intensità di energia. Essendo il focus soggetto a elevata intensità per definizione, l'esposizione a minori intensità di energia si verifica nell'area perilesionale con però effetto finale che l'area in cui si determina la necrosi può essere più estesa della sola area target [16,17].

• **Effetti non lineari:** Tale effetto si verifica in modo marginale durante il trattamento ed è responsabile in minima parte dell'effetto lesivo dell'HIFU. Si verifica quando l'onda generata come sinusoidale perde la sua conformazione divenendo anomala, così facendo si verifica un rapido assorbimento della energia emessa con un surriscaldamento intenso della lesione.

1.4 I principali impieghi della tecnologia HIFU

- **Ablativo** determinando *necrosi tumorale* oppure agendo su *aritmie cardiache* con meccanismo di ablazione delle fibre del sistema di conduzione dell'impulso cardiaco [18].

- **Emostasi**: si ottiene sfruttando l'effetto termico e quello di cavitazione [19-21].

Il primo porta alla formazione di coagulazione avventiziale e plug di fibrina così da occludere vasi ematici di piccolo-medio calibro [22]. Il secondo fa sì che l'assorbimento locale di energia acustica provochi un momento nel fluido trattato (il sangue in questo caso) con fuoriuscita di sangue dal punto sede del focus di trattamento. Essendo quindi il focus privato di una considerevole quota di sangue, responsabile del raffreddamento e della minor efficacia del trattamento, tutto ciò aiuta la deposizione dell'energia termica e così come la formazione di necrosi coagulativa che rende omogeneo il tessuto lesionato, sigillando la ferita.

- **Ultrasound-enhanced drug delivery**: l'effetto adiuvante nei trattamenti chemioterapici si ha con frequenze di 20 kHz [23]. Il rilascio di chemioterapici è impedito dall'anomala vascolarizzazione tumorale e dalla permeabilità vascolare. La cavitazione determina lisi cellulare senza denaturare il contenuto cellulare creando quindi soluzioni di continuo nel plasmalemma e facilitando quindi l'assorbimento del chemioterapico. Inoltre utilizzando liposomi carrier del chemioterapico di tipo temperatura sensibili, è possibile attivare il rilascio del chemioterapico solo in sede di lesione raggiungendo dosi terapeutiche con una quantità totale di farmaco di 10 volte inferiore all'approccio tradizionale e i chiari vantaggi in termini di effetti collaterali [24]. Nel campo della chemioterapia a livello del SNC, per i medesimi motivi spiegati in precedenza riesce a migliorare l'assorbimento a livello della barriera ematoencefalica migliorando la risposta alla terapia [25,26].

- **Immunostimolante**: il trattamento HIFU genera lisi delle cellule tumorali, liberando antigeni verso cui il sistema immunitario tramite le cellule dendritiche induce una

risposta T mediata più efficace come effetto antitumorale [27]. La cavitazione è responsabile di questo effetto immunostimolante e la controprova è che il rapporto CD4+/CD8+ (marker di immunità antitumorale) è aumentato dopo HIFU [28].

1.5 Vantaggi della metodica HIFU rispetto le altre tecniche ablativo

- Minima invasività: il danno ai tessuti si verifica selettivamente nel punto di necrosi focale senza danneggiare i tessuti vicini o nel tragitto del fascio di ultrasuoni ed inoltre l'utilizzo di radiazioni non ionizzanti rende la procedura ancor meno affetta da effetti collaterali per il paziente [29].
- Assenza di limiti dimensionali della lesione da trattare. In letteratura sono riportati casi di lesioni trattate con metodica HIFU di diametri tra i 5 cm e i 12 cm [30] con il massimo diametro trattato in HCC in casistiche cinesi con un diametro medio di 8.18 ± 3.37 cm [31]. Mentre sappiamo come i limiti dimensionali per le altre tecniche ablativo siano ampiamente inferiori esempio i 2-4 cm per radiofrequenza o crioablazione [32,33] o i 3-4 cm per l'iniezione percutanea con etanolo [34].
- Ripetibilità: l'ablazione con ultrasuoni focalizzati ad alta intensità può essere realizzata come single step o in sessioni ripetute per lesioni di maggiori dimensioni [13]. Tale suddivisione della procedura consente di trattare in modo efficace anche quelle lesioni che necessiterebbero di lunghi tempi di sonificazione a causa o della loro vascolarizzazione o delle loro dimensioni; così facendo infatti si evita di surriscaldare i tessuti circostanti e quindi di provocare complicanze, quali ustioni cutanee o lesioni degli organi vicini.

1.6 Svantaggi della metodica HIFU rispetto le altre tecniche ablativo

- Difficoltà nel centraggio della lesione: con la metodica USgHIFU (UltraSound guided HIFU) ogni artefatto lungo il tragitto del fascio ultrasonografico, si tratti di aria o strutture ossee, non consente una chiara identificazione della lesione [35], rendendo il trattamento impossibile. In particolar modo il sistema HIFU a guida a RMN consente di migliorare il centraggio della lesione e ciò ha apportato sicure migliorie alla metodica [36], pur rimanendo ancora da chiarire la sua efficacia in termini di efficacia terapeutica nel lungo termine.
- Time consuming: la procedura HIFU è spesso una procedura dispendiosa in termini di tempo e anche di personale impiegato. La procedura HIFU può durare come media 3-4 h e in casi difficili fino a 7-8 h [31]. Per accelerare i tempi della metodica sono stati utilizzati agenti capaci accelerare il fenomeno di surriscaldamento all'interno della lesione così da raggiungere più rapidamente le temperature idonee a realizzare una ablazione efficace tra i più utilizzati olio iodato o mezzi di contrasto ultrasonografici con microbolle [37,38]. In particolar modo le interazioni tra gli ultrasuoni e gli agenti contrastografici con microbolle si sono dimostrati interessanti [39], infatti teoreticamente le microbolle possono cambiare le proprietà acustiche del tessuto e possono far sì che la deposizione dell'effetto termico sui tessuti avvenga in modo più efficace. Sperimentazioni in tal senso si sono eseguite in modo sempre più intenso, sia nel campo delle ablazioni su rene e fegato, ancora in via di validazione e quindi non oggetto di sperimentazioni cliniche [40-47], mentre evidenze più solide su pazienti nel campo delle neoplasie benigne uterine sono già presenti [48].

1.7 Tipi di device utilizzabili nel trattamento HIFU

Ci sono principalmente 2 device che sono quelli utilizzati nel trattamento HIFU con monitoraggio ultrasonografico (*USgHIFU* UltraSound guided HIFU) e con monitoraggio a risonanza magnetica (*MRgHIFU* Magnetic Risonance guided HIFU) ognuno con i suoi pregi e difetti.

1.7.1 *MRgHIFU*

Il sistema a guida a RMN ha mostrato particolari caratteristiche che ne hanno consentito la diffusione. Può infatti fornire un'ideale visualizzazione nelle fase di simulazione così da consentire un ottimo planning e targeting della lesione data l'ottima risoluzione anatomica della metodica [49,50]. Tale caratteristica è particolarmente utile nei pazienti obesi in cui l'adipe non consente spesso una chiara identificazione [36] della neoplasia quando si usa la sola guida ecografica. Inoltre la capacità di poter eseguire la termografia nella sede di trattamento consente la misurazione dei cambiamenti di temperatura durante l'ablazione. Tale stima precisa della dose termica trasferita consente in modo più accurato di predire il danno tissutale provocato [51]. Tale misurazione si realizza durante la procedura in modalità *real time*, anche se non è sempre scontato ottenere una perfetta stima in tempo reale del trattamento essendo il focus minimamente soggetto a seppur minimi spostamenti, dati esempio dalle escursioni respiratorie del malato. Ulteriormente, per stimare le dimensioni e la forma della necrosi indotta a fine del trattamento, vengono utilizzate sequenze con contrasto T1 pesate, definendo un trattamento efficace in caso di lesioni ipointense, non contrastate con un chiaro stop della perfusione intra e perilesionale [52]. Tra invece gli svantaggi della metodica a RMN i problemi maggiori sono dati dall'ingombro del macchinario stesso. Per poter infatti utilizzarla appieno occorre una *HIFU therapy Unit* con uno spazio di dimensioni adeguate ad uso esclusivo e dedicato. Inoltre difficoltà possono essere evidenziate nella collocazione del paziente all'interno del macchinario a risonanza magnetica in caso esempio si necessiti di assistenza anestesiologicala più complessa. Altri limiti riscontrabili al suo utilizzo possono essere le controindicazioni generiche del

paziente stesso a poter eseguire un esame a RMN, i minor utilizzi della metodica stessa nei campi oncologici essendo principalmente relegata alla patologia uterina e mammella [53] e infine, ma non per ultimo, i costi più elevati.

1.7.2 *USgHIFU*

La metodica sotto guida ecografica (Figura 7) è quella usata nella maggior parte dei trattamenti con ultrasuoni focalizzati ad alta intensità. In pratica, il campo degli ultrasuoni diagnostici e terapeutici sono sovrapposti e sistemati in parallelo così che l'immagine diagnostica sia centrata sul tragitto del fascio degli ultrasuoni terapeutici. Ciò consente il posizionamento del trasduttore terapeutico e il targeting della lesione nel medesimo atto e visto che entrambi le fonti utilizzano la medesima proprietà meccanica, si viene a realizzare il centraggio migliore possibile, cioè identificare la lesione significa poterla trattare. Inoltre col disaccoppiamento delle due fonti di emissioni degli ultrasuoni, un monitoraggio totalmente real time durante la procedura è possibile [54]. Infatti il surriscaldamento della lesione durante la procedura provoca la formazione di bolle gassose per effetto della cavitazione ed ebollizione nei tessuti; entrambi i fenomeni sono tipicamente evidenziabili sotto guida ecografica nel focus di trattamento. Ad alte temperature vedo un'iperecogenicità che corrisponde alla formazione di tali bolle ma che non sempre indica una necrosi avvenuta. Anche se molti studi hanno dimostrato che la scala dei grigi offre una buona correlazione con il monitoraggio del trattamento [55,56] tale metodica può sottostimare le dimensioni della lesione termica per temperature intralesionali inferiori ai 100° C [57]. Vengono utilizzati anche altri parametri indiretti ultrasonografici per stimare l'efficacia durante la procedura, vedi la velocità del fascio ultrasonografico, l'attenuazione o il coefficiente di riflessione. Comunque tutte queste evidenze sono comunque stime indirette della deposizione di energia termica e al momento attuale un monitoraggio più accurato di tipo termografico non risulta disponibile col macchinario US guided, per cui vari studi si stanno conducendo per cercare di superare questo limite [16,58,59].



Fig. 7 Model JC 200 Focused Ultrasound Tumor Therapeutic System, per gentile concessione Chongqing Haifu Medical Technology Co. Ltd.

Il maggiore vantaggio della metodica a guida ultrasonografica consiste nella semplicità dell'assemblaggio del macchinario essendo il trasduttore terapeutico e quello diagnostico realizzabili con materiali convenzionali e facilmente integrabili. Ciò consente un prodotto finale di dimensioni contenute, senza particolari esigenze di spazi operativi, ad un costo competitivo sia nell'acquisto che nella manutenzione.

2 SCOPO DELLO STUDIO

Le potenzialità della metodica con ultrasuoni focalizzati ad alta intensità si sono affermate in molteplici sperimentazioni nel campo del trattamento delle neoplasie solide [60]. Molte sperimentazioni sono state condotte sia con guida a RMN che US e hanno tutte confermato come la metodica HIFU sia sicura efficace in diverse applicazioni cliniche [61-64]. In particolare nei paesi orientali dove la metodica ha trovato una sua maggiore diffusione sono rintracciabili le maggiori casistiche e i più lunghi follow up [65,66].

Viste tali evidenze, una sperimentazione prospettica è stata realizzata da Ottobre 2011 a Ottobre 2014 con metodica USgHIFU, in cui si sono trattati pazienti affetti da neoplasie epatiche, pancreatiche, uterine e ossee afferenti alla SOD Endoscopia Chirurgica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi con intento curativo e palliativo. Sono stati valutati come primary outcomes l'efficacia terapeutica nel lungo termine e la sopravvivenza dalla data del trattamento iniziale, mentre come secondary outcomes le complicazioni nel breve e lungo termine, la qualità di vita e il tempo di ospedalizzazione. Finalità della nostra esperienza è stata poter trovare conferma di quanto riportato in letteratura anche nella nostra iniziale attività.

3 METODOLOGIA

3.1 Selezione dei pazienti

La sperimentazione iniziata nell'Ottobre 2011 con termine a Ottobre 2014, è stata disegnata e realizzata nella SOD Endoscopia Chirurgica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi con approvazione del Comitato Etico locale antecedente l'inizio della sperimentazione.

Come approvato dal Comitato Etico locale ogni paziente ha ricevuto copia del consenso informato con adeguata informazione a riguardo della sperimentazione in atto, con chiaro riferimento alla confidenzialità dei dati personali utilizzati e ha riempito e firmato un questionario in cui rifiutava o accettava tali condizioni. Veniva chiaramente esplicitato che non ci sarebbe stato nessun inconveniente derivante dall'accettare o rifiutare di prendere parte a tale sperimentazione come nessun incentivo ugualmente sarebbe stato corrisposto. In ogni momento dello studio, il paziente, se voleva, poteva uscirne senza nessun tipo di conseguenza. Il Comitato Etico non prevedeva alcuna copertura assicurativa specifica, a parte quella normalmente garantita dalla azienda ospedaliera accogliente.

I pazienti, quindi adeguatamente informati, venivano suddivisi in caso dovessero ricevere un trattamento curativo o palliativo.

3.1.1 *Selezione dei pazienti trattati a scopo curativo*

Con intento curativo due sono state le tipologie di neoplasie trattate: neoplasie primitive epatiche e fibromi uterini per un totale di 154 pazienti e di 189 lesioni.

Nel dettaglio quindi, in caso di neoplasie epatiche primitive, 69 pazienti affetti da HCC sono stati sottoposti a metodica HIFU.

I criteri di inclusione erano:

- Non resectività chirurgica della lesione accertata da un team multidisciplinare composto da un chirurgo, oncologo e radiologo specialisti dedicati al settore

epatobiliopancreatico, principalmente a causa di una insufficiente funzionalità epatica residua o per condizioni di irresecabilità tecnica o per l'alto rischio chirurgico viste le comorbidità del paziente.

- Presenza di HCC diagnosticato con agobiopsia percutanea o sulla base dell'imaging radiologico con TC o RMN con mdc e/o con una α -fetoproteina sierica maggiore di 400 ng/mL.
- Età entro gli 85 anni di età.
- Diametro massimo della lesione ≥ 8 cm.
- Numero massimo dei noduli tumorali < 3 .
- Nessuna interferenza lungo il fascio ultrasonografico es causa visceri anse intestinali.
- Child Pugh score A-B.

I criteri di esclusione invece erano:

- Pazienti con malattia avanzata dovuta a coinvolgimento dei vasi intraepatici con trombosi vasale e/o dimostrate metastasi extraepatiche.
- Pazienti con HCC non visualizzabile all'ecografia o con un pathway terapeutico non sicuro.
- Child Pugh score C e/o presenza di encefalopatia epatica.
- Rifiuto del paziente a prendere parte alla sperimentazione.

In caso di fibromi uterini, 85 pazienti affette da fibromi sono state trattate.

I criteri di inclusione erano:

- Fibromi sintomatici.
- Donne che avevano chiaramente declinato l'isterectomia.
- Donne con età maggiore di 18 anni.
- Nessuna interferenza lungo il fascio ultrasonografico.

- Pazienti capaci di comunicare con le infermiere o l'anestesista durante la procedura.

I criteri di esclusione invece erano:

- Presenza di più di 4 fibromi.
- Fibroma sottomucoso, cervicale o peduncolato sottosieroso.
- Pazienti con sospetta o confermata malignità o che avevano avuto una neoplasia ginecologica nei 5 anni precedenti alla procedura HIFU.
- Presenza di altri disturbi ginecologici come vaginiti, infiammazioni pelviche o endometriosi.
- Allattamento o stato gravidico.
- Controindicazioni anestesilogiche o all' eseguire esami a RMN con contrasto.
- Rifiuto della paziente a prendere parte alla sperimentazione.

3.1.2 *Selezione dei pazienti trattati a scopo palliativo*

In caso di intento palliativo le neoplasie trattate sono state neoplasie primitive pancreatiche e neoplasie ossee metastatiche per una totalità di 54 pazienti.

In caso di neoplasie primitive pancreatiche, 41 pazienti affetti da neoplasia pancreatica primitiva sono stati sottoposti a metodica HIFU.

I criteri di inclusione erano:

- Diagnosi di neoplasia pancreatica con diagnosi istologica oppure secondo manifestazioni cliniche, elevazione del CA 19-9 e imaging radiologico con TC o RMN con mdc.
- Non resectività chirurgica della lesione accertata da un team multidisciplinare composto da un chirurgo, oncologo e radiologo specialisti dedicati al settore epatobiliopancreatico, principalmente a causa di un'irresecabilità tecnica

infiltrazione del tronco celiaco o dell'art mesenterica superiore o metastasi a distanza o per l'alto rischio chirurgico viste le comorbidità del paziente (Stadio avanzato III-IV).

- Non responders a chemio e/o radioterapia (Stadio avanzato III-IV).
- Emocromo nella norma (GB $\geq 3,5 \times 10^9$, Neutrofilia $\geq 1,5 \times 10^9$, Piastrine $\geq 100 \times 10^9$, Hb ≥ 10 g/dl) e Creatininemia ≤ 150 mmol/l.
- Nessuna interferenza lungo il fascio ultrasonografico.

I criteri di esclusione invece erano:

- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≥ 3 .
- Severe comorbidità con un elevato rischio anestesiológico per un'anestesia generale.
- Instabilità metabolica vedi stato settico.
- Rifiuto del paziente a prendere parte alla sperimentazione.

In caso di neoplasie ossee metastatiche, 13 pazienti affetti da metastasi ossee sono stati sottoposti a metodica HIFU.

I criteri di inclusione erano:

- Diagnosi di neoplasia metastatica ossea con sintomatologia dolorosa non rispondente a ogni precedente trattamento terapeutico.
- Conferma istologica di malignità.
- Nessuna interferenza lungo il fascio ultrasonografico.

I criteri di esclusione invece erano:

- Segmenti ossei sottoposti a carico e corpi vertebrali.
- Rifiuto del paziente a prendere parte alla sperimentazione.

3.2 **Trattamento HIFU**

Ogni paziente veniva quindi sottoposto ad ablazione USgHIFU (US guided High Intensity Focused Ultrasound). Il trattamento HIFU è stato eseguito con JC 200-HIFU system (Chongqing Haifu-HIFU-Tech, Chongqing, China). Il macchinario è composto di 3 parti: un trasduttore terapeutico posizionato in una vasca con acqua degassata, un sistema di immagine comprendente una sonda a ultrasuoni associata con un braccio stereotassico e un sistema computerizzato per l'erogazione dell'energia termica con un trasduttore capace di muoversi nelle tre dimensioni. La fonte di energia viene garantita da un trasduttore terapeutico di 20 cm, con una lunghezza focale di 150 mm ed una frequenza di 0.8 MHz. Viene così a determinarsi una regione focale è di 9,8 mm in longitudinale e 1,3 mm in trasversale. Al centro del trasduttore terapeutico, un device MyLab70 US (ESAOTE, Genova, Italia) con una frequenza di 1.0–8.0-MHz è impiegato come unità di imaging in real time durante la procedura.

Tutte le lesioni benigne uterine e le lesioni ossee con scopo palliativo sono state trattate in sedoanalgesia per evitare di far provar al paziente dolore di tipo viscerale ma anche per poter garantirne così una sua collaborazione, non essendo completamente incosciente.

Mentre tutte le altre neoplasie sono state trattate in anestesia generale con intubazione endotracheale e ventilazione meccanica così da controllare le escursioni respiratorie e permettere un ottimale centraggio della lesione. Inoltre, la velocità del trasduttore è stata sincronizzata con le escursioni respiratorie per mantenere il focus nella zona terapeutica durante l'intera procedura.

Il sondino nasogastrico, il catetere urinario o palloncini gonfiabili con acqua degassata sono stati impiegati all'occorrenza per migliorare la finestra acustica e prevenire qualsiasi surriscaldamento lungo il pathway ultrasonografico alla vescica, stomaco o anse intestinali.

Il paziente veniva posizionato con la zona cutanea sovrastante la lesione da trattare in contatto con acqua degassata, usata come mezzo conduttore degli ultrasuoni. La lesione identificata veniva suddivisa in sezioni da 5 mm di spessore e l'ablazione si conduceva spot per

spot sulla singola "fetta" e poi ripetuto *slice by slice* per ottenere una completa exeresi. L'emissione di energia avveniva per tempi di 1-3 sec con tempi di rilassamento di 2-3 sec spot by spot così da poter assicurare un'adeguato raffreddamento. Un'intensità di energia di 200– 400 W era quella mediamente utilizzata sotto controllo ecografico real time. All'inizio e al termine della procedura, un'ecografia con contrasto era eseguita (1.5 ml SonoVue; Bracco, Milan, Italy) per valutare il successo del trattamento, mentre durante la termoablazione la variazione di ecogenicità della lesione in scala di grigi esprimeva l'efficacia della procedura. Infatti l'estensione della necrosi coagulativa veniva espressa da un'area anecogena e la completa ablazione della neoplasia si stimava dal confronto dell'immagine pre e post trattamento da parte di radiologi di comprovata esperienza nella metodica. Se un'inattesa area di enhancement era individuata, un trattamento addizionale veniva erogato in modo tale da ottenere una ablazione completa.

Unica differenziazione nel trattamento si aveva a secondo della finalità con cui si eseguiva la procedura HIFU. In caso di intento curativo il trattamento prevedeva l'ablazione della neoplasia con 1.5-2.0 cm di tessuto sano attorno, mentre in caso di trattamento palliativo il trattamento era esclusivamente di tipo intralesionale.

3.2.1 *Post-treatment outcomes misurati in caso di neoplasie primitive epatiche*

I parametri clinici dei 69 pazienti trattati sono stati registrati in modo prospettico.

I parametri clinici includevano le caratteristiche demografiche, quelle del tumore e i parametri del trattamento HIFU in riferimento alla durata del trattamento e all'intensità acustica utilizzata.

Short term outcomes misurati erano il tasso di complicanze, la mortalità e la risposta tumorale, mentre come long term outcomes erano identificati la recidiva tumorale, il tasso di sopravvivenza totale e il tasso di sopravvivenza libera da malattia.

Veniva definita come complicanza ogni reazione avversa dopo la procedura HIFU e la mortalità si definiva come qualsiasi decesso nello stesso ricovero avvenuto per il trattamento. Mentre la risposta tumorale era classificata come efficacia terapeutica primaria e efficacia terapeutica secondaria secondo le raccomandazioni espresse dall' International Working Group on Image-guided Tumor Ablation [67]. L'efficacia terapeutica primaria era definita come la percentuale di tumore che veniva eradicato con successo in seguito a trattamento iniziale con HIFU, mentre quella secondaria era indicata come la percentuale di neoplasia ablata con successo in seguito ad una recidiva tumorale locale. La risposta tumorale era controllata con RMN dopo il primo mese e poi ogni 3 mesi entro il 1 anno con dosaggio di α -fetoproteina sierica ed in seguito con controllo ogni 6 mesi. Un'ablazione tumorale efficace era definita come completa assenza di iperintensità del segnale in immagini T2 pesate e assenza di contrasto all'interno della zona trattata nel sequenze contrastate T1 [68]. Qualsiasi area che acquisiva contrasto entro la zona tumorale post-trattamento era indicata come residuo tumorale, su cui veniva programmato successiva procedura HIFU.

L'end point della sopravvivenza libera da malattia esprimeva la recidiva di HCC al sito di ablazione o la morte del paziente escludendo la mortalità intraospedaliera.

3.2.2 *Post-treatment outcomes misurati in caso di fibromi uterini*

I parametri clinici delle 85 pazienti trattate sono stati registrati in modo prospettico.

I parametri clinici includevano le caratteristiche demografiche e quelle clinicopatologiche del fibroma.

Short term outcomes misurati erano il tasso di complicanze, l'ospedalizzazione e l'efficacia terapeutica, mentre come long term outcomes erano identificati la riduzione delle dimensioni del fibroma e la qualità di vita delle pazienti.

Veniva definita come complicanza ogni reazione avversa dopo la procedura HIFU.

Mentre l'efficacia terapeutica si definiva come l'assenza di contrasto nella regione trattata con un debole anello di enhancement periferico esprimente la necrosi coagulativa [69].

I volumi dei fibromi erano misurati con RMN con mdc con Gadolinio pre trattamento e a 1-3-6-12 mesi e poi annualmente considerando i tre diametri longitudinale (D1), anteroposteriore (D2) e trasverso (D3). La formula per calcolare i volumi era la $0,5233 \times D1 \times D2 \times D3$ [70].

Ad ogni paziente era richiesto di compilare il symptom severity score (SSS) per i fibromi uterini esprimente la qualità di vita (Uterine Fibroid Quality-of-Life Instrument UFS-QOL) senza vedere le sue precedenti risposte prima del trattamento, al primo controllo clinico a 1 settimana e in seguito al momento di ogni controllo con RMN. Dovevano dunque riportare la presenza (sì o no), l'intensità (su una scala di 1 a 10 dove 1 era il minimo valore e 10 la massima severità) delle seguenti condizioni: (1) meno metrorragia, (2) dismenorrea, (3) dispareunia, (4) dolore in sede pelvica, (5) disuria e (6) sintomi da ingombro del fibroma.

3.2.3 *Post-treatment outcomes misurati in caso di pazienti trattati a scopo palliativo per neoplasie primitive pancreatiche e metastasi ossee*

I parametri clinici dei 54 pazienti trattati sono stati registrati in modo prospettico.

I parametri clinici includevano le caratteristiche della neoplasia, i parametri del trattamento HIFU e quelle demografiche e clinicopatologiche dei pazienti.

Short term outcomes misurati erano il tasso di complicanze, l'ospedalizzazione, la mortalità, la risposta tumorale e la qualità di vita mentre come long term outcomes era identificato il tasso di sopravvivenza totale.

La mortalità si definiva come qualsiasi decesso nello stesso ricovero avvenuto per il trattamento e complicanza ogni reazione avversa dopo la procedura HIFU.

In caso del trattamento di neoplasia pancreatiche, attento monitoraggio postoperatorio si riservava all'insorgenza di una pancreatite acuta legata alla procedura. Si definiva pancreatite acuta la presenza di almeno 2 delle seguenti condizioni: 1) epigastralgia di acuta insorgenza ed elevata intensità 2) elevazione delle amilasi e lipasi sieriche di almeno 3 volte i limiti di normalità 3) evidenza imaging di infiammazione pancreatiche (TC o RMN).

Mentre la risposta tumorale visto che si trattava di trattamento palliativo non poteva essere classificata secondo Goldeberg [67] ma si esprimeva come la percentuale di volume di tumore ablato a 2 settimane. Tale percentuale era un rapporto tra i due volumi, quello dell'area di necrosi coagulativa post trattamento e quello totale della neoplasia pre trattamento. Tali 2 volumi erano stimati con calcolo volumetrico con RMN con mdc (Gadolinio) nelle sequenze T1 pesate sommando le aree ottenute in ogni "fetta" della neoplasia nelle sequenze pre HIFU e dell'area non perfusa nella RMN post-HIFU a 2 settimane [71]. Si stratificavano così 4 classi di percentuale volume di tumore ablato, quindi tra il 1) 100%-90%, 2) 90%-50%, 3) entro il 50%, 4) 0% ablazione inefficace.

La qualità della vita veniva espressa con la compilazione di un VAS score ignorando le precedenti risposte prima del trattamento, al controllo a 2 settimane, 1, 3, 6, 12 mesi e infine annualmente.

La sopravvivenza totale è stata calcolata dalla data della terapia HIFU a quella della morte del paziente.

3.3 **Analisi statistica**

I risultati sono mostrati come valori medi \pm SD. Le variabili continue sono state espresse come mediane con i valori limite, comparate usando il Mann-Whitney U test e confrontate con le non continue usando il t-test. Prima e dopo HIFU il VAS score è stato confrontato con t-test. Le variabili di tipo categorico sono state confrontate usando χ^2 test con correzione secondo Yates o il Fisher exact test qualora richiesto. I tassi di sopravvivenza totale e di sopravvivenza libera da malattia sono stati calcolati con il metodo Kaplan-Meier e confrontati tra i gruppi con il log-rank test. L'analisi statistica è stata inoltre realizzata tramite una analisi della varianza seguita da One-way ANOVA e il test Student-Newman Keuls, che è stato utilizzato come post hoc test. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite usando il software SPSS 11.0 per Windows (SPSS Inc., Chicago, IL). Una *P-value* di meno dello 0,05 è stata considerata statisticamente significativa.

4 RISULTATI

4.1 Nel trattamento di neoplasie primitive epatiche

69 pazienti presentavano i suddetti criteri di inclusione ed esclusione (Tabella 1), per una totalità di 79 HCC trattati, con una prevalenza nel sesso maschile (54/15) e una età media di 66 anni. 48 pazienti risultavano HBV positivi mentre 12 di essi risultavano HCV positivi. Come classe Child Pugh, la classe B risultava quella predominante con un 68% verso un 32% di classe A. Le dimensioni degli HCC trattati erano medio/grandi con una media di 4,5 cm da un minimo di 2,1 cm ad un massimo di 8 cm. Tutti i pazienti presi in esame si erano sottoposti in precedenza a radiofrequenza, TACE o interventi resettivi epatici, con recidiva di malattia. Il trattamento HIFU si è confermata una procedura time consuming anche nella nostra esperienza essendo di media all'incirca di 2 h di trattamento e una potenza impiegata nel trattamento di circa 376 W, quindi molto prossima alla soglia della massima intensità possibile cioè 400 W. Nella nostra esperienza i tempi di trattamento sono andati migliorando all'aumentare dell'esperienza ma sono rimasti comunque medio lunghi non inferiori ad 1 h di trattamento per lesioni di medie dimensioni.

Caratteristiche	Valore
Numerosità pazienti	69
Numero di lesioni trattate (solitario/2 lesioni)	59/10
HCC totali trattati	79
Dimensione della lesione maggiore cm, media (range)	4,5 (2,1-8)
Età, anni, media (range)	66 (44-84)
Sesso, rap M:F	54:15
Epatite B HbSAg positive	48 (69%)
Epatite C virus pos Ab	12 (17%)
Child Pugh Classification:	
• Classe A	22 (32%)
• Classe B	47 (68%)
Albumina sierica g/L, media (range)	38 (24-45)
Bilirubina sierica mg/dL, media (range)	1,4 (0,8-2,3)
Conta piastrinica ($\times 10^9/L$), media (range)	103 (26-268)
Precedente resezione epatica	20 (29%)
Precedente RFA	31 (45%)
Precedente TACE	18 (26%)
α-fetoproteina sierica $\eta g/mL$, media (range)	11 (2-8840)
Tempo di trattamento, min, media (range)	110 (68-150)
Potenza di trattamento, watt, media (range)	376 (155-400)

Tabella 1- Caratteristiche demografiche e clinicopatologiche dei 69 pazienti affetti da HCC trattati con metodica HIFU.

4.1.1 *Short term outcomes*

Un paziente è deceduto nella prima metà della sperimentazione a causa di una embolia polmonare massiva causata da una trombosi venosa profonda misconosciuta nel preoperatorio dopo una degenza in terapia intensiva per una ospedalizzazione complessiva di 12 giorni. In tal caso la profilassi antitrombotica routinaria era stata regolarmente somministrata. La mortalità complessiva risultava in totale del 1,5%. Il tasso di complicanze è stato del 10,1%, un tasso relativamente alto anche se tutte le complicanze sono state minori, nessuna ha richiesto trattamento invasivo e si sono risolte senza alcun residuo. Tutte e 3 i tipi di complicanze date da 4 ustioni di I grado, 2 ustioni di II grado e un caso di gastropatia hanno tutte una unica genesi, cioè un errore nell'erogazione della potenza usata. L'ospedalizzazione media è stata di 4 giorni in media con un range di 3-12.

14 pazienti (20,2%) hanno avuto tumore residuo in sede di ablazione alla RMN eseguita un mese dopo il trattamento. Tali lesioni erano nella maggior parte dei casi di dimensioni > 5 cm quindi sopra la media delle lesioni trattate nella nostra prima parte della sperimentazione.

Quindi l'efficacia terapeutica primaria era del 79,7 % (55 su 69 pazienti) ma avendo anche pazienti con più noduli l'efficacia terapeutica primaria per lesione era dell'87% (69 su 79 noduli). I pazienti quindi con residuo di malattia erano stati sottoposti a trattamento HIFU successivo raggiungendo una efficacia terapeutica secondaria del 89,85% (62 su 69 pazienti) (Tabella 2).

Caratteristiche	Valore
Mortalità ospedaliera	1 (1,5%)
Complicanze legate al trattamento	7 (10,1%)
• Ustioni cutanee di I grado	4 (5,7%)
• Ustioni cutanee di II grado	2 (2,89%)
• Gastropatia	1 (1,44%)
Ospedalizzazione, gg, media (range)	4 (3-12)
Efficacia terapeutica primaria per paziente	55 (79,7%)
Efficacia terapeutica primaria per nodulo	69 (87%)
Efficacia terapeutica secondaria	62 (89,85%)

Tabella 2- Short Term Outcomes dopo trattamento HIFU dei 69 pazienti con HCC

4.1.2 *Long term outcomes*

Il follow up medio è stato di 25 mesi (range, 5-30). Dei 62 pazienti trattati con successo, 9 (14,5%) svilupparono una recidiva tumorale dopo un anno di follow up nella sede del trattamento. Il controllo della recidiva tumorale locale nel lungo termine nella nostra sperimentazione si è ottenuto in 53 pazienti su 69 con una percentuale del 76 %.

20 pazienti (29%) svilupparono recidive intraepatiche al di fuori del sito di ablazione e 7 pazienti (10%) invece metastasi extraepatiche.

Il tasso di recidiva totale era del 42,02% (29 su 69 pazienti). Il tasso di sopravvivenza complessivo a 12 mesi, 18 mesi e 36 mesi era del 85,3%, 30,3% e 16,5% rispettivamente (Figura 8), mentre quello libero da malattia a 12 mesi, 18 mesi e 36 mesi era del 39,8%, 18,4% e 0%, rispettivamente (Figura 9).

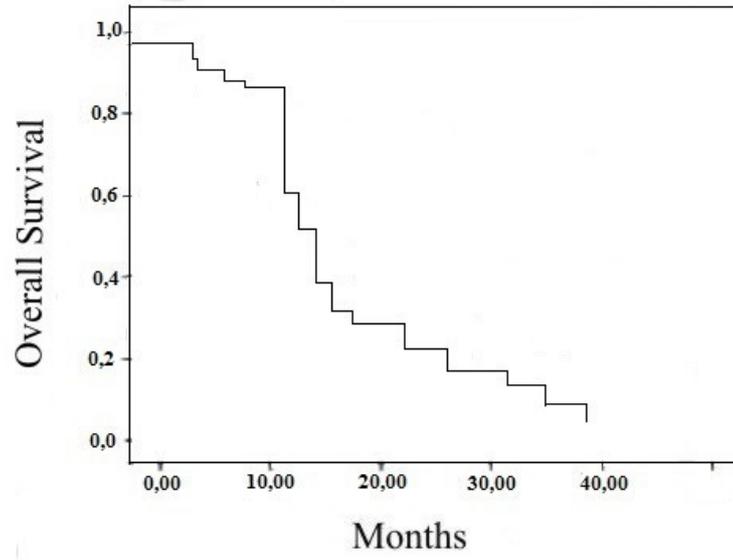


Figura 8 - Tasso di sopravvivenza totale dei 69 pazienti dopo HIFU

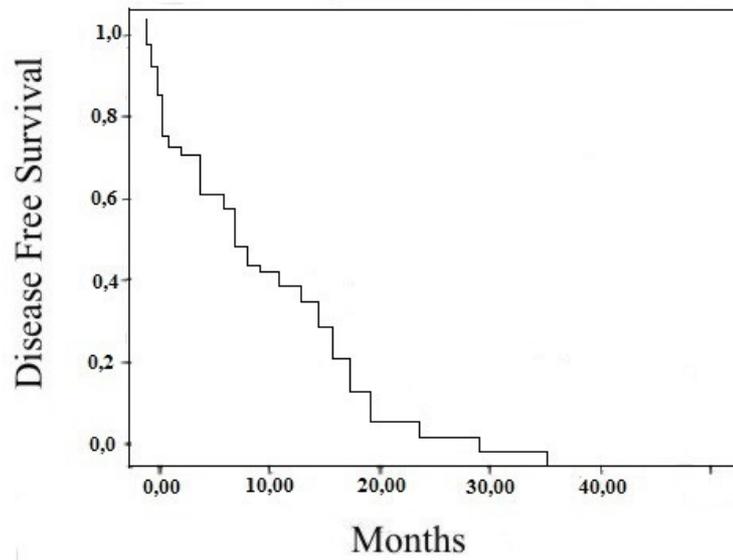


Figura 9 - Tasso di sopravvivenza libera da malattia dei 69 pazienti dopo HIFU

4.2 Nel trattamento di fibromi uterini

85 pazienti soddisfacevano i criteri di inclusione ed esclusione, per una totalità di 110 lesioni trattate, per lo più singole (78%); infatti solo il 15% risultava essere costituita da 2 fibromi e solo il 7% da 3. I sintomi riferiti dalle pazienti erano principalmente dati da sanguinamenti con anemizzazione, in percentuale minore da sintomi urinari e dismenorrea. La localizzazione dei fibromi era per lo più intramurale (83%) invece che sottosierosa (17%), con dimensioni medie attorno ai 4 cm e volumi medi di 60 cm³ (Tabella 3).

Caratteristiche	Valore
Numerosità pazienti	85
Età, anni, media (range)	40 (26-58)
Numero di fibromi, n (%)	110
• 1	66 (78%)
• 2	13 (15%)
• 3	6 (7%)
Sintomi	
• Menorragia	49 (58%)
• Dismenorrea	7 (8%)
• Sintomi urinari	10 (12%)
• Anemia	14 (16%)
• Altra sintomatologia	5 (6%)
Localizzazione, n (%)	
• Intramurale	91 (83%)
• Sottosieroso	19 (17%)
Fibromi diametro, cm, media ± SD (range)	4,3 ± 2 (2-10,5)
Fibromi volume, cm³, media ± SD (range)	59,8 ± 80.2 (1,5-398,4)

Tabella 3- Caratteristiche demografiche e clinicopatologiche delle 85 pazienti affette da fibromi uterini trattati con metodica HIFU

4.2.1 Short term outcomes

L'elenco delle complicanze riportate in seguito a trattamento HIFU è schematizzato nella tabella 4. Durante la procedura di termoablazione la maggior parte dei pazienti, mantenuti in sedazione cosciente, hanno riferito lieve dolore addominale ai quadranti addominali inferiori che però è, in tutte le pazienti, regredito al termine della procedura. Il tasso di complicanza totale è stato comunque molto basso, del 14,2% interessando 12 pazienti con quindi l'85,8% scevro da alcun effetto collaterale. Tutte le complicanze riportate sono state trattate in modo

conservativo, non è stato necessario intraprendere alcuna procedura invasiva chirurgica o di radiologia interventistica o endo-isteroscopica. 1 paziente ha accusato febbre, risoltasi con terapia antibiotica, 3 pazienti (3,5%) hanno riferito sciatalgia, espressione di eccessivo surriscaldamento delle fibre nervose. Dopo 2 mesi sia la componente motoria che sensitiva avevano completamente recuperato la loro funzionalità. 2 pazienti svilupparono ematuria, 3 sanguinamenti vaginali e altre 3 perdite vaginali di materiale coagulato, in tutti questi casi solo un'ospedalizzazione di 1-2 gg in più per osservazione medica, è stata necessaria.

I dati inerenti al trattamento confermavano la durata prolungata della procedura attestandosi mediamente attorno ai 79 minuti con estremi di 48 e 105 minuti. Le potenze impiegate erano di media intensità al valore di 306 ± 23 (240–359).

L'ospedalizzazione media è stata di 1,4 gg con un range di 1-5 gg.

Segni e Sintomi	Durata, gg, mesi	Pazienti, n (n=85)
Febbre	2 gg	1 (1.1%)
Dolore alle estremità	1-2 mesi	3 (3.5%)
Ematuria	1-3 gg	2 (2.3%)
Sanguinamenti vaginali	3-10 gg	3 (3.5%)
Perdite vaginali	2-12 gg	3 (3.5%)
Asintomatici		73 (85.8%)
Ospedalizzazione, gg, media (range)	1,4 (1-5)	
Caratteristiche	Valore	
Tempo di trattamento, min, media (range)	79 \pm 24 (48–105)	
Potenza di trattamento, watt, media (range)	306 \pm 23 (240–359)	

Tabella 4- Short term outcomes - Complicanze e dati relativi al trattamento HIFU

Nei 110 fibromi, la RMN con mdc di controllo ad un mese aveva confermato scomparsa del flusso sanguigno nella sede di trattamento in 93 fibromi con una efficacia terapeutica quindi dell' 84%, e tale risultato si confermava stabile nei controlli successivi.

4.2.1 *Long term outcomes*

Il follow up medio è stato maggiore di 23 mesi, con nessun drop out nei primi 12 mesi di controlli. Il trattamento HIFU è stato estremamente efficace nel migliorare la sintomatologia delle pazienti. 73 donne (85,8%) riferivano miglioramento della sintomatologia rispetto i valori

pre-procedurali, con un 51 di esse totalmente asintomatiche; soltanto 12 di esse il 14,2% lamentavano invece medesima sintomatologia o un peggioramento (Tabella 5).

Parametri	Valore
Follow up medio \pm SD, mesi	23 \pm 4.2 (12-36)
Miglioramento dei sintomi, n (%)	73 (85.8%)
Totale scomparsa dei sintomi, n (%)	51 (60%)
Medesima sintomatologia o peggiorata, n (%)	12 (14.2%)

Tabella 5- Risultati della qualità di vita in 85 pazienti affette da fibromi uterini, trattate con metodica HIFU. Variabili espresse come medie \pm SD

I risultati riguardanti la riduzione di volume dei fibromi dimostravano come si fosse ottenuta una riduzione di volume in 93 fibromi (84,5%) con 17 fibromi (15,5%) che si confermavano stabili nel tempo.

In quei 93 fibromi in cui si era assistito ad un decremento delle dimensioni, la riduzione dei volumi si rendeva evidente già un mese dalla ablazione, con il suo massimo decremento rispetto al volume di partenza ad un anno. In cifre la riduzione media dei volumi come percentuale del volume iniziale era a 1, 3, 6, 12, 24 e 36 mesi era 20.5%, 27.6%, 31.8%, 47.7%, 48,1%, 48,9% rispettivamente (Tabella 6). Appariva evidente una stretta analogia tra efficacia terapeutica, quindi assenza di presa di contrasto nel fibroma trattato e la sua riduzione di volume al passare del tempo.

Follow up	Diametro max, cm	Volume, cm³
Prima del trattamento	4,3 ± 2	59,8 ± 80.2
1 mese dopo il trattamento	3.9 ± 1.8	49.7 ± 63.5
3 mese dopo il trattamento	3.7 ± 1.8	45.0 ± 66.3
6 mese dopo il trattamento	3.4 ± 1.6	34.1 ± 59.4
12 mese dopo il trattamento	3.0 ± 1.8	32.7 ± 69.9
24 mese dopo il trattamento	2.9 ± 1.7	30.1 ± 65.1
36 mese dopo il trattamento	2.8 ± 1.8	29.8 ± 64.2

Tabella 6- Riduzione di volume dei fibromi nelle pazienti affette da fibromi uterini, trattate con metodica HIFU. Variabili espresse come medie ± SD

4.3 Nel trattamento di neoplasie primitive pancreatiche

41 pazienti con neoplasia pancreatica sono stati trattati, con una età media di 65 anni e una prevalenza maschile (34/7). L' Eastern Cooperative Oncology Group performance status era prevalentemente di 1 tipo in 24 su 41 pazienti, il 68% dei pazienti era non diabetica. La sintomatologia riferita era caratterizzata da dolore addominale nel 70,8%, calo ponderale nel 44% e ittero nel 34,1%. La localizzazione era di preminenza del corpo pancreas con ben il 68% dei casi, seguito poi dalla testa e coda pancreas. Le dimensioni delle neoplasie trattate erano di 4,2 cm con estremi di 3 cm e di 8,3 cm. Il CA 19-9 era aumentato nell'83% dei casi oltre i limiti di normalità. Le neoplasie erano di stadio avanzato, essendo di stadio IV nel 54% e di stadio III nel 46% e non responsive a precedenti terapie, vedi chemioterapia, chemio-radioterapia o la sola radioterapia (Tabella 7).

Caratteristiche	Valore
Numerosità pazienti	41
Età, anni, media (range)	65 (59-80)
Sesso, rap M:F	34:7
ECOG performance status	
• 0	13
• 1	24
• 2	4
Diabete Mellito, num (%)	
• Si	13 (32%)
• No	28 (68%)
Sintomatologia esordio	
• Dolore addominale	29 (70,8%)
• Ittero	14 (34,1%)
• Calo ponderale	18 (44%)
Localizzazione del tumore	
• Testa	9 (22%)
• Corpo	28 (68%)
• Coda	4 (10%)
Dimensione della lesione diam maggiore cm, media (range)	4,2 (3-8,3)
CA 19-9 aumentato (> 37 U/ml)	
• Si	34 (83%)
• No	7 (17%)
TNM stage	
• III	19 (46,3%)
• IV	22 (53,7%)
Non responders a precedenti terapie	
• Chemioterapia	28 (68%)
• Chemioradioterapia	9 (22%)
• Radioterapia	4 (10%)

Tabella 7- Caratteristiche demografiche e clinicopatologiche dei 41 pazienti affetti da neoplasia del pancreas trattati con metodica HIFU

4.3.1 *Short term outcomes*

Le ablazioni nei 41 pazienti sono state condotte come programmato in tutti i pazienti, salvo in un caso in cui un episodio di fibrillazione atriale parossistica su base ischemica miocardica ha controindicato la prosecuzione del trattamento e ha necessitato ricovero in unità di terapia intensiva cardiologica.

Non si sono registrate complicanze maggiori in seguito a trattamento HIFU, quella infatti riportata sopra non viene riferita correlata alla procedura ablativa essendo intercorsa ad ablazione appena iniziata e quindi non è stata considerata nell'analisi dei risultati.

Sui 40 pazienti trattati quindi il tasso di complicanze è stato rilevante attestandosi attorno al 67,5%. Bisogna però considerare la popolazione in esame costituita da pazienti con stadio avanzato di malattia e il tipo di complicanze, tutte lievi moderate e per cui nessun intervento invasivo è stato necessario ma solo di un prolungamento della ospedalizzazione. Il 32,5% dei pazienti non ha avuto alcun effetto avverso, le ustioni tra I e II grado hanno inciso per il 17,5%. Si è verificato un caso di gastropatia con lieve gemizio ematico dal sondino naso gastrico per cui lo stesso è stato mantenuto fino in 3 giornata con somministrazione di inibitori di pompa in infusione continua per il medesimo periodo. Epigastralgie transitorie si sono avute nel 10% dei casi e si sono verificati 2 casi di febbre transitoria in III e IV giornata post ablazione per cui è stata prolungata la profilassi antibiotica con cefalosporine di terza generazione di solito prevista solo come short term. L'incidenza di pancreatite è stata del 7,5% con iperamilasemia, iperlipasemia postoperatoria e clinica correlata con dolore addominale irradiato a sbarra posteriormente. Questi 3 pazienti sono stati trattati con nutrizione parenterale totale e terapia con antisecretivi per 48-72h (Longastatina e Gabesato mesilato), entro la VII giornata le amilasi e le lipasi erano nei limiti della norma.

I dati inerenti al trattamento riportavano una durata della ablazione di 147 minuti come media ed estremi di 96-210 minuti, le potenze impiegate erano di media-elevata intensità con 369 Watt in un range 230-400.

La RMN eseguita a 2 settimane dal trattamento come stima della risposta tumorale mostrava una percentuale di volume di tumore ablato tra il 100%-90% in 31 pazienti (77,5%), del 90%-50% in 7 pazienti (17,5%), entro il 50% in 2 pazienti (5%), con nessuna ablazione inefficace quando condotta al termine. A 3 mesi era tra il 100%-90% in 19 pazienti (76%), del 90%-50% in 4 pazienti (16%), entro il 50% in 2 pazienti (8%). A 6 mesi era tra il 100%-90% in 15 pazienti (68,18%), del 90%-50% in 3 pazienti (13,64%), entro il 50% in 4 pazienti (18,18%). A 12 mesi era tra il 100%-90% in 9 pazienti (75%), del 90%-50% in 2 pazienti (16,66%), entro il 50% in 1 pazienti (8,34%).

Prima del trattamento HIFU il grado medio di dolore riferito dai pazienti misurato con scala VAS era in media pretrattamento di $5,1 \pm 0,9$ (range 3-9). Al primo controllo a 1 mese la VAS media si attestava a $2,3 \pm 1,2$ (range 0-5) con quindi un decremento che confrontato col pre HIFU risultava statisticamente significativo con una *P value* $< 0,001$. Le misurazioni della VAS media a 3-6-12 mesi confermavano la stabilità del trattamento palliativo, senza apportare ulteriori sensibili decrementi della VAS.

L'ospedalizzazione media è stata di 8,7gg con un range di 4-15gg (Tabella 8).

Caratteristiche	Valore
Complicanze legate al trattamento, n pazienti (%)	40
• Nessuna	13/40 (32,5%)
• Ustioni cutanee di I grado	5/40 (12,5%)
• Ustioni cutanee di II grado	2/40 (5%)
• Gastropatia	1/40 (2,5%)
• Epigastralgia	4/40 (10%)
• Pancreatite lieve transitoria	3/40 (7,5%)
• Febbre transitoria	2/40 (5%)
Tempo di trattamento, min, media (range)	147 ± 31 (101-210)
Potenza di trattamento, watt, media (range)	369 ± 45 (230-400)
Volume di tumore ablato, n pazienti (%)	40 (100%)
• 100%-90%	31 (77,5%)
• 90%-50%	7 (17,5%)
• Entro il 50%	2 (5%)
• Ablazione inefficace	0 (0%)
VAS con follow up medio ± SD, mesi	
• Pre HIFU, media (range)	5,1 ± 0,9 (range 3-9)
• 1 mese post HIFU, media (range)	2,3 ± 1,2 (range 0-5)
• 3 mesi post HIFU, media (range)	2,1 ± 1,1 (range 0-5)
• 6 mesi post HIFU, media (range)	2,2 ± 1,3 (range 0-5)
• 12 mesi post HIFU, media (range)	2,1 ± 0,9 (range 0-5)
Ospedalizzazione, gg, media (range)	8,7 (4-15)

Tabella 8- Short Term Outcomes dopo trattamento HIFU dei 40 pazienti con neoplasia del pancreas. Variabili espresse come medie ± SD e range.

4.3.2 Long term outcomes

La sopravvivenza totale veniva calcolata dalla data del trattamento HIFU al decesso del paziente ed era espressa a 6, 12 e 18 mesi con quindi tassi rispettivamente di 54%, 29,7% e 11,4% con una sopravvivenza media di 7,2 mesi ± 4,3 (range 1,2 - 23 mesi) (Figura 10).

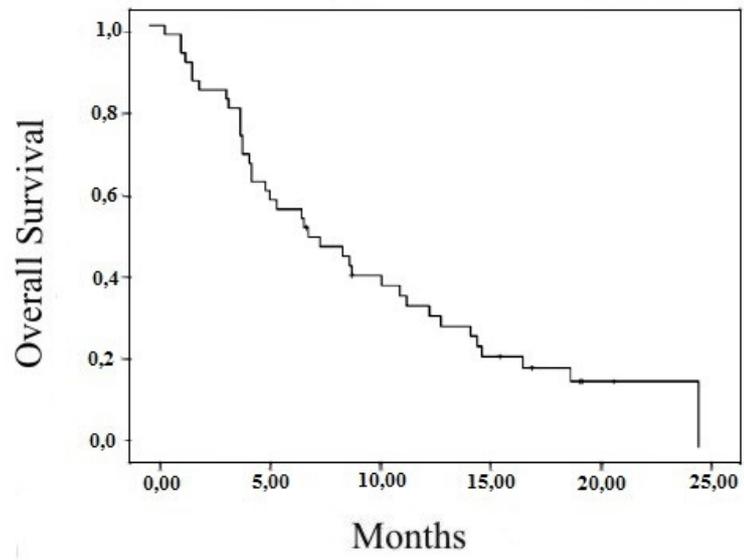


Figura 10 - Tasso di sopravvivenza totale dei 40 pazienti dopo HIFU

4.4 Nel trattamento di metastasi ossee

13 pazienti sono stati trattati con una età media di 55,61 anni \pm 7,98 (range 45-70), con un rapporto M/F a prevalenza maschile (8/5). La neoplasia primitiva era nel 38% dei casi a partenza polmonare, nel 30% a origine epatica e i restanti 32% ugualmente suddivisi tra rene e mammella. Il segmento osseo interessato era di tipo costale nel 46% dei casi, di pertinenza della branca iliaca nel 30% mentre dell'8% per sterno, scapola e clavicola. Le dimensioni delle lesioni trattate erano di 36278 mm³ \pm 1952,32 (range 2340-78000) con una VAS media tra 5,46 \pm 1,71 (range 3-9) (Tabella 9).

Paziente No./Età, aa/ Sesso	NPL primitiva	Segmento osseo	Dimensioni mm	VAS
1/ 48/ M	Polmone	IV Costa sin	20 x 9 x 13	4
2/ 65/ F	Fegato	Sterno	39 x 30 x 16	3
3/ 46/ M	Polmone	VI Costa dx	26 x 10 x 20	4
4/ 49/ M	Polmone	Branca iliaca dx	43 x 30 x 26	5
5/ 52/ F	Mammella	Branca iliaca dx	59 x 23 x 40	9
6/ 69/ F	Mammella	VII Costa sin	20 x 25 x 10	5
7/ 50/ F	Fegato	VI Costa sin	60 x 40 x 35	8
8/ 63/ M	Rene	Clavicola	24 x 32 x 40	5
9/ 48/ M	Polmone	IV Costa dx	15 x 24 x 22	3
10/ 70/ F	Rene	V Costa sin	65 x 40 x 30	7
11/ 45/ M	Fegato	Scapola	25 x 30 x 16	5
12/ 55/ M	Fegato	Branca iliaca sin	51 x 40 x 60	9
13/ 63/ M	Polmone	Branca iliaca dx	35 x 25 x 20	4

Tabella 9- Caratteristiche demografiche e clinicopatologiche dei 13 pazienti affetti da neoplasie ossee metastatiche trattati con metodica HIFU

4.4.1 *Short term outcomes*

Le ablazioni nei 13 pazienti sono state condotte come programmato in tutti i pazienti.

Non si sono registrate complicanze maggiori in seguito a trattamento HIFU. Il tasso totale di complicanze è stato del 23,07% quindi in 3 pazienti. Le ustioni cutanee si sono avute in 2 pazienti, una di I grado e l'altra di II grado in cui le metastasi erano di dimensioni maggiori per cui si sono dovute utilizzare intensità di trattamento più elevate. In 1 caso, si è assistito ad un rialzo febbrile in II giornata postoperatoria per un'infezione delle vie urinarie in un paziente in

cui era stato posizionato un catetere vescicale durante la procedura HIFU per motivi anestesiolgici di monitoraggio della diuresi.

I dati inerenti al trattamento confermavano la durata prolungata della procedura attestandosi mediamente attorno ai 90 minuti con estremi di 59 e 129 minuti. Le potenze impiegate erano di media intensità al valore di 320 Watt \pm 26 (260–350).

La RMN eseguita a 2 settimane dal trattamento come stima della risposta tumorale mostrava una percentuale di volume di tumore ablatato tra il 100%-90% in 9 pazienti (69,2%), del 90%-50% in 3 pazienti (23,07%), entro il 50% in 1 paziente (7,73%), con nessuna ablazione inefficace quando condotta al termine. A 6 mesi era tra il 100%-90% in 8 pazienti (66,66%), del 90%-50% in 2 pazienti (16,66%), entro il 50% in 1 pazienti (16,68%). A 12 mesi era tra il 100%-90% in 6 pazienti (60%), del 90%-50% in 2 pazienti (20%), entro il 50% in 2 pazienti (20%).

L'ospedalizzazione media è stata di 3,5 gg con un range di 2-7 (Tabella 10).

Caratteristiche	Valore
Complicanze legate al trattamento, n pazienti (%)	3 (23,07)
• Ustioni cutanee di I grado	1 (7,69%)
• Ustioni cutanee di II grado	1 (7,69%)
• Febbre transitoria	1 (7,69%)
Tempo di trattamento, min, media (range)	90 \pm 31 (59–129)
Potenza di trattamento, watt, media (range)	320 \pm 26 (260–350)
Volume di tumore ablatato, n pazienti (%)	13 (100%)
• 100%-90%	9 (69,2%)
• 90%-50%	3 (23,07%)
• Entro il 50%	1 (7,73%)
• Ablazione inefficace	0 (0%)
Ospedalizzazione, gg, media (range)	3,5 \pm 1,1 (2-7)

Tabella 10- Short Term Outcomes dopo trattamento HIFU dei 13 pazienti con metastasi ossee. Variabili espresse come medie \pm SD e range.

Prima del trattamento HIFU il grado medio di dolore riferito dai pazienti misurato con scala VAS era in media pretrattamento di VAS media tra 5,46 \pm 1,71 (range 3-9). Al controllo a 1 mese la VAS media si attestava a 2,2 \pm 1,3 (range 0-4) con quindi un decremento che confrontato col pre HIFU risultava statisticamente significativo con una *P value* < 0,001. Le

misurazioni della VAS media a 3-6-12 mesi erano rispettivamente $2,1 \pm 0,9$ (range 0-4), $2,2 \pm 1,1$ (range 0-4), $2,1 \pm 1,0$ (range 0-5), in cui si confermava la stabilità del trattamento palliativo, senza apportare ulteriori sensibili decrementi della VAS (Figura 11).

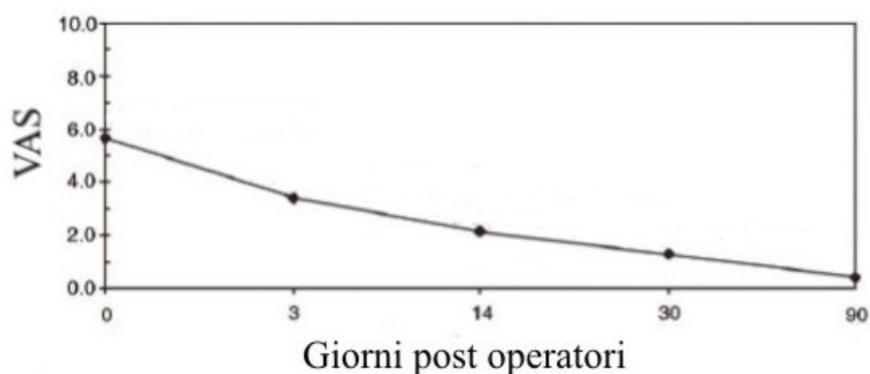


Figura 11 - Rappresentazione del decremento del VAS score nei giorni post-trattamento

4.4.2 *Long term outcomes*

La sopravvivenza totale veniva calcolata dalla data del trattamento HIFU al decesso del paziente ed era espressa a 1, 2 e 3 anni con quindi tassi rispettivamente del 84,2%, 15,1% e 0%. (Figura 12).

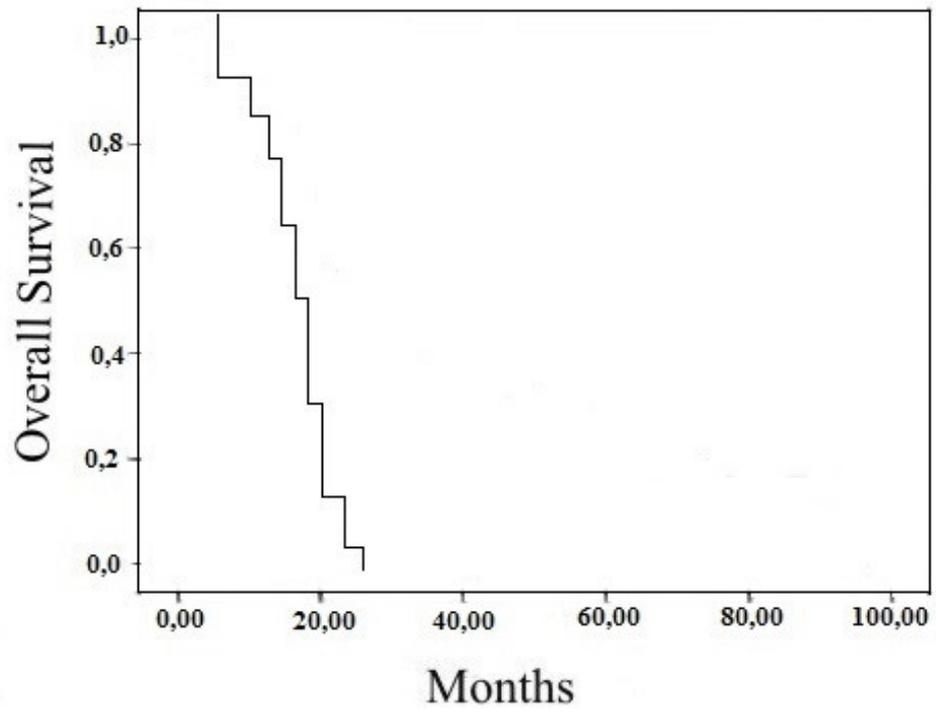


Figura 12 - Tasso di sopravvivenza totale dei 13 pazienti dopo HIFU

5 DISCUSSIONE

High intensity focused ultrasound è una nuova metodica con grandi potenzialità nel trattamento delle neoplasie solide con molteplici applicazioni in campo epatobilipancreatico, in ambito senologico, uterino e delle neoplasie ossee [61-64, 72]. Confrontata con le altre metodiche ablative, HIFU ha il vantaggio maggiore di essere totalmente extracorporea senza l'inserimento di aghi nella zona da elidere. L'utilizzo di ultrasuoni ad alta intensità è capace di indurre istantaneamente necrosi cellulare con 2 meccanismi principali quali quello della cavitazione e quello provocato dall'effetto termico [73]. L'effetto termico si genera per surriscaldamento della zona target come conseguenza dell'assorbimento della energia acustica degli ultrasuoni. Grazie alla sua capacità di concentrare il trattamento nella zona target, il danno ai tessuti compresi tra il trasduttore e la zona bersaglio risulta minimo. Risultati su studi su animali ed in seguito clinici hanno dimostrato che la necrosi coagulativa indotta nel sito di trattamento si verifica sia a livello delle cellule tumorali che dei vasi sanguigni ad essa afferenti [74,75].

L'applicazione di HIFU nell'ambito delle neoplasie solide è oramai diffuso a livello mondiale e attualmente non si parla più di esperienze sperimentali, ma le evidenze scientifiche cominciano a farsi rilevanti [60].

Nel campo delle neoplasie epatiche, la fattibilità e la sicurezza del trattamento HIFU è stato inizialmente dimostrato nei primi anni 90 [73]. La Cina è stata in questo campo una delle maggiori promotrici; Wu ed altri [31] trattarono 55 pazienti cirrotici fino in classe Child C, affetti da HCC di grandi dimensioni con un diametro medio di 8,14 cm, quindi i maggiori volumi riportati in letteratura. Ottennero una percentuale di ablazione completa del 69%, con un tasso di sopravvivenza complessivo del 61,5% a 12 mesi e del 35,3 % a 18 mesi. Nella nostra esperienza il tasso di sopravvivenza è stato del 85,3% a 12 mesi e del 30,3% a 18 mesi, quindi di poco inferiore ma in linea con i dati riportati dallo studio cinese, anche se con alcune differenze. I nostri criteri di inclusione ed esclusione sono stati più selettivi di quelli da loro

adoperati, in ragione della naturale learning curve da espletarsi. Nella nostra esperienza il diametro medio delle lesioni trattate è stato di 4,5 cm e la classe Child si è estesa fino alla classe B. In letteratura è oramai emerso come le dimensioni > di 3 cm e la classe Child siano tra i maggiori indici prognostici influenti sulla sopravvivenza in questi pazienti [68] ed entrambi erano di gravità inferiore rispetto a quella presentata nello studio cinese suddetto.

Successivamente, Illing ed altri [76] dimostrarono l'efficacia di trattare neoplasie epatiche anche in popolazioni europee. Nella loro esperienza la validità della metodica era confermata con un'efficacia terapeutica primaria del 79,5% sovrapponibile quindi a quella riportata nella nostra esperienza del 79,9%, come il tasso di complicanze era ugualmente paragonabile.

In ambito di epatocarcinoma in particolar modo, riteniamo opportuno stressare l'attenzione sull'utilizzo di una tecnica meticolosa nel planning preoperatorio al momento della simulazione della procedura. E' uno step fondamentale in cui bisogna assicurarsi che la lesione sia ben identificabile e completamente compresa nei limiti del campo di trattamento. Soltanto infatti mediante una chiara identificazione dei margini della lesione sarà possibile realizzare un'ablazione efficace.

Nella nostra iniziale esperienza non è stata impiegata l'iniezione di soluzione fisiologica in cavo pleurico per aumentare la finestra acustica. Tale espediente si esegue per ovviare al barrage acustico determinato dalle basi polmonari che ostacolano completamente la trasmissione degli ultrasuoni, esempio nel trattare lesioni alla cupola epatica. In altri studi clinici [77,78], tale metodica è stata utilizzata non facendo aumentare il tasso di complicanze, mentre dati contrastanti rimangono sull'utilizzo della resezione delle coste, anche se diffusa nella pratica clinica [79-81], e che comunque ci pare snaturare la natura mini-invasiva della metodica.

Dunque, in termini di sopravvivenza e di efficacia terapeutica in campo di HCC i risultati riportati nella nostra casistica sono sovrapponibili a quelli riportati in letteratura.

Risultati ugualmente rilevanti si sono avuti nel campo dei fibromi uterini.

I volumi dei fibromi hanno mostrato una riduzione significativa a 3 mesi che diveniva maggiore a 1 anno attestandosi attorno al 47,7% delle dimensioni iniziali e in tale lasso temporale si è assistito anche al miglioramento più marcato della sintomatologia delle pazienti, poi rimasto stabile nel tempo.

Riguardo le complicanze, il loro tasso totale è stato comunque molto basso del 14,2% in linea con altre sperimentazioni cliniche [48,82,83] e con risoluzione completa nella totalità dei casi. In merito alle complicanze, pare appropriato riservare particolare attenzione in caso di fibromi localizzati alla parete posteriore del corpo dell'utero, quindi posizionati in basso nella pelvi. In tali casi l'ablazione va condotta con cautela perchè il danno alle fibre nervose, seppur nella nostra esperienza, si è visto reversibile, può verificarsi con più probabilità. La collaborazione del paziente in questi casi è fondamentale, infatti in caso di dolore durante il trattamento, la procedura va momentaneamente sospesa, l'intensità di trattamento ridotto e i tempi di rilassamento tra un impulso e l'altro allungati.

Nella nostra esperienza, inoltre, si è confermata una degenza ospedaliera ridotta nel trattamento dei fibromi uterini, mediamente di 1,4 gg, capace quindi di consentire il trattamento in regime di one day surgery con i relativi vantaggi organizzativi ed economici.

In campo di palliazione invece la nostra attenzione si è rivolta all'ambito delle neoplasie del pancreas e delle metastasi ossee.

Nell'ambito dei trattamenti per carcinoma del pancreas è noto come la sopravvivenza media in caso di malattia localmente avanzata sia di 6-10 mesi e di 3-6 mesi in caso di metastasi a distanza [84]. Quando la malattia si presenta in uno stadio così avanzato, si rientra nel campo della malattia con impegno sistemico, quindi parlare di efficacia con l'impiego di terapie locali è ancora argomento di dibattito. Recentemente HIFU è stata utilizzata in tale situazione clinica ed ha dimostrato la sua fattibilità anche se in sperimentazioni con piccola numerosità [85,86]. Il razionale nel suo impiego in una patologia così diffusa è che il controllo locale sul tumore primitivo possa stimolare gli effetti antitumorali sistemici [71] e come da alcune

sperimentazioni dimostrano stimolare la risposta immunitaria [27,87], anche se ancora non è stato dimostrato che tutto ciò influisca positivamente sui tassi di sopravvivenza globale. Nella nostra casistica, la sopravvivenza media è stata di 7,2 mesi quindi ininfluente rispetto la storia naturale della malattia.

Ma l'ambito principale di studio in questi pazienti era la palliazione del dolore. E' noto come i pazienti con carcinoma del pancreas in stadio terminale presentino dolore intrattabile in ben il 60-90% dei casi [88]. La maggioranza dei pazienti in oltre si presentano in questo stadio avanzato che interessa circa l'85-90% dei casi di carcinoma del pancreas [89]. Il dolore in questi pazienti è sia neuropatico che infiammatorio da crescita tumorale e invasione del plesso celiaco e mesenterico [90-92]. L'utilizzo di oppioidi ha noti effetti collaterali [93] e può non essere sufficiente, mentre la neurolisi del plesso celiaco è una procedura invasiva, anch'essa con risultati non completamente validati [94]. La palliazione è un obbligo del medico in questi casi e un diritto per il paziente e deve essere assicurata nel minore meno invasivo possibile. HIFU si presenta adatta a svolgere questo compito e la nostra esperienza dimostra tale validità essendo il VAS score dei nostri pazienti migliorato e in modo statisticamente significativo da un valore medio pretrattamento del $5,1 \pm 0,9$ a un valore a 1 mese del $2,3 \pm 1,2$ stabile nel tempo confrontato da un tasso di complicanze di grado medio-lieve.

La palliazione in caso di metastasi ossee è un altro settore rilevante. Le neoplasie ossee sono frequentemente secondarie essendo lo scheletro osseo l'organo più affetto da processi metastatici, secondo solo al polmone e al fegato [95]. La clinica più spesso associata a questa condizione è il dolore, limitazioni nei movimenti, ipercalcemia e tendenza alle fratture patologiche. Per trattare queste condizioni, i trattamenti non chirurgici includono radioterapia, chemioterapia, terapia con radionuclidi, endocrino terapia e terapia molecolare biologica. Tra essi, la più efficace nella palliazione del dolore è la radioterapia [96] ma l'impiego di radiazioni ionizzanti, in un paziente già debilitato, non ne farebbero certamente l'opzione ideale. HIFU è stato utilizzato nel trattamento delle neoplasie ossee [72,97-99] anche se tradizionalmente

questo settore pareva assolutamente controindicato. La corticale ossea presenta un alto indice di impedenza acustica e ha un alto coefficiente di attenuazione, inoltre i primi macchinari realizzati non erano capaci di generare intensità tali da consentire trattamenti efficaci. Una volta quindi superati i problemi legati alla potenza del fascio ultrasonografico, tramite l'implementazione del trasduttore, tale settore è stato oggetto di sperimentazioni. Le caratteristiche anatomopatologiche dei processi neoplastici a tale livello portano ad una discontinuazione franca della corticale ossea o ad un suo indebolimento consentendo così con maggior facilità l'ingresso del fascio ultrasonografico, qualora adeguatamente concentrato. Il coefficiente di assorbimento delle lesioni a tale livello è molto alto, ciò consente quindi un'ottimale conversione dell'energia meccanica degli ultrasuoni in energia termica, alti livelli quindi di surriscaldamento e un ottimo effetto di cavitazione.

Le lesioni da noi trattate hanno avuto una sopravvivenza totale a 1, 2 e 3 anni con quindi tassi rispettivamente del 84,2%, 15,1% e 0%, comparabili con altre esperienze in letteratura [100]. I risultati sulla palliazione hanno evidenziato un decremento statisticamente significativo del VAS score da un valore pretrattamento del $5,46 \pm 1,71$ (range 3-9) ad un $2,2 \pm 1,3$ (range 0-4) al controllo a 1 mese, con anche tale miglioramento stabile nel tempo.

Quindi nell'ottica di un approccio multidisciplinare, potendo adoperare diverse tecniche ablative, la tecnologia HIFU può essere considerata tra le opzioni da proporre sia in ambito terapeutico che palliativo.

La metodica presenta comunque ancora alcuni limiti. Sviluppi in ambito di ultrasuoni focalizzati ad alta intensità si attendono nei sistemi di targeting della lesione e sullo sviluppo della termografia, in particolar modo con i sistemi a guida a RMN [101]. Inoltre qualsiasi distretto corporeo venga trattato, i tempi di trattamento risultano comunque ancora lunghi, con quindi rischi aumentati anestesiológicos, in caso di una anestesia generale o con discomfort per il paziente quando si conduca la procedura in sedo-analgesia. Un decremento dei tempi sarebbe

quindi auspicabile e sperimentazioni in tal senso si stanno eseguendo (vedi paragrafo 1.6) a parità di sicurezza di trattamento.

6 CONCLUSIONI

Nonostante i limiti nella nostra sperimentazione dati dalla non elevata numerosità dei casi trattati, dalla mancanza di una randomizzazione e da un limitato follow up, possiamo affermare che la termoablazione HIFU è una procedura sicura ed efficace, sia in termini di tasso di complicanze che di adeguatezza terapeutica. In ambito terapeutico consente infatti di garantire livelli di efficacia di trattamento e sopravvivenza rilevanti mentre in ambito di palliazione è capace, nel modo meno invasivo possibile, di migliorare la qualità di vita in pazienti in stadio critico terminale. Ulteriori studi, in particolar modo RCT, sono necessari in confronto anche ad altre tecniche ablativo per trarre conclusioni con maggiore livello di evidenza.

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 Nov 20;26(2):179-93.
2. FRY EJ. An ultrasonic projector design for a wide range of research applications. *Rev Sci Instrum.* 1950 Nov;21(11):940-1.
3. Sibille A, Prat F, Chapelon JY, abou el Fadil F, Henry L, Theilliere Y, Ponchon T, Cathignol D. Characterization of extracorporeal ablation of normal and tumor-bearing liver tissue by high intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 1993;19(9):803-13.
4. Malcolm AL, ter Haar GR. Ablation of tissue volumes using high intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 1996;22(5):659-69.
5. Adams JB, Moore RG, Anderson JH, Strandberg JD, Marshall FF, Davoussi LR. High-intensity focused ultrasound ablation of rabbit kidney tumors. *J Endourol.* 1996 Feb;10(1):71-5.
6. Wang ZB, Wu F, Wang ZL, Zhang Z, Zou JZ, Liu C, Liu YG, Cheng G, Du YH, He ZC, Gu ML, Wang ZG, Feng R. Targeted damage effects of high intensity focused ultrasound (HIFU) on liver tissues of Guizhou Province miniswine. *Ultrason Sonochem.* 1997 Apr;4(2):181-2.
7. Kallel F, Stafford RJ, Price RE, Righetti R, Ophir J, Hazle JD. The feasibility of elastographic visualization of HIFU-induced thermal lesions in soft tissues. Image-guided high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 1999 May;25(4):641-7.
8. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Rouvière O, Lasne Y, Lyonnet D, Dubernard JM. Transrectal high-intensity focused ultrasound: minimally invasive therapy of localized prostate cancer. *J Endourol.* 2000 Aug;14(6):519-28. Erratum in: *J Endourol* 2000 Oct;14(8):697.
9. Wu F, Chen WZ, Bai J, Zou JZ, Wang ZL, Zhu H, Wang ZB. Pathological changes in human malignant carcinoma treated with high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 2001 Aug;27(8):1099-106.
10. Chapelon JY, Margonari J, Vernier F, Gorry F, Ecochard R, Gelet A. In vivo effects of high-intensity ultrasound on prostatic adenocarcinoma Dunning R3327. *Cancer Res.* 1992 Nov 15;52(22):6353-7.
11. Kennedy JE, Ter Haar GR, Cranston D. High intensity focused ultrasound: surgery of the future? *Br J Radiol.* 2003 Sep;76(909):590-9.

12. Hynynen K. The threshold for thermally significant cavitation in dog's thigh muscle in vivo. *Ultrasound Med Biol.* 1991;17(2):157-69.
13. Leslie TA, Kennedy JE. High-intensity focused ultrasound principles, current uses, and potential for the future. *Ultrasound Q.* 2006 Dec;22(4):263-72.
14. Yang R, Reilly CR, Rescorla FJ, Faught PR, Sanghvi NT, Fry FJ, Franklin TD Jr, Lumeng L, Grosfeld JL. High-intensity focused ultrasound in the treatment of experimental liver cancer. *Arch Surg.* 1991 Aug;126(8):1002-9; discussion 1009-10.
15. Vykhodtseva N, McDannold N, Martin H, Bronson RT, Hynynen K. Apoptosis in ultrasound-produced threshold lesions in the rabbit brain. *Ultrasound Med Biol.* 2001 Jan;27(1):111-7.
16. Qian ZW, Xiong L, Yu J, Shao D, Zhu H, Wu X. Noninvasive thermometer for HIFU and its scaling. *Ultrasonics.* 2006 Dec 22;44 Suppl 1:e31-5. Epub 2006 Jun 30.
17. Fujitomi Y, Kashima K, Ueda S, Yamada Y, Mori H, Uchida Y. Histopathological features of liver damage induced by laser ablation in rabbits. *Lasers Surg Med.* 1999;24(1):14-23.
18. Davies EJ, Bazerbashi S, Asopa S, Haywood G, Dalrymple-Hay M. Long-term outcomes following high intensity focused ultrasound ablation for atrial fibrillation. *J Card Surg.* 2014 Jan;29(1):101-7.
19. Vaezy S, Martin R, Keilman G, Kaczkowski P, Chi E, Yazaji E, Caps M, Poliachik S, Carter S, Sharar S, Cornejo C, Crum L. Control of splenic bleeding by using high intensity ultrasound. *J Trauma.* 1999 Sep;47(3):521-5.
20. Vaezy S, Martin R, Schmiedl U, Caps M, Taylor S, Beach K, Carter S, Kaczkowski P, Keilman G, Helton S, Chandler W, Mourad P, Rice M, Roy R, Crum L. Liver hemostasis using high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 1997;23(9):1413-20.
21. Vaezy S, Martin R, Kaczkowski P, Keilman G, Goldman B, Yaziji H, Carter S, Caps M, Crum L. Use of high-intensity focused ultrasound to control bleeding. *J Vasc Surg.* 1999 Mar;29(3):533-42
22. Vaezy S, Martin R, Yaziji H, Kaczkowski P, Keilman G, Carter S, Caps M, Chi EY, Bailey M, Crum L. Hemostasis of punctured blood vessels using high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 1998 Jul;24(6):903-10.
23. MR Bailey, VA Khokhlova, OA Sapozhnikov, SG Kargl, and LA Crum. Physical Mechanisms of the Therapeutic Effect of Ultrasound (A Review). *Acoustical Physics*, Vol. 49, No. 4, 2003, pp. 369–388.

24. Phenix CP, Togtema M, Pichardo S, Zehbe I, Curiel L. High intensity focused ultrasound technology, its scope and applications in therapy and drug delivery. *J Pharm Pharm Sci.* 2014;17(1):136-53.
25. Hynynen K, McDannold N, Vykhodtseva N, Jolesz FA. Non-invasive opening of BBB by focused ultrasound. *Acta Neurochir Suppl.* 2003;86:555-8.
26. McDannold N, Vykhodtseva N, Raymond S, Jolesz FA, Hynynen K. MRI-guided targeted blood-brain barrier disruption with focused ultrasound: histological findings in rabbits. *Ultrasound Med Biol.* 2005 Nov;31(11):1527-37.
27. Unga J, Hashida M. Ultrasound induced cancer immunotherapy. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014 Jun;72:144-53.
28. Wang X, Qin J, Chen J, Wang L, Chen W, Tang L. The effect of high-intensity focused ultrasound treatment on immune function in patients with uterine fibroids. *Int J Hyperthermia.* 2013 May;29(3):225-33. doi: 10.3109/02656736.2013.775672. Epub 2013 Mar 28.
29. Jenne JW, Preusser T, Günther M. High-intensity focused ultrasound: principles, therapy guidance, simulations and applications. *Z Med Phys.* 2012 Dec;22(4):311-22.
30. Wu F, Chen WZ, Bai J, Zou JZ, Wang ZL, Zhu H, Wang ZB. Tumor vessel destruction resulting from high-intensity focused ultrasound in patients with solid malignancies. *Ultrasound Med Biol.* 2002; 28(4):535–42.
31. Wu F, Wang ZB, Chen WZ, Zhu H, Bai J, Zou JZ, Li KQ, Jin CB, Xie FL, Su HB. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2004; 11(12):1061–69.
32. Kornprat P, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, D'Angelica M. Role of intraoperative thermoablation combined with resection in the treatment of hepatic metastasis from colorectal cancer. *Arch Surg.* 2007; 142(11):1087–92.
33. Seifert JK, Morris DL. Prognostic factors after cryotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer. *Ann Surg.* 1998; 228(2):201–08.
34. Tanaka K, Nakamura S, Numata K, Kondo M, Morita K, Kitamura T, Saito S, Kiba T, Okazaki H, Sekihara H. The long term efficacy of combined transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma and cirrhosis. *Cancer.* 1998; 82(1):78–85.
35. Gélat P, Ter Haar G, Saffari N. A comparison of methods for focusing the field of a HIFU array transducer through human ribs. *Phys Med Biol.* 2014 Jun 21;59(12):3139-71.

36. Yagel S. High-intensity focused ultrasound: a revolution in non-invasive ultrasound treatment? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 Mar;23(3):216-7.
37. Li Q, Xiao YB, Liang ZG, Chen JY, Wang ZB. Ablation of leiomyomas using a combination of HIFU and iodized oil in vitro. *Ultrasound Med Biol.* 2012 Sep;38(9):1576-81.
38. Jiang N, Xie B, Zhang X, He M, Li K, Bai J, Wang Z, He J, Zhang L. Enhancing ablation effects of a microbubble-enhancing contrast agent ("SonoVue") in the treatment of uterine fibroids with high-intensity focused ultrasound: a randomized controlled trial. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014 Oct;37(5):1321-8.
39. Cioni D, Lencioni R, Rossi S, Garbagnati F, Donati F, Crocetti L, Bartolozzi C. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma: using contrast-enhanced harmonic power doppler sonography to assess treatment outcome. *AJR Am J Roentgenol.* 2001 Oct;177(4):783-8.
40. He W, Wang W, Zhou P, Wang YX, Zhou P, Li RZ, Wang JS, Ahuja AT. Enhanced ablation of high intensity focused ultrasound with microbubbles: an experimental study on rabbit hepatic VX2 tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2011 Oct;34(5):1050-7.
41. Elbes D, Denost Q, Robert B, Köhler MO, Tanter M, Bruno Q. Magnetic resonance imaging for the exploitation of bubble-enhanced heating by high-intensity focused ultrasound: a feasibility study in ex vivo liver. *Ultrasound Med Biol.* 2014 May;40(5):956-64.
42. Chung DJ, Cho SH, Lee JM, Hahn ST. Effect of microbubble contrast agent during high intensity focused ultrasound ablation on rabbit liver in vivo. *Eur J Radiol.* 2012 Apr;81(4):e519-23.
43. Luo W, Zhou X, Zhang J, Qian Y, Zheng M, Yu M, Gong X. Analysis of apoptosis and cell proliferation after high intensity-focused ultrasound ablation combined with microbubbles in rabbit livers. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007 Nov;19(11):962-8.
44. Luo W, Zhou X, Ren X, Zheng M, Zhang J, He G. Enhancing effects of SonoVue, a microbubble sonographic contrast agent, on high-intensity focused ultrasound ablation in rabbit livers in vivo. *J Ultrasound Med.* 2007 Apr;26(4):469-76.
45. Kaneko Y, Maruyama T, Takegami K, Watanabe T, Mitsui H, Hanajiri K, Nagawa H, Matsumoto Y. Use of a microbubble agent to increase the effects of high intensity focused ultrasound on liver tissue. *Eur Radiol.* 2005 Jul;15(7):1415-20. Epub 2005 Mar 1.

46. Yu T, Hu D, Xu C. Microbubbles improve the ablation efficiency of extracorporeal high intensity focused ultrasound against kidney tissues. *World J Urol.* 2008 Dec;26(6):631-6.
47. Yu T, Wang G, Hu K, Ma P, Bai J, Wang Z. A microbubble agent improves the therapeutic efficiency of high intensity focused ultrasound: a rabbit kidney study. *Urol Res.* 2004 Feb;32(1):14-9. Epub 2003 Dec 4.
48. Peng S, Xiong Y, Li K, He M, Deng Y, Chen L, Zou M, Chen W, Wang Z, He J, Zhang L. Clinical utility of a microbubble-enhancing contrast ("SonoVue") in treatment of uterine fibroids with high intensity focused ultrasound: a retrospective study. *Eur J Radiol.* 2012 Dec;81(12):3832-8.
49. Hynynen K, Damianou C, Darkazanli A, Unger E, Schenck JF. The feasibility of using MRI to monitor and guide noninvasive ultrasound surgery. *Ultrasound Med Biol.* 1993;19(1):91-2.
50. Hynynen K, Vykhodtseva NI, Chung AH, Sorrentino V, Colucci V, Jolesz FA. Thermal effects of focused ultrasound on the brain: determination with MR imaging. *Radiology.* 1997 Jul;204(1):247-53.
51. Chung AH, Jolesz FA, Hynynen K. Thermal dosimetry of a focused ultrasound beam in vivo by magnetic resonance imaging. *Med Phys.* 1999 Sep;26(9):2017-26
52. Huber PE, Jenne JW, Rastert R, Simiantonakis I, Sinn HP, Strittmatter HJ, von Fournier D, Wannemacher MF, Debus J. A new noninvasive approach in breast cancer therapy using magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery. *Cancer Res.* 2001 Dec 1;61(23):8441-7.
53. Hynynen K, Pomeroy O, Smith DN, Huber PE, McDannold NJ, Kettenbach J, Baum J, Singer S, Jolesz FA MR imaging-guided focused ultrasound surgery of fibroadenomas in the breast: a feasibility study. *Radiology.* 2001 Apr;219(1):176-85.
54. Vaezy S, Shi X, Martin RW, Chi E, Nelson PI, Bailey MR, Crum LA. Real-time visualization of high-intensity focused ultrasound treatment using ultrasound imaging. *Ultrasound Med Biol.* 2001 Jan;27(1):33-42.
55. Orsi F, Zhang L, Arnone P, Orgera G, Bonomo G, Vigna PD, Monfardini L, Zhou K, Chen W, Wang Z, Veronesi U. High-intensity focused ultrasound ablation: effective and safe therapy for solid tumors in difficult locations. *AJR Am J Roentgenol.* 2010 Sep;195(3):W245-52-

56. Zhang L, Zhu H, Jin C, Zhou K, Li K, Su H, Chen W, Bai J, Wang Z. High-intensity focused ultrasound (HIFU): effective and safe therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to major hepatic veins. *Eur Radiol.* 2009 Feb;19(2):437-45. Epub 2008 Sep 16.
57. Khokhlova VA, Bailey MR, Reed JA, Cunitz BW, Kaczkowski PJ, Crum LA. Effects of nonlinear propagation, cavitation, and boiling in lesion formation by high intensity focused ultrasound in a gel phantom. *J Acoust Soc Am.* 2006 Mar;119(3):1834-48.
58. Souchon R, Bouchoux G, Maciejko E, Lafon C, Cathignol D, Bertrand M, Chapelon JY. Monitoring the formation of thermal lesions with heat-induced echo-strain imaging: a feasibility study. *Ultrasound Med Biol.* 2005 Feb;31(2):251-9.
59. Miller NR, Bograchev KM, Bamber JC. Ultrasonic temperature imaging for guiding focused ultrasound surgery: effect of angle between imaging beam and therapy beam. *Ultrasound Med Biol.* 2005 Mar;31(3):401-13.
60. Kennedy JE. High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours. *Nat Rev Cancer.* 2005 Apr;5(4):321-7.
61. Li PZ, Zhu SH, He W, Zhu LY, Liu SP, Liu Y, Wang GH, Ye F. High-intensity focused ultrasound treatment for patients with unresectable pancreatic cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2012 Dec 15;11(6):655-60.
62. Merckel LG, Bartels LW, Köhler MO, van den Bongard HJ, Deckers R, Mali WP, Binkert CA, Moonen CT, Gilhuijs KG, van den Bosch MA MR-guided high-intensity focused ultrasound ablation of breast cancer with a dedicated breast platform. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013 Apr;36(2):292-301.
63. Park MJ, Kim YS, Rhim H, Lim HK. Safety and therapeutic efficacy of complete or near-complete ablation of symptomatic uterine fibroid tumors by MR imaging-guided high-intensity focused US therapy. *J Vasc Interv Radiol.* 2014 Feb;25(2):231-9.
64. Leslie T, Ritchie R, Illing R, Ter Haar G, Phillips R, Middleton M, Bch B, Wu F, Cranston D. High-intensity focused ultrasound treatment of liver tumours: post-treatment MRI correlates well with intra-operative estimates of treatment volume. *Br J Radiol.* 2012 Oct;85(1018):1363-70.
65. Wu F, Wang ZB, Chen WZ, Wang W, Gui Y, Zhang M, Zheng G, Zhou Y, Xu G, Li M, Zhang C, Ye H, Feng R. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of 1038 patients with solid carcinomas in China: an overview. *Ultrason Sonochem.* 2004 May;11(3-4):149-54.
66. Zhang L, Wang ZB. High-intensity focused ultrasound tumor ablation: review of ten years of clinical experience. *Front Med China.* 2010 Sep;4(3):294-302.

67. Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF, Charboneau JW, Dodd GD 3rd, Dupuy DE, Gervais DA, Gillams AR, Kane RA, Lee FT Jr, Livraghi T, McGahan J, Phillips DA, Rhim H, Silverman SG, Solbiati L, Vogl TJ, Wood BJ, Vedantham S, Sacks D; Society of Interventional Radiology Technology Assessment Committee and the International Working Group on Image-guided Tumor Ablation. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. *J Vasc Interv Radiol*. 2009 Jul;20(7 Suppl):S377-90.
68. Ng KK, Poon RT, Chan SC, Chok KS, Cheung TT, Tung H, Chu F, Tso WK, Yu WC, Lo CM, Fan ST. High-intensity focused ultrasound for hepatocellular carcinoma: a single-center experience. *Ann Surg*. 2011 May;253(5):981-7.
69. Ren XL, Zhou XD, Zhang J, He GB, Han ZH, Zheng MJ, Li L, Yu M, Wang L. Extracorporeal ablation of uterine fibroids with high-intensity focused ultrasound: imaging and histopathologic evaluation. *J Ultrasound Med*. 2007 Feb;26(2):201-12.
70. Orsini LF, Salardi S, Pilu G, Bovicelli L, Cacciari E. Pelvic organs in premenarcheal girls: real-time ultrasonography. *Radiology*. 1984 Oct;153(1):113-6.
71. Sung HY, Jung SE, Cho SH, Zhou K, Han JY, Han ST, Kim JI, Kim JK, Choi JY, Yoon SK, Yang JM, Han CW, Lee YS. Long-term outcome of high-intensity focused ultrasound in advanced pancreatic cancer. *Pancreas*. 2011 Oct;40(7):1080-6.
72. Gianfelice D, Gupta C, Kucharczyk W, Bret P, Havill D, Clemons M. Palliative treatment of painful bone metastases with MR imaging--guided focused ultrasound. *Radiology*. 2008 Oct;249(1):355-63. doi: 10.1148/radiol.2491071523. Epub 2008 Aug 11.
73. Dubinsky TJ, Cuevas C, Dighe MK, Kolokythas O, Hwang JH. High-intensity focused ultrasound: current potential and oncologic applications. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Jan;190(1):191-9.
74. Wu F, Chen WZ, Bai J, Zou JZ, Wang ZL, Zhu H, Wang ZB. Tumor vessel destruction resulting from high-intensity focused ultrasound in patients with solid malignancies. *Ultrasound Med Biol*. 2002 Apr;28(4):535-42.
75. Wu F, Wang ZB, Zhu H, Chen WZ, Zou JZ, Bai J, Li KQ, Jin CB, Xie FL, Su HB. Extracorporeal high intensity focused ultrasound treatment for patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2005 Jul;92(1):51-60.
76. Illing RO, Kennedy JE, Wu F, ter Haar GR, Protheroe AS, Friend PJ, Gleeson FV, Cranston DW, Phillips RR, Middleton MR. The safety and feasibility of extracorporeal

- high-intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of liver and kidney tumours in a Western population. *Br J Cancer*. 2005 Oct 17;93(8):890-5.
77. Cheung TT, Fan ST, Chu FS, Jenkins CR, Chok KS, Tsang SH, Dai WC, Chan AC, Chan SC, Yau TC, Poon RT, Lo CM. Survival analysis of high-intensity focused ultrasound ablation in patients with small hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)*. 2013 Aug;15(8):567-73.
78. Xu G, Luo G, He L, Li J, Shan H, Zhang R, Li Y, Gao X, Lin S, Wang G. Follow-up of high-intensity focused ultrasound treatment for patients with hepatocellular carcinoma. *Ultrasound Med Biol*. 2011 Dec;37(12):1993-9.
79. Zhu H, Zhou K, Zhang L, Jin C, Peng S, Yang W, Li K, Su H, Chen W, Bai J, Wu F, Wang Z. High intensity focused ultrasound (HIFU) therapy for local treatment of hepatocellular carcinoma: role of partial rib resection. *Eur J Radiol*. 2009 Oct;72(1):160-6.
80. Li YY, Sha WH, Zhou YJ, Nie YQ. Short and long term efficacy of high intensity focused ultrasound therapy for advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Dec;22(12):2148-54.
81. Jin C, Zhu H, Wang Z, Wu F, Chen W, Li K, Su H, Zhou K, Gong W. High-intensity focused ultrasound combined with transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: long-term follow-up and clinical analysis. *Eur J Radiol*. 2011 Dec;80(3):662-9.
82. Ren XL, Zhou XD, Yan RL, Liu D, Zhang J, He GB, Han ZH, Zheng MJ, Yu M. Sonographically guided extracorporeal ablation of uterine fibroids with high-intensity focused ultrasound: midterm results. *J Ultrasound Med*. 2009 Jan;28(1):100-3.
83. Meng X, He G, Zhang J, Han Z, Yu M, Zhang M, Tang Y, Fang L, Zhou X. A comparative study of fibroid ablation rates using radio frequency or high-intensity focused ultrasound. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010 Aug;33(4):794-9.
84. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2002 Jan-Feb;52(1):23-47. Erratum in: *CA Cancer J Clin* 2002 Mar-Apr;52(2):119. *CA Cancer J Clin* 2002 May-Jun;52(3):181-2.
85. Wang X, Sun J. High-intensity focused ultrasound in patients with late-stage pancreatic carcinoma. *Chin Med J (Engl)*. 2002 Sep;115(9):1332-5.
86. Wu F, Wang ZB, Zhu H, Chen WZ, Zou JZ, Bai J, Li KQ, 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 Sep;236(3):1034-40. Epub 2005 Jul 29.
87. Hu Z, Yang XY, Liu Y, Sankin GN, Pua EC, Morse MA, Lysterly HK, Clay TM, Zhong P. Investigation of HIFU-induced anti-tumor immunity in a murine tumor model. *J Transl Med*. 2007 Jul 11;5:34.
 88. Reddy SK, Elsayem A, Talukdar R. Supportive Care: Symptom Management. In: Von Hoff DD, Evans DB, Hruban RH, Eds. *Pancreatic Cancer*. Sudbury, Jones and Bartlett, 2005, pp 479-498.
 89. Nakakura EK, Yeo CJ. Periampullary and pancreatic cancer. In: Blumgart LH, ed. *Surgery of the Liver, Biliary Tract, and Pancreas*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2007:849–57.
 90. Molinari M, Helton WS, Espat NJ. Palliative strategies for locally advanced unresectable and metastatic pancreatic cancer. *SurgClin North Am*. 2001 Jun;81(3):651-66.
 91. Caraceni A, Weinstein SM. Classification of cancer pain syndromes. *Oncology (Williston Park)*. 2001 Dec;15(12):1627-40, 1642; discussion 1642-3, 1646-7.
 92. Farrar JT, Portenoy RK. Neuropathic cancer pain: the role of adjuvant analgesics. *Oncology (Williston Park)*. 2001 Nov;15(11):1435-42, 1445; discussion 1445, 1450-3.
 93. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, Davis C, Fallon M, McQuay H, Mercadante S, Pasternak G, Ventafridda V; Expert Working Group of the European Association of Palliative Care Network. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol*. 2001 May 1;19(9):2542-54.
 94. Yan BM, Myers RP. Neurolytic celiac plexus block for pain control in unresectable pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol*. 2007 Feb;102(2):430-8. Epub 2006 Nov 13.
 95. Berenson JR, Rajdev L, Broder M. Pathophysiology of bone metastases. *Cancer Biol Ther*. 2006 Sep;5(9):1078-81.
 96. Mercadante S, Fulfaro F. Management of painful bone metastases. *Curr Opin Oncol*. 2007 Jul;19(4):308-14.
 97. Chen W, Wang Z, Wu F, Zhu H, Zou J, Bai J, Li K, Xie F. High intensity focused ultrasound in the treatment of primary malignant bone tumor. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2002 Nov;24(6):612-5.
 98. Chen W, Zhu H, Zhang L, Li K, Su H, Jin C, Zhou K, Bai J, Wu F, Wang Z. Primary bone malignancy: effective treatment with high-intensity focused ultrasound ablation. *Radiology*. 2010 Jun;255(3):967-78.
 99. Wang Z, Bai J, Li F, Du Y, Wen S, Hu K, Xu G, Ma P, Yin N, Chen W, Wu F, Feng R. Study of a "biological focal region" of high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 2003 May;29(5):749-54.
 100. Li C, Zhang W, Fan W, Huang J, Zhang F, Wu P. Noninvasive treatment of malignant bone tumors using high-intensity focused ultrasound. *Cancer*. 2010 Aug 15;116(16):3934-42.
 101. Bradley WG Jr. MR-guided focused ultrasound: a potentially disruptive technology. *J Am Coll Radiol*. 2009 Jul;6(7):510-3.