

ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITÀ DI  
BOLOGNA  
CAMPUS DI CESENA  
SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA  
CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**NUOVE TECNOLOGIE PER LA  
DIAGNOSI E LA TERAPIA  
ONCOLOGICA**

Elaborato in: Ingegneria Clinica

Relatore  
Claudio Lamberti

Presentato da  
Eleonora Naldi

Anno Accademico 2017/2018

# **Indice**

## **Introduzione**

### **Capitolo 1 - Ultrasuoni**

- 1.1 Sfondo storico
- 1.2 Principi fisici generali
  - 1.2.1 Concetto di onda acustica
  - 1.2.2 Onde ultrasoniche
  - 1.2.3 Grandezze caratteristiche
- 1.3 Propagazione
  - 1.3.1 Assorbimento o attenuazione
  - 1.3.2 La riflessione e la rifrazione
- 1.4 Generazione e successiva rivelazione degli ultrasuoni
  - 1.4.1 Materiali utilizzati
  - 1.4.2 Dettagli costruttivi
- 1.5 Applicazioni
  - 1.5.1 In diagnostica
    - 1.5.1.2 Principio di funzionamento e prestazioni
    - 1.5.1.3 Trasduttore
    - 1.5.1.4 Modalità di visualizzazione del segnale
    - 1.5.1.5 Imaging: gli scanner ecografici
  - 1.5.2 In ambito terapeutico

### **Capitolo 2 - High Intensity Focused Ultrasound**

- 2.1 Sfondo Storico
- 2.2 Principi a capo della tecnologia HIFU
- 2.3 Pro e contro nell'utilizzo della tecnologia HIFU
- 2.4 Caratteristiche della tecnologia HIFU e relativi parametri

### **Capitolo 3 – Macchinari per risonanza magnetica ad alto campo e tecnologia HIFU**

- 3.1 Philips Ingenia 3.0 Tesla Omega HP
- 3.2 Ablatherm HIFU (Integrated Imaging)
- 3.3 Sonablate 500

### **Capitolo 4 - Trattamento HIFU per il cancro alla prostata**

- 4.1 Cancro alla Prostata: background
- 4.2 Gli stadi del cancro della prostata
- 4.3 Caratteristiche tecniche e procedura HIFU
- 4.4 Misurazione degli effetti della terapia HIFU sui tessuti affetti da tumore alla prostata
- 4.5 Indicazioni per la terapia HIFU del tumore alla prostata
- 4.6 Identificazione sperimentale HIFU e parametri clinici essenziali

## **Conclusioni**

## **Bibliografia**

## Introduzione

L'oncologia è oggetto di studio e ricerca nella regione Emilia Romagna da diversi anni, a prendersene cura in particolare nel territorio è l'Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) che a partire dal 2015 ha investito su due nuove tecnologie volte ad arricchire il parco tecnologico delle strutture ospedaliere della regione. Tale acquisizione consta di una Risonanza Magnetica a 3 Tesla in combinazione con un sistema di termoablazione dei tumori tramite ultrasuoni HIFU (High-Intensity Focused Ultrasound); entrambe sono state installate nei pressi dell'Istituto ove saranno utilizzate non solo a uso diagnostico e terapeutico ma anche come oggetto di studi e ricerche.

Questo progetto affianca due tecnologie non invasive: una potente Risonanza Magnetica a 3 Tesla (Philips Ingenia 3.0 Tesla Omega HP) per l'analisi e la diagnostica a livello microscopico e spettroscopico di masse cancerose e un secondo macchinario per l'emissione di ultrasuoni focalizzati ad alta intensità per il trattamento di tessuti cancerosi. Il costo complessivo delle due apparecchiature ammonta a 2,1 milioni di euro, dei quali 1,8 sono stati investiti per la sola RMN.

La RMN, spesso sovrapposta ad un'indagine PET, è largamente utilizzata per la diagnosi oncologica per via della sua risoluzione e precisione nella ricostruzione dell'immagine. In particolare il modello scelto dall'IRST rappresenta uno degli ultimi modelli presenti all'interno del settore per via della alta potenza del segnale emesso. La RMN 3T prevede un *imaging* dettagliato degli organi in 3D, per un'analisi prevalentemente morfologica ma, in abbinamento con la PET, anche funzionale, della zona di interesse. In questo modo saranno disponibili esami veloci e più precisi, con la possibilità di indagare strutture anatomiche grandi un millimetro. Queste due caratteristiche gioveranno sia al paziente che alla struttura sanitaria capace di rendere disponibili un maggior numero di servizi in un tempo più ridotto. Un ulteriore comfort per il paziente è dato da un *gantry* ampio che è una buona soluzione per i pazienti che soffrono di claustrofobia. Un'ulteriore funzionalità è data dalla possibilità di impostare i parametri relativi agli impulsi inviati al fine di mettere in evidenza tipologie di tessuti diversi.

Le potenzialità della risonanza magnetica nucleare vengono ulteriormente accentuate in abbinamento alla tecnica HIFU per la termoablazione delle masse cancerose. Il principio

alla base della metodica sperimentale HIFU è quello di indirizzare ultrasuoni focalizzati ad alta intensità in una porzione ben definita e limitata, provocando la necrosi del tessuto patologico tramite termoablazione. Questo tipo di trattamento viene monitorato in tempo reale tramite la misurazione dei cambiamenti di temperatura dei vari tessuti. Tale terapia è rivolta a quei pazienti che non possono sottoporsi ad altri tipi di cure, infatti essa è maggiormente tollerata dall'organismo e presenta una quantità inferiore di effetti collaterali negativi rispetto a radioterapia piuttosto che chemioterapia.

L'Istituto di Ricerca Romagnolo ha avanzato diversi progetti tra cui uno relativo alla valutazione di accuratezza diagnostica, sicurezza e relazione tra costo ed efficacia della Risonanza Magnetica a 3 Tesla; un altro relativo alle potenzialità della metodologia HIFU nella cura del dolore conseguente a metastasi ossee di tumori solidi.

Tra i diversi progetti portati avanti dall'IRST quello su cui ci si focalizzerà prevalentemente l'elaborato successivamente è l'impiego della tecnologia HIFU in protocolli per il trattamento riduttivo di cancro alla prostata. Inoltre in questo ambito l'azienda sta sviluppando un dispositivo per l'HIFU transuretrale: un trasduttore alloggiato in una sonda che, attraverso l'uretra, sarà collocato nelle prossimità del tumore. In relazione a ciò al "Morgagni-Pierantoni" di Forlì ha avuto luogo il primo intervento con la nuova attrezzatura Ablatherm, tecnologia che utilizza ultrasuoni focalizzati ad alta intensità per la terapia dei tumori maligni alla prostata, una delle patologie riscontrate con maggior frequenza su pazienti di età avanzata.

In Emilia-Romagna tale struttura ospedaliera è la prima a sperimentare i vantaggi della tecnologia "Hifu", in collaborazione con l'Azienda Ospedaliera di Como e con la Clinica Urologica di Monaco di Baviera.

La metodica HIFU si colloca tra le alternative all'intervento chirurgico, tale terapia ricalca i concetti della radioterapia, con la differenza di esaurirsi in un'unica seduta (contro una media di 30 sedute) e senza l'introduzione di grani radioattivi all'interno dell'organismo (come avviene nel caso della brachiterapia). La metodica degli Ultrasuoni Focalizzati ad Alta Intensità consiste in un'unica erogazione sulla prostata malata da effettuarsi in anestesia spinale o generale dopo una riduzione per via endoscopica (senza taglio) della prostata; si tratta dunque di un intervento mininvasivo.

# Capitolo 1 – Ultrasuoni

Nel seguente capitolo si introdurrà il concetto di onde sonore ultrasoniche al fine di comprendere i fenomeni fisici che ne stanno alla base, esplicando in che modo questi possono essere utilizzati in campo medico sia a scopo diagnostico che terapeutico.

## 1.1 Sfondo storico

L'acustica vede i suoi primi albori nell'Antica Grecia del sec. VI a. C. con gli studi condotti da Pitagora e dai pitagorici, la cui filosofia identificava la struttura dei numeri con quella del mondo fisico. Essi giunsero a stabilire le relazioni esistenti fra la lunghezza delle corde poste in vibrazione e l'altezza dei suoni così prodotti; infatti è proprio ai pitagorici che si deve una delle prime scale musicali. Attraverso i pitagorici si distinguono le due linee guida che andranno a identificare i primi approcci allo studio dell'acustica: l'acustica musicale, proiettata sull'aspetto fisiologico-estetico, e l'acustica fisico-matematica, interessata all'aspetto matematico e sperimentale. Le due tendenze trovarono espressione in due distinti trattati (Introduzione armonica e Sezione del Canone), attribuiti erroneamente a Euclide, che poi confluirono nelle Armoniche di Tolomeo. Dagli scritti di Erone, datati all'incirca II sec. a.C., si deduce che ai Greci fosse noto qualitativamente che il suono fosse causato dal moto vibratorio e dagli urti delle particelle d'aria.

La conoscenza almeno grossolana del fenomeno della riflessione risulta dalla forma del teatro greco e del successivo teatro romano, molto simili tra loro: l'orchestra centrale per il coro, la scena per la rappresentazione e la gradinata per il pubblico, circondante buona parte dell'orchestra. Dall'orchestra al pubblico arrivavano sia il suono diretto sia il suono riflesso una volta sola, combinazione considerata necessaria e sufficiente per una buona qualità dell'ascolto. Ai Romani, peraltro, erano noti anche i fenomeni dell'eco, dell'interferenza e della riverberazione.

Dai Romani a seguire le scoperte e le ricerche in ambito acustico non sono molte fino al Galilei e a un suo contemporaneo, il francese Marin Mersenne, i due determinarono in maniera empirica i rapporti matematici tra frequenza, lunghezza, tensione e massa delle corde vibranti.

Le ricerche successive si articolano nelle seguenti fasi:

- Newton e Huygens nel *Traité de la lumière* esplicitano la nascita e il primo sviluppo della teoria ondulatoria, secondo la quale il suono si propaga per vibrazione longitudinale del mezzo e non si propaga nel vuoto
- Bernoulli, Euler, Young condussero ricerche teoriche sui corpi vibranti in generale e nel particolare focalizzando la loro attenzione su corde e piastre
- Fourier condusse uno studio dei fenomeni di interferenza e risonanza e acquisizione del concetto di analisi del suono
- Lord Rayleigh la cui opera riguardò essenzialmente la misurazione e lo studio di grandezze fisiche relative al suono, come la pressione sonora e la velocità di vibrazione.

In sintesi, fino a questo punto, l'acustica mantenne un'impronta legata al fenomeno fisico più che all'aspetto fisiologico.

All'inizio del Novecento l'acustica risentì in modo determinante della contaminazione con il mondo dell'elettronica, che ha reso possibile la costruzione di altoparlanti, microfoni, amplificatori, registratori per frequenze acustiche e ultracustiche. Ciò ha provocato anche una profonda modificazione concettuale che ha visto come protagonista l'introduzione della nozione di circuito nella propagazione dell'energia sonora. Il contemporaneo svilupparsi della scienza delle comunicazioni e dell'elettronica ha dato rilievo all'importanza, nel mondo delle telecomunicazioni, del rapporto segnale-rumore, della larghezza della banda spettrale e delle distorsioni. Ne fu dunque conseguenza diretta il sostituire alla nozione di "propagazione di energia sonora" la "trasmissione di un segnale" che si può manifestare in varie forme (segnale sonoro, magnetico, elettrico,

elettromagnetico) tutte esprimibili sotto forma circuitale e aventi in comune alcuni caratteri (intensità, larghezza di banda, fedeltà, quantità di informazione trasmessa in un dato tempo).

L'ultimo passo nell'evoluzione dell'acustica è stato fatto quando ci si è resi conto che i principi precedenti potevano essere applicati anche ai fenomeni che hanno luogo nell'interno dell'orecchio: infatti questo, stimolato da un suono, va ad attivare un circuito nervoso che permette la percezione cosciente del suono tipica dell'essere umano.

## **1.2 Principi fisici generali**

### **1.2.1 Concetto di onda acustica**

Le onde sonore sono onde di tipo meccanico che si propagano all'interno del mezzo mettendo in oscillazione le particelle che lo costituiscono (perturbazioni di compressione e rarefazione del mezzo). Infatti il suono si trasmette sempre in un mezzo elastico, cosa che non è possibile nel vuoto. Le onde acustiche sono piane e sono descrivibili da un'equazione del tipo:

$$p(x,t)=I\cos(x-2\pi ft)$$

con:

$I$ =ampiezza dell'onda

$x$ =direzione di propagazione dell'onda

$f$ =frequenza

## 1.2.2 Onde ultrasoniche

Le onde in acustica sono classificate in base alla frequenza che le caratterizza in:

- Infrasuoni, con un range di frequenza tra 0 e 20 Hz
- Suoni udibili dall'uomo, con frequenza comprese tra i 20 e i 20 kHz
- Ultrasuoni, caratterizzati da frequenze che superano i 20 kHz

In ambito medico si utilizzano comunemente ultrasuoni con frequenze comprese tra gli 1 e i 20 MHz: ciò sta a significare che, considerando come mezzo di trasmissione l'acqua e i tessuti molli, in cui si arriva a una velocità di circa 1540 m/s, le lunghezze d'onda acustiche utilizzate in campo medico sono tra gli 0,08 e i 1,54 millimetri all'incirca.

I vantaggi principali degli ultrasuoni sono due: in primis gli ultrasuoni posso essere fatti propagare in un fascio canalizzato, in un'unica direzione, in modo da colpire, entro certi limiti, un singolo punto; mentre le onde acustiche in generale si propagano in tutte le direzioni. Inoltre gli ultrasuoni possono essere rifratti e riflessi nel caso in cui siano proiettati attraverso mezzi non omogenei e con bersagli di discontinuità di impedenza acustica.

## 1.2.3 Grandezze caratteristiche

- Periodo  $T$ , è espresso in secondi e rappresenta il tempo che intercorre tra un fronte d'onda e quello successivo
- Frequenza  $f$ , si misura in Hertz ed è definita come l'inverso del periodo

$$f = \frac{1}{T}$$

- Lunghezza d'onda  $\lambda$ , si misura in metri e rappresenta la distanza percorsa dal fronte d'onda nel tempo  $T$  a velocità  $c$ :

$$\lambda = cT$$

- Pulsazione  $\omega$ , si misura in rad/s, indica cioè il numero di radianti nell'unità di tempo ed è legata alla frequenza dalla relazione

$$\omega = 2\pi f$$

- Velocità di propagazione  $c$ , si misura in m/s. Per tali onde essa è fissata in base al mezzo che si attraversa, per esempio in aria la velocità raggiunta è di 340 m/s, che si ottiene come prodotto tra la lunghezza d'onda e la frequenza ( $c = \lambda * f$ ).
- Impedenza acustica  $Z$ , ossia la capacità dei vari mezzi di far perdere di intensità alle onde sonore che li attraversano. Infatti l'impedenza acustica si definisce come prodotto tra la velocità di propagazione e la densità del mezzo:  $Z = \rho * c$ . Inoltre l'impedenza acustica  $Z$  e la velocità di propagazione  $c$  sono funzioni dell'elasticità  $Y$  e della densità del mezzo  $\rho$ , secondo tali relazioni:  $c = (Y/\rho)^{1/2}$  e  $Z = (\rho Y)^{1/2}$

Si noti tuttavia che i tessuti biologici sono strutture complesse e il loro modulo di elasticità  $Y$  non è facile da misurare; pertanto le stime più realistiche di velocità di propagazione del suono e impedenza acustica in questi materiali sono quelle che derivano da misure dirette.

- Intensità acustica  $I$ , rappresenta la quantità d'energia che attraversa l'unità di superficie nel tempo, è dunque espressa in  $N/m^2$ , ed è data analiticamente dalla relazione:  $I = \frac{p^2}{2Z}$
- Pressione acustica  $p$ , la cui unità di misura è il Pascal, è rappresentata da una sinusoidale in funzione della distanza di propagazione. La pressione sonora è di fondamentale importanza perché è il parametro dell'onda direttamente rilevabile a livello strumentale.

### 1.3 Propagazione

A differenza delle onde sonore che sono longitudinali, le onde ultrasoniche sono di quattro diverse tipologie: onde longitudinali (o di compressione), onde trasversali (o di taglio), onde superficiali (o di Rayleigh) e onde flessurali (o di Lamb).

Le onde longitudinali si osservano quando eccitando un solido elastico con una sollecitazione alternata piana le particelle prossime alla sorgente sono di conseguenza poste in oscillazione alternata rispetto alla loro posizione di equilibrio e così tale oscillazione si trasmette alle particelle adiacenti con un certo ritardo. L'oscillazione delle particelle del mezzo in questo caso quindi avviene nella stessa direzione dell'avanzamento dell'onda. Un esempio sono le onde sonore che alternano stadi di compressione e rarefazione del mezzo.

Le onde trasversali o di taglio sono caratterizzate da una vibrazione delle particelle che avviene perpendicolarmente alla direzione del moto, cioè ogni piano di particelle vibra parallelamente a se stesso essendo sottoposto a una tensione di taglio. Dato che gas e liquidi non sopportano gli sforzi di taglio, queste onde si propagano prevalentemente nei solidi, a eccezione di alcuni tipi di liquidi e grassi ad altissima viscosità che consentono alle onde trasversali di propagarsi in essi per pochi millimetri, anche se fortemente attenuate.

Le onde superficiali o di Rayleigh sono onde rilevabili alla superficie di separazione di due mezzi diversi, per esempio uno solido e l'aria, derivanti dalla composizione di onde longitudinali e di onde trasversali. Esse seguono un moto oscillatorio di superficie delle particelle del volume infinitesimo del mezzo che è in generale di tipo ellittico. Considerando come orizzontale la superficie di separazione aria-solido, si trova che le onde superficiali hanno una componente orizzontale inferiore alla componente verticale; il rapporto fra le due componenti dipende dai parametri elastici del mezzo. Le onde superficiali si propagano solamente lungo un sottile strato superficiale di solido, avente profondità nell'ordine di una lunghezza d'onda. Devono il loro nome a Lord Rayleigh, il quale fu il primo a condurre studi relativi a tali onde nel 1875, relativamente ai fenomeni tellurici. Una peculiarità di questo tipo di onde sta nel fatto che esse seguono nella

propagazione le eventuali concavità e convessità della forma del solido, non si propagano necessariamente, come avveniva per i casi precedenti, in linea retta. Dato che queste onde non si disperdono in grandi volumi, possono propagarsi fino a grandi distanze con attenuazioni relativamente basse, ma comunque c'è da tenere in conto che vengono riflesse da bruschi ostacoli superficiali.

Le onde flessurali o di Lamb (che devono il proprio nome a Grazio Lamb che le studiò per primo nel 1916) si propagano lungo tutta la superficie del solido e anche in questo caso le particelle sono soggette a un'oscillazione secondo due direzioni fra loro perpendicolari. Secondo il modo di vibrazione esistono due tipi fondamentali di onde: onde di modo simmetrico e onde di modo antisimmetrico; inoltre per ciascuno dei due modi si hanno onde di ordine 0,1,2 e poi a seguire ancora più complesse. A differenza delle onde considerate in precedenza le onde di Lamb si propagano con una velocità di fase dipendente non solo dalle caratteristiche del mezzo, ma anche dalle caratteristiche dell'onda stessa, cioè dal modo ed ordine della vibrazione.

Per quanto riguarda la linea di propagazione del fascio ultrasonico, questa è divisa in tre segmenti, in cui il fascio mostra un comportamento differente:

- Campo Vicino (*Near Field*), comprende la parte di linea di propagazione più vicina alla sorgente ultrasonica. Entro tale distanza il fascio non è molto uniforme, né molto focalizzato, ma via via allontanandosi il suo profilo si regolarizza e si restringe.
- Zona Focale (*Focal Zone*), ivi il fascio ultrasonico diventa uniforme e raggiunge la focalizzazione massima, mentre a seguire continua ad allargarsi e a perdere in intensità
- Campo Lontano (*Far Field*), in questa zona il fascio si allarga e perde di intensità mano a mano che aumenta la distanza percorsa dalla sorgente

### 1.3.1 Assorbimento o attenuazione

Il fenomeno dell'assorbimento consiste nella diminuzione di intensità (e quindi di ampiezza) dell'onda acustica durante la sua propagazione nei tessuti ed è dovuto a meccanismi di dissipazione di energia, che convertono parte dell'energia acustica in calore a causa della viscosità del mezzo. Se l'onda ultrasonica è caratterizzata da un'equazione d'onda mono-dimensionale, con propagazione nella direzione  $x$ , allora l'ampiezza dell'onda varia con la distanza secondo la legge:

$$A(x) = A_0 e^{-\alpha x}$$

In cui  $A_0$  è l'ampiezza dell'onda in entrata nel tessuto, ossia per  $x=0$ ,  $A(x)$  è la sua ampiezza a profondità  $x$ , mentre  $\alpha$  è il coefficiente di assorbimento, che dipende dal mezzo attraversato e dalla frequenza dell'onda. Per molti tessuti molli la dipendenza dalla frequenza può essere approssimata dalla relazione  $\alpha = K e^\beta$  (con  $\beta$  che assume valori di poco superiori a 1, spesso si approssima  $\beta=1$  e ciò porta a una relazione lineare tra  $\alpha$  e la frequenza  $f$ ). Tale legge deriva dalla realistica ipotesi che la diminuzione di ampiezza in un tratto di lunghezza infinitesima  $dx$ , sia proporzionale all'ampiezza dell'onda incidente (oltre che a  $dx$ ).

La legge che regola l'assorbimento acustico da parte dei tessuti è simile alla legge di Lambert-Beer e in accordo con essa vale che:

$$I = I_0 e^{-2\alpha x}, \text{ con}$$

$I_0, I$  = intensità entrante ed uscente dal mezzo

$\alpha = K e^\beta$  = coefficiente di assorbimento acustico apparente, dipendente dalla frequenza e dal mezzo riflettente

$K$  = costante pari a circa 1 dB/cm

$x$  = direzione di propagazione dell'onda

$\beta$ =coefficiente di assorbimento acustico reale, tipico del mezzo

Come si può notare il coefficiente di assorbimento apparente è funzione anche della frequenza: per questo motivo, ultrasuoni ad altissima frequenza vengono utilizzati non a scopo di diagnosi ma bensì al fine di bruciare agglomerati di tessuto patologico. Impedenza acustica e coefficiente di assorbimento, essendo la testimonianza di uno stesso comportamento, vanno in sincrono.

Nasce quindi la necessità di utilizzare alte frequenze per ottenere una piccola lunghezza d'onda e, quindi, un'adeguata risoluzione, in questo modo si ottengono però coefficienti di assorbimento più elevati e quindi si limita la profondità di esplorazione. A valle di ciò in apparecchiature a ultrasuoni il limite superiore utilizzato per le frequenze è di circa 20 MHz.

Nella tabella sottostante sono riportati i valori di densità, velocità di propagazione, impedenza acustica e coefficiente di assorbimento per alcuni materiali di interesse.

MATERIALE	$\rho(25^\circ\text{C})$ [Kg/m <sup>3</sup> ]	$c$ [m/s]	$Z$ [10 <sup>6</sup> Kg s/ m <sup>2</sup> ]	$\alpha(1 \text{ MHz})$ [m <sup>-1</sup> ]
Aria	1,2	331	0,004	130
Acqua	1.000	1.480	1,48	0,025
Sangue	1.060*	1.570	1,67	2
Muscolo	1.070	1.580	1,70	38 <sup>§</sup>
Osso cranico	1.800	4.080	7,8	230

\* $\rho$  è calcolato a 37°C

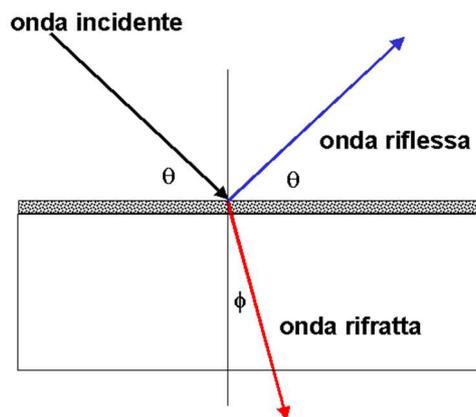
§ trasversalmente alle fibre muscolari

Dalla tabella si nota un alto valore del coefficiente di assorbimento per il tessuto osseo che quindi maschera le strutture sottostanti.

### 1.3.2 La riflessione e la rifrazione

I fenomeni di riflessione e rifrazione si verificano quando un fascio di ultrasuoni incontra una superficie che separa due mezzi con diversa impedenza acustica.

Come mostrato in Figura 1.1 un raggio incidente su tale superficie,  $I_i$ , viene in parte riflesso (onda riflessa o eco) e in parte continua nel secondo mezzo (onda rifratta,  $I_r$ )



*Figura 1.1: fenomeno di riflessione e rifrazione dell'onda ultrasonica*

Si assume che il fascio incidente abbia una lunghezza d'onda piccola rispetto alle dimensioni della superficie di separazione e che quest'ultima possa essere approssimata come un piano e che questo piano sia perpendicolare al piano di propagazione dell'onda, ossia al piano su cui giacciono i tre raggi, incidente, riflesso e rifratto.

Per convenzione gli angoli di incidenza ( $\theta_i$ ), di riflessione ( $\theta_r$ ), di rifrazione ( $\theta_t$ ), sono misurati rispetto alla normale alla superficie di separazione nel punto di incidenza. Analogamente alle leggi dell'ottica gli angoli di incidenza e di riflessione sono uguali tra loro:

$$\theta_r = \theta_i$$

Così se l'onda incidente è normale alla superficie essa si riflette su se stessa.

Il coefficiente di riflessione  $R$  rappresenta la capacità di una superficie, posta tra due mezzi a diversa impedenza acustica, di riflettere le onde sonore. Tra i due mezzi, uno è considerato come il mezzo attraversato, l'altro il bersaglio da cui si diparte l'onda riflessa.

Di conseguenza  $R$  ha valore:  $R = \left( \frac{Z_1 - Z_2}{Z_1 + Z_2} \right)^2$ , con  $Z_1, Z_2$  si indicano le impedenze acustiche dei due mezzi.

In genere i mezzi gassosi hanno scarsa capacità di propagare gli ultrasuoni, mentre i mezzi liquidi e i tessuti molli hanno scarsa capacità di riflessione e di conseguenza generano echi ultrasonici di bassa intensità.

Per quanto riguarda il fenomeno di rifrazione le onde ultrasoniche seguono la Legge di Snell, la quale è esemplificata dalla seguente equazione (ove  $c$  rappresenta la velocità di propagazione dell'onda):

$$\sin \theta_t = \frac{c_{finale}}{c_{iniziale}} \sin \theta_i$$

Inoltre si definisce l'emidistanza, ossia la distanza a cui, a parità di caratteristiche del mezzo e dell'onda ultrasonica, l'intensità dell'onda si dimezza.

#### **1.4 Generazione e successiva rivelazione degli ultrasuoni**

Per generare fasci di ultrasuoni si impiegano particolari trasduttori di opportuno materiale che, quando eccitati elettricamente, entrano in vibrazione a una certa frequenza  $f$ . Tali vibrazioni si trasmettono poi al mezzo cui è accoppiato il trasduttore, propagandosi sotto forma di onde.

Il trasduttore lo si può considerare come composto da numerose piccole sorgenti elementari oscillanti in sincrono; in questo caso l'onda emergente non sarà più sferica, ma bensì costituita da un fronte d'onda formato dall'involuppo di più onde elementari oscillanti fra loro in sincronismo. La forma del fascio ultrasonico dipende dalle dimensioni del trasduttore e dalla frequenza delle vibrazioni nel mezzo in questione.

Si può osservare che nella regione prossima all'origine la pressione forma una serie di massimi e minimi, mentre oltre tale regione il suo andamento diventa regolare; ciò accade poiché il fascio ultrasonoro dopo essere stato emesso da punti diversi sulla superficie del trasduttore è soggetto a interferenza costruttiva e distruttiva. Tutto ciò porta ad una fluttuazione dell'intensità del suono nella zona più vicina alla generazione delle onde. La distanza oltre la quale cessa l'oscillazione fra massimi e minimi è ottenibile mediante tale formula:

$$N = \frac{D^2}{4\lambda}$$

Dove D è il diametro della piastrina emittente o meglio il diametro efficace, pari a circa il 95% del diametro geometrico della piastrina emittente.

Si intuisce dunque che il campo di irradiazione, mostrato a titolo di esempio in Figura 1.2, è sostanzialmente suddivisibile in due regioni così definite:

- Campo prossimo, denominato zona di Fresnel, che ha lunghezza N. Qui il fascio di US assume forma cilindrica con raggio pari ad  $a$ ; i relativi fronti d'onda risultano piani, ma con valori di pressione variabili da punto a punto sulla superficie del fronte d'onda.
- Campo lontano, denominato zona di Fraunhofer, per valori maggiori di N, in questa porzione i fronti d'onda diventano calotte sferiche il cui centro corrisponde al centro oscillante. L'angolo di semiapertura del cono nel campo lontano  $\alpha$  si può calcolare con la seguente formula:

$$\text{sen}\alpha = 0,61 \frac{\lambda}{a}$$

Quindi si deduce che si può ottenere un fascio ultrasonoro tanto più direttivo quanto più si aumentano il diametro D e la frequenza  $f$  (poiché diminuisce  $\lambda$ ) e viceversa.

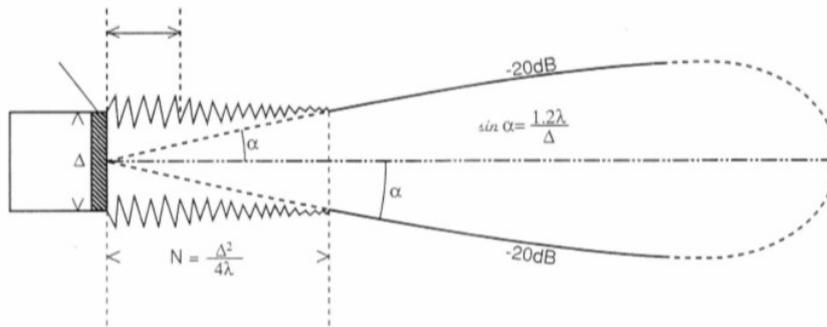


Figura 1.2: campo di irradiazione di un trasduttore ultrasonico

### 1.4.1 Materiali utilizzati

I materiali oggi più comunemente usati per la generazione e la rivelazione di ultrasuoni sono le ceramiche ferroelettriche (quali il titanato di bario o il titanato zirconato di piombo), per il loro forte effetto piezoelettrico.

L'effetto piezoelettrico è quella proprietà di alcune sostanze cristalline di generare cariche elettriche di polarità opposta su superfici opposte, in seguito a sollecitazioni meccaniche che ne modificano la forma; in questo caso si parla di effetto piezoelettrico diretto. Le cariche superficiali possono essere determinate misurando la differenza di potenziale tra una coppia di elettrodi applicati sulle superfici. Tale effetto è reversibile, nel senso che un campo elettrico applicato a un materiale piezoelettrico ne provoca una deformazione meccanica; in questo caso si parla appunto di effetto piezoelettrico inverso. Il campo elettrico può essere applicato imponendo una differenza di potenziale tra una coppia di elettrodi posizionati su superfici opposte del materiale. Quindi quella che avviene è una conversione di energia elettrica in energia meccanica e viceversa, senza necessità di una sorgente esterna di energia.

L'effetto piezoelettrico ha luogo solo in solidi cristallini il cui reticolo sia privo di un centro di simmetria per la distribuzione della carica. Inoltre la proprietà piezoelettrica viene persa quando il materiale viene riscaldato al di sopra di un valore di temperatura limite, detta temperatura di Curie.

Le principali classi di materiali che presentano un significativo effetto piezoelettrico includono:

-i cristalli naturali, quali il quarzo, la tormalina, il sale Rochelle;

-i cristalli sintetici, quali il solfato di litio e il di-idrogeno fosfato di ammonio(ADP);

-le ceramiche ferroelettriche, quali il titanio di bario, il titanio di zirconato di piombo(PZT), indicati appunto in precedenza.

Queste ultime hanno infatti un'alta efficienza come trasmettitori ed una alta sensibilità come sensori. Inoltre possono essere tagliati in diverse forme senza perdere in modo significativo tale effetto. In diverse applicazioni si utilizza come generatore un dischetto di materiale piezoelettrico, eccitato tramite due elettrodi, realizzati mediante un rivestimento conduttore posto su due superfici parallele. Le dimensioni del dischetto sono scelte in modo da ottenere un fascio di ultrasuoni sottile e ad alta intensità.

## 1.4.2 Dettagli costruttivi

Un trasduttore, del tipo presente in Figura 1.3, ad ultrasuoni monocristallo non focalizzato presenta di base, oltre all'elemento piezoelettrico e ai due elettrodi, anche i seguenti elementi:

- Un retro-blocco smorzante (*backing material*) posto a contatto con la faccia posteriore dell'elemento piezoelettrico in modo da poter assorbire l'onda di ultrasuoni da essa prodotta. Infatti è desiderabile che solo la faccia frontale dell'elemento piezoelettrico produca ultrasuoni, evitando che quelli prodotti dalla faccia posteriore possano produrre interferenza. Tale blocco deve avere impedenza acustica simile a quella dell'elemento piezoelettrico, in modo che la maggior parte dell'onda incidente penetri nel blocco; inoltre deve avere un elevato coefficiente di assorbimento così da dissipare interamente l'energia

acustica. La presenza di tale blocco smorzante influenza anche il comportamento meccanico dell'elemento piezoelettrico, contribuendo a smorzare le oscillazioni meccaniche prodotte dalla forza elettromotrice applicata all'elemento piezoelettrico.

- Uno strato di accoppiamento acustico (*matching layer*) tra l'elemento piezoelettrico ed il tessuto biologico, volto a minimizzare le riflessioni prodotte dalla superficie di separazione tra questi due mezzi (caratterizzati da valori di impedenza acustica molto differenti) e, quindi, massimizzare l'energia trasmessa al tessuto biologico. In questo modo lo strato di accoppiamento acustico per ridurre le riflessioni indesiderate deve avere uno spessore pari a un quarto della lunghezza d'onda e un'impedenza acustica pari alla media geometrica tra l'impedenza dell'elemento piezoelettrico e quella del tessuto.

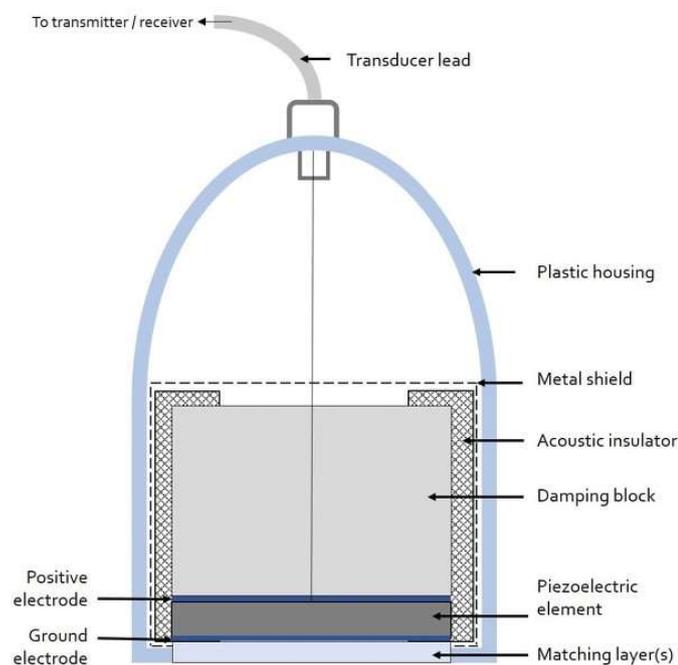


Figura 1.3: componenti di un trasduttore a ultrasuoni

## 1.5 Applicazioni

Gli ultrasuoni hanno trovato nel corso dello sviluppo della tecnologia molteplici utilizzi in ambito medico, sia a livello diagnostico che terapeutico, per via della versatilità di tali onde acustiche.

### 1.5.1 In diagnostica

Gli ultrasuoni in campo diagnostico si trovano prevalentemente impiegati nelle apparecchiature ecografiche, queste sono oggi largamente utilizzate per visualizzare strutture interne del corpo umano in una molteplicità di ambiti che vanno dalla cardiologia all'*imaging* addominale, dagli studi cerebrali all'analisi oftalmologica, all'ostetricia e alla ginecologia, in tale ambito si considera come esempio un'immagine ecografica dell'ovaia sinistra in Figura 1.4.

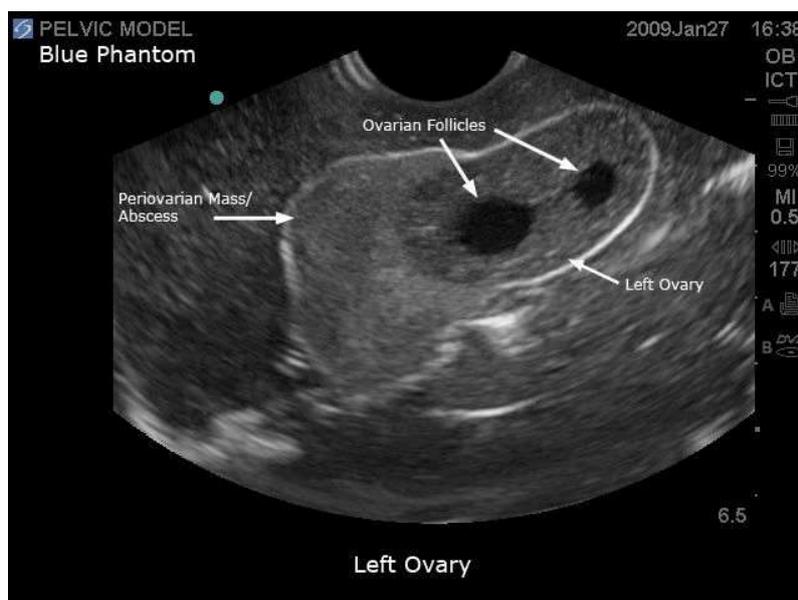


Figura 1.4: ecografia ginecologica

#### 1.5.1.2 Principio di funzionamento e prestazioni

Gli ecografi si basano sull'emissione di impulsi di ultrasuoni e sulla successiva rivelazione degli echi dovuti alla loro riflessione, originata da superfici che separano

mezzi a diversa impedenza acustica. In particolare, il ritardo temporale  $\Delta t$  tra l'istante in cui l'impulso è emesso e quello in cui il suo eco perviene al ricevitore, rappresenta la misura della profondità  $d$  a cui si trova la superficie ecogena, dato che vale la relazione  $\Delta t = 2d/c$  (ove  $c$  rappresenta la velocità di propagazione del suono nei tessuti molli, assunta circa come 1.500 m/s). L'ampiezza dell'eco che colpisce il ricevitore viene compensata opportunamente mediante un sistema di compensazione di profondità (*Time Gain Compensation*). Tale tecnica permette di compensare la perdita di intensità del segnale ecografico dovuta all'attenuazione e alla dispersione del fascio. Per evitare tale perdita di intensità, il segnale ecografico viene amplificato in modo tempo-variante. In particolare gli echi provenienti da regioni lontane saranno maggiormente amplificati rispetto agli echi provenienti da regioni prossimali.

La risoluzione spaziale è uno dei più importanti indici di qualità di un ecografo, con il termine risoluzione si intende la distanza minima tra due punti affinché si formino due distinti eco; infatti la risoluzione definisce il livello di dettaglio nell'immagine ecografica. Si distingue tra risoluzione assiale e laterale.

La risoluzione assiale è la capacità del sistema di distinguere oggetti vicini posti lungo l'asse del fascio di ultrasuoni ed è pari a circa il doppio della lunghezza d'onda. Con un trasduttore a 2 MHz si ha quindi una risoluzione assiale di circa 1,5 mm, dato che la lunghezza d'onda è il rapporto tra la velocità di propagazione e la frequenza, vale 0,75 mm nel caso in cui la velocità sia 1.500 m/s. Attualmente in applicazioni intracraniche e addominali si usano frequenze nell'intorno dei 2 MHz, mentre in quelle oftalmologiche, toraciche e superficiali, in cui insorge la necessità di discriminare strutture piccole e non molto profonde, si usano frequenze tra i 4 e i 15 MHz, per migliorare la risoluzione assiale.

La risoluzione laterale misura la capacità del sistema di distinguere oggetti posti perpendicolarmente all'asse del fascio ed è pari al diametro del fascio stesso. Di conseguenza per esempio si può considerare il caso in cui usando un trasduttore a 2,5 MHz e con diametro 12 mm, il diametro del fascio possa superare i 2 cm e, di conseguenza, la risoluzione laterale diviene un ordine di grandezza peggiore della risoluzione assiale. È quindi importante ricorrere a tecniche di focalizzazione del fascio,

quali lenti acustiche o un profilo curvilineo dell'elemento piezoelettrico o l'uso di trasduttori multielemento diversamente ritardati, tali da consentire una distanza focale selezionabile.

Inoltre vi è una relazione tra forma del pacchetto di ultrasuoni e risoluzione: più il pacchetto è corto e più la risoluzione assiale è buona, inoltre più il pacchetto è stretto e più la risoluzione laterale è buona. Per la costruzione del pacchetto va valutata la lunghezza del pacchetto  $L=n*\lambda$ , dunque per ottenere un pacchetto corto bisogna utilizzare pochi cicli dell'onda o una lunghezza d'onda piccola, cioè ricorrere alle alte frequenze (si considera tipicamente  $n=2$ ). Invece per ottenere un pacchetto stretto è necessario avere alta frequenza e una buona focalizzazione; siccome il pacchetto cambia dimensioni lungo il tragitto, si ha che la risoluzione cambia da punto a punto.

### 1.5.1.3 Trasduttore

Come specificato nei precedenti paragrafi la generazione di ultrasuoni avviene applicando una differenza di potenziale a un cristallo piezoelettrico. Se la differenza di potenziale ha andamento sinusoidale nel tempo  $V=V_0\cos(2\pi ft)$  si produce un'onda ultrasonica continua. Se la differenza di potenziale è un impulso  $V=\delta(t)$  si produce un'onda ultrasonica pulsata, anche detta pacchetto di ultrasuoni. In realtà nelle applicazioni diagnostiche vengono sempre utilizzate onde pulsate.

In ecografia il trasduttore funge sia da trasmettitore che da ricevitore ed è costituito da un cristallo piezoelettrico alimentato elettricamente che, per proprietà caratteristiche a livello fisico e geometrico, ha una specifica frequenza di risonanza. Per far sì che il cristallo entri in fase di "trasmissione" devono essere inviati ad esso degli impulsi elettrici a tale frequenza di modo che poi il cristallo traduca tali impulsi in ultrasuoni ponendosi in vibrazione.

### 1.5.1.4 Modalità di visualizzazione del segnale

Le principali modalità di rappresentazione su schermo dei segnali ecografici sono state designate in relazione a una terminologia che deriva dalla tecnica radar. *A-mode* (*A* sta per *Amplitude*), *B-mode* (*B* indica il termine *Brightness*), *M-mode* (*M* sta per *Motion*), *2D-Mode* (*2 Dimensional Mode*). Le prime tre modalità di visualizzazione sono messe a confronto su un'ecocardiografia in Figura 1.5.

*A-mode*: in tale modalità sullo schermo viene visualizzata sull'asse verticale l'ampiezza dell'eco in funzione della profondità, proporzionale al ritardo tra l'impulso trasmesso ed il corrispondente eco (sull'asse orizzontale). L'ampiezza di un eco dipende dalla sua distanza dall'emettitore, dal coefficiente di attenuazione del mezzo, dal coefficiente di riflessione del bersaglio e dalla eventuale presenza di fenomeni di dispersione d'onda acustica. Come detto in precedenza, il ritardo tra l'istante di emissione e quello di ricezione è pari al rapporto tra la distanza percorsa dagli ultrasuoni per raggiungere il bersaglio e tornare al ricevitore e la loro velocità di propagazione.

Sistemi di questo tipo sono adatti alla visualizzazione di strutture statiche, quali quelle del cervello o dell'occhio. Ad esempio, questa tecnica è usata in ecoencefalografia, per determinare un eventuale spostamento della linea mediana del cervello che può stare a significare la presenza di una massa tumorale o di una emorragia. In oftalmologia, sistemi *A-mode* consentono di determinare le dimensioni delle strutture dell'occhio (dalla cornea all'iride, dal cristallino alla retina) ovvero la presenza e la posizione di un eventuale corpo estraneo. Inoltre in oftalmologia, ove le strutture in analisi non sono in profondità, si adottano frequenze fino a 15 MHz per ottenere una risoluzione adatta alle piccole dimensioni delle strutture sotto esame.

*B-mode*: uno dei principali svantaggi della rappresentazione in *A-mode* è la sua monodimensionalità. Infatti sullo schermo sono visibili solo le posizioni degli oggetti riflettenti presenti lungo la direzione investita dal fascio ultrasonico. Nella rappresentazione *B-mode*, invece, l'ampiezza dell'eco modula la luminosità del punto sullo schermo e il ritardo tra l'impulso trasmesso e la sua eco, ossia la distanza a cui si trova la struttura riflettente rispetto al trasduttore lungo la direzione del fascio, modula, a seconda dei casi, la coordinata verticale o radiale. Seguendo tale metodo si può ottenere un'immagine

bidimensionale di una sezione dell'oggetto in esame, effettuandone una scansione, cioè variando la direzione del fascio di ultrasuoni con un movimento di traslazione o di rotazione. Nel primo caso si ottiene una scansione rettilinea e nel secondo una scansione angolare, detta anche polare o a settore. Il fascio può essere direzionato o attraverso uno spostamento meccanico del trasduttore (scanner meccanico), come avveniva nei primi sistemi a scansione, o attraverso un direzionamento elettronico del fascio (scanner elettronico), come avviene nei sistemi moderni a scansione multielemento. In seguito allo spostamento della direzione del fascio, gli echi illuminano il punto sullo schermo e generano così un tomogramma ad ultrasuoni.

*M-mode*: mentre la modalità *B-mode* presenta un'immagine bidimensionale di una struttura corporea, l'*M-mode* visualizza i movimenti dell'oggetto in funzione del tempo. Come nel *B-mode* l'ampiezza dell'eco modula la luminosità del punto sullo schermo e la profondità del bersaglio, ovvero il tempo di ritardo tra l'impulso emesso dal trasduttore e quello ricevuto, modula l'asse verticale. In questo caso però l'asse orizzontale rappresenta la scala, realizzata con un segnale che cresce linearmente con il tempo. In questo modo un movimento del bersaglio nella direzione del fascio di ultrasuoni viene messo in evidenza sullo schermo. La tecnica *M-mode* è alla base del funzionamento degli ecocardiografi, che permettono di visualizzare i movimenti del cuore, delle sue valvole e dei vasi. Un tipico ecocardiogramma può essere ottenuto posizionando il trasduttore in modo che il fascio ultrasonico attraversi la parete toracica, il ventricolo destro il setto intraventricolare, il ventricolo sinistro e, infine, l'atrio sinistro. Tra il setto e l'atrio sinistro si possono notare i movimenti della valvola aortica e soprattutto, di quella mitralica. Essendo gli ecocardiogrammi calibrati in ampiezza e tempo, è possibile ottenere dati quantitativi sull'entità degli spostamenti, per esempio dei lembi valvolari, e sulla velocità di tali movimenti. Sono reperibili dati tabulati sui valori normali delle velocità e degli spostamenti delle valvole aortica e mitralica. Il crescente sviluppo dei sistemi bidimensionali real-time tendono oggi a limitare l'ulteriore diffusione degli ecografi *M-mode*.

Esiste poi un'ulteriore modalità di visualizzazione nell'*imaging* ecografico che prende il nome di *2D-Mode*. Esso consiste in un *B-mode* spazialmente orientato; secondo tale

tecnica il fascio viene rapidamente fatto oscillare avanti e indietro per creare una sezione delle strutture visualizzate.

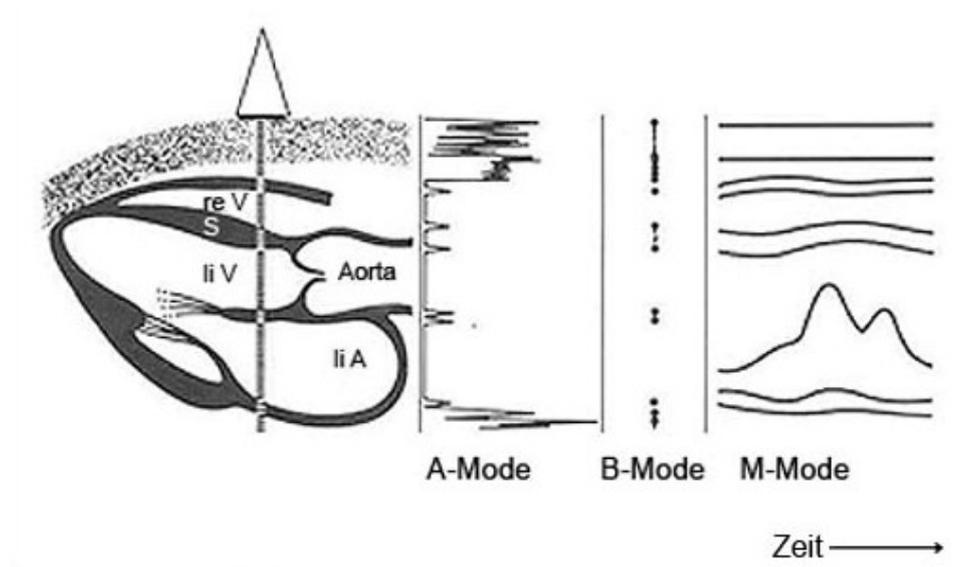


Figura 1.5 rappresentazione ecocardiografica in A-mode, B-mode, M-mode

### 1.5.1.5 Imaging: gli scanner ecografici

Gli scanner di tipo meccanico (i primi sistemi a scansione ad essere realizzati) eseguono una scansione di una sezione del corpo, per ottenere un'immagine bidimensionale, muovendo meccanicamente il trasduttore con uno spostamento di traslazione e rotazione, misurando la posizione del trasduttore e riportando tale informazione sullo schermo. La tecnica di direzionamento del fascio ultrasonico prende il nome di *steering*, che in questo primo caso sarà meccanico.

I primi sistemi meccanici a larga diffusione utilizzavano un motore in corrente continua per far compiere al piezoelemento una ventina di rotazioni o di oscillazioni angolari al secondo. Un tipico trasduttore oscillante trasmetteva impulsi di 2,5 MHz con una frequenza di ripetizione (*Pulse Repetition Frequency, PRF*) di 4,5 kHz; compiendo 20 oscillazioni complete al secondo, ottenendo così un *frame rate* di 40 immagini al secondo, ciascuna composta all'incirca da 110 linee radiali, cioè una linea radiale per

ciascuno dei 4.500 impulsi trasmessi ogni secondo. L'avvento di tale trasduttore rese la scansione in tempo reale una normale procedura clinica.

Oggi i sistemi a scansione più largamente utilizzati sono di tipo elettronico (*steering* elettronico): negli scanner elettronici il fascio ultrasonoro viene direzionato senza l'uso di parti in movimento. Gli scanner elettronici sono costituiti da un array di molteplici piccoli elementi piezoelettrici disposti uno accanto all'altro, che possono essere eccitati singolarmente. Tali scanner sfruttano il principio di Huygens, un principio empirico utile per descrivere la propagazione delle onde. Tale principio afferma che, in un dato istante, i punti di un fronte d'onda possono essere considerati come sorgenti puntiformi di onde sferiche elementari che si propagano nella stessa direzione del fronte d'onda originale; l'involuppo delle onde sferiche rappresenta istante per istante, il nuovo fronte d'onda. Tale principio applicato ai trasduttori ad array va considerato in relazione al fatto che ogni elementino piezoelettrico, quando eccitato elettricamente, può essere considerato come un generatore puntiforme di onda sferica; di conseguenza si ha che il fronte d'onda composito, generato dall'intero trasduttore, è l'involuppo delle singole onde sferiche. Ne deriva che eccitando i singoli elementi (o gruppi di elementi) dell'array con un opportuno ritardo l'uno rispetto all'altro, è possibile sia modificare la direzione del fascio sia focalizzare il fascio, ottenendo in tale maniera anche un significativo aumento della risoluzione laterale dello strumento.

Le principali tipologie di array a scansione elettronica sono: i *linear array*, i *convex array* e i *phased array*; del primo e dell'ultimo tipo se ne ha una rappresentazione in Figura 1.6.

I *linear array* possono comprendere fino a 512 elementi piezoelettrici disposti lungo una superficie piana per una lunghezza complessiva compresa tra i 75 mm e i 120 mm. Ogni singola linea di scansione viene realizzata eccitando un sottogruppo di  $n$  elementi piezoelettrici (con  $n$  tipicamente compreso tra 3 e 20). Per ogni linea di scansione è possibile ottenere la focalizzazione del fascio, ritardando- nel sottogruppo di  $n$  elementi- l'eccitazione di quelli più interni rispetto a quelli più esterni. Linee di scansione successive vengono ottenute spostando il gruppo di eccitazione di un singolo piezoelemento lungo il trasduttore, e aggiornando la posizione della linea sullo schermo.

L'immagine risultante ha formato rettangolare e consiste in una serie di linee parallele su ciascuna delle quali è riportata l'informazione degli echi.

Il principio di funzionamento dei *convex array* è lo stesso di quello dei linear array, ma dato che in questo caso i piezoelementi sono disposti lungo una superficie convessa, attraverso i *convex array* si ottengono immagini a forma di settore circolare (con un angolo compreso tra i 60° e i 90°), con il vantaggio di ottenere un campo di vista più ampio rispetto ai *linear array*.

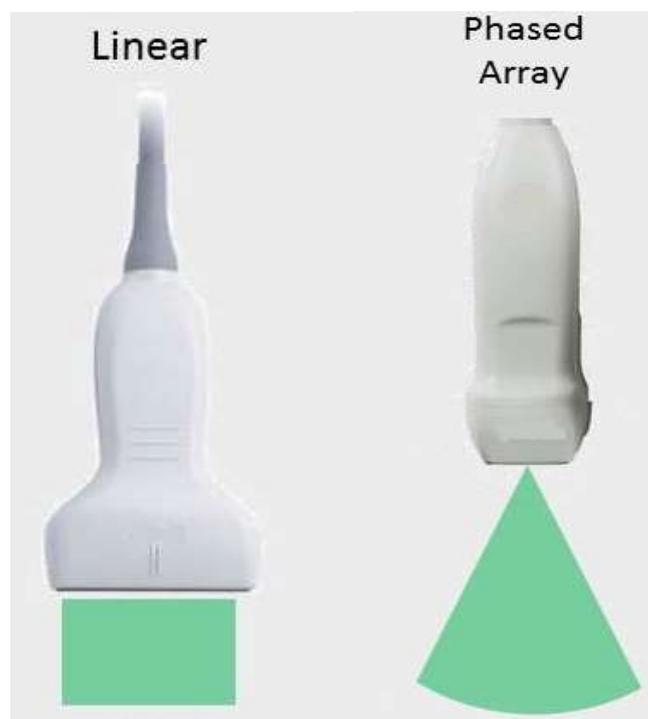


Figura 1.6: tipologie di sonde ecografiche

I *phased array* permettono di ottenere immagini di tipo settoriale pur avendo una geometria costitutiva di tipo lineare. I piezoelementi (in numero tra i 16 e i 526, i più comuni sono quelli a 64 e a 128 elementi) sono disposti lungo una superficie piana, di lunghezza anche assai inferiore a quella dei linear array (1-3 cm). La geometria è simile a quella dei linear array, ma il funzionamento è differente. Nei *phased array* tutti gli elementi piezoelettrici vengono utilizzati per generare ogni singola linea di scansione; il direzionamento e la focalizzazione di ogni singola linea di scansione vengono ottenuti

ritardando opportunamente l'eccitazione dei singoli piezoelementi. I *phased array* permettono dunque un'area di scansione estesa (setto circolare tra i 60° e i 90°) pur avendo una superficie di contatto piccola. Essi sono dunque adatti per l'*imaging* cardiaco, poiché consentono di sfruttare le piccole finestre acustiche intercostali attraverso le quali ottenere immagini complete del cuore che, al di sotto della gabbia toracica, occupa un'area estesa.

Gli scanner elettronici utilizzano un microcalcolatore che controlla sia gli impulsi di eccitazione degli elementi piezoelettrici in fase di trasmissione, sia la ricezione degli echi. Dato che tutti questi sistemi si avvalgono di tecniche numeriche per l'elaborazione dei segnali nel loro impiego è conveniente applicare un'ampia varietà di algoritmi per migliorare la qualità dell'immagine.

### **1.5.2 In ambito terapeutico**

Nel panorama terapeutico l'utilizzo degli ultrasuoni permette una divisione delle terapie in due categorie: terapie ad ultrasuoni ad alta potenza e a bassa potenza. Le applicazioni ad alta potenza comprendono la tecnica HIFU, di cui ci si tratterà nello specifico nei capitoli a seguire, e la litotrixxia; mentre le applicazioni a bassa potenza includono fisioterapia, sonoforesi, sonoporazione e terapia genica.

La maggior parte delle terapie a ultrasuoni utilizzano il riscaldamento per ottenere l'effetto desiderato. Nel caso degli US a bassa potenza, aumentando la temperatura di pochi gradi sopra ai livelli normotermici, è possibile indurre vasodilatazione temporanea e aumentare l'afflusso di sangue nella zona interessata. Tale meccanismo è stato proposto per spiegare gli effetti benefici che si ottengono nelle applicazioni fisioterapiche, con sollievo nei dolori articolari e muscolari e accelerazione nella cicatrizzazione delle ferite, maggiore estensibilità dei tessuti molli, riduzione del gonfiore, riparazione delle lesioni tendinee e così a seguire. In questo caso gli US vengono utilizzati in regime continuo e pulsato, con frequenze da 500 kHz a 5 MHz ed intensità tra i 0,5 e i 3,0 W/cm<sup>2</sup>.

Sempre tra le tecniche terapeutiche a base di US a bassa intensità si ricorda la trasfezione genica: tali applicazioni degli US sfruttano la sonoporazione, fenomeno transiente e

reversibile, che permette a molecole di dimensioni tali da non poter attraversare normalmente la membrana cellulare, di passare attraverso i pori, a seguito dell'aumento della permeabilità di membrana indotto da esposizione a ultrasuoni. La trasfezione genica è un processo che consiste nell'introdurre DNA in cellule eucariote, il DNA introdotto viene successivamente integrato nei cromosomi cellulari. Le correnti di trasfezione sono divise in due categorie: virali e non virali. Le trasfezioni virali si basano sull'utilizzo di particolari virus che hanno un'ottima tendenza ad infettare le cellule e trasferirvi il proprio DNA. Rispetto alle trasfezioni non virali hanno dunque un'efficienza maggiore. Le non virali comprendono l'immissione nella cellula di DNA nudo, all'interno di liposomi o il bombardamento tramite particelle. Da una ricerca condotta nel 2004 si riferisce che gli US di 20-100 KHz aumentano significativamente la veicolazione transdermica di anestetici topici, insulina e altre proteine ad elevato peso molecolare, inoltre si è dedotto che l'efficienza della sonoporazione è influenzata sia dal set up sperimentale che dal tipo di cellula esposta al campo ultrasonoro.

Invece la tecnica di *drug delivery* consiste nel processo di *uptake* nella cellula di molecole o farmaci di peso molecolare elevato, rendendo specifico il sito del rilascio degli stessi a seguito di irradiazione con US. Diversi studi hanno mostrato che l'efficienza risulta considerevolmente accresciuta con l'aggiunta di agenti di contrasto, costituiti da microbolle gassose incapsulate, usate spesso anche nell'*imaging*, in quanto sono in grado di riflettere l'onda acustica. La proprietà principale di questi mezzi è enfatizzare gli effetti del campo ultrasonico sul campione per cui, aggiungendoli nel terreno di coltura cellulare, vengono ridotti i livelli di intensità ultrasonora richiesta per generare la cavitazione.

Nel caso di terapie ad alta potenza, che sfruttano il meccanismo termico, la temperatura dei tessuti viene innalzata molto rapidamente (tipicamente in meno di 3 secondi) al di sopra di 56°C, provocando la morte istantanea delle cellule; tale effetto viene utilizzato per l'HIFU, High Intensity Focused Ultrasounds, tecnica che prevede l'applicazione di US focalizzati ad elevata intensità (1 kW/cm<sup>2</sup>) per l'ablazione selettiva e non invasiva di tessuti, tra cui alcune forme tumorali. Il fascio ultrasonoro viene applicato per un tempo molto breve, tipicamente tra 1 e 16 s, ad una frequenza, che, nei sistemi dedicati per la prostata, è compresa tra 3 e 4 MHz. La frequenza del fascio deve essere tale da consentire un'adeguata concentrazione di energia nel fuoco, a distanza dal trasduttore, senza

determinare un assorbimento significativo nella regione tra il trasduttore ed il fuoco stesso; l'assorbimento degli US è in grado di produrre una necrosi irreversibile nella regione bersaglio, salvaguardando in larga misura i tessuti sani circostanti.

Sempre rimanendo nell'ambito delle terapie US ad alta potenza si tratta la litotrissia: tale tecnica consente la rottura dei calcoli biliari, renali, uretrali per mezzo di ultrasuoni ed ampiezza elevata.

Tra le applicazioni mediche più recenti degli US è doveroso annoverare anche la medicina estetica: in questo ambito, l'utilizzo degli US è rivolto essenzialmente al trattamento delle masse adipose in eccesso. Nel passato, l'unico modo per la riduzione delle adiposità localizzate era la liposuzione o altre procedure chirurgiche. Nel corso degli anni '80 è stata introdotta la liposuzione assistita da US(UAL), la tecnica consiste nell'utilizzo degli US contemporaneamente ad un'aspirazione di tipo tradizionale. La UAL prevede un'incisione chirurgica con l'applicazione sottocutanea, direttamente nel pannicolo adiposo da trattare, di un manipolo emettitore di US alla frequenza di circa 20 KHz, che per dimensioni, è paragonabile ad un normale cannula da aspirazione. Questo approccio chirurgico seppur efficace presenta numerosi inconvenienti per pazienti legati al ricovero, all'anestesia generale, al dolore post-operatorio, alla presenza di ecchimosi e gonfiore nell'area trattata, al recupero post operatorio, oltre ad altri rischi inerenti le procedure chirurgiche. A questo si aggiungono anche la tendenza a produrre complicazioni quali ustioni e irregolarità della pelle e la probabilità di danneggiare vasi sanguigni, nervi e muscoli. Tecniche più recenti prevedono l'uso degli US, senza intervento chirurgico, utilizzando la così detta cavitazione estetica, che consiste nell'applicazione di onde ultrasoniche che determinano l'implosione di bolle di vapore e la conseguente lisi delle cellule del tessuto adiposo. L'energia ultrasonora attraverso questa procedura non invasiva può essere fornita al tessuto in due forme: non focalizzata, focalizzata. Nel primo caso, poiché l'energia ultrasonora decresce con la distanza, a causa dell'attenuazione, la pelle risulta esposta ad un'intensità superiore rispetto al grasso sottocutaneo che costituisce invece il vero bersaglio del trattamento. Nel caso in cui invece gli US siano focalizzati, l'energia ultrasonora viene concentrata in una precisa area sottocutanea, ove produrre la lisi delle cellule adipose, limitando invece i danni ai nervi, al tessuto connettivo, ai muscoli, ai vasi sanguigni. Dopo la rottura delle cellule adipose,

il loro contenuto, composto principalmente da trigliceridi, viene disperso nei fluidi intracellulari, trasportato nel fegato attraverso il sistema vascolare e linfatico ed eliminato attraverso le vie tradizionali di espulsione dall'organismo.

## Capitolo 2 - High Intensity Focused Ultrasound

Lo scopo del presente capitolo è in primo luogo fornire una panoramica del background storico riguardo alla procedura HIFU, e in secondo luogo descrivere i principi biofisici di tale tecnologia, analizzandone le caratteristiche tecniche, le procedure e le relative indicazioni.

### 2.1 Sfondo storico

Lo sviluppo del moderno trasduttore per ultrasuoni risale al 1880, quando Jacques e Pierre Curie scoprirono l'effetto piezoelettrico. Nei primi anni del 1900 Paul Langevin, insieme ai suoi colleghi, ha sfruttato le proprietà piezoelettriche del cristallo di quarzo per costruire il primo trasduttore per ultrasuoni come sonar sottomarino. Diversi anni dopo Wood e Loomis indagarono gli effetti biologici delle onde ultrasoniche ad alta intensità, conducendo studi sugli ultrasuoni a scopi terapeutici. Successivamente sono state proposte le prime applicazioni degli ultrasuoni focalizzati ad alta intensità (HIFU) sui tessuti biologici. Dagli anni '50 agli anni '70, la tecnica HIFU era usata come metodo terapeutico per curare le malattie del sistema nervoso centrale; in particolare, i fratelli Fry progettaron e testarono la prima apparecchiatura HIFU per il trattamento di disturbi neurologici tra cui il morbo di Parkinson. Utilizzando un insieme di trasduttori per ultrasuoni focalizzati sulla zona bersaglio, si rese possibile produrre piccole lesioni su tessuti biologici situati in profondità nella corteccia cerebrale. Sebbene alcuni progressi fossero stati ottenuti ottimizzando i parametri da impostare dalla fonte ultrasonica, era ancora difficile ottenere un'ablazione tissutale precisa nel caso, per esempio, del morbo di Parkinson. Nel 1956, Burov suggerì di usare gli ultrasuoni ad alta intensità per trattare i tumori maligni, così vennero conseguiti studi sugli effetti biologici e sulle proprietà specifiche degli ultrasuoni focalizzati su masse tumorali, che furono poi approfonditi in ulteriori progetti di ricerca. Inizialmente i ricercatori applicarono gli HIFU per trattare i tumori negli animali al fine di migliorare ulteriormente la capacità di tali ultrasuoni nell'ablazione della massa tumorale. Questi esperimenti realizzarono con successo la completa distruzione del tumore o eventualmente il restringimento delle dimensioni della massa tumorale. Una cronaca

dettagliata dei primi lavori e delle applicazioni mediche degli ultrasuoni terapeutici è stata presentata da Kremkau.

Negli anni '80 sono state eseguite diverse serie di esperimenti sugli animali per esplorare il trattamento dei disturbi oculari simulati ed è stato sviluppato un dispositivo per il trattamento del glaucoma e dei tumori oculari.

A seguire a partire dagli anni '90, l'HIFU è stato studiato per il trattamento dell'IPB (iperplasia prostatica benigna) e del cancro alla prostata. Diversi gruppi di ricerca hanno condotto i primi studi di fattibilità sull'ablazione HIFU del tessuto prostatico. Questi studi sono stati condotti mediante una sonda transrettale con doppia capacità di *imaging* e terapia o mediante un trasduttore HIFU combinato con scanner a ultrasuoni. In seguito diversi studi clinici con un gran numero di pazienti che soffrivano di BPH (o IPB) sono stati sottoposti a terapia HIFU riscontrando successo in più siti di azione.

Nel 1992 furono pubblicati i risultati preliminari degli effetti *in vivo* della terapia HIFU sul carcinoma della prostata nei ratti, che suggerivano la fattibilità dell'uso degli HIFU per il trattamento di piccoli tumori maligni localizzati della prostata. Più tardi sono state studiate per la prima volta le potenzialità della terapia HIFU per il cancro alla prostata. Procedendo avanti con gli anni sono stati riportati diversi studi clinici insieme con i risultati di alcuni follow-up, ottenendo un riscontro promettente nell'utilizzo di tale tecnologia. Le indagini e le applicazioni di HIFU si stanno aggiornando rapidamente. Sebbene i precedenti risultati degli studi HIFU fossero buoni, il suo potenziale per l'uso clinico non si era affermato fino a un recente sviluppo della tecnologia avanzata di *imaging* medicale. L'applicazione principale di HIFU a livello clinico è per il trattamento di tumori solidi benigni e maligni. Si stanno studiando inoltre altre potenziali applicazioni terapeutiche di HIFU, tra cui trombolisi, occlusione arteriosa per il trattamento di tumori e sanguinamento, emostasi di vasi sanguinanti e organi, e somministrazione di farmaci.

## **2.2 Principi a capo della tecnologia HIFU**

La tecnologia HIFU fa riferimento a una tecnica in cui i fasci di ultrasuoni ad alta intensità sono emessi da un trasduttore ad alta potenza che può indirizzare i fasci in

modo non invasivo attraverso un volume di tessuto all'interno del corpo verso l'obiettivo, senza influenzare il tessuto interposto e circostante. L'HIFU provoca un aumento della temperatura all'interno del volume focale, con conseguente necrosi coagulativa del tessuto.

I due principali meccanismi responsabili della distruzione dei tessuti sono l'ipertermia e la cavitazione acustica, rappresentati schematicamente in Figura 2.1. Quando un'onda ultrasonica si propaga attraverso i tessuti biologici, questa viene progressivamente assorbita e la sua energia viene convertita in calore. Se il raggio d'azione dell'onda US viene messo a fuoco con una profondità selezionata all'interno del corpo, la densità di alta energia generata in questa regione provoca temperature che superano il livello di soglia della denaturazione delle proteine e conseguentemente tale temperatura porta anche alla fusione delle membrane lipidiche. Da ciò ne deriva che si verifichi la necrosi coagulativa, che è esattamente l'effetto desiderato dalla tecnologia HIFU. L'energia scende poi bruscamente al di fuori della zona focale, in modo tale che i tessuti sovrastanti e circostanti rimangano nel loro stato naturale.

In particolare le cellule che compongono i tessuti non possono sopportare temperature troppo elevate e subiscono danni di diversa entità a seconda del range di temperatura a cui sono sottoposte. Sono definiti, dunque, diversi intervalli di temperatura a cui si associano i corrispondenti danni che colpiscono i tessuti biologici in queste condizioni: fino a circa 40 °C l'omeostasi cellulare si conserva; da 42 °C a 45 °C si parla di ipertermia moderata, situazione in cui le cellule non subiscono veri e propri danni, ma diventano più sensibili ai danni causati da altri agenti chimici o radioattivi, come la chemioterapia e la radioterapia; anche dopo esposizione, relativamente lunga, a queste temperature continua il funzionamento cellulare e la crescita tumorale. A 46 °C le cellule iniziano a subire danni irreversibili, ma la cinetica del processo è ancora lenta: a questo livello bisogna attendere circa un'ora per veder morire tutte le cellule; da 50 °C a 52 °C si ha lo stesso effetto precedente, ma si riduce il tempo necessario per indurre tossicità: si passa infatti da tempi di un'ora a tempi di 4-6 minuti. Da 60 °C a 100 °C si va incontro a denaturazione delle proteine con danni cellulari irreversibili, che coinvolgono i principali enzimi citosolici, mitocondriali e i complessi istoni-acidi nucleici. Le cellule in cui si verifica questa estensione del danno termico, nel corso di

alcuni giorni, sono spesso sottoposte a necrosi coagulativa, definita come il danno termico irreversibile a cui sono sottoposte le cellule in questo range. Oltre i 105 °C l'acqua evapora, si assiste alla vaporizzazione delle cellule e alla conseguente carbonizzazione; la creazione di gas fa da isolante per la trasmissione di calore e ritarda l'ablazione ottimale a causa della diminuzione risultante nella trasmissione di energia. Una tra le caratteristiche fondanti delle terapie ablative è pertanto quello di raggiungere e mantenere una temperatura tra i 60 ed i 100 °C in tutto il volume del tessuto sotto trattamento, così da indurvi necrosi coagulativa. Inoltre essendo che la separazione tra tessuto sano e malato non è netta si accetta di includere nella terapia un margine di 0.5-1 cm di tessuto apparentemente sano che potrebbe contenere dei focolai tumorali di dimensioni microscopiche.

Tale terapia come detto in precedenza genera grandi depositi di energia che, mediante un'interazione meccanica, causano la formazione di bolle di gas, inducendo il fenomeno di cavitazione. Il gas può formarsi all'interno del tessuto durante il trattamento HIFU come risultato di diversi meccanismi.

Il primo meccanismo è semplicemente la bollitura che avverrà se la temperatura del tessuto aumenta oltre il punto di ebollizione dei liquidi che contiene. Questo creerà sacche d'aria che hanno il potenziale di riflettere il segnale degli ultrasuoni e di modificare, in modo incontrollabile, la lesione HIFU. Il secondo meccanismo è la cavitazione che può essere inerziale o stabile. Durante la cavitazione inerziale microbolle di gas si formano all'interno del tessuto a causa della pressione negativa causata dall'HIFU. Si andrà incontro al successivo collasso dovuto all'elevata pressione del mezzo circostante, la temperatura e la pressione all'interno della microbolla aumenteranno rapidamente; ciò può portare alla dissipazione del gas nel mezzo circostante sotto forma di un'onda d'urto. La cavitazione inerziale è relativamente imprevedibile in termini di formazione e dissipazione di energia ed è evitata durante l'HIFU. La cavitazione stabile è invece l'oscillazione delle microbolle esistenti nel tessuto e non è associata a un violento collasso o dispersione di energia. Le oscillazioni di tali bolle di minima dimensione possono provocare forze di smorzamento e riscaldamento viscoso. Sebbene la cavitazione stabile sia attualmente evitata durante la procedura, esistono prove sperimentali che quest'ultimo tipo di cavitazione può essere in grado di migliorare l'ablazione tissutale durante l'HIFU

e il suo effetto è oggetto di ulteriori studi. Dunque la cavitazione è il frutto dell'interazione degli US e delle microbolle d'acqua presenti nel tessuto sottoposto a terapia. Questa interazione può portare all'oscillazione di queste microbolle, a crolli violenti e a dispersione di energia che va ad accrescere l'ablazione tissutale.

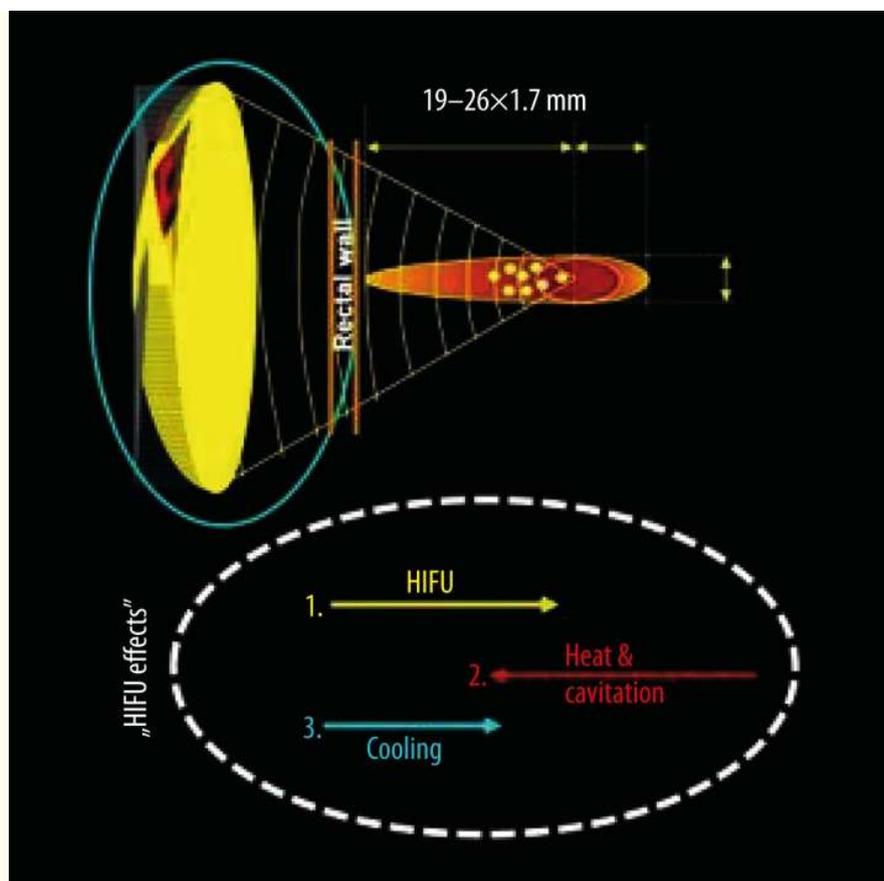


Figura 2.1: principio fisico dell'applicazione di energia focalizzata

### 2.3 Pro e contro nell'utilizzo della tecnologia HIFU

La tecnica basata sugli HIFU presenta alcuni vantaggi distinti rispetto ad altre tecniche di ablazione termica, come ad esempio la crioterapia, l'ablazione laser, la terapia fototermica o l'ablazione tumorale interstiziale a radiofrequenza. Essa è infatti una tecnologia non invasiva e non ionizzante, per questa ragione può essere ripetuta più volte senza incorrere in complicazioni perché non ha effetti cumulativi a lungo termine. La

capacità di causare la morte cellulare in un volume di tessuto distante dalla fonte del pacchetto di ultrasuoni rende HIFU un'opzione attraente per lo sviluppo di tale metodica come strumento chirurgico non invasivo.

Tuttavia anche i limiti di HIFU dovrebbero essere riconosciuti. Come negli US diagnostici, le onde sonore non passano facilmente attraverso l'aria o attraverso strutture solide, ad esempio l'osso. Ciò impedisce il trattamento dei tumori all'interno del polmone e all'interno del lume della maggior parte degli organi cavi presenti nel corpo. Per trattare i tumori nelle cavità ossee, la corteccia deve essere estremamente sottile o deve essere fatto un buco per consentire l'accesso al tessuto che si vuole colpire dall'interno.

Un altro limite è dato dal fatto che la terapia HIFU venga condotta sotto anestesia, il che può essere pericoloso per certi pazienti in determinate condizioni di criticità.

Un ulteriore svantaggio è dato dal tempo di trattamento prolungato, specialmente per i tumori di volume maggiore. In ogni caso, con futuri miglioramenti delle tecniche HIFU, i tempi di trattamento potrebbero essere ridotti a una durata ragionevole.

## **2.4 Caratteristiche della tecnologia HIFU e relativi parametri**

La dimensione e la posizione della regione soggetta ad ablazione dipendono dalla forma dell'elemento piezoceramico e dal suo rispettivo sistema di messa a fuoco, dalla frequenza del pacchetto di ultrasuoni emesso e dalla durata della sonicazione, dal coefficiente di assorbimento dei tessuti incidenti e dall'intensità con cui l'onda raggiunge il sito di interesse. In un ambiente biologico definito, la dimensione della lesione termica può essere controllata dalla potenza e dalla durata dell'impulso di ultrasuoni. Con intensità del fascio più elevate ( $> 3500 \text{ W / cm}^3$ ) vengono indotti fenomeni di cavitazione con implosione di bolle e interruzione meccanica del tessuto, che sono più difficili da mantenere sotto controllo.

Un volume riproducibile, ma piccolo, di ablazione viene creato per ogni impulso di energia durante l'HIFU. La geometria di ciascun volume di ablazione è un ellissoide e la dimensione dell'ellissoide è una funzione della geometria del cristallo. Per esempio il

trattamento del cancro alla prostata si ottiene mediante l'energia sistemica pulsante in tutto il volume target in diverse posizioni fino a quando è stato ablato l'intero volume.

Gli ultrasuoni utilizzati in questa tecnologia hanno frequenze molto alte tra i 0.2 e i 4 MHz e intensità che può variare dai 1000 e i 10000 W/cm<sup>2</sup>. Per quanto riguarda la focalizzazione degli ultrasuoni essa può essere ottenuta geometricamente attraverso lenti acustiche o trasduttori sferici oppure elettronicamente adeguando le fasi dei cristalli piezoelettrici di un trasduttore *phased array* ed infine con una combinazione di queste tecniche. In questo tipo di applicazione la focalizzazione del fascio è volta a limitare, in caso ottimale anche ad annullare, l'assorbimento da parte dei tessuti che si interpongono fra il trasduttore e il punto focale, dove invece si vuole andare a concentrare tutta l'energia. Se la focalizzazione avviene in un solo fuoco, la zona interessata è piccola, viceversa se avviene in più fuochi, la zona soggetta ad ablazione è più grande. Quindi la possibilità di concentrare i fasci in più punti permette di scaldare contemporaneamente un certo volume, anche abbastanza grande. Diventa utile definire la misura della densità di potenza del calore assorbito, che è data dalla relazione:

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

Tale espressione mette in luce come il surriscaldamento tissutale sia legato secondo proporzionalità diretta all'intensità degli ultrasuoni che a sua volta è inversamente proporzionale all'area in cui questi si propagano. Questo fa sì che attraverso la tecnica HIFU si raggiungano temperature molto elevate in un tempo minimo. Proprio in questo l'HIFU differisce dall'ultrasonografia, sebbene entrambe si basino sull'ipertermia, quest'ultima modalità permette di raggiungere temperature più basse in tempi più lunghi.

La modifica di alcuni parametri caratteristici del campo acustico, indotto dagli ultrasuoni focalizzati, sortisce diverse tipologie di effetti che vengono elencati di seguito:

- Effetto dell'alterazione della profondità focale all'interno del tessuto: una serie di esperimenti ha dimostrato che la lesione si forma intorno e in gran parte di fronte al piano focale. Di conseguenza solo aumentando la quantità di energia,

allungando la durata dell'esposizione e l'intensità degli ultrasuoni si può spostare il fuoco più in profondità producendo ivi la lesione.

- Effetto della variazione del tempo di esposizione: il volume della lesione aumenta in proporzione al crescere del tempo di esposizione una volta fissata una profondità focale all'interno del tessuto e contemporaneamente mantenendo invariata l'intensità dell'onda. Ciò avviene fino a un certo punto in cui la lesione si stabilizza, di modo che un'ulteriore esposizione risulterebbe inefficace. Per valutare l'entità del danno a cui è soggetto il tessuto bersaglio è opportuno valutare l'espressione della CEM (*Cumulative Equivalent Minutes*), la quale tiene conto della temperatura e, appunto, del tempo di esposizione al pacchetto di ultrasuoni:

$$CEM_{43} = \int_{t_0}^{t_f} R^{(43-T)} dt$$

$$R = \begin{cases} = 0,5, & T \leq 43^\circ C \\ = 0,25, & T > 43^\circ C \end{cases}$$

Con  $t_f$  = durata dell'esposizione

Questa formula è stata proposta da Stephen A. Sapareto e William C. Dewey nel 1984 come modello utilizzabile nella terapia tramite HIFU ed è stata ottenuta tramite esperimenti empirici condotti misurando la sopravvivenza cellulare dopo l'esposizione a calore;

- Effetto dell'aumento dell'intensità degli ultrasuoni: mantenendo costante il tempo di esposizione e fissata la profondità focale, si può osservare come il volume della lesione aumenti con l'incrementare dell'intensità dell'ultrasuono. Inoltre la lesione si forma di fronte al piano focale e, mano a mano che l'intensità del fascio aumenta, accresce verso la superficie del tessuto bersaglio;
- Effetto della variazione delle caratteristiche dell'esposizione (come ad esempio la quantità di energia depositata all'interno del tessuto) sulla dimensione, forma e

posizione della lesione: sono stati condotti molti studi qualitativi e quantitativi a riguardo per poter permettere una pianificazione accurata del trattamento.

Il trattamento tramite HIFU è coadiuvato da dispositivi di *imaging*, i quali, permettono il direzionamento preciso dei fasci verso il tessuto bersaglio. Uno tra i due principali metodi di *imaging* utilizzati è *UltraSound-guided High Intensity Focused Ultrasound* (USgHIFU). In questa tecnica l'ecografia permette una visualizzazione in real-time delle immagini; inoltre è possibile utilizzare una parte di un array di trasduttori ad ultrasuoni per mostrare il tumore e, contemporaneamente, usare gli altri elementi dell'array che emettono una maggiore intensità per la distruzione del tessuto, rendendo quindi molto più semplice il supporto di una tecnologia all'altra. La principale carenza della tecnologia guidata da ultrasuoni è quella di non avere una mappa termica, è necessario quindi utilizzare una seconda metodologia per controllare la temperatura dei tessuti. La seconda metodologia è *Magnetic Resonance-guided High Intensity Focused Ultrasound* (MRgHIFU), in tale caso la risonanza magnetica offre la possibilità di avere una mappa termica della zona bersaglio senza dover ricorrere ad altri metodi e offre una migliore qualità dell'immagine. Gli aspetti negativi sono però che la risoluzione spaziale non è ottimale ed inoltre andando a fondere i componenti strumentali necessari ad HIFU e alla RM, si ottiene come risultato un macchinario costituito da un gantry con un grosso magnete, molto ingombrante e costoso. In aggiunta non è possibile avere una visualizzazione in tempo reale dell'immagine, né operare pazienti con parti metalliche all'interno del corpo.

Quei tumori che invece insorgono in zone in cui gli ultrasuoni faticano ad essere efficaci a livello di propagazione o dove gli ultrasuoni potrebbero causare danni incontrollabili non sono trattati con tecnologia HIFU, si tratta per esempio di tumori ai polmoni, alle vie respiratorie, oppure tumori intestinali o cerebrali (sia a livello centrale che periferico).

## **Capitolo 3 – Macchinari per risonanza magnetica ad alto campo e tecnologia HIFU**

Tale capitolo approfondisce la struttura e le funzionalità di un modello di Risonanza Magnetica ad Alto Campo che permette diagnosi dettagliate in ambito oncologico, ossia Philips Ingenia 3.0 Tesla Omega HP; e di due tecnologie HIFU utilizzate nel campo della cura del tumore alla prostata: Ablatherm® (EDAP-TMS SA, Vaulx en Velin, Francia) e Sonablate® (Focus surgery, Indianapolis, IN, USA). A tale proposito si è osservato che negli ultimi 15 anni sono stati eseguiti oltre 30.000 trattamenti HIFU alla prostata, principalmente in Europa, ma anche nel resto del mondo, come per esempio negli Stati Uniti, nell'ambito di un protocollo di esenzione per i dispositivi sperimentali, approvato dalla Food and Drug Administration degli USA. I due dispositivi principalmente utilizzati in questo ambito sono i due sopraelencati: nello specifico il macchinario Ablatherm è in dotazione anche all'ospedale di Forlì, nella nostra regione. Esistono analogie e differenze nelle tecnologie tra questi due dispositivi, che verranno trattate nei paragrafi a seguire. Ablatherm è il dispositivo che è stato utilizzato più a lungo tra i due per il trattamento del cancro alla prostata, essendo ora usato per trattare più di 25.000 pazienti in tutto il mondo. Questi trattamenti hanno avuto luogo prevalentemente in Europa e, come risultato dell'uso diffuso di questo dispositivo, presentano periodi di follow-up ad esso associati più lunghi. Il dispositivo Sonablate ha trovato impiego soprattutto in Estremo Oriente e sta diventando ultimamente più comune in Europa, in particolare nel Regno Unito. Tuttavia, le fondamenta scientifiche e tecnologiche di entrambi i sistemi sono identiche, ma ci sono diverse differenze tecnologiche tra i due dispositivi. Queste differenze, per la maggior parte, derivano da diverse scuole di pensiero riguardo al modo migliore di progettare il sistema di trattamento HIFU ottimale. Nello specifico, le differenze nascono dal modo in cui i produttori hanno scelto le frequenze e le intensità operative. Questa è un'ottimizzazione basata sugli effetti che la modifica di questi parametri avrà nell'influenzare la qualità dell'immagine e la capacità di ablazione del tessuto.

### 3.1 Philips Ingenia 3.0 Tesla Omega HP

Philips Ingenia 3.0 Tesla Omega HP, come mostrato in Figura 3.1, è un macchinario per Risonanza Magnetica Nucleare di ultima generazione dal peso totale (con gantry installato) di circa 5800 Kg e che richiede un sito di installazione di minimo di 30 m<sup>2</sup>. Tale sistema si costituisce di un magnete superconduttivo dal peso di 4600 Kg, che costituisce appunto la quota maggiore in peso all'interno del macchinario. Quest'ultimo consente la generazione di un campo magnetico di 3 Tesla, valore piuttosto elevato rispetto alle normali intensità raggiunte da questi macchinari. Questo tipo di risonanza magnetica è caratterizzata da un FOV (*Field of View*, termine tecnico che sta a indicare l'area sottoposta all'indagine) massimo di 55 cm x 55 cm e valori di risoluzione molto alta. In tale modo è concesso una scansione di fette (*slicing*) dello spessore di circa 1 mm e, quindi, un'analisi di strutture anatomiche di dimensioni millimetriche. Il diametro di apertura del tunnel è per questo modello di 70 cm, permettendo così anche a soggetti obesi o che soffrono di claustrofobia di poter eseguire l'analisi in maniera più confortevole.



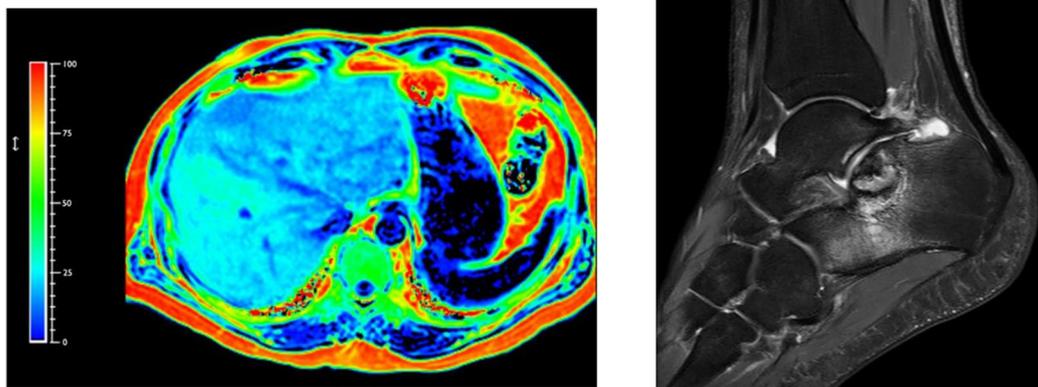
Figura 3.1: Philips Ingenia 3.0 Tesla Omega HP

Questa apparecchiatura deve la sua efficacia al *dStream* una particolare architettura digitale che fa in modo che il segnale di interesse sia digitalizzato direttamente nella bobina, che funge da ricevitore del segnale. Seguendo tale metodologia si acquisisce il segnale di risonanza senza distorsioni o compressioni, ottenendo un incremento del rapporto segnale/rumore (*SNR*, *Signal to Noise Ratio*) in quanto si eliminano tutti i circuiti

di *conditioning*, intermedi, presenti nella circuiteria per la conversione analogico-digitale, che determinerebbero inevitabilmente un incremento del rumore. Attraverso una connessione in fibra ottica il segnale viene trasmesso dalla bobina al ricostruttore di immagini, ottenendo dunque una trasmissione di dati a banda larga senza perdita di informazioni. Il sistema di *dStream* garantisce la concomitanza tra coerenza delle informazioni e qualità delle immagini di livello elevato, garantendo chiarezza digitale e velocità. Tale macchinario presenta inoltre *ScanWise Implant* un sistema che facilita l'esame di *imaging* a Risonanza Magnetica, permettendo di impostare il tipo di impulsi e altri parametri, al fine di rafforzare la sicurezza legata all'efficacia di tale esame diagnostico nel paziente. Quando l'indagine viene condotta in prossimità di un *device MR conditional* (cioè un dispositivo per il quale i rischi associati a un esame RMI, in specifiche condizioni, sono ritenuti accettabili), per esempio di tipo ortopedico, l'impianto *ScanWise* riduce gli artefatti di suscettibilità ai metalli vicini; ciò migliora la visualizzazione di tessuti molli e ossa nelle vicinanze dell'impianto. Altre peculiarità che caratterizzano il macchinario sono *iPatient* che conferisce all'utente il controllo del comportamento, delle condizioni, dell'anatomia e della fisiologia del paziente, ottenendo come risultato un'indagine coerente ed efficiente.

È presente anche un sistema detto *IntelliSpace Portal*, il quale offre una razionalizzazione del flusso di lavoro clinico e fornisce strumenti di collaborazione per semplificare la routine di funzionamento giornaliera. Applicazioni cliniche complete, accessibili ovunque ci si trovi, amplificano la potenza dell'*imaging* molecolare di tomografia computerizzata, risonanza magnetica ed ecografia. Si ottiene così un sistema di Risonanza Magnetica avanzata: dagli studi di routine fino alle applicazioni emergenti, gli strumenti di esplorazione e le soluzioni diagnostiche avanzate di *Ingenia* potenziano le funzionalità dell'*imaging* a Risonanza Magnetica ad alto campo seguendo le principali richieste del settore sanitario in campi quali la neurologia, l'oncologia e la cardiologia. Risulta nel complesso un sistema di ricezione velocizzato e semplificato, quindi con pochi componenti, un ridotto consumo di energia e, come già detto, un alto rapporto Segnale/Rumore, che consente di ottenere immagini ad alta qualità. Questo modello di Risonanza Magnetica, inoltre, consente una visualizzazione in 3D degli organi molto dettagliata sia dal punto di vista morfologico che funzionale, con la possibilità di mettere

in evidenza tessuti differenti (grasso, vasi, tumori, ecc.) attraverso la scelta di impulsi e impostando un certo set di parametri, come è visibile dalla Figura 3.2.



*Figura 3.2: immagini ottenute attraverso risonanza magnetica ad alto campo*

### **3.2 Ablatherm HIFU (Integrated Imaging)**

Il dispositivo *Ablatherm* (visibile in Figura 3.3) prevede un modulo di trattamento che comprende il letto del paziente, il sistema di posizionamento della sonda, il generatore di energia degli US, il sistema di raffreddamento per la conservazione della parete rettale, il modulo di controllo computerizzato con software specifico e lo scanner a ultrasuoni utilizzato durante la fase di localizzazione del trattamento. Esiste anche una sonda endorettale per trattamento e *imaging*, che incorpora sia un sonda di imaging biplanare funzionante a 7,5 MHz che un trasduttore di trattamento focalizzato con un massimo di 45 mm, funzionante a 3 MHz. È disponibile una messa a fuoco variabile (19-26 mm) e una lunghezza della distanza del retto (3-8 mm) regolabili per ogni singola fetta di trattamento. È presente il controllo della parete rettale in tempo reale; la regolazione automatica dell'applicatore verso la parete rettale e i molteplici circuiti di sicurezza escludono la messa a fuoco accidentale sulla parete rettale, evitando così lesioni del

retto. Dal 2005 è stata introdotto l'*imaging* integrato, che consente il controllo visivo in tempo reale basato su tecnologia TRUS (*transrectal ultrasound*). La sicurezza è stata aumentata dall'introduzione di immagini in real-time attraverso una nuova sonda elettronica. Un movimento locale inferiore è stato raggiunto anche attraverso la fissazione di questa nuova sonda che consente una maggiore precisione nella generazione di HIFU. Sono state incorporate numerose funzioni di sicurezza, tra cui un anello di sicurezza che stabilizza la parete rettale durante i movimenti del trasduttore; controlli integrati che correggono o interrompono automaticamente il trattamento e regolano la posizione endorettale della sonda tridimensionale quando la sonda è troppo vicina o lontana dalla parete rettale. Tale terapia HIFU viene somministrata in un'unica sessione di terapia sotto anestesia spinale per la durata da 2 a 3 ore. Il trattamento viene condotto con il paziente in posizione laterale.



Figura 3.3: dispositivo Ablatherm

### 3.3 Sonablate 500

A differenza della macchina *Ablatherm*, il sistema *Sonablate* non ha un letto dedicato. Esso, come da Figura 3.4, consiste in una console, una stampante, un monitor a schermo piatto e una sonda transrettale. *Sonablate 500* utilizza lo stesso trasduttore a 4 MHz per l'*imaging*, nella parte centrale, mentre la terapia HIFU è localizzata nella parte

periferica. Questi trasduttori sono montati *back-to-back* nella sonda di trattamento: uno, con una profondità focale di 30 mm, l'altro, con una profondità focale di 40 mm. Questa funzione consente il trattamento di prostate più grandi con diametro sagittale fino a 40 mm, fornendo all'utente la possibilità di personalizzare il trattamento per il singolo paziente. Gli accessori principali includono un braccio sonda articolato e un'unità refrigerante. Il dispositivo Sonachill® fa circolare l'acqua degassata attraverso la sonda per raffreddare la parete rettale e il trasduttore HIFU.



*Figura 3.4: Il dispositivo Sonablate.*

Questo dispositivo ha anche la capacità di monitorare il trattamento HIFU in real-time e di rispondere ai cambiamenti del tessuto regolando la potenza in ingresso in base alle particolari caratteristiche della ghiandola prostatica trattata. La misurazione dell'indice di riflettività (RIM) è un'importante caratteristica di sicurezza che analizza l'immagine *B-mode* in tempo reale della parete rettale (immediatamente davanti al trasduttore) e la

confronta digitalmente con l'immagine memorizzata presa prima della terapia. Il RIM è un punteggio composito che avvisa l'utente di eventuali differenze tra queste due immagini causate dal movimento del paziente o dal gonfiore della ghiandola. Se il punteggio è maggiore di una certa soglia, il dispositivo si fermerà automaticamente e avviserà il medico. Altre importanti funzioni di sicurezza includono il monitoraggio della distanza della parete rettale in tempo reale, il monitoraggio della temperatura della parete rettale, il rilevamento del riverbero (per avvisare l'utente della presenza di bolle d'aria nel tessuto sotto indagine), il monitoraggio HIFU indipendente tramite circuiteria *watchdog timer*. Inoltre è presente il pulsante di arresto di emergenza per disabilitare l'emissione di HIFU in qualsiasi momento durante il trattamento.

Sono disponibili diverse sonde di trattamento, tra le quali in base ai due dispositivi sopra descritti se ne ha una differenziazione come mostrato in Figura 3.5, selezionate dall'operatore in base alla dimensione della lesione elementare richiesta, 10 mm di lunghezza e 2 mm di diametro per un raggio singolo che esegue sonde focale da 25 mm o 45 mm e 10 mm di lunghezza e 3 mm di diametro per un fascio luminoso con sonde a focale 30 mm, 35 mm o 40 mm. I parametri di trattamento possono anche variare a seconda della scelta dell'operatore. Il trattamento viene eseguito con pazienti in posizione dorsale in anestesia generale. La sonda viene scelta in base alla dimensione della prostata, nel caso di ghiandole più grandi si richiedono lunghezze focali più lunghe. Il trattamento viene solitamente condotto in tre strati coronali consecutivi, partendo dalla parte anteriore della prostata e progressivamente spostandosi verso la parte posteriore, con almeno una interruzione nell'uso della sonda nel corso della procedura.



Figura 3.5: trasduttori HIFU transrettali differenti per Sonablate 500 e Ablatherm

## Capitolo 4 - Trattamento HIFU per il carcinoma prostatico

Questo capitolo è volto ad approfondire il modo in cui la tecnologia ad ultrasuoni focalizzati ad alta intensità ha contribuito allo sviluppo di una terapia micro-invasiva nella cura del carcinoma prostatico, così da indagare la procedura seguita nella tecnica HIFU, utilizzi e indicazioni, per definire i contorni di tale tecnologia nel panorama delle nuove terapie oncologiche.

### 4.1 Cancro alla Prostata: background

Il cancro della prostata è ora riconosciuto come uno dei più importanti problemi medici che colpisce la popolazione maschile, essendo il tumore più frequentemente diagnosticato negli uomini. La gestione del cancro alla prostata rimane controverso a causa della sua eziologia di natura variabile, della diversità dei trattamenti disponibili e della mancanza di studi randomizzati controllati (RCT) che possano confrontare i diversi approcci terapeutici. Infatti la scelta di un'opzione terapeutica adeguata per il cancro alla prostata dipende da diversi fattori, tra cui lo stadio a cui si trova il tumore, il livello di PSA (Antigene Prostatico Specifico), il punteggio di *Gleason*, l'età del paziente, le malattie concomitanti, l'aspettativa di vita e le preferenze stesse del paziente. Stadio, punteggio di *Gleason* e livello di PSA, sono stati raccolti in tre livelli di rischio associato al tumore: basso, intermedio e alto rischio; diventa dunque importante stabilire le basi per i diversi approcci terapeutici in base a ciascun gruppo di rischio. In particolare l'aspetto delle cellule tumorali al microscopio e l'aggressività del tumore, ossia la rapidità con cui questo tende a crescere e a diffondersi ad altri organi, si valutano convenzionalmente attraverso il *grading*. Per i tumori della prostata, il metodo più usato è stato la scala di *Gleason*, che si basa su un punteggio da 2 a 10 (da 2 a 6: tumore generalmente a crescita lenta e con scarsa tendenza a diffondersi a distanza; 7: tumore di grado intermedio; da 8 a 10: tumore molto aggressivo). Quindi più basso è il punteggio, più basso è il grado del tumore. A seconda della fase del tumore e dell'aspettativa di vita del paziente, *l'Associazione Europea di Urologia* e *l'American Urological Association (AUA)* raccomandano la sorveglianza attiva, la prostatectomia radicale e la radioterapia a fascio esterno (EBRT)

come opzioni di trattamento standard per i pazienti con carcinoma prostatico localizzato. Quest'ultimo, è risultato essere il trattamento di scelta per i pazienti non idonei alla chirurgia o non disposti a sottoporsi ad intervento chirurgico. Entrambe le terapie, la prostatectomia radicale e l'EBRT, hanno subito sviluppi tecnici significativi negli ultimi 10 anni e sono disponibili dati sull'esito a lungo termine per entrambi i tipi di trattamento a supporto del loro uso nella pratica medica quotidiana.

Tuttavia entrambe le terapie stabilite sono state associate a complicazioni e rischi significativi; inoltre ci sono pazienti che non sono idonei per le principali procedure chirurgiche o che non possono tollerare la radioterapia a causa di condizioni mediche concomitanti o terapie precedenti. Pertanto sono state condotte ricerche per elaborare procedure alternative per il trattamento del cancro alla prostata. Di conseguenza, negli anni è emersa una nuova terminologia: "terapie minimamente invasive". Lo scopo di tali terapie è offrire tassi di trattamento curativi simili, diminuendo gli effetti collaterali delle procedure invasive "classiche".

Inoltre, dato lo sviluppo di strategie di biopsia e di tecniche di *imaging*, si possono fornire una localizzazione e una caratterizzazione del tumore più precise; perciò vi è un crescente interesse per le "terapie focali" che prendono di mira tumori localizzati e circoscritti. Le tecnologie emergenti con potenziale terapia focale comprendono ultrasuoni focalizzati ad alta intensità: HIFU (su cui il capitolo si concentrerà nel particolare), crioterapia, terapia fotodinamica, terapia fototermica e ablazione del tumore interstiziale con radiofrequenza; tutte tecniche in grado di trattare con precisione in pochi millimetri la massa tumorale. Sia l'HIFU che la crioablazione sono stati clinicamente testati negli ultimi 20 anni e hanno subito uno sviluppo continuo nel tempo.

Più nello specifico gli ultrasuoni focalizzati ad alta intensità (HIFU) sono una terapia non invasiva che è stata utilizzata per tumore alla prostata localizzato o terapia di salvataggio negli anni '90. È una tecnica che utilizza le onde ultrasoniche focalizzate per ablate termicamente una porzione di tessuto situata nel punto focale. Gli ultrasuoni ad alta potenza possono essere focalizzati su un punto mirato per causare un aumento della temperatura tra 70°C e 80°C. Ciò provoca la coagulazione del tessuto termico, la conseguente necrosi, con annessa cavitazione e shock termico. Ciascuna sonicazione

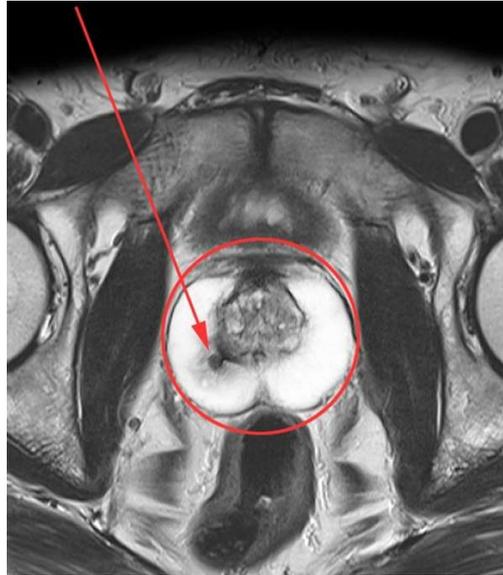
riscalda solo un piccolo obiettivo focale, pertanto è necessario utilizzare più pacchetti di ultrasuoni, *scanner raster*, sterzo volumetrico o altri metodi di trasduzione del raggio per ablate l'intera area di destinazione. In particolare l'ablazione HIFU transrettale è un trattamento minimamente invasivo per il tumore alla prostata che è stato valutato dall'inizio degli anni '90. Può essere proposto sia per i pazienti con PC clinicamente localizzato che non sono candidati alla chirurgia o come trattamento di salvataggio nei casi di recidive locali del PC dopo la radioterapia a fasci esterni (EBRT). I tassi di sopravvivenza libera da malattia a 5 anni dopo l'ablazione con HIFU di PC clinicamente localizzati rientrano nell'intervallo 66-78%, risultati che mettono in discussione quelli ottenuti con la radioterapia. Sebbene la consapevolezza che la distruzione dei tessuti potrebbe essere raggiunta con HIFU è stata presente sin dagli anni '30, gli sforzi per implementare clinicamente questa tecnologia sono stati ritardati a causa dell'assenza di tecnologia di *imaging* per monitorare tale procedura. Alcune associazioni mediche raccomandano HIFU per il trattamento del PC, ma la sua accuratezza è ancora oggetto di studi per il miglioramento.

La ricerca di base sull'applicazione urologica di HIFU è iniziata negli anni '80, principalmente in Francia e negli Stati Uniti, quando la tecnologia informatica è diventata sufficiente per facilitare il controllo e la gestione di questa affascinante fonte di energia. I primi prototipi clinici per l'uso in urologia emersero in quel momento. I primi studi clinici sulla terapia HIFU per PC alla metà degli anni '90 hanno trovato una relazione tra il volume della prostata coagulato con HIFU e l'ostruzione. Inoltre, l'analisi degli studi prospettici ha riscontrato un alto tasso di infezioni del tratto urinario in quel tessuto necrotico. Come risultato dell'associazione tra HIFU e ostruzione, coerente con l'intero concetto di terapia, HIFU è stato regolarmente combinato con la resezione transuretrale adiuvante della prostata (TURP) dal 2000 per debellare la massa tumorale e per eradicare radicalmente i lobi medi.

Le tecniche ablativo basate sull'energia sono di crescente interesse per lo spettro eterogeneo del cancro alla prostata di oggi. Al momento, l'HIFU primario sembra essere una valida alternativa ai protocolli di sorveglianza attiva nei tumori a basso rischio e, nei pazienti più anziani, alla terapia standard. HIFU è una tecnica che utilizza ultrasuoni focalizzati (US) per generare aree di calore intenso per distruggere i tessuti. La tecnica è

stata dunque studiata per 50 anni circa, con recenti sviluppi tecnologici che ne consentono l'uso per tumori nel fegato, nella prostata e in altri siti.

## 4.2 Gli stadi del cancro della prostata



*Figura 4.1: Immagine di carcinoma prostatico localizzato*

La stadiazione è un modo convenzionale per indicare la localizzazione e le dimensioni del tumore, di cui se ne può osservare un esempio in Figura 4.1, quindi per stabilire se la malattia si è diffusa ad altre strutture anatomiche, ossia se sono presenti metastasi. Il metodo più usato, anche nei tumori della prostata, è il sistema TNM, ove T indica l'estensione del tumore, N l'interessamento dei linfonodi e M la presenza di metastasi. Gli stadi del cancro della prostata secondo l'estensione sono:

- **T1:** tumore circoscritto alla prostata, troppo piccolo per essere palpabile all'esplorazione rettale o visibile con l'ecografia, ma diagnosticabile incidentalmente durante resezione transuretrale (TURP) o con biopsia effettuata dopo il riscontro di un livello di PSA (Antigene Prostatico Specifico) elevato;
- **T2:** tumore circoscritto alla prostata, ma palpabile all'esplorazione rettale o visibile all'ecografia;

- **T3:** tumore diffuso oltre la prostata che ha invaso la capsula (T3a) o le vescicole seminali (T3b);
- **T4:** tumore diffuso oltre la prostata che ha invaso i tessuti adiacenti.

I tumori di stadio T1-T2 si definiscono ‘localizzati’, quelli di stadio T3 ‘localmente avanzati’, mentre quelli che hanno raggiunto i linfonodi, le ossa o altri organi si definiscono ‘avanzati’ o ‘metastatici’.

In generale, l'HIFU è raccomandato per i pazienti con stadio di cancro alla prostata T1c-T3 che non sono candidati a una prostatectomia radicale a causa dell'età o delle patologie associate o dei pazienti che preferiscono un'alternativa alla chirurgia.

### **4.3 Caratteristiche tecniche e procedura HIFU**

Per questa procedura, il trasduttore viene inserito nel retto coperto da un preservativo, attraverso il quale viene fatta circolare acqua di degassazione raffreddata per rinfrescare la parete rettale e così da avere più immagini della zona di interesse. Per via della prossimità della prostata, le lunghezze focali del trasduttore possono essere mantenute corte, consentendo l'uso delle frequenze US nell'intervallo 3-4 MHz. Si producono lesioni piccole, ma molto precise, con l'obiettivo di trattare la massa tumorale parzialmente o interamente per giustapposizione di lesioni elementari. Le aree più grandi sono soggette ad ablazione spostando il trasduttore elettronicamente e sommando una lesione a un'altra. I principali parametri di sonicazione sono l'intensità acustica, la durata dell'esposizione, il rapporto on/off. Questa tecnica offre il vantaggio di un trattamento transrettale con la distruzione della prostata malata, risparmiando allo stesso tempo il retto. Combinando un controllo preciso della posizione del trasduttore all'interno del retto e un raffreddamento attivo della mucosa rettale, si riduce al minimo il rischio di danno rettale. Le lesioni indotte da HIFU sono visibili usando gli US standard come aree iperecogene, anche se la loro estensione non è sempre definita con precisione. La risonanza magnetica è considerata come *gold standard* per la valutazione dell'efficacia del trattamento con terapia HIFU. Le immagini con peso T1 potenziate con gadolinio possono mostrare chiaramente l'entità della necrosi. La risonanza magnetica può anche

essere utilizzata per guidare il trattamento HIFU e per monitorare i cambiamenti di temperatura durante la somministrazione dei pacchetti HIFU. Attraverso l'elastografia (metodica diagnostica ad ultrasuoni in grado di valutare in modo non invasivo il grado di elasticità dei tessuti; al pari dell'ecografia, della quale è complementare e dalla quale non può prescindere, fornisce informazioni in tempo reale) si può indagare un'area con una valutazione accurata dei cambiamenti fisici all'interno dei tessuti man mano che si verificano; tale tecnica viene sviluppata utilizzando sia la risonanza magnetica che gli ultrasuoni.

Non tutte le prostate possono essere trattate nel complesso contemporaneamente, quindi la prostata è suddivisa in zone, ma una prostata da 40 g può essere interamente trattata in un'unica sessione. La procedura può essere eseguita su base giornaliera in anestesia spinale o generale. L'intera procedura richiede 1-3 ore, a seconda delle dimensioni della ghiandola prostatica. A causa dell'edema secondario agli effetti termici, un catetere transuretrale o sovra-pubico viene posto in media per 2 settimane dopo la procedura. Quando viene eseguito un TURP (resezione endoscopica della prostata, cioè *TransUrethral Resection of the Prostate*) prima della procedura, il periodo di cateterizzazione diminuisce a 2 o 3 giorni.

#### **4.4 Misurazione degli effetti della terapia HIFU sui tessuti affetti da tumore alla prostata**

La maggior parte dei pazienti trattati attraverso terapia HIFU presentava carcinoma localizzato. Di solito la tecnica basata su HIFU viene usata come procedura autonoma con una percentuale di sopravvivenza libera da malattia a 5 anni del 77% per Ablatherm e del 45-84% per Sonablate. I migliori risultati in seguito a terapia HIFU in termini di biopsie negative e bassi livelli di PSA (antigene prostatico specifico) sono stati raggiunti in pazienti con PC a basso livello di rischio. Basandosi sull'analisi condotta dalla Associazione Francese di Urologia (AFU), l'HIFU è la migliore modalità di controllo del cancro a breve termine in termini di percentuale di biopsie negative e diminuzione dei livelli sierici di PSA. Tuttavia, si raccomanda un cauto ottimismo, poiché i risultati a lungo termine non sono ancora stati forniti. L'HIFU è stato somministrato a regioni della prostata dove le biopsie hanno rivelato il cancro e l'esame istologico ha trovato una netta

demarcazione tra aree trattate con HIFU e non trattate, con necrosi completa in tutti i campioni in esame. Le aree trattate si presentano come una zona ipointensa circondata da un bordo periferico di accumulo, spesso da 3 mm a 8 mm. Queste anomalie corrispondono a un nucleo di necrosi della coagulazione circondato da una zona periferica di infiammazione. Le anomalie indotte dal trattamento visibili con la risonanza magnetica di solito scompaiono in 3-5 anni in maniera centripeta e la contrazione dei tessuti indotta da HIFU segue dopo circa 6 mesi, riducendosi in piccole prostate di circa 5 cc.

In Figura 4.2 è visibile uno studio condotto su un'indagine Pre-e Post-HIFU e *Contrast-Enhanced Ultrasound* (CEUS), in cui viene iniettato l'agente di contrasto ecografico a microbolle prima della terapia HIFU per identificare la lesione cancerosa (il cerchio giallo che corrisponde alla curva gialla mostra un assorbimento di elevato contrasto). Dopo l'ablazione con HIFU puntando il bersaglio di lesione, la CEUS conferma, come atteso, che l'area di cancro mirata è stata ablata (il cerchio giallo che corrisponde alla curva gialla non mostra assorbimento del mezzo di contrasto).

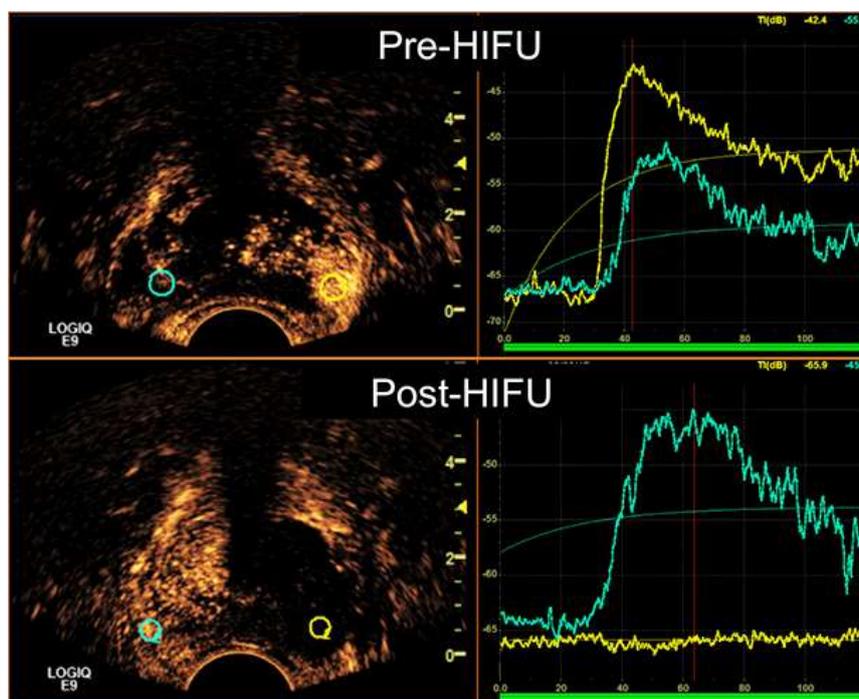


Figura 4.2: studio sull'analisi dell'efficacia HIFU, pre e post trattamento

## 4.5 Indicazioni per la terapia HIFU del tumore alla prostata

L'uso più diffuso di HIFU, e inizialmente l'unica indicazione per il suo uso, è stato in pazienti con cancro alla prostata localizzato che non sono candidati a un intervento chirurgico per via dell'età, dello stato di salute generale, di una comorbidità proibitiva o di una preferenza a non sottoporsi a prostatectomia radicale. Tuttavia, con l'accumulo di esperienza clinica e l'espansione dei protocolli di ricerca, queste indicazioni si sono ampliate per includere la terapia parziale e focale nei tumori unilaterali a basso volume, che presentano basso *Gleason* o nel caso di cancro prostatico incidentale dopo resezione trans-uretrale (*TUR*). Può essere usato dunque come trattamento primario o come terapia di salvataggio dopo recidiva locale, dopo EBRT o dopo brachiterapia fallita. Inoltre, l'HIFU può essere ripetuto dopo un precedente fallimento del trattamento con la medesima tecnica o può essere usato per la terapia palliativa, andando a diminuire l'area di tumori di grandi dimensioni che causano dolore, sanguinamento e ostruzione. Questa tipologia di ultrasuoni focalizzati ad alta intensità è impiegata anche come terapia di salvataggio nel carcinoma prostatico ricorrente dopo prostatectomia radicale, radioterapia, ablazione ormonale, per il carcinoma prostatico localmente avanzato o come terapia adiuvante locale per il *debulking* (citoriduzione chirurgica) del tumore. Tale applicazione avviene anche per le fasi non metastatiche e metastatiche e per il carcinoma prostatico ormonale resistente (HRPCa). È ben accetto che la ghiandola possa anche essere ridimensionata del 30% entro 3 mesi dalla terapia di deprivazione degli androgeni (ADT), oltre a seguire una *TURP*.

In altre situazioni invece la terapia HIFU deve essere scoraggiata, per esempio nel caso di prostate con un volume > 40 ml, a causa della sua azione limitata su una certa lunghezza focale. In questa situazione speciale, il ridimensionamento del volume della prostata è suggerito con l'uso di agonista LHRH o eseguendo un TURP concomitante. Una storia di fistola rettale è una controindicazione valida nell'utilizzo della terapia a base di HIFU, perché la possibilità di una fistola non completamente guarita al momento del trattamento può indurre complicanze. Inoltre, il tessuto danneggiato può avere una riserva vascolare inferiore e quindi essere più suscettibile alle lesioni rispetto ai tessuti normali. Rimangono ancora controindicazioni nel seguire una terapia HIFU in caso di retto mancante o un

piccolo retto o una parete rettale danneggiata, causata da precedenti terapie prostatiche / rettali, poiché una stenosi rettale o un'amputazione rettale non consentono l'inserimento della sonda nel retto, dunque non risulta possibile utilizzare tale tecnologia a ultrasuoni. In generale si raccomanda che tutti i farmaci anticoagulanti vengano sospesi con 10 giorni di anticipo per ridurre il sanguinamento rettale durante la procedura.

#### **4.6 Identificazione sperimentale HIFU e parametri clinici essenziali**

Sono state condotte simulazioni al computer, studi *in vitro* e *in vivo* per identificare e perfezionare i parametri degli ultrasuoni necessari per il trattamento clinico della malattia prostatica. La distruzione del tumore alla prostata con HIFU in questi studi ha fornito la prova che i tessuti cancerosi della prostata possono essere distrutti dagli ultrasuoni focalizzati ad alta intensità senza indurre metastasi e che il tessuto prostatico può essere efficacemente bersagliato attraverso la somministrazione transrettale di HIFU. I parametri clinici essenziali per l'utilizzo medico di HIFU comprendono: la frequenza ultrasonica (MHz), l'intensità acustica (Watts), la durata dell'applicazione (breve tempo), l'intervallo di somministrazione degli impulsi (tempo di ritardo), la distanza laterale tra lesioni elementari, lo spostamento longitudinale dell'energia emessa dalla fonte quando si applicano più lesioni e la profondità di penetrazione (punto focale) che dipende dalla geometria dell'applicatore.

Questi molteplici parametri tecnici sono essenziali nell'assemblaggio di un sistema HIFU con un'applicazione dedicata per tessuti specifici. Decisioni tecniche complesse sono coinvolte nell'operazione HIFU e comprendono la selezione e la progettazione del trasduttore di energia piezoelettrica, i parametri del trattamento a ultrasuoni (MHz, Watts), l'algoritmo applicativo (rapporto di ritardo dell'impulso), il sistema di *imaging*, il bersaglio intraoperatorio e le caratteristiche di sicurezza, la localizzazione dell'obiettivo durante il trattamento con ecografia transrettale (TRUS) e ulteriori controlli di sicurezza. Le attuali applicazioni urologiche standard utilizzano trasduttori HIFU con un punto focale fisso ma regolabile per essere spostati meccanicamente per trattare un volume di tessuto più ampio.

## Conclusioni

Nel 2017 in Italia sono stati stimati 34.800 nuovi casi di tumore alla prostata: è la neoplasia più frequente tra gli uomini, rappresenta infatti oltre il 20% di tutti i tumori diagnosticati negli over 50. Ad oggi, le terapie attualmente accettate per i pazienti con carcinoma prostatico localizzato includono chirurgia, radioterapia e brachiterapia. Altri approcci includono la terapia ormonale e la sorveglianza attiva. Per la chirurgia e la radioterapia, ci sono stati sviluppi tecnici negli ultimi 10 anni e sono disponibili dati di esito a lungo termine per entrambi i tipi di trattamento a supporto del loro uso nella pratica quotidiana. Qualunque sia il metodo di trattamento, l'attuale trattamento per la malattia organo-limitata è radicale, in cui viene trattata l'intera ghiandola prostatica, così come il cancro alla prostata al suo interno. Tenendo conto del fatto che il cancro alla prostata può essere di natura multifocale, l'individuazione di piccoli focolai di malattia potrebbe portare a una "terapia mirata" migliore. Nuovi metodi terapeutici sono emersi negli ultimi anni, spostando l'intero scenario verso le alternative di trattamento più "mirate" o "focali", visti i miglioramenti ottenuti nelle tecniche di *imaging* e biopsia. Se i metodi di *targeting* e trattamento sono sufficientemente accurati, i focolai del cancro alla prostata potrebbero essere sradicati riducendo al contempo gli effetti collaterali associati al trattamento radicale.

La terapia focale è uno di questi metodi emergenti di conservazione dei tessuti che trattano solo piccoli focolai di cancro, evitando terapie radicali con la loro intrinseca invasività e il rischio di danneggiare le strutture vicine. Le prove in fase precoce hanno dimostrato che gli effetti collaterali possono essere significativamente ridotti utilizzando la terapia focale. Inoltre uno sviluppo ulteriore degli strumenti diagnostici emergenti, ad esempio l'*imaging* di precisione e la biopsia della mappatura della prostata transperineale, può migliorare la cura del cancro alla prostata e tali tecniche dovrebbero essere integrate nella gestione e nella ricerca del cancro alla prostata, stabilendo così una migliore stratificazione del rischio e una più efficace assegnazione del trattamento.

Nel frattempo, l'HIFU sembra portare a un controllo del cancro a breve e medio termine, come dimostrato da un'alta percentuale di biopsie negative e da una

diminuzione dei livelli di PSA, con un basso tasso di complicanze comparabili a quelle delle terapie stabilite. Tuttavia, sono necessari studi di follow-up a più lungo termine per valutare la sopravvivenza specifica per il cancro e la sopravvivenza complessiva; preferibilmente attraverso studi controllati randomizzati che confrontano HIFU con trattamenti di cura standard e attese attente. In conclusione, se i risultati promettenti disponibili sull'HIFU per il trattamento definitivo del cancro alla prostata sono confermati nei futuri studi prospettici, la terapia focale potrebbe iniziare a sfidare a tutti gli effetti l'attuale standard di cura. A supporto di ciò si riportano i risultati di uno studio condotto da un gruppo di ricerca in Francia e Germania che ha valutato la funzionalità della tecnologia Ablatherm HIFU come opzione primaria in caso di carcinoma della prostata. Un campione di 400 pazienti con carcinoma prostatico localizzato (T1-T2, N0-Nx, M0) con un'età media di 66-72 anni è stato trattato con HIFU. Il livello medio preoperatorio di PSA era 7-12 ng/mL, il punteggio di Gleason era  $\leq 7$  nella maggior parte dei pazienti e il volume medio della prostata preoperatoria era di 21-37 mL. Tra lo 0% e il 43% degli uomini ha ricevuto ADT (terapia di deprivazione androgenica) adiuvante e il 65-100% dei pazienti è stato sottoposto a TURP prima o in combinazione con la terapia HIFU. I pazienti hanno ricevuto da uno a tre trattamenti HIFU, anche se la maggior parte dei pazienti ha subito un solo singolo trattamento. Il periodo medio di follow-up variava tra 6 e 77 mesi. Il tasso di sopravvivenza libera da malattia biochimica era del 66% e del 77% dopo 5 anni e del 69% dopo 7 anni. Il tasso di biopsia negativa è stato valutato in tutti gli studi tranne uno tra il 65% e il 94%, senza specifiche relative al tempo della biopsia. In una serie di casi il tasso di biopsia negativa era dell'86% a 3 mesi.

Questi e altri risultati si sono rivelati promettenti ed anche a favore di ciò l'IRST si impegna nella valorizzazione degli ultrasuoni focalizzati ad alta intensità, supportati da un sistema di risonanza magnetica, nel panorama della terapia oncologica della regione, senza porre limiti a ulteriori studi per ampliare le frontiere della diagnosi e della terapia oncologica.

## Bibliografia

- [1] Grande enciclopedia, s.v. “Acustica”, Istituto Geografico De Agostini S.p.A. 1972
- [2] Enciclopedia Italiana delle Scienze, Scienze Tecniche, Matematica Fisica, s.v. “Acustica”, Istituto Geografico De Agostini S.p.A. 1970
- [3] Mohammed Alkhorayef, Mustafa Z. Mahmoud, Khalid S. Alzimami, Abdelmoneim Sulieman, and Maram A. Fagiri “*High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) in Localized Prostate Cancer Treatment*”, Polish Journal of Radiology 2015;
- [4] Berrend Gustian Muller, Jurgen J Fütterer, Rajan T Gupta, Michael Marberger, “*The Role of Magnetic Resonance Imaging in Focal Therapy for Prostate Cancer: Recommendations from a Consensus Panel.*”, BJU International 2013
- [5] Islam Ahmed Shehata, “*Treatment with high intensity focused ultrasound: Secrets revealed*”, European Journal of Radiology 2012
- [6] Claudia Giliberti, “*L'uso degli ultrasuoni alle frequenze terapeutiche: studio degli effetti indotti nelle linee cellulari utilizzando spettroscopia FTIR e microscopia*”,  
Dottorato di ricerca in igiene industriale e ambientale, Università degli Studi di Roma “La Sapienza”, A.A. 2010-2011
- [7] Ernesto R Cordeiro, Xavier Cathelineau, Stefan Thueroff, Jean J M C H de la Rosette, “*High-intensity focused ultrasound (HIFU) for definitive treatment of prostate cancer*”, BJU International 2012
- [8] Ganzer R, “*High intensity focused ultrasound (HIFU) : Importance in the treatment of prostate cancer*” , Der Radiologe. 2017

[9] “*Appunti di ingegneria clinica*”, Prof. Claudio Lamberti

[10] Guido Avanzolini, Elisa Magosso, “*Strumentazione biomedica, progetto e impiego dei sistemi di misura*”, Pàtron Editore Bologna 2015

[11] <http://www.treccani.it>

[12] <http://www.ob-ultrasound.net>

[13] <http://www.irst.emr.it>

[14] <http://www.philips.co.uk>

[15] <http://www.usa.philips.com>

[16] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>