

Il ruolo della radiologia interventistica – High Intensity Focused Ultrasound, HIFU – nella fibromatosi

Franco Orsi

*Dipartimento di Radiologia Interventistica
Istituto Europeo di Oncologia, Milano*

Introduzione

I fibromi uterini sono tumori benigni piuttosto comuni, che insorgono nel 20-40% delle donne con più di 35 anni, e possono causare importanti sintomi che influiscono sulla qualità della vita. Nel 10-20% dei casi i fibromi uterini possono portare a gravi emorragie, dolore pelvico e sintomi da “effetto massa” (cioè dovuti alla presenza di voluminose masse determinanti fenomeni di compressione nei confronti di altri organi o strutture contenute nella pelvi). Mentre la chirurgia laparoscopica o “open” (miomectomia/isterectomia) rappresenta l’approccio storico dei fibromi sintomatici, più recentemente molte donne preferiscono e richiedono metodi meno invasivi, in grado di preservare l’utero, in particolare durante l’età riproduttiva (Ankem 2007; Apgar et Al 2007; Evans e Brunsell 2007). Pertanto, recentemente, l’accento è stato posto sullo sviluppo di trattamenti meno invasivi rispetto all’approccio chirurgico, come l’embolizzazione del fibroma uterino (Uterine Fibroid Embolization, UFE) e gli ultrasuoni focalizzati ad alta intensità (High Intensity Focused Ultrasound, HIFU). Nell’intervento di isterectomia, l’utero è interamente rimosso chirurgicamente e la malattia è ovviamente completamente guarita. Tuttavia, la rimozione dell’utero significa anche infertilità irreversibile, vissuti negativi sulla femminilità, specialmente nelle donne in età riproduttiva, e la comparsa di alcuni effetti collaterali molto comuni e invalidanti, come l’incontinenza o, più raramente, la dispareunia (Hesley et Al 2008).

Trattamenti conservativi della fibromatosi uterina

I trattamenti conservativi sono diventati alternative sempre più frequentemente preferite dalle donne affette da fibromi uterini:

- ❖ la **Uterine Fibroid Embolization, UFE**, è una procedura minimamente invasiva eseguita da Radiologi Interventisti, che consente il “risparmio” dell’utero. È basata sulla necrosi ischemica dei fibromi, indotta dalla somministrazione selettiva di microparticelle all’interno delle arterie uterine. Queste particelle, del diametro compreso tra 500 e 900 micron, avanzano con il flusso ematico fino a raggiungere la trama vascolare del fibroma e ad occluderla definitivamente, determinando in questo modo l’ischemia del tessuto e la conseguente necrosi;

❖ **High Intensity Focused Ultrasound, HIFU**, è stato Introdotto nella pratica clinica più recentemente rispetto all'UFE. L'HIFU ha mostrato risultati decisamente promettenti, offrendo una soluzione terapeutica nei confronti dei fibromi uterini pressoché completamente "non invasiva". Grazie alla sua natura non invasiva, l'HIFU sta diventando sempre più accettato, anche dalla comunità ginecologica, come primo approccio terapeutico locale nella gestione dei sintomi correlati al fibroma.

Background

L'efficacia terapeutica dell'HIFU è dovuta a diversi meccanismi biologici sinergici.

❖ Effetto termico

L'High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) è una procedura medica di alta precisione, che **utilizza gli ultrasuoni focalizzati ad alta intensità di energia per distruggere con il calore (termoablazione) il tessuto tumorale** posto in profondità all'interno del corpo, in modo **selettivo** e senza recare danno alle strutture sovrastanti e/o ad esso adiacenti all'interno del percorso del fascio. La possibilità di poter concentrare il fascio ultrasonoro all'interno del corpo e ottenere un effetto terapeutico grazie all'incremento della temperatura è stata analizzata ed in seguito introdotta da Lynn et Al nel 1940. Tuttavia la tecnica non si è sviluppata in quel momento a causa dei metodi di imaging per l'identificazione del "target", allora del tutto inadeguati. L'avvento di più sofisticate modalità di imaging ha portato alla rinascita di interesse per l'HIFU negli anni Novanta. Attualmente, **sia l'ecografia (US) che la risonanza magnetica (MRI) sono stati incorporati nei dispositivi HIFU**, consentendo in questo modo il controllo preciso durante il trattamento.

Il trasduttore HIFU produce **ultrasuoni ad alta intensità**, concentrati a una distanza variabile in un piccolo "**punto focale**", dove l'energia è altamente concentrata, nello stesso modo in cui una lente d'ingrandimento è in grado di focalizzare la luce solare e concentrarne l'energia in uno specifico punto. I tessuti e le strutture interposti fra il trasduttore e il punto focale non sono influenzati dalle onde acustiche che invece **determinano un danno biologico, e l'effetto terapeutico, solo a livello del punto focale**, dove l'energia è altamente concentrata.

Utilizzando la guida immagine, come US o MRI, è possibile indirizzare il punto focale all'interno del corpo e posizionarlo a livello del bersaglio, dove l'energia può interagire con il tessuto in base ad almeno tre diverse interazioni: **riscaldamento, coagulazione ischemica e cavitazione**.

L'effetto di riscaldamento è comune ad altre tecniche di ablazione termica quali la radiofrequenza (Radiofrequency Ablation, RFA) e l'ablazione a micro-onde (Microwave Ablation, MWA) e si basa sulla sensibilità assoluta di qualsiasi tessuto biologico al calore. È ben noto che **ogni cellula muore**

a causa della **necrosi coagulativa** se viene esposta ad una **temperatura tra 50°C e 52°C per almeno 4-6 minuti**. Ad una temperatura tra 60 °C e 100 °C, la necrosi coagulativa è pressoché istantanea. Pertanto, **l'obiettivo** di ogni tecnica termoablattiva è quello di raggiungere e mantenere **una temperatura superiore a 55°C** per alcuni minuti a livello del bersaglio.

❖ **Coagulazione ischemica**

La **coagulazione ischemica** è causata, ancora una volta, per effetto del **riscaldamento dei piccoli vasi** che vengono così coagulati e occlusi per cauterizzazione, determinando in questo modo **l'interruzione del flusso ematico al tumore**, benigno, come il fibroma uterino, o maligno che sia. La cavitazione, in ultimo, può essere ottenuta solo quando viene rilasciata un'altissima e ben concentrata pressione meccanica (energia acustica), determinando la disgregazione meccanica del tessuto. Essa può essere definita come la creazione e/o il vorticoso moto di microscopiche bolle di gas all'interno di un campo acustico, quale conseguenza dell'alternarsi di fenomeni di compressione ed espansione del tessuto investito dalle onde ultrasonore.

❖ **Effetto di cavitazione**

Di solito la **cavitazione** si verifica quando un **liquido** è sottoposto a **rapidi cambiamenti di pressione** che causano la **formazione di cavità** dove la **pressione è relativamente bassa**. Quando sono sottoposti a pressione più elevata, i vuoti implodono e possono generare un'intensa onda d'urto.

L'effetto di **cavitazione** durante i trattamenti HIFU può essere facilmente promosso e **potenziato** grazie alla contemporanea **iniezione endovenosa di un mezzo di contrasto ecografico**, costituito da microbolle che circolando nel sangue, **aumentano l'impedenza acustica dei tessuti che ne sono perfusi**. Aumentando l'impedenza acustica del tessuto, le onde ultrasonore riescono a interagire più energicamente con il bersaglio al livello del punto focale. Per questo motivo è normalmente richiesta una potenza inferiore degli ultrasuoni, quando si impiega il mdc ecografico durante il trattamento HIFU, per ottenere l'effetto cavitazionale al livello del tessuto irraggiato.

L'effetto **termico**, la **cavitazione acustica** e i **danni alla microcircolazione** possono verificarsi contemporaneamente all'interno del tessuto bersaglio durante la termoablazione con tecnica HIFU. Pertanto, la necrosi coagulativa indotta da HIFU può essere considerata come il risultato degli effetti biologici dovuti alla combinazione di **calore, cavitazione e distruzione vascolare con conseguente ischemia del tessuto**. Grazie a questi tre fenomeni, l'HIFU può distruggere qualsiasi tessuto al livello del punto focale. Il volume del danno biologico ad ogni sonicazione è legato alle molte caratteristiche specifiche del tessuto e viene solitamente definito come Regione Focale Biologica (BFR). La forma geometrica e il volume della macchia focale (il volume "teorico" in cui l'energia viene concentrata)

sono definiti come Regione Focale Acustica (AFR) e sono una caratteristica specifica del trasduttore.

Spostando il punto focale all'interno del bersaglio, è possibile trattare un grande volume di tessuto indipendentemente dalla sua forma, esattamente come **una terapia conformazionale 3D**.

La combinazione tra l'imaging e le tecnologie per la terapia locale ha reso le procedure termoablative sempre più affidabili e pratiche, consentendo l'applicazione sicura e fattibile anche per quanto riguarda i trattamenti HIFU nella pratica clinica.

HIFU in oncologia

- ❖ **Gli ultrasuoni focalizzati ad alta intensità con guida ecografica (USgHIFU)** vengono utilizzati in oncologia per il trattamento di pazienti affetti da vari tipi di neoplasie, tra le quali il fegato, il pancreas, la mammella, il rene, l'osso e i tessuti molli, sia in Asia che in Europa.
- ❖ **Gli ultrasuoni focalizzati ad alta intensità con guida a risonanza magnetica (MRgHIFU)**, così come per USgHIFU, sono attualmente utilizzati in Nord America, Europa e Asia per il trattamento dei **fibromi uterini**. Gli studi sulle possibili ulteriori applicazioni della tecnologia HIFU in ambito medico sono in continua espansione in tutto il mondo. Sebbene la principale applicazione clinica per HIFU sia senz'altro rappresentata dal trattamento dei tumori solidi benigni e maligni, diverse **altre potenziali applicazioni terapeutiche di HIFU** sono in fase di studio, compreso il trattamento di neoplasie cerebrali, il controllo del tremore essenziale, la trombolisi, l'emostasi nei sanguinamenti di alcuni organi e/o neoplasie solide.

Diversamente da radiofrequenza, microonde o crioablazione, utilizzati comunemente per l'ablazione percutanea di alcuni tumori addominali, **l'HIFU è completamente non-invasivo** e può essere utilizzato per raggiungere il tumore situato profondamente all'interno del corpo, se è presente un'adeguata finestra acustica che consenta la trasmissione dell'energia "acustica" all'interno del corpo, attraverso la cute. Esperienze preliminari hanno evidenziato **la ridotta tossicità della termoablazione ottenuta con HIFU** rispetto ad altre tecniche di termoablazione, come chiara conseguenza della natura del tutto non invasiva di questa tecnica.

I primi dispositivi ad essere stati utilizzati nella pratica clinica sono state le sonde trans-rettali, principalmente impiegate per il trattamento del cancro alla prostata. I dispositivi extracorporei sono significativamente più grandi e sono stati appositamente realizzati per essere utilizzati nel trattamento di un'ampia varietà di tumori, più comunemente disposti all'interno della cavità addominale. Come risultato, questi dispositivi extracorporei utilizzano trasduttori con una lunghezza focale più lunga e possono utilizzare l'ecografia o la risonanza magnetica sia nel targeting,

cioè nel processo di identificazione iniziale della massa “bersaglio”, sia nella guida durante il trattamento.

La guida e il monitoraggio della terapia HIFU sono essenziali per assicurare un trattamento completo e per ridurre al minimo il rischio di danneggiare le strutture adiacenti al tessuto bersaglio. L’imaging in tempo reale, possibile attualmente solo con l’ecografia (US), garantisce sia l’identificazione del target nella fase di iniziale di pianificazione del trattamento, sia il controllo costante dell’area sottoposta a “sonicazione” (la cessione di energia acustica) per tutta la durata della procedura.

Guida RM o ecografica: vantaggi e svantaggi

Guida RM e guida ecografica presentano contemporaneamente vantaggi e svantaggi:

- ❖ la **RM** ha il vantaggio di fornire **dati relativi alla temperatura raggiunta a livello del target**, entro pochi secondi dall’esposizione agli ultrasuoni focalizzati (sonicazione), grazie ad alcune sequenze termosensibili dedicate. Tuttavia, la **guida RM è senz’altro costosa, laboriosa** e di minore risoluzione spaziale in alcuni casi, anche se è certamente **superiore all’ecografia nei pazienti obesi**;
- ❖ la **guida ecografica** fornisce, primo fra tutti, il vantaggio di utilizzare la stessa forma di energia che viene utilizzato per la terapia. Il significato di questo è che la finestra acustica per il trattamento può essere verificata con l’ecografia e solo un bersaglio visibile all’imaging ecografico può essere sottoposto in modo sicuro al trattamento HIFU.

Nella maggior parte delle serie riportate in letteratura, il trattamento **HIFU dei fibromi è stato eseguito sotto MR (MRgHIFU)** soprattutto per la superiorità nell’identificazione dell’area da trattare e per la visione panoramica della pelvi. Tuttavia la sua maggiore limitazione è rappresentata dalla **manca di un controllo in tempo reale del trattamento**, che inevitabilmente incide nella sicurezza, in relazione alla possibilità che durante la sonicazione sia per la respirazione che per la naturale peristalsi, anse del piccolo intestino possano muoversi ed entrare all’interno della finestra acustica adottata per il trattamento. Altro elemento limitante l’uso della RM è il significativo **aumento dei tempi di trattamento** relativi anche alla lunghezza delle sequenze impiegate durante il corso della procedura.

Indicazioni

Il **controllo dei sintomi** è la **principale indicazione** per il trattamento del fibroma uterino, indipendentemente dalla tecnica terapeutica scelta (chirurgica o mini-invasiva). Per questo motivo, è fondamentale l’acquisizione di informazioni dettagliate sulla paziente, e sul tipo e sull’intensità dei sintomi correlati al fibroma, prima di definire la corretta indicazione al trattamento con tecnica HIFU.

Le **abbondanti emorragie (menometrorragia)**, il **forte dolore mestruale**, la **“pressione” pelvica**, la **costipazione** e l'**urgenza urinaria** sono i sintomi più comunemente riferiti dalle pazienti affette da fibromi uterini, e di solito sono **legati a posizione, dimensioni e numero dei fibromi**. A seconda della loro posizione, i fibromi possono essere suddivisi in quattro classi: **sottomucosi, intramurali, sottosierosi e peduncolati**. Questi ultimi rappresentano un sottotipo dei fibromi sottosierosi.

- ❖ I **fibromi sottomucosi** sono di solito **responsabili di sanguinamento inter-ciclo** (metrorragie) e/o **flussi mestruali abbondanti** (menorragie) associati a dolore. Il trattamento dei fibromi sottomucosi è generalmente possibile ma, a causa della loro posizione, risulta più doloroso. Dopo il trattamento la paziente può avere emissione di tessuto necrotico e coaguli per alcune settimane. La rimozione elettiva avviene in genere per via isteroscopica.
- ❖ I **fibromi intramurali** sono più comunemente asintomatici ma, quando sono di grandi dimensioni e pertanto vicini allo strato mucoso, possono causare fenomeni emorragici e dolore.
- ❖ I **fibromi sottosierosi** causano sintomi come la **pressione pelvica, la costipazione e l'urgenza urinaria**, specialmente quando sono di grandi dimensioni. Possono essere posti in sede **sottosierosa o peduncolati**, cioè del tutto esofitici e collegati all'utero attraverso un peduncolo che può contenere vasi anche di grosso calibro. A causa della loro **posizione esterna**, il **trattamento HIFU** deve essere eseguito con **estrema cautela** al fine di evitare danni alle strutture adiacenti come ossa, muscoli e anse intestinali.

Il **numero dei fibromi** costituisce ovviamente un altro elemento essenziale da considerare nella definizione dell'indicazione a un trattamento con tecnica HIFU. Pur non esistendo un reale limite al numero di fibromi potenzialmente approcciabile con questa tecnica, è evidente come la durata di una seduta di trattamento con tecnica HIFU potrebbe risultare particolarmente lunga quando si pianifica di includere numerosi fibromi. Per questo motivo ed essendo, come già detto, una terapia locale rivolta essenzialmente al controllo dei sintomi, è preferibile **pianificare il trattamento solo del/dei fibromi verosimilmente responsabili dei sintomi** per i quali la paziente è selezionata. Pertanto, di fronte alla presenza di sintomi emorragici in una paziente portatrice di un fibroma sottomucoso ed altri intramurali, il trattamento dovrebbe esclusivamente includere il nodulo verosimilmente responsabile del sintomo e pertanto essere concentrato solo sul fibroma sottomucoso, definito come **“dominante”**.

Il concetto di **fibroma dominante** è quindi alla base della pianificazione di un trattamento HIFU per il controllo dei sintomi e per questo risulta essenziale l'accurata raccolta del numero maggiore di informazioni relative ai sintomi e la loro correlazione con un imaging pre-trattamento il più dettagliato possibile. Anche se molto diffusa e di facile esecuzione, l'ecografia transvaginale non rappresenta in questo caso l'imaging di riferimento per la selezione delle pazienti potenzialmente

candidabili a trattamento HIFU.

Nell'iter diagnostico pre-trattamento è infatti consigliabile eseguire una **RM della pelvi senza e con mdc**. Questo esame rappresenta ormai il gold standard nello studio della pelvi femminile e fornisce un elevato numero di informazioni altrimenti non ottenibili con altre tecniche di imaging. In particolare, oltre al numero preciso di fibromi presenti nell'utero, la **RM** è in grado di fornire dati dettagliati circa la loro **posizione**, i loro **rapporti con le diverse strutture dell'utero** e con **altre strutture pelviche** (soprattutto nel caso di fibromi voluminosi ad estensione esofitica), le **dimensioni precise**, le **caratteristiche tissutali**. Quest'ultimo elemento è probabilmente il più importante da considerare nel processo di definizione dell'indicazione al trattamento con ultrasuoni focalizzati.

Infatti la **diversa concentrazione di acqua all'interno dei fibromi** ne determina la diversa sensibilità alla interazione con gli ultrasuoni focalizzati. Sulla base di questo elemento è stata proposta la **classificazione dei fibromi** in base al loro **comportamento in una sequenza specifica dello studio RM** (sequenza T2), che ne rileva il contenuto fluido e pertanto la suscettibilità agli ultrasuoni focalizzati. I fibromi possono pertanto essere suddivisi in tre classi:

- 1) fibromi di tipo 1:** si presentano tendenzialmente **ipo-intensi** in T2 (più scuri rispetto al tessuto miometriale circostante) e rappresentano i **fibromi con il minor contenuto fluido** e pertanto quelli **maggiormente suscettibili** a un trattamento con ultrasuoni focalizzati;
- 2) fibromi di tipo 2:** nelle sequenze pesate in T2 mostrano un comportamento intermedio rispetto alle altre due classi. Più spesso sono caratterizzati dalla presenza di **lacune iper-intense all'interno di una matrice disomogeneamente ipo-intensa**. Il trattamento di questi fibromi è tecnicamente possibile, ma certamente può richiedere un **tempo maggiore ed energie più alte** per ottenere un risultato ottimale;
- 3) fibromi di tipo 3:** sono i fibromi che più frequentemente si riscontrano nelle donne giovani. Nelle sequenze pesate in T2 appaiono disomogeneamente e a volte intensamente **iper-intensi** (più chiari rispetto al tessuto miometriale circostante). Molto spesso sono caratterizzati da **attività endocrina** e il loro maggiore contenuto in fluido è correlato alla presenza di isole di tessuto ghiandolare al loro interno.

Altro elemento morfologico importante rilevabile con la RM è il **grado di vascolarizzazione dei fibromi**. Anche questo elemento influisce sulla **sensibilità dei fibromi al trattamento HIFU**, poiché una vascolarizzazione di tipo arterioso particolarmente ricca è possibile causa di minore efficacia dell'azione termica degli ultrasuoni. Questo fenomeno prende il nome di **"heat sink effect"** e si riferisce alla **perdita di calore** che avviene attraverso la **circolazione ematica** quando si concentrano gli ultrasuoni (come qualunque altra fonte termica, radiofrequenza o

micro-onde) su un tessuto particolarmente vascolarizzato. La circolazione ematica, infatti, tende a “raffreddare” il tessuto estraendo il calore prodotto dagli ultrasuoni focalizzati che, in questo modo, hanno maggiore difficoltà a raggiungere la temperatura necessaria a garantire il danno tissutale a livello del target.

In ultimo, pur essendo un’evenienza estremamente rara, esiste la possibilità che a livello dell’utero insorgano **lesioni stromali maligne (sarcomi)**, potenzialmente confondibili con i fibromi in ecografia. La RM con mdc è in grado, nella maggior parte dei casi, di evidenziare elementi diagnostici che pongono il sospetto di natura maligna (sarcoma) delle lesioni uterine. Questo elemento diagnostico è tanto importante nella selezione delle pazienti candidate a trattamento HIFU quanto in quelle candidate a trattamento chirurgico. In quest’ultimo caso, infatti, un approccio chirurgico non adeguato, pianificato sulla base della presenza di un fibroma che poi si riveli essere un sarcoma, potrebbe pesantemente influire sulla prognosi stessa della paziente a causa dell’elevata probabilità di una diffusione “chirurgica” della malattia non adeguatamente eradicata.

Tecnica di trattamento

Per il trattamento HIFU dei fibromi uterini, il paziente giace in **posizione prona** sul lettino HIFU, che varia molto a seconda che sia un dispositivo USgHIFU o MRgHIFU. Una volta che il paziente è stato accuratamente posizionato con la regione di interesse sul trasduttore, il **letto HIFU viene introdotto all’interno del magnete nell’apparecchiatura HIFU a guida RM.**

Di seguito, la tecnica USgHIFU verrà descritta in modo più approfondito.

Il dispositivo USgHIFU consiste in un letto “porta” paziente, al centro del quale è presente un’apertura su una vasca contenente acqua; il trasduttore HIFU si trova all’interno della vasca, sostenuto da un dispositivo mobile che ne permette di movimento sui vari assi. Nel mezzo del trasduttore HIFU è presenta una sonda ecografica (sonda diagnostica) che, a seconda della profondità del bersaglio da trattare, può essere lineare (per bersagli superficiali, ad esempio la mammella) oppure convex (per bersagli profondi, ad esempio l’utero).



Prima di qualsiasi trattamento HIFU, **la paziente viene accuratamente preparata**: la cute a livello della finestra acustica, cioè dove gli ultrasuoni penetreranno per raggiungere il bersaglio interno, necessita di essere accuratamente rasata e quindi sgrassata con alcol, al fine di ridurre ogni possibile interferenza con la penetrazione degli ultrasuoni. Una volta che la paziente viene posizionata sul lettino portapaziente, in una comoda posizione prona, con la regione di interesse situata al livello dell'apertura ove è presente la vasca contenente acqua, si procede con lo studio ecografico mirato al riconoscimento del fibroma da sottoporre al trattamento. Il trasduttore HIFU, insieme alla sonda ecografica in esso presente, viene mosso nelle varie direzioni per lo studio ecografico della pelvi e la definizione tridimensionale dell'estensione del fibroma. L'acqua contenuta nella vasca viene purificata, raffreddata a circa 5-10°C e demineralizzata al fine di ridurre l'assorbimento di energia durante il trattamento. La cute disposta sulla vasca viene completamente immersa nell'acqua in modo che gli ultrasuoni possano penetrarla dopo aver attraversato lo strato di acqua interposto. Molto spesso, soprattutto in posizione prona, alcune **anse del piccolo intestino** si trovano appena sotto la parete addominale, anteriormente all'utero, interferendo in questo modo con la penetrazione delle onde sonore. Esse sono facilmente identificabili con l'ecografia e rappresentano una limitazione per il trattamento HIFU poiché **le piccole bolle d'aria presenti all'interno del lume intestinale possono causare fenomeni di rifrazione degli ultrasuoni focalizzati**, liberando una **grande quantità di energia sulla parete intestinale** che di conseguenza potrebbe essere **gravemente danneggiata**. Quando le anse intestinali vengono rilevate all'interno della finestra acustica di trattamento, è possibile esercitare un'adeguata compressione addominale esterna mediante un apposito palloncino contenente acqua, posto tra il trasduttore e la superficie cutanea. Una compressione adeguata è in genere sufficiente per ottenere **lo spostamento delle anse intestinali al di fuori della finestra acustica**, riducendo inoltre lo spessore del grasso sottocutaneo e migliorando l'individuazione ecografica dei fibromi stessi. Al fine di meglio definire la posizione, l'estensione e la vascolarizzazione del fibroma, durante la pianificazione ecografica del trattamento, è possibile iniettare il mezzo di contrasto ecografico per via endovenosa. Le immagini ecografiche così ottenute permettono generalmente una migliore definizione dell'estensione del fibroma, rendendo il piano di trattamento più preciso. Lo studio con mdc preliminare rappresenta inoltre un riferimento basale per poi confrontare il risultato del trattamento durante e a fine intervento.

In relazione alla forma del fibroma target e alla posizione e forma dell'utero, vengono quindi acquisite scansioni assiali o sagittali intervallate di 5 mm, includendo pertanto l'intero volume. Tali scansioni vengono automaticamente registrate e rappresenteranno il piano di trattamento; il trattamento consisterà quindi nel trattare ogni singola scansione, una dopo l'altra, fino a completare l'intero volume del fibroma.

Prima di avviare la procedura di ablazione, **la paziente viene**

sedata dall'anestesista per minimizzare ogni possibile disagio o dolore provocato dalle sonicazioni durante il trattamento. L'intervento inizia con una sonicazione iniziale a livello della parte più profonda e della parte centrale del fibroma, in genere con una potenza test non inferiore a 200 Watt. Durante le sonicazioni, in base alla risposta ecografica dei tessuti colpiti, la potenza, il tempo di sonicazione e la posizione del punto focale verranno regolati per l'ottimizzazione dell'effetto voluto. Al fine di rendere la procedura più veloce e di solito più efficace, piccole **quantità di mdc ecografico** possono essere iniettate in concomitanza con la sonicazione, al fine di creare una BFR maggiore.

Un altro vantaggio pratico nell'utilizzo del CEUS durante il trattamento HIFU del fibroma uterino è la possibilità di **superare i limiti dell'imaging ecografico nel rilevare la vera estensione dell'area già trattata** (termoablata). A causa del danno biologico conseguente al trattamento HIFU, le aree trattate non sono più perfuse e pertanto non capteranno più il mdc ecografico, mentre questo sarà ancora evidenziabile laddove il tessuto patologico è ancora vitale (Orsi et Al 2015).

Il trattamento viene considerato concluso quando non viene rilevato più alcun tessuto perfuso dal mdc ecografico nel contesto del fibroma sottoposto a trattamento.

Selezione delle pazienti

La selezione delle pazienti candidate a trattamento HIFU include elementi di tipo clinico e necessariamente anche elementi di tipo tecnico.

Elementi clinici

Come precedentemente anticipato, il trattamento HIFU è prevalentemente rivolto **al controllo dei sintomi causati da fibromi**. Pertanto, in caso di presenza di fibromi asintomatici, l'indicazione clinica deve essere attentamente definita sia con la paziente che con il medico referente, per meglio specificare quali siano gli scopi del trattamento. In particolare, nonostante sia già stata riportata in letteratura la sicurezza del trattamento HIFU nei confronti di future gravidanze, **l'intervento non può essere considerato propedeutico alla gravidanza** nelle pazienti portatrici di fibromi presumibilmente responsabili di questa limitazione.

Per quanto riguarda invece **il controllo dei sintomi**, è ormai evidente come il trattamento HIFU sia in grado di ottenere **ottimi risultati quando la paziente è adeguatamente selezionata**. In particolare, i sintomi relativi all'**effetto massa**, così come la **menometrorragia**, sono facilmente controllabili con la tecnica HIFU e rappresentano pertanto l'indicazione principale a questo intervento.

Elementi tecnici

Perché il trattamento HIFU possa ottenere i risultati migliori, è importante che vengano presi in considerazione alcuni elementi importanti.

- 1) Trattandosi di una tecnica basata sulla guida imaging, è essenziale che esistano le condizioni perché il **target (ossia il fibroma) sia ben visibile con la tecnica di imaging** con la quale il trattamento verrà eseguito. In particolare, per quanto riguarda il trattamento eseguito con tecnica USgHIFU, è utile eseguire una simulazione qualche settimana prima del trattamento stesso. Durante la simulazione, la paziente verrà posizionata sul lettino del dispositivo HIFU nella stessa posizione che generalmente si utilizza per il trattamento. In questa occasione però lo scopo è solamente quello di **confermare la visibilità del target**, al fine di poterne definire la **fattibilità tecnica**. Infatti elementi come lo spessore del tessuto adiposo addominale, la presenza di anse intestinali per pregresse chirurgie non "fisse" davanti all'utero oppure una disposizione particolarmente anomala dell'utero/fibroma potrebbero influenzare l'esecuzione del trattamento.
- 2) Come precedentemente descritto, i fibromi possono essere suddivisi in almeno tre categorie sulla base del loro comportamento nelle sequenze RM "pesate" in T2. Per questo è essenziale che prima di definire la fattibilità tecnica del trattamento HIFU, la paziente esegua un esame RM della pelvi senza e con mdc. In questo modo sarà possibile comprendere meglio **tutte le caratteristiche morfologiche del fibroma, comprese le caratteristiche tissutali**. Sappiamo infatti che **un fibroma del tipo 1 ha una maggiore suscettibilità agli ultrasuoni focalizzati**, contrariamente a quelli del tipo 3, che presentando un contenuto fluido maggiore risultano più complessi da trattare. Sulla base dell'imaging RM è pertanto possibile esprimere previsioni circa la durata del trattamento e il suo livello di difficoltà. Un possibile importante ausilio alla preparazione delle pazienti al trattamento HIFU può venire dai nuovi farmaci che modulano l'attività progesteronica, riducendo in questo modo il quantitativo fluido dei fibromi di tipo 3.
- 3) **Il numero dei fibromi**, come detto, rappresenta un altro elemento tecnico importante. La tecnica HIFU è infatti basata sul rilascio di energia acustica in corrispondenza di un punto focale circoscritto e il volume di ablazione è il risultato dell'accostamento di più aree di sonicazione all'interno dello stesso volume di trattamento. Il trattamento di un numero elevato di fibromi comporta inevitabilmente la dilatazione dei tempi d'intervento fino a raggiungere livelli inaccettabili. Per questo vi è unanime accordo sul **limitare a 3-5 il limite massimo di fibromi suscettibili di trattamento HIFU**.
- 4) Non esiste un vero accordo circa le dimensioni dei fibromi per i quali è indicato il trattamento ad ultrasuoni focalizzati. In particolare, mentre

il limite inferiore è determinato dalla visibilità stessa del fibroma (se non visibile, non è certo approccioabile con tecnica HIFU), il **diametro massimo è un elemento che impatta prevalentemente con la durata del trattamento**. In presenza di **fibroma di dimensioni cospicue (> 10 cm)**, in relazione alla natura non invasiva del trattamento HIFU, è possibile **proporre più di una seduta** per ottenerne il trattamento completo.

- 5) Le **dimensioni del fibroma** sono inoltre spesso in relazione con il **rapporto che esso ha con le strutture vicine**. Un fibroma di grandi dimensioni, per definizione esofitico e occupante gran parte della pelvi, stringe rapporti con gran parte delle strutture pelviche come agli annessi, le anse del piccolo intestino e il retto. Il promontorio lombo-sacrale risulta comunque la struttura più comunemente in rapporto con i fibromi di grandi dimensioni, soprattutto se posti sul versante posteriore. La **sede dei fibromi** ed il loro rapporto con le strutture vicine deve essere ben definita in occasione della **simulazione ecografica pre-trattamento**, poiché costituisce elemento di pianificazione del trattamento stesso (posizione della paziente, compressione addominale, necessità di catetere vescicale per la distensione con acqua etc.).
- 6) La presenza di **cicatrici cutanee** è stata in passato riportata come elemento di **controindicazione** relativa all'impiego degli ultrasuoni focalizzati. Questo elemento deve essere ben valutato poiché, determinando una **disomogeneità del piano cutaneo**, può interagire con gli ultrasuoni e quindi determinare un surriscaldamento e un possibile **danno termico** (ustione cutanea). Con l'aumento dell'esperienza e il miglioramento nella tecnologia dei trasduttori, il rischio di un danno cutaneo durante trattamento HIFU si è nettamente ridotto, risultando oggi davvero **raro**. In ogni caso, durante il trattamento di un fibroma uterino in una paziente con cicatrice cutanea nella finestra acustica, si suggerisce di controllare spesso la superficie cutanea e soprattutto di invitare la paziente a riferire di eventuali dolori a livello cutaneo durante le sonicazioni.

Risultati

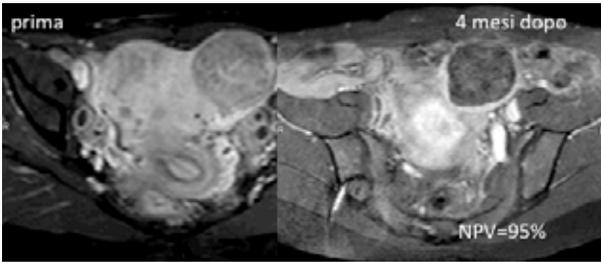
L'elemento clinico di riferimento per verificare l'effettiva efficacia della terapia con tecnica HIFU dei fibromi uterini è rappresentato dalla valutazione della differenza sintomatologica tra prima e dopo il trattamento. Per questo scopo è stato proposto e largamente accettato il **"Severity System Score" (SSS)** dedicato ai sintomi generati dalla presenza di uno o più fibromi e che include una lista di domande specifiche riunite in un questionario. Dall'insieme delle risposte è possibile calcolare un punteggio finale che esprime il livello complessivo (severità) dei sintomi riportati dalla paziente.

Le domande comprendono elementi come **l'intensità del flusso**

mestruale, i sintomi da effetto massa (pressione pelvica), la presenza di astenia o calo della concentrazione, la riduzione della libido, l'irritabilità da anemia sideropenica, etc.

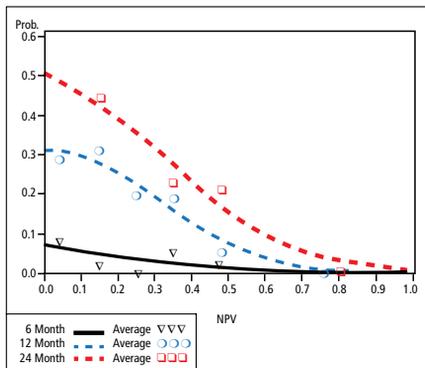
In uno studio nel quale 757 pazienti sono state trattate con tecnica HIFU, il valore SSS iniziale era di circa 60 (58.7 +/-16.5) per scendere a 12 (11.7 +/-8.7) a 12 mesi dopo il trattamento e con un trend alla stabilità a 3 anni (SSS=13.4) nel 92.5% delle pazienti.

Il dato strumentale post trattamento che correla maggiormente con i risultati clinici è rappresentato dalla quota di tessuto non perfuso (necrotizzato) dal mdc la cui sigla è NPV.



Il "Non Perfused Volume" rappresenta una percentuale del volume del fibroma non più perfuso dopo il trattamento HIFU. La sua valutazione richiede l'esecuzione di un esame RM con e senza mdc, da porre a confronto con un esame RM eseguito prima del trattamento. Nello studio sopra citato il valore medio di NPV ottenuto dopo HIFU è stato 84.8%, cioè il tessuto patologico residuo dopo trattamento, caratterizzato da presa di contrasto alla RM, è stato del 15.2%. Questo dato sottolinea come il **buon controllo dei sintomi sia ottenibile anche con un trattamento parziale del fibroma che li causa**. In particolare altri lavori indicano come un NPV superiore al 45% determinerebbe un rischio inferiore all'11% di necessità a ricorrere a un nuovo intervento entro un anno dall'intervento HIFU, a causa della recidiva dei sintomi. Se il valore dell'NPV scende a valori inferiori al 20% il rischio di dover ricorrere ad un nuovo trattamento sale al 40%.

Probability of Undergoing an Alternative Treatment as a Function of NPV Ratio, over Time



In un lavoro del 2009 gli Autori hanno correlato il risultato della percentuale di reintervento dopo HIFU e il tipo di fibroma sottoposto a trattamento, sottolineando ancora una volta come i **fibromi del tipo 1** sono quelli che insieme al **tipo 2 consentono i risultati migliori**. In particolare, per questi due tipi di fibromi, il rischio di reintervento a 24 mesi è del 14% con un NPV del 54.7%, mentre per i fibromi di tipo 3 (iperintensi nelle immagini RM pesate in T2) il rischio di reintervento sale al 21.6% con un NPV ottenuto di circa il 36% (Wang et Al 2012).

Come risultato della necrosi del tessuto che costituisce il fibroma, il volume tenderà alla riduzione in relazione al lento riassorbimento dall'organismo. In particolare recentemente è stato calcolato che **in 3 anni la riduzione media dei fibromi sottoposti ad HIFU è di circa il 32%**.

In ultimo, la letteratura esistente sulla fertilità dopo il trattamento HIFU è senz'altro ancora limitata, ma sembra mostrare che la fertilità può essere conservata dopo la terapia con ultrasuoni focalizzati (Rabinovici et Al 2010).

Complicanze

Il trattamento con tecnica HIFU dei fibromi uterini è da considerarsi una procedura del tutto non invasiva. Tuttavia l'elevato livello di energia trasportato dagli ultrasuoni, se non adeguatamente gestito e concentrato precisamente sul bersaglio, può chiaramente determinare danni ai tessuti o ad organi non target.

Tra le **complicanze più gravi**, anche se decisamente poco frequenti, è necessario includere l'**amenorrea permanente** dovuta all'accidentale danneggiamento degli annessi (con menopausa precoce) e/o delle tube (Wang et Al 2012). Quest'ultimo evento è particolarmente infrequente e in uno studio si è riscontrata la pervietà delle tube nell'82% delle pazienti ad un anno dal trattamento HIFU, essendo questo dato in linea con quanto riportato dalla serie chirurgica (Barnhart 2009; Rabinovici et Al 2010). Ancora meno frequente è il dato relativo ad eventuali danni termici alle anse intestinali adiacenti alla sede del trattamento. In letteratura sono stati riportati alcuni singoli casi di danno intestinale, peraltro sottoposti al trattamento con le prime generazioni di dispositivi HIFU, sia con guida US sia soprattutto con guida RM.

Conclusioni

La tecnica HIFU consente di aggiungere **un'ulteriore opzione alla terapia dei fibromi uterini**. Un'appropriata selezione delle pazienti consente di ottenere un eccellente controllo dei sintomi, senza invasività chirurgica.

Bibliografia

- Ankem K (2007) Information-seeking behaviour of women in their path to an innovative alternate treatment for symptomatic uterine fibroids. *JMLA* 95(2):164–172
- Apgar BS, Kaufman AH, George-Nwogu U, Kittendorf A (2007) Treatment of menorrhagia. *Am. Fam. Phys.* 75(12):1820
- Barnhart K T. Ectopic pregnancy. *NEJM.* 2009;361:379–387
- Evans P, Brunsell S (2007) Uterine fibroid tumors: diagnosis and treatment. *Am Fam. Phys.* 75(10):1053-8
- Hesley GK, Gorny KR, Henrichsen TL, Woodrum DA, Brown DL (2008) A clinical review of focused ultrasound ablation with magnetic resonance guidance: an option for treating uterine fibroids. *Ultrasound Q;* 24(2):131-9
- Orsi F, Monfardini L, Bonomo G, Krokidis M, Della Vigna P, Disalvatore D. Ultrasound guided high intensity focused ultrasound (USgHIFU) ablation for uterine fibroids: Do we need the microbubbles? *Int J Hyperthermia.* 2015 May;31(3):233-9.
- Rabinovici J, David M, Fukunishi H. et al. MRgFUS Study Group. Pregnancy outcome after magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for conservative treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril.* 2010;93:199–209
- Wang SW, He XY, Li MZ. High-intensity focused ultrasound compared with irradiation for ovarian castration in premenopausal females with hormone receptor-positive breast cancer after radical mastectomy. *Oncol Lett.* 2012;4:1087–1109.

Alessandra Graziottin
(a cura di)

ATTI E
APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

FIBROMATOSI UTERINA, DALL'A ALLA Z

**anemia, dolore, comorbidità
e strategie terapeutiche**

MILANO 21 OTTOBRE 2016

 **Fondazione
Alessandra Graziottin** onlus
PER LA CURA DEL DOLORE NELLA DONNA

www.fondazionegraziottin.org

PROGRAMMA

8.15 - 8.45 **Registrazione**

8.45 - 9.00 **Introduzione e saluti**

9.00 11.50

FIBROMATOSI UTERINA: IMPLICAZIONI PER LA SESSUALITÀ, LA FERTILITÀ E LA SALUTE IN LIFE-SPAN

Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano), Rodolfo Sirito (Genova)

Discussant: Anna Maria Paoletti (Cagliari)

9.00 - 9.30 **Fibromatosi uterina: implicazioni su salute e sessualità**
Alessandra Graziottin (Milano)

9.30 - 9.50 **Anemia sideropenica: il lato oscuro della fibromatosi**
Audrey Serafini (Milano)

9.50 - 10.10 **Miomi e fertilità**
Mauro Costa (Genova)

10.10 - 10.30 **Gravidanza e parto nella donna con fibromatosi**
Enrico Ferrazzi (Milano)

10.30 - 10.50 **Fibromatosi in menopausa: come affrontarla?**
Marco Gambacciani (Pisa)

10.50 - 11.10 **La donna e i fibromi: le domande cruciali in ambulatorio chirurgico**
Stefano Uccella (Varese)

11.10 - 11.20 **Discussione**

11.20 - 11.50 **Coffee break**

11.50 15.00

TERAPIE MEDICHE DEI MIOMI

Moderatori: Claudio Crescini (Milano), Marco Gambacciani (Pisa)

Discussant: Franca Fruzzetti (Pisa)

11.50 - 12.10 **Ruolo dei progestinici nella fibromatosi**
Anna Maria Paoletti (Cagliari)

12.10 - 12.30 **Contraccezione e miomi: ruolo dei regimi estesi**
Franca Fruzzetti (Pisa)

12.30 - 12.50 **Fibromatosi, IUD e controllo del ciclo. Indicazioni e limiti**
Novella Russo (Roma)

12.50 - 13.10 **Ulipristal acetato nella fibromatosi**
Nicoletta Biglia (Torino)

13.10 - 13.30 **Discussione**

13.30 - 14.30 **Lunch**

14.30 - 15.00 *Lettura:*
Fibromatosi uterina: ruolo della radiologia interventistica (HIFU)
Franco Orsi (Milano)
Presenta: Alessandra Graziottin (Milano)

**FIBROMATOSI UTERINA:
TERAPIE CHIRURGICHE**

Moderatori: Fabio Landoni (Milano), Mario Meroni (Milano)
Discussant: Nicoletta Biglia (Torino)

- 15.00 - 15.20** **Fibromatosi e adenomiosi: strategie diagnostiche e terapeutiche**
Marcello Ceccaroni (Verona)
- 15.20 - 15.40** **Miomectomia isteroscopica: quando, a chi, perché**
Claudio Crescini (Milano)
- 15.40 - 16.00** **Miomectomia laparoscopica: le trappole da evitare**
Mario Meroni (Milano)
- 16.00 - 16.20** **Morcellement laparoscopico: insidia o vantaggio?**
Fabio Landoni (Milano)
- 16.20 - 16.40** **L'isterectomia laparoscopica: i semafori rossi da rispettare**
Rodolfo Siritò (Genova)
- 16.40 - 17.00** **Isterectomia per fibromatosi. Perché no**
Federica Scrimin (Trieste)
- 17.00 - 17.20** **Fibromatosi e dolore, dalla patofisiologia ai fattori iatrogeni**
Alessandra Graziottin (Milano)
- 17.20 - 17.40** **Discussione plenaria**
- 17.40 - 18.15** **Conclusioni e Take Home Message**

INDICE

Prefazione e ringraziamenti	pag. 05
La classificazione dei miomi uterini	pag. 08
Fibromatosi uterina: implicazioni per la salute e la sessualità	pag. 12
Anemia da carenza di ferro e fibromatosi	pag. 23
Miomi e fertilità	pag. 28
Gravidanza e parto nella donna con fibromatosi	pag. 37
Fibromatosi in menopausa: come affrontarla?	pag. 43
La donna e i fibromi: le domande cruciali in ambulatorio chirurgico	pag. 46
Ruolo dei progestinici nella fibromatosi	pag. 51
Contracezione e miomi: ruolo dei regimi estesi	pag. 57
Fibromatosi, IUD e controllo del ciclo. Indicazioni e limiti	pag. 60
Ulipristal acetato nella fibromatosi	pag. 65
Il ruolo della radiologia interventistica – High Intensity Focused Ultrasound, HIFU – nella fibromatosi	pag. 71
Fibromatosi e adenomiosi: strategie diagnostiche e terapeutiche	pag. 86
Miomectomia isteroscopica: quando, a chi, perché	pag. 92
Miomectomia laparoscopica: le trappole da evitare	pag. 98
Morcellamento laparoscopico: insidia o vantaggio?	pag. 104
L'isterectomia laparoscopica: i semafori rossi da rispettare	pag. 111
Isterectomia per fibromatosi. Perché no	pag. 116
Fibromatosi e dolore, dalla patofisiologia ai fattori iatrogeni	pag. 122