

## Capitolo 6

### Ultrasuoni: principi e applicazioni

(Rugiada Cuccaro, Caterina Guiot, Renato Spagnolo)

#### Impieghi terapeutici degli ultrasuoni ad alta intensità focalizzati (HIFU)

Sebbene le prime sperimentazioni degli ultrasuoni focalizzati risalgano a oltre sessant'anni fa [1], e che diversi studi successivi ne avessero già dimostrata l'efficacia in particolare nel trattamento di disordini neurologici [2-4], per interi decenni di fatto non ne è stato trasferito l'impiego in ambito clinico. Una delle ragioni principali era la scarsa capacità fino ad allora sviluppata nel guidare e monitorare in tempo reale l'applicazione degli HIFU; tant'è che in anni più recenti, insieme ai significativi avanzamenti delle diagnostiche per immagini, sia a ultrasuoni (ultrasonografia B-mode), sia con altre tecniche (tomografia computerizzata, CT; risonanza magnetica, MRI), si è assistito a un'estensione quasi sorprendente delle applicazioni degli ultrasuoni a forte focalizzazione come strumento chirurgico vero e proprio, a bassa invasività.

Il primo prototipo di HIFU a uso clinico è stato realizzato in Inghilterra all'inizio degli anni Novanta [5]. Il sistema impiegava un trasduttore ceramico sferico di 10 cm di diametro e lunghezza focale di 15 cm, funzionante a 1,7 MHz e a valori di intensità tra 1000 e 4660 W/m<sup>2</sup>, e fu applicato per il trattamento di 68 pazienti con tumore al fegato.

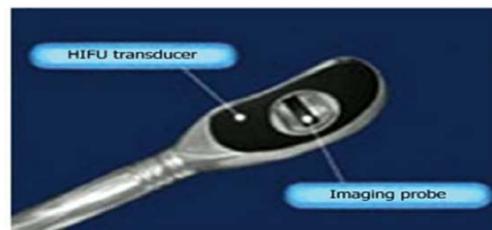
Nel 1997, dopo sperimentazioni durate nove anni, è iniziata un'ampia serie di applicazioni in Cina: fino al 2001, in dieci ospedali cinesi, sono stati trattati 1038 pazienti con tumori solidi [6,7]. Dal 2001 al 2004 sono stati trattati, in venti ospedali cinesi, altri 2500 pazienti con tumori al fegato primari o metastatici, tumori al seno, al pancreas, al rene. In tutti i casi, la terapia è stata applicata e monitorata con tecniche diagnostiche a ultrasuoni. Lo stesso sistema sviluppato e utilizzato dai cinesi (Model-JC HIFU System, Chogqing Haifau) è stato poi introdotto nei piani clinici inglesi [8,9] e giapponesi [10].

Allen et al. [11] hanno pubblicato i risultati di applicazioni preliminari nel trattamento del tumore al fegato, senza anestetizzare o sedare il paziente, utilizzando un prototipo clinico, funzionante a 1,7 MHz, e picchi di intensità acustica di 1500 W/cm<sup>2</sup>, mentre Marberger et al. [12] riporta numerosi risultati di trattamento del rene.

Insieme alle applicazioni extracorporee, appare ben consolidata l'esperienza clinica maturata nell'uso di sistemi HIFU transrettali per il trattamento del tumore alla prostata. Sono noti in particolare due sistemi commerciali: il sistema Sonablate, Focused Surgery, USA, che impiega quattro trasduttori ceramici PZT, a 4 MHz, sia per il trattamento sia per le immagini (in Fig. 1 la versione più recente del sistema); il sistema Ablatherm, EDAP, Francia, che originariamente utilizzava quattro trasduttori rettangolari, a 2,25–3 MHz, per il trattamento, e un dispositivo retrattile a 7,5 MHz, per le immagini (nelle versioni più recenti trasduttori HIFU e probe per le immagini sono integrati in un unico dispositivo; Fig. 2). I trattamenti avvengono a valori di intensità tra 1300 e 2200 W/cm<sup>2</sup>, per tempi di 3–5 s.



Fig. 1 Sistema HIFU Sonablate (<http://www.hifu-jp.org/technology.html>).



**Fig. 2** Sistema HIFU Ablatherm (<http://www.intamed.co.za/hifu.html>). Nell'immagine in basso, il dispositivo retrattile contenente sia il trasduttore HIFU sia il probe per le immagini.

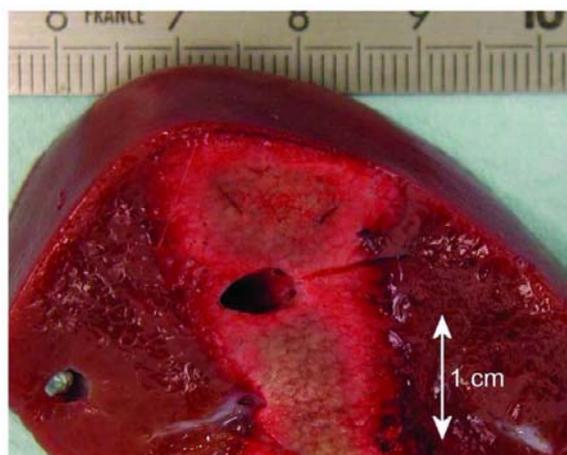
Risalgono ancora all'inizio degli anni Novanta le prime sperimentazioni di monitoraggio mediante risonanza magnetica della temperatura durante l'applicazione HIFU [13,14], allo scopo di un più accurato controllo della regione di ablazione; l'incremento della temperatura viene riportata in tempo reale sulle immagini anatomiche nel corso del trattamento. Hardy et al. [15] hanno mostrato che è possibile determinare la temperatura lungo una linea di scansione attraverso la regione di focalizzazione del fascio di ultrasuoni con una sensibilità di circa 2 °C e una risoluzione temporale di 300 ms. Ciò è sufficiente per poter localizzare esattamente il volume focale con un impulso iniziale a bassa intensità, prima di attivare il trattamento a piena potenza.

Un sistema con guida MRI 3D in tempo reale, tecnologicamente molto evoluto, è stato sviluppato in anni recenti da Finnish Philips Healthcare (Fig. 3); tra le innovazioni dichiarate, quella di consentire un riscaldamento volumetrico, anziché punto a punto come in sistemi più convenzionali [16].



**Fig. 3** Sistema HIFU Finnish Philips Healthcare (<http://aibolita.com/sundries/25927-philips-sonavelle-mrhifu-system.html>).

Come descritto nel testo (par. 6.7, sez. 6.7.2), la lesione indotta dall'esposizione a ultrasuoni a forte focalizzazione coinvolge principalmente due meccanismi. Il primo, come ovvio, è di natura termica, mentre il secondo è legato a fenomeni di cavitazione. L'effetto termico dipende dalla temperatura raggiunta e dalla durata dell'applicazione HIFU: se la temperatura sale oltre la soglia di 56 °C per un tempo di esposizione di 1 s, ciò porta alla morte istantanea delle cellule e alla necrosi coagulativa [17]. Tra la regione focale trattata e quella non-focale circostante si determina un gradiente di temperatura fortissimo, che riduce a sole 6-10 cellule il margine tra cellule morte e cellule vive [18]; come in Fig. 4, gli esami istologici mostrano una netta demarcazione tra tessuto trattato e tessuto non trattato [19].



**Fig. 4** Necrosi indotta con terapia HIFU *in vivo* su fegato di maiale; le frecce indicano i margini molto evidenti tra tessuto trattato e tessuto non trattato [19].

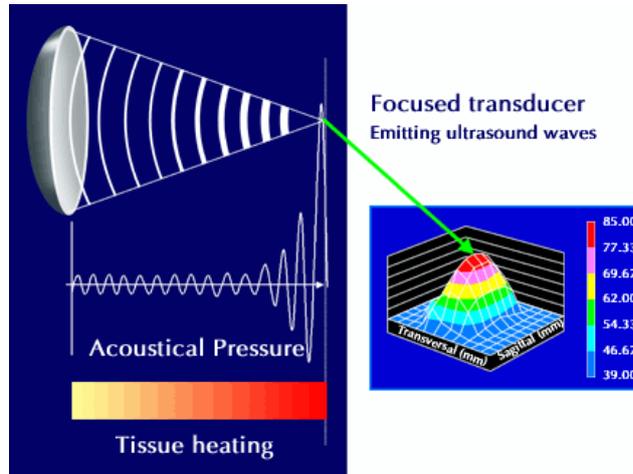
La presenza di piccoli nuclei gassosi nei tessuti costituisce sorgente di cavitazione, con la possibilità che piccole bolle di gas si espandano e si contraggono sotto l'azione del campo di ultrasuoni. Durante il collasso che segue la fase di espansione, la pressione acustica può localmente raggiungere le migliaia di pascal e la temperatura diverse migliaia di gradi Celsius. Ciò evidentemente può causare lesioni ai tessuti, che, rispetto a quelli dovuti al riscaldamento, risultano meno prevedibili in estensione e forma. Tuttavia, il contributo della cavitazione tende ad essere considerato un mezzo per amplificare gli effetti di ablazione, riducendo i tempi di esposizione [20,21], anziché un evento di una certa criticità poiché, almeno fino a oggi, non ben controllabile e quantificabile.

### Trasduttori HIFU

Dunque, le sperimentazioni già in corso da alcuni anni e le ulteriori aspettative riguardano sostanzialmente la possibilità di rimuovere regioni di tessuto neoplastico senza danneggiare le strutture biologiche sane. Sotto questo punto di vista, assumono ovviamente grande importanza le caratteristiche dei trasduttori utilizzati come sorgente, e principalmente la possibilità di determinare forti assorbimenti di energia nella regione focale senza invece provocare assorbimenti significativi nelle regioni circostanti e lungo il percorso tra il trasduttore stesso e il fuoco (regione pre-focale). Ciò si realizza con sistemi di traduzione a grande apertura in grado di configurare fasci a grande divergenza (si veda lo schema di Fig. 5).

Semplificando, le categorie di trasduttori utilizzati (tutti realizzati a partire da ceramiche piezoelettriche) si riducono sostanzialmente a due: quelli a singolo elemento (Fig. 6) e quelli ad array, a multi-elemento (Fig. 7). Nel primo caso, il processo di focalizzazione è attuato conformando opportunamente la superficie dello stesso trasduttore oppure con l'applicazione di lenti acustiche, nel secondo, gestendo per via elettronica i ritardi dei segnali applicati ai singoli elementi. I trasduttori a singolo elemento sono ovviamente di utilizzo molto più semplice e diretto, ma più rigidi (la distanza focale è fissa) e talvolta non esenti da problemi (come la presenza di picchi di pressione acustica indesiderati nella zona pre-focale dovuta a irradiazione non perfettamente uniforme da tutta la superficie); i trasduttori ad array (concettualmente simili a

quelli dei sistemi ecografici) sono intrinsecamente più complessi, ma consentono grande flessibilità, per esempio variare la conformazione del fascio ed eventualmente ingrandire il volume trattato.



**Fig. 5** Esempificazione del principio di focalizzazione con un trasduttore a grande apertura (<http://www.hifu.ca/history-ablatherm-hifu.htm>).



**Fig. 6** Trasduttori HIFU a singolo elemento (<http://acoustics.co.uk/products/ultrasonic-transducers/hifu-transducers/>).



**Fig. 7** Trasduttore HIFU a 251 elementi del sistema FEP-BY di China Medical Technologies (<http://www.chinameditech.com>)

A fronte delle intensità acustiche molto elevate in gioco e della particolare criticità delle applicazioni cliniche coinvolte, la caratterizzazione dei trasduttori HIFU pone diverse problematiche metrologiche, e la maggior parte della copiosa normativa internazionale riguardante i sistemi a ultrasuoni convenzionali, specie diagnostici, non risulta del tutto

estendibile. L'unica norma riguardante specificatamente la misura della potenza acustica di questi trasduttori è cinese: *Acoustics – High intensity focused ultra-sound (HIFU) – Measurement of acoustic power and field characterization* (ed. 2006). Due norme IEC suggeriscono criteri generali riguardo a prestazioni e sicurezza nell'uso terapeutico di ultrasuoni ad alta intensità (HITU): IEC/TR 62649 (2010), *Requirements for measurement standards for high intensity therapeutic ultrasound - HITU devices*, e, di più recente pubblicazione, IEC 60601-2-62 (2013) *Medical electrical equipment - Part 2-62: Particular requirements for the basic safety and essential performance of high intensity therapeutic ultrasound (HITU) equipment*.

Un'ampia trattazione dei diversi aspetti riguardanti la caratterizzazione di campi di ultrasuoni ad alta intensità focalizzati si può trovare nel Report NPL (National Physical Laboratory, UK) all'indirizzo [http://publications.npl.co.uk/npl\\_web/pdf/dql\\_ac15.pdf](http://publications.npl.co.uk/npl_web/pdf/dql_ac15.pdf).

## Bibliografia

- [1] LYNN J.G., ZWEMMER R.L., CHICK A.J., MILLER A.F., 1942, *A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology*, «J. Gen. Physiol.», 26, pp. 179-93.
- [2] FRY F.J., 1958, *Precision high intensity focused ultrasound machines for surgery*, «Am. J. Phys. Med.», 37, pp. 152-56.
- [3] FRY W.J., BARNARD J.W., FRY F.J., KRUMINS R.F., BRENNAN J.F., 1955, *Ultrasonic lesion in the mammalian central nervous system*, «Science», 122, pp. 517-18.
- [4] FRY F.J., DUNN F., 1956, *Ultrasonic irradiation of the central nervous system at high sound levels*, «J. Acoust. Soc. Am.», 28, pp. 275-80.
- [5] TER HAAR G.L., CLARKE R.L., VAUGHAN M.G., HILL C.R., 1991, *Trackless surgery using focused ultrasound: technique and case report*, «Min. Inv. Ther.», 1, pp. 13-15.
- [6] WU F., WANG Z., CHEN W., 2004, *Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma*, «Ann. Surg. Oncol.», 11, pp. 1061-69.
- [7] WU F., WANG Z., CHEN W., 2004, *Extracorporeal high intensity focused ultrasound surgery for the treatment of human solid carcinomas: early Chinese clinical experience*, «Ultrasound Med. Biol.», 30, pp. 245-60.
- [8] KENNEDY J.E., WU F., TER HAAR G.R., 2004, *High intensity focused ultrasound in the treatment of liver tumours*, «Ultrasonics», 42, pp. 931-35.
- [9] KENNEDY J.E., 2005, *High intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours*, «Nat. Rev. Cancer», 18, pp. 321-27.
- [10] OKUNO T., GANAHA F., LEE C.O., SHIMIZU T., OSAKO K., OKA S., LEE K.H., CHEN W.Z., ZHU H., PARK S.K., QI Z., SHI D., SONG H.S., 2004, *Feasibility of extracorporeal HIFU using Chongqing Haifu-knife as an adjunct to the endovascular therapy for breast conservation particularly in patients with recurrent breast carcinoma*, «Proc. 4<sup>th</sup> Int. Symp. Therapeutic Ultrasound», Kyoto, p. 6.
- [11] ALLEN M., RIVENS I., VISIOLI A., TER HAAR G., 2003, *Focused ultrasound surgery (FUS): a non-invasive technique for the thermal ablation of liver metastases*, «Proc. 2<sup>nd</sup> Int. Symp. Therapeutic Ultrasound», Seattle, pp. 17-25.
- [12] MARGERBER M., SCHALTZL G., CRANSTON D., KENNEDY J.E., 2005, *Extracorporeal ablation of renal tumours with high intensity focused ultrasound*, «BJU Int.», 95, Suppl. 2, pp. 52-53.
- [13] CLINE H.E., SCHENCK J.F., HYNYNEN K., WATKINS R.D., SOUZA J.P., JOLESZ F.A., 1992, *MR-guided focused ultrasound surgery*, «J. Comp. Assist. Tomogr.», 16, pp. 956-65.
- [14] HYNYNEN K., DARKAZANLI A., UNGER E., SCHENCK J.F., 1993, *MRI-guided noninvasive ultrasound surgery*, «Med. Phys.», 20, pp. 107-15.
- [15] HARDY C.J., CLINE H.E., WATKINS R.D., 1994, *One dimensional NMR thermal mapping of focused ultrasound surgery*, «J. Comput. Assist. Tomogr.», 18, pp. 476-83.
- [16] ENHOLM J.K., KOHLER M.O., QUESSON B., MOUGENOT C., MOONEN C.T., SOKKA S.D., 2009, *Improved volumetric MR-HIFU ablation by robust binary feedback control*, «IEEE Trans. Biomed. Eng.», 57, pp. 103-13.
- [17] HILL C.R., 1994, *Optimum acoustic frequency for focused ultrasound surgery*, «Ultrasound Med. Biol.», 20, pp. 259-69.
- [18] TER HAAR G.L., 1995, *Ultrasound focal beam surgery*, «Ultrasound Med. Biol.», 21, pp. 1089-1100.

- [19] WU F., 2006, *Clinical applications of high intensity focused ultrasound in the treatment of patients with solid malignancy*, in J. Wu, W. Nyborg (a cura di), *Emerging therapeutic ultrasound*, World Scientific, Singapore, cap. 8.
- [20] HOLT R.G., ROY R., 2001, *Measurements of bubble-enhanced heating from focused MHz frequency ultrasound in tissue mimicking material*, «*Ultrasound Med. Biol.*», 27, 1399-1412.
- [21] SOKKA S.D., KING R., HYNYNEN K., 2003, *MRI-guided gas bubble enhanced ultrasound heating in in vivo rabbit thigh*, «*Phys. Med. Biol.*», 48, pp. 223-41.