

Capitolo 7

La termoablazione: RFA e HIFU

7.1 Tecniche di ablazione termica

7.1.1 Induzione di necrosi coagulativa e sorgenti di energia termica

In medicina il termine ablazione indica la rimozione di una parte di tessuto biologico. Le tecniche di ablazione termica sono procedure terapeutiche che mirano a distruggere tessuti malati (tipicamente tumori) tramite un riscaldamento termico senza danneggiare le strutture adiacenti vitali. Le cellule che compongono i tessuti, infatti, non possono sopportare temperature troppo elevate e subiscono danni di diversa entità a seconda del *range* di temperatura a cui sono sottoposte. Per comprendere come il calore interagisce con il tessuto biologico, è possibile definire alcuni *range* di temperatura a cui associare un danno cellulare:

- l'omeostasi cellulare può essere mantenuta, con lievi aumenti della temperatura, fino a circa 40 °C
- da 42 °C a 45 °C siamo nel *range* di ipertermia moderata, 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 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 assiste alla denaturazione delle proteine e si verificano 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 successiva 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.

Un obiettivo chiave di tutte le terapie ablativo è pertanto quello di raggiungere e mantenere una temperatura tra i 60 ed i 100 °C in tutto il volume del tessuto da trattare per indurre la necrosi coagulativa. Si fa notare, inoltre, che colpire tutto e solo il tessuto tumorale non è banale in quanto la separazione tra tessuto sano e malato non è netta e per questo si

accetta di includere nella terapia un margine di 0.5-1 cm di tessuto apparentemente sano che potrebbe contenere dei microscopici focolai tumorali.

Nelle tecniche termoablative, possono essere utilizzate molte fonti di energia per fornire il calore necessario per indurre la necrosi coagulativa. Seguono le principali sorgenti di energia del calore citotossico:

- energia elettromagnetica, sia sottoforma di onde a radiofrequenza (in tal caso si parla di *Radio Frequency Ablation* RFA, si rimanda al Paragrafo 7.2) sia di microonde
- energia acustica, mediante l'uso di ultrasuoni focalizzati ad alta potenza (si parla di *High-Intensity Focused Ultrasound* HIFU, si veda il Paragrafo 7.3)
- energia laser, utilizzata nella fotocoagulazione
- fluidi riscaldati come saline, etanolo e mezzi di contrasto: il loro uso è tipico nelle tecniche per iniezione

Tra le tecniche di ablazione termica si distinguono infatti le *tecniche transcutanee* (le meno invasive) e le *tecniche per iniezione* (le più invasive), in cui la necrosi coagulativa viene indotta mediante contatto termico diretto.

Il primo gruppo di metodiche trova il maggior impiego clinico: nella maggior parte dei trattamenti ablativi, la via di accesso è transcutanea. L'energia viene applicata per via transcutanea mediante l'inserimento di applicatori di forma maneggevole. Tipicamente si utilizza un ago-elettrodo (Fig. 7.1), che deve essere posizionato opportunamente al centro della lesione: le alti dosi di energia da rilasciare si concentrano nella sua porzione terminale e passano dalla punta dell'elettrodo al tessuto circostante l'elettrodo, determinando un incremento della temperatura all'interno del tessuto, fino a 60°C che causa la necrosi coagulativa. Nelle tecniche RFA, le onde radio vengono emanate dalla punta non isolata di un elettrodo e producono calore per via delle forze resistive (come l'agitazione ionica) che originano dal movimento delle onde stesse verso un elettrodo neutro applicato solitamente sulla schiena o sulle cosce del paziente. Per quanto riguarda l'ablazione a microonde, gli elettrodi ad ago impiantati per via transcutanea fungono da antenne, concentrando così l'energia attorno ad essi e scaldando il tessuto per attrito mediante il movimento delle molecole polari che tentano di allinearsi con il campo magnetico. La fotocoagulazione vede impiegate delle fibre ottiche che conducono energia laser nella massa tumorale, sempre grazie a degli aghi impiantati per via transcutanea: l'energia laser a contatto con il tessuto interagisce con i moti vibrazionali delle molecole, producendo calore dalla loro conseguente agitazione.



Fig. 7.1 [<http://www.stacmedicalimaging.it>]
Ago-elettrodo, applicatore di energia per via transcutanea

7.1.2 Trasmissione del calore nel tessuto

Come precedentemente affermato, un traguardo necessario che queste tecniche devono raggiungere è il riscaldamento di tutta la massa tumorale entro un *range* di temperatura che va da 60 °C a 100 °C. L'eterogeneità di deposizione del calore nel tessuto e l'esistenza di limitazioni molteplici, spesso tessuto-specifiche, impediscono il riscaldamento dell'intero volume tumorale.

In tutti i metodi transcutanei, la deposizione di calore risulta maggiore attorno alla punta degli aghi e scende all'aumentare della profondità del tessuto: questa peculiarità è dovuta al fatto che si ha una bassa conduzione di calore nel tessuto (curva rossa in Fig. 7.2). Inoltre è noto che la quantità totale di energia, che può essere depositata nei tessuti, è limitata dalla loro vaporizzazione a temperature estreme (maggiori di 105°C) con conseguente formazione del gas che serve come isolante per impedire la formazione del calore. Perciò aumentare oltre misura l'energia rilasciata dall'applicatore non è una soluzione: attorno ad esso si raggiungerebbe la temperatura massima consentita e ciò porterebbe ad un ulteriore rallentamento del processo di ablazione.

Per migliorare le interazioni tessuto-energia sono state messe in pratica molte strategie, che possono essere classificate nel modo seguente:

1. strategie che permettono un aumento complessivo dell'energia depositata nel tessuto;
2. strategie più recenti che tentano di diminuire la temperatura del tessuto più vicino all'ago;
3. strategie che migliorano la conduzione di calore nel tessuto;
4. strategie che diminuiscono la tolleranza al calore del tessuto da ablare (rendendo efficace l'azione a temperature minori).

Di seguito è fornita una descrizione sintetica di ogni strategia.

1. Un metodo comune per aumentare l'energia depositata è quella di utilizzare più aghi contemporaneamente: dal momento che la deposizione di energia mediante applicatore singolo produce una coagulazione che misura fino a 1.6 cm di diametro, l'utilizzo di sonde multiple a RF, laser e microonde all'interno del tessuto si prefigge di aumentare la regione della coagulazione indotta per permettere il trattamento di tumori clinicamente più rilevanti (aventi misura superiore a 1-2 cm di diametro). Ricorrere ad *array* di aghi, tuttavia, risulta molto lento e difficile da implementare in quanto il posizionamento degli aghi deve essere fatto con precisione in uno spazio tridimensionale.
2. Sviluppi più recenti hanno consentito la messa a punto della strategia di raffreddamento dell'applicatore, che è stata usata con successo con molte fonti di energia. Il risultato di diminuire la temperatura del tessuto più vicino all'ago può essere raggiunto utilizzando degli aghi (o elettrodi, a seconda del tipo di energia utilizzata) raffreddati, che portano ad avere un profilo di temperatura simile a quello della curva blu in Fig. 7.2. Gli aghi raffreddati permettono una maggiore deposizione di energia nel tessuto con conseguente maggiore conservazione del calore all'aumentare della distanza dall'elettrodo.

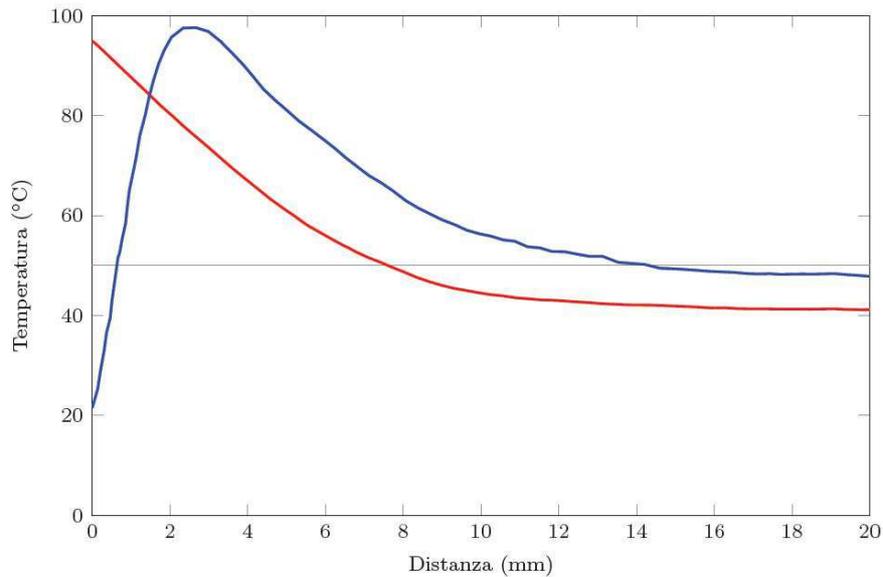


Fig. 7.2 [*Thermal Ablation Therapy for Focal Malignancy*, Goldberg et al., AJR 2000]

E' mostrato il profilo di temperatura del tessuto durante l'ablazione termica in presenza e in assenza di applicatore di energia raffreddato. La curva rossa rappresenta una sonda convenzionale, la curva blu la sonda raffreddata e la linea grigia è la soglia della necrosi coagulativa.

Un'ulteriore possibilità, utilizzata nel caso di energia a radiofrequenza e laser, è quella di infondere nel tessuto energia in maniera pulsata. In tal caso, se viene raggiunto un adeguato bilanciamento tra i periodi di massima e minima energia rilasciata, è possibile ottenere un significativo raffreddamento della zona adiacente all'ago senza alterare molto la temperatura dei tessuti più lontani, ottenendo un profilo di temperatura meno ripido. Tale strategia permette così di utilizzare maggiori potenze nei periodi di massima intensità, riuscendo a scaldare il tessuto molto più efficacemente e molto più in profondità. Infine, è stato dimostrato che una combinazione tra il raffreddamento interno dell'ago e l'utilizzo di energia pulsata permette di trattare zone ancora più vaste di tessuto malato.

3. Per quanto riguarda le strategie che migliorano la conduzione di calore nel tessuto, la via più battuta è stata quella di iniettare delle soluzioni saline prima del trattamento. Il liquido, infatti, distribuisce il calore nel tessuto più velocemente e a distanze maggiori rispetto a quanto faccia il tessuto stesso. Un'ulteriore conseguenza che si ha è che la soluzione aumenta la ionicità del tessuto, permettendo correnti più intense. Ciò si tramuta in un vantaggio nel caso si utilizzi come fonte di calore energia a radiofrequenza o microonde.
4. Strategie che diminuiscono la tolleranza dei tessuti al calore sono state proposte, ma ancora sono in fase sperimentale. Tra queste c'è la possibilità di mandare in ipossia il tumore occludendo i vasi che lo irrorano di sangue, oppure danneggiare preventivamente le cellule tramite chemioterapia o radiazioni.

Tutti gli esperimenti e le tecniche mostrate finora sono stati testati su tessuto biologico *in-vitro*. Passando a test *in-vivo*, invece, si è sempre notato un peggioramento nei risultati delle tecniche sia in termini di riduzione della dimensione della zona ablata e sia in termini di ripetibilità. Ciò è principalmente dovuto ad un fattore quale è la circolazione sanguigna.

Il flusso vascolare, infatti, tende a mantenere l'omeostasi del corpo raffreddando i tessuti riscaldati dalla terapia ed andando così a ridurre la quantità di calore che effettivamente colpisce il tessuto bersaglio. Diversi metodi sono stati implementati per diminuire l'apporto di sangue alle zone interessate come l'occlusione totale del flusso (richiede una chirurgia aperta), l'utilizzo di palloncini angiografici, l'emboloterapia e la modulazione farmacologica, ma ad oggi ancora non si è trovata una soluzione definitiva a questo problema.

7.1.3 Tecniche di diagnostica per immagini: guida anatomica e controllo

Le tecniche di diagnostica per immagini vengono impiegate come guida anatomica e come controllo durante le procedure abative. In particolare le tecniche di *imaging* possono compiere tre compiti distinti per le procedure di ablazione termica:

- il *targeting*, ossia il bersagliamento della lesione da trattare (ad esempio assicurando il posizionamento ottimale dell'applicatore di energia durante l'ablazione)
- guida anatomica per la deposizione di energia per tutta la durata del trattamento
- la valutazione dei risultati di *follow-up*

Nella fase di *targeting* si possono utilizzare più tecniche di *imaging* (ecografia, TC, RM) per guidare il posizionamento transcutaneo degli applicatori di energia termica nel tessuto bersaglio. Poiché nella maggior parte dei casi con ognuno di questi metodi si può raggiungere l'adeguata visibilità della lesione e la visualizzazione dell'applicatore, la scelta della tecnica di *imaging* è spesso dettata dalla personale preferenza o dagli interessi di ricerca. La maggior parte delle procedure di ablazione termica *imaging*-guidate sono state eseguite finora con l'ecografia: i benefici dichiarati includono la visualizzazione in tempo reale del posizionamento dell'applicatore, la portabilità della tecnologia, la quasi disponibilità universale, il basso costo, la capacità di bersagliare e guidare la terapia con trasduttori endovenosi intracavitari; una limitazione dell'ecografia è data dalla scarsa visualizzazione delle lesioni per la presenza di tessuto osseo sovrastante o di strutture contenenti aria o gas, che fanno "ombra" per via di una riflessione totale (a causa della grande differenza di impedenza osso-tessuto e aria-tessuto). Generalmente la RM fornisce una visibilità maggiore del tumore nel tessuto, tuttavia necessita di attrezzature di ablazione specializzate che siano compatibili con un alto campo magnetico. La TC e, più recentemente la fluoroscopia digitale, sono state utilizzate per garantire un adeguato posizionamento dell'applicatore di energia ed è giusto affermare che la TC si colloca tra l'ecografia e la RM rispetto al costo, al contrasto dei tessuti e alla complessità.

Per quanto concerne il secondo compito soddisfatto dalle tecniche di *imaging*, ciò che viene richiesto a queste metodiche è la determinazione dell'adeguatezza della terapia e la rapida valutazione della misura del

tessuto da abblare per evitare che una lesione sia trattata in modo poco incisivo o eccessivo. Nonostante l'entusiasmo iniziale, le ecografie in scala di grigi osservate durante una procedura di ablazione termica non risultano sufficientemente accurate nel predire il grado di coagulazione. Spesso durante l'applicazione di energia, il progressivo aumento del *focus iperecogeno* circonda la porzione distale dell'applicatore: ciò è all'origine di artefatti in quanto non rappresenta la coagulazione dei tessuti (Fig. 7.3 A e B), bensì rappresenta le micro bolle di gas che si sono formate nei tessuti riscaldati e può oscurare l'applicatore di energia e il tumore stesso, aumentando la difficoltà di riposizionamento per ulteriori trattamenti. Questa regione iperecogena (più bianca) può avere dimensione variabile, forma e contorno irregolari e mostra di solito completa risoluzione entro un'ora di tempo di ablazione (Fig. 7.3 C). L'Ecocolor Doppler e l'ecografia Doppler convenzionali si sono dimostrati, allo stesso modo, non utili nel valutare il grado di coagulazione indotta. Studi sperimentali e clinici di correlazione radiologica e patologica hanno dimostrato che la TC e la RM riescono a predire i risultati della regione di coagulazione entro 2-3 mm. Inoltre, rispetto alle altre tecniche di diagnostica per immagini, la RM presenta il notevole vantaggio di aiutare a determinare il grado di coagulazione indotta durante l'applicazione di energia: sono state costruite sequenze di impulsi standardizzate per la deposizione di energia e tale strategia consente all'operatore di limitare la deposizione di energia quando il riscaldamento adiacente ad una struttura critica (ad esempio i nervi) raggiunge temperature citotossiche. La TC si rivela utile, immediatamente dopo l'ablazione termica, nel discriminare tra tumore trattato e residuo tumorale perché mostra le regioni di ipoattenuazione, ossia quelle regioni prive della caratteristica tumorale vitale in porzioni trattate del tumore: la ipoattenuazione si può osservare infatti nei tessuti coagulati, ma non nel tumore vitale.

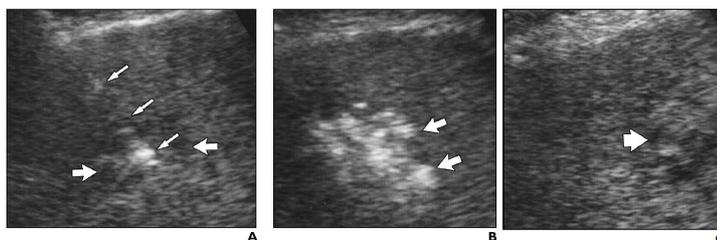


Fig. 7.3 [*Thermal Ablation Therapy for Focal Malignancy*, Goldberg et al., AJR 2000]

Regione iperecogena

L'*imaging* del *follow-up* a lungo termine è infine uno strumento necessario per decretare il successo o il fallimento di una terapia ablativa. In primo luogo perché la risoluzione e la precisione delle tecniche di *imaging* precludono l'identificazione di microscopici focolai tumorali vitali, specie se questi si localizzano alla periferia di una lesione trattata, in cui il flusso di sangue è maggiore e tali focolai inevitabilmente continueranno a crescere. In secondo luogo perché le sole tecniche isto-patologiche, come l'uso della biopsia, presentano difficoltà intrinseche di distinguere adeguatamente tra tumore trattato e tumore vitale. Con l'ecografia il *follow-up* clinico a lungo termine dell'ablazione termica ha un valore limitato in quanto la variabilità dei cambiamenti ecografici in scala di grigi preclude una valutazione

accurata della coagulazione indotta. La TC è stata il pilastro dell'*imaging* di *follow-up* a lungo termine: le regioni coagulate aumentano nella visibilità e sviluppano margini più nitidi a partire da due settimane dopo l'ablazione. La molteplicità delle sequenze e dei parametri, utilizzati nell'*imaging* della RM, ha in realtà aggravato il problema di far valere immagini troppo variabili come adeguata prova della distruzione del tumore. La medicina nucleare, in particolare la tomografia ad emissione di positroni con glucosio radioattivo (fluorodeossiglucosio o FDG), è stata utilizzata dopo la terapia di ablazione per documentare la presenza o l'assenza di tumore residuo, che spesso può portare ad ulteriori trattamenti di ablazione termica.

7.1.4 Tendenze per la terapia termoablativa

L'obiettivo finale della terapia è l'ablazione completa di tutte le cellule maligne. Data l'elevata probabilità di incompletezza del trattamento utilizzando una sola tecnica termoablativa, la soluzione di combinare l'ablazione termica con altre terapie (chirurgia, chemioterapia, radioterapia) non può essere sottovalutata. Poiché un approccio multidisciplinare dovrebbe essere perseguito nel trattamento della maggior parte dei tumori solidi, data la varietà dei tipi di tumore e dei siti d'organo da trattare, la combinazione di più terapie è la chiave di volta con cui perseguire la ricerca nel campo dell'ablazione.

7.2 Ablazione a radiofrequenza

7.2.1 Procedura

Il termine "ablazione a radiofrequenza" è relativamente nuovo, basti pensare che il numero di articoli pubblicati su questo argomento è passato da una decina negli anni Novanta a quasi un migliaio nel 2005. La procedura di ablazione a radio frequenza (*Radio Frequency Ablation* RFA) si basa su correnti elettriche alternate a radio frequenza (≈ 500 kHz), che passano attraverso il tessuto biologico così da raggiungere e mantenere il riscaldamento controllato della zona con la più alta densità di potenza, ossia con SAR (*Specific Absorption Rate*) massimo. Le onde a radio frequenza, che passano attraverso la sonda, generano calore e aumentano la temperatura all'interno del tessuto bersaglio per distruggerlo.

Fig. 7.4 mostra un sistema di ablazione cardiaca a radiofrequenza: l'energia elettrica viene fornita dal generatore a radiofrequenza all'elettrodo metallico e il calore, generato per effetto Joule dalla porzione distale del catetere, aumenta la temperatura nel tessuto circostante la punta dell'applicatore. Allora l'energia termica viene trasferita in profondità nel miocardio mediante conduzione termica ed un po' di calore è perso a causa della perfusione sanguigna e della conduzione all'elettrodo metallico: la convezione sanguigna nella camera cardiaca raffredda la superficie dell'elettrodo e il miocardio stesso.

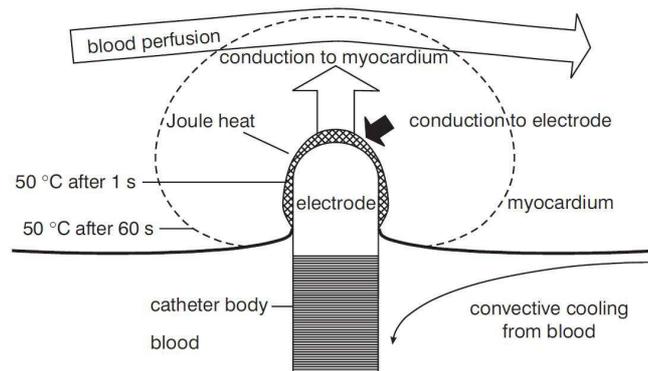


Fig. 7.4 [*Thermal-electrical finite element modelling for radio frequency cardiac ablation: effects of changes in myocardial properties*, S. Tungjitkusolmunl, E. J. Woo et al., *Medical & Biological Engineering*, 2000]
 Sistema di ablazione cardiaca a radiofrequenza e le energie coinvolte

Il generatore a radio frequenza, durante il passaggio di energia, può rilevare l'impedenza elettrica del tessuto: la disidratazione tissutale determina un aumento dell'impedenza e quando il tessuto è completamente necrotico l'erogazione di energia diminuisce progressivamente. Questo fenomeno è chiamato *roll-off* ed indica l'avvenuta ablazione al termine del trattamento di radiofrequenza.

L'impiego di corrente ad alta frequenza ha rappresentato un vantaggio importante rispetto alle correnti a bassa frequenza o agli impulsi di corrente continua, precedentemente utilizzati. La corrente a radio frequenza, infatti, ha il beneficio di non stimolare direttamente i nervi o il muscolo cardiaco e può quindi essere spesso utilizzata senza la necessità di anestesia generale.

Da un punto di vista procedurale, la tecnica RFA usa generalmente una coppia di elettrodi: un elettrodo attivo con una piccola superficie, posto sulla zona bersaglio, e un elettrodo dispersivo più grande per chiudere il circuito elettrico. In più occasioni, l'ablazione bipolare può essere condotta con due elettrodi attivi.

Nelle applicazioni cliniche sono generalmente utilizzate due tipi di procedure a radiofrequenza e ampiamente modellate nella ricerca: l'ablazione controllata in potenza e l'ablazione controllata in temperatura. Nell'ablazione potenza-controllata la corrente applicata all'elettrodo è regolata in modo tale che la potenza erogata si mantenga costante per tutta la durata della procedura, nell'ablazione temperatura-controllata il generatore a radio frequenza regola la corrente consegnata all'elettrodo per mantenere la temperatura della punta, misurata da un termistore, ad un valore impostato (la temperatura di punta rappresenta una buona stima della massima temperatura nel miocardio).

Le procedure RFA sono supportate in ambito clinico da una tecnica diagnostica per immagini (RX, TC, ecografia), che funge da guida anatomica, e hanno riscosso, in particolare nell'ultima decina di anni, un'accettazione crescente sia nel campo clinico sia nel campo della ricerca.

7.2.2 Modelli teorici: stato dell'arte

Per indagare e sviluppare nuove tecniche, ma anche per migliorare gli impieghi attuali, la ricerca può basarsi su studi clinici e sperimentali (*ex vivo*)

e/o *in vivo*), sui fantocci e soprattutto sui modelli teorici e sulle simulazioni al computer. Questi ultimi rappresentano un potente strumento per la ricerca ingegneristica, dal momento che forniscono informazioni essenziali sul comportamento elettrico e termico dell'ablazione in modo rapido e a basso costo. Se in futuro la modellazione teorica potrebbe persino aiutare a programmare trattamenti individuali per ogni paziente, oggi il suo apporto serve in primo luogo a quantificare l'effetto dei vari fattori estrinseci ed intrinseci sulla corrente elettrica e sulla distribuzione della temperatura. Come conseguenza di ciò, i modelli teorici che studiano l'applicazione delle tecniche RFA possono facilitare la valutazione della fattibilità della geometria di nuovi elettrodi e l'idoneità di nuovi protocolli per la distribuzione dell'energia elettrica. A tal proposito Fig. 7.5 mostra due esempi di modellazione che permettono di semplificare la situazione fisica reale durante una terapia di ablazione cardiaca a radio frequenza. (a) presenta un modello teorico che include un elettrodo attivo perpendicolare a un frammento di tessuto cardiaco e in cui la simmetria assiale ha permesso di ridurre il problema 3D ad un problema 2D; (b) illustra la regione oggetto dello studio: presentando due piani di simmetria è possibile considerare solo un quadrante nell'analisi computazionale di un modello teorico che includa frammenti di tessuti differenti.

I limiti attuali della modellazione teorica sono quelli concernenti la mancanza di una caratterizzazione accurata dei tessuti biologici. La maggior parte dei modelli teorici disponibili in letteratura, molti dei quali tridimensionali e caratterizzati da un alto grado di complessità, ha avuto il limite di assumere numerose semplificazioni. Quali:

- omogeneità e isotropia dei tessuti biologici;
- flusso ematico inalterato durante il processo di riscaldamento;
 - assenza di bollitura e di vaporizzazione del tessuto durante il riscaldamento; nelle procedure RFA la formazione di gas (per temperature superiori a 105°C) aumenta l'impedenza del tessuto, che a sua volta impedisce la deposizione della corrente di riscaldamento.

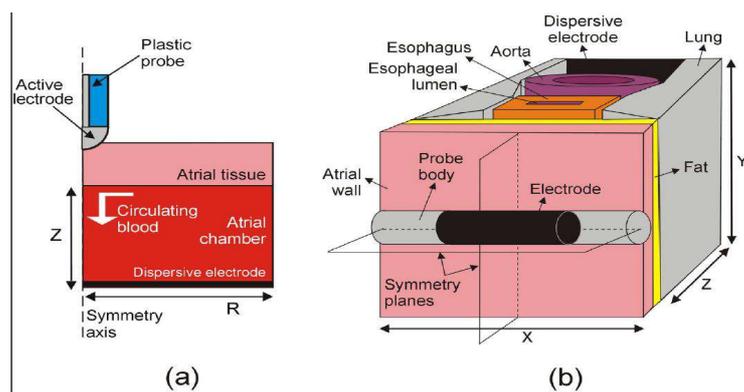


Fig. 7.5

Schemi di modellazione teorica che permettono di semplificare la situazione fisica reale durante una terapia ablattiva a radio frequenza

Comprendere i diversi aspetti del fenomeno del riscaldamento a radio frequenza è stato lo scopo principale della modellazione in questo campo. I lavori sperimentali e computazionali, a disposizione in letteratura, si sono prefissati il calcolo della densità di corrente e della distribuzione di

temperatura nei tessuti, in presenza di elettrodi dispersivi e non, e la determinazione del comportamento degli elettrodi durante il riscaldamento tissutale.

Molti recenti lavori di ricerca si sono focalizzati su campi clinici relativamente nuovi per le tecniche RFA quali l'ablazione epatica, il trattamento del tumore al seno, il riscaldamento della cornea, anche se il tradizionale interesse della ricerca sul versante cardiaco, in particolare per la cura delle aritmie, non si è mai spento tanto che oggi è possibile annoverare modelli sempre più accurati nello stato dell'arte. Dal 1995, quando il gruppo di ricerca diretto dal Prof. John G. Webster ha presentato il primo modello 3D di ablazione cardiaca a radiofrequenza, tutti i lavori successivi sull'ablazione cardiaca si concentrano sull'aumento del realismo della modellazione del flusso sanguigno. Uno dei lavori più recenti ha incorporato nel suo modello sia la convezione del calore, dovuta alla circolazione del sangue, sia l'irrigazione di soluzione salina sull'epicardio.

In accordo con, si elencano i passi principali nella costruzione e nell'utilizzo di un modello teorico per studi sui sistemi di riscaldamento a radiofrequenza:

- osservazione e semplificazione della situazione fisica
- riaggiustamento delle equazioni matematiche che regolano i fenomeni termici ed elettrici, in particolare risoluzione dell'equazione di trasferimento del bio-calore introducendo di volta in volta i criteri desiderati (modalità, durata etc.)
- determinazione delle condizioni al contorno (sia elettriche che termiche) e delle proprietà fisiche (sia termiche sia elettriche) dei tessuti biologici e di altri materiali inclusi nel modello nel *pre-processing*
- scelta di un metodo numerico per giungere ad una soluzione in modo computazionale o analitico
- raggiungimento e analisi dei risultati calcolati nel *post-processing*.

La maggior parte dei modelli, presenti in letteratura, utilizza per la modellazione il metodo degli elementi finiti (*Finite Element Method* FEM) ed i precedenti *step* si riducono a tre passi principali nella generazione di un modello FE, come illustrato in Fig. 7.6.

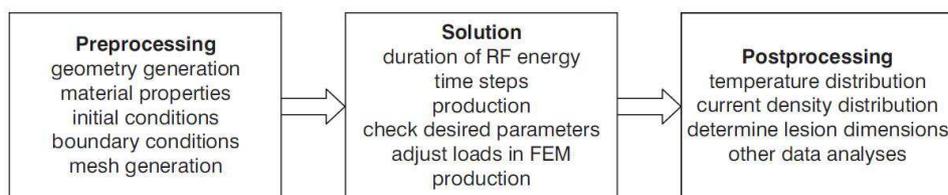


Fig. 7.6 [*Thermal-electrical finite element modelling for radio frequency cardiac ablation: effects of changes in myocardial properties*, S.

Tungjitkusolmunl, E. J. Woo et al., *Medical & Biological Engineering*, 2000]
Passi necessari per l'analisi FE

Nel *pre-processing* si determina la geometria del modello e si assegnano le proprietà appropriate del materiale (densità, conducibilità termica, calore specifico, conduttività elettrica), le condizioni iniziali (la temperatura iniziale del sistema, tipicamente impostata sui 37° C), le condizioni al contorno (tensione e temperatura applicate), i carichi applicati al sistema (il coefficiente convettivo del film e la sorgente del voltaggio).

Per la *soluzione* si determina la durata temporale dell'ablazione a radiofrequenza per l'analisi transiente e si sottopone il problema ad un solutore. Dal momento che le applicazioni cliniche utilizzano per lo più l'ablazione potenza-controllata e l'ablazione temperatura-controllata, è necessario controllare dopo ogni passo temporale la potenza risultante o la temperatura della punta e se risultano al di fuori dell'intervallo prestabilito, occorre aggiustare la tensione o la sorgente di corrente applicata al modello e sottoporre nuovamente il problema al solutore. Questo processo di tentativi ed errori richiede un certo tempo di calcolo.

Utilizzando le applicazioni *postprocessing*, dopo avere ottenuto le soluzioni dal solutore, si analizzano le distribuzioni di temperatura e di densità di corrente, giungendo a determinare le dimensioni della lesione del miocardio. Tutte le applicazioni incorporano un'interfaccia grafica *user-friendly* per questi soddisfare compiti.

La modellazione FE si rivela uno strumento utile per:

- tenere di conto delle proprietà del miocardio, la cui variabilità nei diversi modelli può avere un impatto significativo sui risultati
- stimare l'effetto della variabilità dei valori misurati delle proprietà del miocardio (resistività, conducibilità termica e calore specifico) mediante la valutazione dell'effetto finale di tale variabilità sul volume della lesione
- prevedere la durata del trattamento, le geometrie dell'elettrodo di ablazione e le dimensioni della lesione prodotta da diversi potenziali erogati. Si sottolinea come quest'ultimo aspetto sia delicato: per curare alcuni tipi di aritmie cardiache, come ad esempio la forma più prevalente di aritmia ossia la fibrillazione atriale, sono infatti necessarie lesioni di forma, lunghezza e spessore specifico [Huang, 2000; Haissaguerre et al, 2000].

7.2.3 Usi clinici

Gli impieghi clinici dell'ablazione a radiofrequenza si sono ampliati notevolmente negli ultimi anni e sinteticamente includono:

- il campo cardiologico, in cui le tecniche RFA hanno l'obiettivo di distruggere le vie elettriche che concorrono ad un'aritmia cardiaca con la sonda o mediante la crioablazione. Nel primo caso il catetere che emette onde a radiofrequenza, è la punta di una sonda posizionata nel cuore attraverso una vena; nel secondo caso l'ablazione cardiaca a radiofrequenza mediante crioablazione consiste nel congelamento dei tessuti per mezzo di un refrigerante, che scorre nel catetere e che serve a scongiurare il rischio di un blocco cardiaco completo
- l'oncologia con la distruzione del tumore in diverse sedi corporee (fegato, rene, polmone, ossa, prostata, seno, utero). Sebbene l'idoneità del trattamento per un paziente sia stabilita sulla base di molteplici fattori, talvolta la terapia RFA si rivela la soluzione preferita, non essendo sempre necessario il ricorso all'anestesia generale e considerando il minor soggiorno ospedaliero rispetto alle procedure chirurgiche. Per l'ablazione del tessuto fibroso uterino è stato recentemente sviluppato dalla *Halt Medical Inc* un dispositivo che utilizza l'energia termica delle onde a radiofrequenza e che viene inserito all'interno dei tessuti corporei tramite sonda laparoscopica sotto guida ecografica

- trattamento delle vene varicose, in cui un catetere, sotto guida ecografica inserito nella vena anomala e trattato con radio-energia, provoca la conseguente chiusura della vena coinvolta
- gestione del dolore, in particolare nel trattamento del dolore cronico nella zona lombare posteriore. La produzione di calore intorno al nervo ha lo scopo di lesionare la fibra, facendo venire meno la sua capacità di trasmettere segnali di dolore al cervello; il principale svantaggio è la relativamente rapida rigenerazione dei nervi ablati
- correzione degli errori di rifrazione nell'oftalmologia
- riscaldamento terapeutico della cartilagine articolare
- rimodellamento termico del tessuto della cavità orale per la cura dell'apnea ostruttiva del sonno
- interventi per ridurre il reflusso gastrico mediante applicazione dell'energia a radio frequenza alla giunzione gastroesofagea

7.2 Ultrasuoni focalizzati ad alta intensità

7.2.1 Ultrasuoni

7.2.1.1 *Il Trasduttore e la sua applicazione*

Come vengono generati gli ultrasuoni? Essi sono generati per mezzo di trasduttori ultrasonici che, attualmente, sono quasi esclusivamente di tipo piezoelettrico. Si possono distinguere due tipi di trasduttori:

- trasduttore singolo;
- trasduttore ad *array*.

Facendo riferimento alla Fig. 7.7, il trasduttore singolo è tipicamente costituito da un *disco di ceramica piezoelettrica* chiamato PZT (piombo, zirconio, titanio) o PLZT (piombo, lantanio, zinco, titanio) a seconda dei materiali con cui è costruito, e da due *elettrodi* (d'oro, ad esempio) che metallizzano due facce del disco. Uno dei due elettrodi è saldato ad un filo utilizzato per trasmettere tensione, mentre l'altro è collegato a massa sul contenitore.

Tali trasduttori posseggono l'effetto piezoelettrico sia diretto che inverso, quindi possono essere utilizzati rispettivamente sia come ricevitori che come trasmettitori di impulsi a ultrasuoni. In particolare nella modalità inversa si applica un campo elettrico impulsato ai capi dei due elettrodi che provoca nel materiale una variazione di forma (compressione o dilatazione a seconda del segno della tensione) a cui corrisponde una emissione di un'onda meccanica (trasmettitore). L'effetto piezoelettrico diretto, invece, consiste nel far incidere una perturbazione meccanica sul trasduttore e leggere in uscita il segnale provocato dalla sua deformazione (ricevitore).

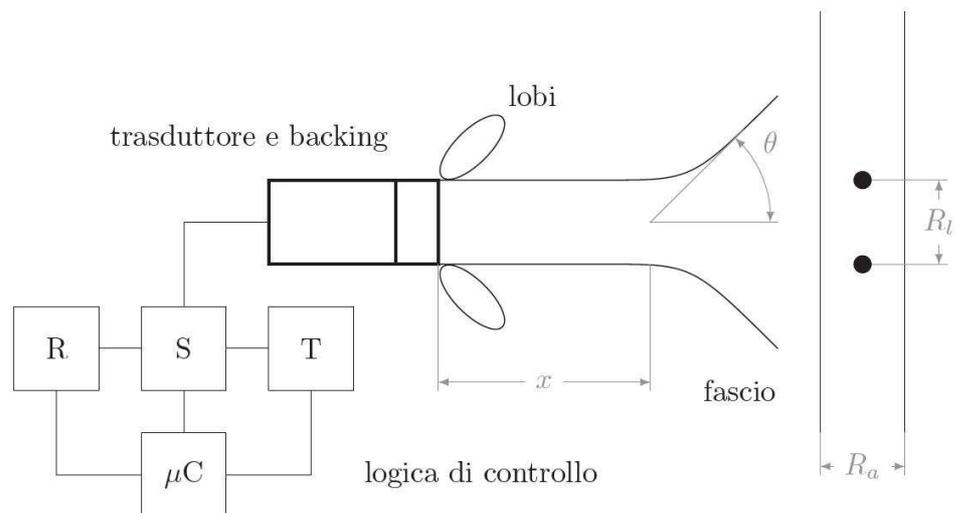


Fig. 7.7

Esempio di trasduttore singolo (R_a ed R_l indicano rispettivamente la risoluzione assiale e laterale. R e T sono il circuito di ricezione e quello di trasmissione, S uno *switch*, μC il microcontrollore)

Gli altri componenti presenti sono il *backing* (che ha il compito di assorbire l'onda acustica emessa sul lato posteriore che, altrimenti, verrebbe riflessa e registrata dal trasduttore) e una *logica di controllo* (che gestisce l'utilizzo del trasduttore in ricezione o trasmissione tramite l'attivazione dei relativi circuiti).

Lavorando in trasmissione si invia un impulso bipolare (o una serie di impulsi) ad alta tensione (nell'ordine delle centinaia di V) e ad alta frequenza al trasduttore ultrasonico; tale impulso dura tipicamente $1 \mu s$ e viene ripetuto con un intervallo di tempo pari a $1 ms$. Il trasduttore, ricevuto l'impulso, si comprime e dilata velocemente producendo un'onda ultrasonica deformata a seconda delle sue caratteristiche. Tale onda viaggia nel mezzo con una velocità c dipendente, come si è detto, dal mezzo stesso. Viaggiando essa può incontrare una interfaccia in cui c'è una discontinuità di impedenza acustica che provoca la riflessione di una parte dell'onda incidente. A questo punto l'elettronica di controllo disabilita il circuito di trasmissione e attiva quello per la ricezione in modo da permettere al trasduttore di rilevare l'impulso di ritorno dovuto alla discontinuità di impedenza. Quando l'impulso torna indietro possiamo misurare il tempo impiegato dall'onda per percorrere il cammino fino all'interfaccia e ritorno e, conoscendo la velocità dell'onda, possiamo risalire alla distanza che intercorre tra il trasduttore e l'interfaccia stessa tramite la relazione:

$$c = \frac{s}{2t} \quad (7.1)$$

Si è appena spiegato il concetto di *tempo di volo*.

Il passo successivo è quello di riuscire ad ottenere una immagine 2D invece che una linea. Ciò è possibile grazie alla *scansione*: il ricevitore viene mosso rispetto all'interfaccia così da ricevere un'onda che, volta per volta, proviene da un'altezza diversa dell'interfaccia stessa, riuscendo così a ricostruirne il profilo su un piano.

La prima rappresentazione di una immagine ultrasonica (usata in passato per l'ecografia ed ancora oggi solo in oculistica e neurologia) viene

chiamata *A-mode* dove A sta per ampiezza. Quel che si fa, infatti, è inviare un'onda ultrasonica attraverso il tessuto e registrare il segnale che viene riflesso da esso. Questo segnale si presenterà come una serie di picchi la cui distanza relativa indica la distanza tra le interfacce che hanno prodotto le onde riflesse e le cui ampiezze danno una misura della discontinuità di impedenza incontrata dall'onda trasmessa inizialmente. Questo perché se la discontinuità di impedenza tra le interfacce è maggiore la quantità di radiazione riflessa sarà maggiore, e viceversa in caso di una discontinuità più lieve.

Le formule che legano il coefficiente di trasmissione e ricezione alle impedenze acustiche dei mezzi che formano l'interfaccia sono:

$$\alpha_r = \left(\frac{z_1 - z_2}{z_1 + z_2} \right)^2 \quad \alpha_t = \frac{4z_1 z_2}{(z_1 + z_2)^2} \quad (7.2)$$

con z_i impedenza acustica del mezzo i -esimo.

In ogni caso, l'ecografia *A-mode* è stata (come detto) quasi completamente sostituita dall'ecografia *B-mode*. In tal caso invece di ricevere e visualizzare i segnali così come arrivano al trasduttore, questi vengono processati in modo da associare ad ogni valore di essi una informazione luminosa codificata in scala di grigi. Cioè, se ci si trova in presenza di un picco, l'ampiezza del segnale è alta e quindi verrà rappresentata con un pixel bianco nell'immagine ad indicare un oggetto che ha un'impedenza molto diversa da ciò che gli sta intorno. Al contrario, se non siamo in presenza di un picco l'ampiezza del segnale è bassa e vi si assocerà un pixel nero. In questo modo allora riusciamo a fornire, tramite l'immagine, una informazione qualitativa sul valore di impedenza propria dell'interfaccia basandoci sull'ampiezza del segnale riflesso rilevato.

Infine, un ulteriore miglioramento alla modalità B è la *M-mode*. L'unica differenza con la prima, infatti, è che l'invio delle onde ultrasoniche viene cadenzato nel tempo in modo da ricostruire sull'immagine eventuali movimenti effettuati da un ostacolo.

7.2.1.2 Il fascio

Il primo problema che viene a crearsi quando si fa *imaging* ultrasonico è dovuto al fascio ultrasonico. Esso, infatti, è molto diverso da quello che può essere un fascio di luce che è tipicamente collimato (costituito cioè da onde piane che viaggiano su una linea retta). Un fascio ultrasonico è molto più complesso e può essere scomposto in tre parti:

- 1) **lobi laterali** sono lobi che si presentano come difetti di bordo all'interfaccia tra il trasduttore e l'aria e possono portare ad artefatti nell'immagine se non vengono eliminati in fase di progettazione del trasduttore;
- 2) **zona di Fresnel** è una zona in cui il fascio appare geometricamente uniforme (non ho forti allargamenti o restringimenti) con diametro circa uguale a quello del trasduttore, ma con una intensità del fascio che presenta grosse variazioni. Ciò potrebbe portare alla non rilevazione di alcuni oggetti che finissero in zone in cui l'intensità del fascio sia particolarmente bassa, il che non permette l'utilizzo di tale zona nel campo dell'*imaging* medico;
- 3) **zona di Fraunhofer** anche se il fascio non è geometricamente uniforme, ma si apre a ventaglio, l'intensità dell'onda è abbastanza costante in tutti i punti dello spazio e quindi l'oggetto presente

all'interno del fascio viene sempre visto dal ricevitore. Questa è l'unica zona utilizzabile per l'*imaging*.

È possibile anche fare delle considerazioni geometriche sul fascio. La lunghezza della zona di Fresnel, infatti, può essere espressa tramite la seguente formula:

$$x = \frac{r^2}{\lambda} = \frac{r^2 f}{c} \quad (7.5)$$

dove r è il raggio del fascio, λ la sua lunghezza d'onda, f la frequenza e c la velocità nel mezzo in esame. Se si considera la zona di Fraunhofer, poi, si può ottenere il semiangolo di apertura θ di tale zona considerando che vale:

$$\sin \theta = \frac{0,61\lambda}{r} = \frac{0,61c}{rf} \quad (7.4)$$

7.3.1.3 Risoluzione spaziale

Di risoluzione spaziale ne esistono due tipi: *assiale* e *laterale* (o *trasversale*). Vediamole entrambe in dettaglio.

La risoluzione assiale ci permette di risolvere due interfacce perpendicolari alla direzione di propagazione del fascio ultrasonico. Essa è molto influenzata dalla durata temporale dell'impulso di ritorno. Supponiamo infatti di avere due interfacce vicine tra di loro; quando l'impulso ultrasonico arriva alla prima interfaccia in parte viene riflesso ed in parte trasmesso. La parte trasmessa incontra successivamente la seconda interfaccia e subisce la stessa sorte. Quel che potrebbe succedere è che se le due interfacce fossero spazialmente troppo vicine tra loro si potrebbe avere una sovrapposizione temporale dei due impulsi riflessi rendendone impossibile la distinzione da parte del ricevitore che, quindi, vedrebbe una sola interfaccia.

Questo ci porta a dire che minore è la durata temporale dell'impulso e maggiore sarà la risoluzione assiale del nostro strumento. A sua volta, però, la durata temporale dell'impulso dipende dalla bontà del nostro trasduttore visto come *risuonatore*. Essa è espressa tramite il fattore di qualità Q (o tramite il *fattore di smorzamento*) che, nel nostro caso, vogliamo sia basso (alto) così da avere delle oscillazioni dopo quella principale (denominate *afterringing*) che nel tempo durino poco. Per avere un'idea più precisa di cosa è il fattore di qualità se ne può dare la definizione partendo dal grafico della risposta in frequenza del nostro risuonatore. Vale infatti:

$$Q = \frac{f_0}{B} \quad (7.5)$$

dove f_0 è la frequenza di risonanza principale e B la banda (o larghezza della campana) ad un'altezza che è $\sqrt{2}/2$ volte quella massima (Fig. 7.8). Quindi più la risposta in frequenza si allarga (B cresce) e più il fattore di qualità si abbassa. Il tutto si può vedere anche pensando che una più larga risposta in frequenza corrisponde ad un segnale più corto nel tempo (infatti $f = 1/T$). Un modo che si ha per ridurre il fattore di qualità è applicare un *filtro*.

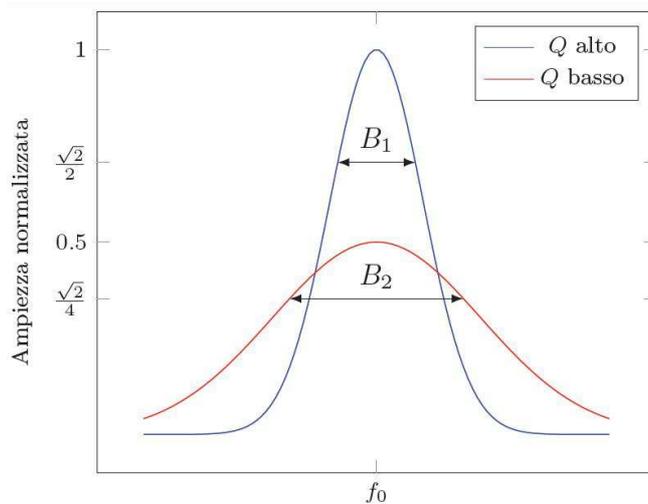


Fig. 7.8

Due possibili risposte in frequenza di un risuonatore

Si viene a creare, però, un compromesso tra durata temporale del segnale ed efficienza del trasduttore (quantificato dal *coefficiente di accoppiamento elettromeccanico* kr) in quanto un Q basso porta ad avere solo una piccola percentuale di energia in ingresso trasformata in energia dell'onda ultrasonica (kr basso), il che ne riduce l'ampiezza (ciò è anche conseguente al fatto che la banda del segnale è aumentata) e quindi la possibilità di risolvere strutture lontane dal trasduttore è compromessa.

La risoluzione laterale, invece, dipende dalla dimensione del fascio e dalla logica di scansione. Considerando il primo parametro quel che avviene, infatti, è che lungo tutto il fascio si ha una integrazione del segnale da parte del trasduttore; quindi, se voglio distinguere due oggetti vicini, il fascio deve essere

stretto abbastanza da riuscire ad irradiarne uno alla volta. Dovrò allora giocare con il semiangolo di apertura θ della zona di Fraunhofer. Questo è possibile grazie all'utilizzo di *lenti ultrasoniche* che convergono le onde ad una certa distanza fornendo una zona focale ad alta risoluzione laterale. Si riescono a ricevere segnali selettivamente solo da tale zona scegliendo opportunamente una finestra temporale di ricezione del segnale.

Se però si variasse in maniera molto fine, meccanicamente o elettronicamente, la posizione del raggio ultrasonico (ottenendo un passo di scansione molto piccolo) si avrebbe che, ad un certo punto, riuscirei ad includere nel fascio uno solo dei due punti vicini ottenendo una separazione del segnale proveniente da

essi. Questo, come effetto collaterale, porta alla diminuzione della velocità di scansione rendendo tutta la procedura di *imaging* molto lenta. Si ha quindi un ulteriore compromesso di cui bisogna tener conto durante la fase di progettazione.

7.3.2 La procedura HIFU

7.3.2.1 *HIFU: caratteristiche e funzionamento*

Gli ultrasuoni focalizzati ad alta intensità (*High-Intensity Focused Ultrasound* HIFU) vengono erogati per scaldare e distruggere il tessuto (tipicamente maligno) tramite ipertermia.

La tecnica HIFU è una procedura ad alta precisione appartenente alle modalità dell'ultrasonografia, ma si distingue da questa in quanto l'ultrasonografia, sebbene anch'essa induca ipertermia, scalda il tessuto molto meno rapidamente e a temperature molto più basse (generalmente al di sotto dei 45°C).

Determinata la zona da trattare, inizia l'erogazione degli ultrasuoni focalizzati ad alta intensità, che sono generati dalle vibrazioni di un trasduttore elettromeccanico piano e focalizzati da una lente acustica. Si determinano meccaniche onde di pressione e di alta intensità nel punto focale, portando ad una forte e veloce compressione e rarefazione dei tessuti che può indurre cavitazione. Nel punto focale si può assistere pertanto alla formazione bollicine di gas, in seguito al fenomeno della cavitazione, che oscillano, vibrano, crescono e possono esplodere inducendo uno shock meccanico e termico sul tessuto adiacente. Come avviene durante la propagazione di un'onda acustica, in una parte è assorbita e una parte è convertita in calore, quando si raggiunge una temperatura locale sufficiente di 80-95 °C, il tessuto viene coagulato termicamente mediante opportuna creazione di lesioni fusiformi di pochi mm diametro e di profondità variabile.

Gli ultrasuoni permettono l'ablazione sicura dei tessuti perché possono essere precisamente messi a fuoco su un volume predeterminato ben definito (volume focale), attraversarlo senza causare nessuna deviazione, rendendo possibile la distruzione selettiva in tale posizione. Gli ultrasuoni focalizzati possono depositare energia molto alta nel punto focale, causando un picco di temperatura che determina la necrosi del tessuto: la distruzione del tessuto può essere così realizzata nella sola regione focale senza danni ai tessuti circostanti.

Quando il fascio di ultrasuoni viene concentrato in un solo fuoco, la zona interessata è molto piccola, viceversa concentrando il fuoco in più punti può essere ablato un volume più grande. Quindi la possibilità di focalizzare il fascio ultrasonico su più punti permette di scaldare contemporaneamente un certo volume, anche abbastanza grande. In particolare la concentrazione del fascio può avvenire geometricamente, attraverso lenti o mediante trasduttori sferici, ed elettronicamente adeguando le relative fasi di più elementi in una matrice di trasduttori (*array*). L'adeguazione dinamica dei segnali elettronici in una matrice permette di indirizzare il fascio in diverse locazioni e di correggere le aberrazioni dovute alle strutture del tessuto.

Oltre alla buona localizzazione della distruzione tissutale, la tecnica HIFU ha un ulteriore vantaggio: il volume di tessuto danneggiato si presenta come una regione altamente ecogena in una scansione diagnostica ad ultrasuoni. E' pertanto possibile utilizzare una parte di un *array* trasduttore ad ultrasuoni per mostrare il tumore e, contemporaneamente, gli altri elementi dell'*array* che emettono una maggiore intensità per visualizzare la distruzione del tessuto, il cui grado di ablazione può essere monitorato in tempo reale.

Lo schema a blocchi di Fig. 7.9 mostra l'attrezzatura utilizzata per indurre lesioni ultrasoniche focalizzate in un campione epatico in vitro:

- la sorgente degli ultrasuoni è un trasduttore piezoelettrico a forma di disco
- la lente, caratterizzata da un certo raggio di curvatura, focalizza l'energia ad ultrasuoni prodotta dal trasduttore
- il campione sperimentale, posizionato nel bagno d'acqua, contiene il volume focale del campo acustico prodotto dagli ultrasuoni
- il generatore di segnale alimenta il trasduttore con una tensione sinusoidale continua, passata attraverso un amplificatore a radio frequenza
- l'oscilloscopio monitorizza le tensioni di ingresso e di uscita

La distribuzione geometrica e temporale delle onde ad ultrasuoni può essere caratterizzata mediante parametri del campo acustico quali pressione, potenza, intensità, misurati da un idrofono calibrato in un bagno d'acqua. Pertanto il trasduttore, la lente ed il tessuto da lesionare sono posti all'interno di una vasca di acqua e possono essere rivolti direttamente ad un idrofono, impiegato nella maggior parte dei lavori sperimentali per caratterizzare il campo acustico generato nel fluido. Come si nota da Fig. 7.9, il trasduttore e la lente sono separati da una certa distanza per permettere la circolazione del fluido all'interno del bagno, evitando il surriscaldamento degli elementi.

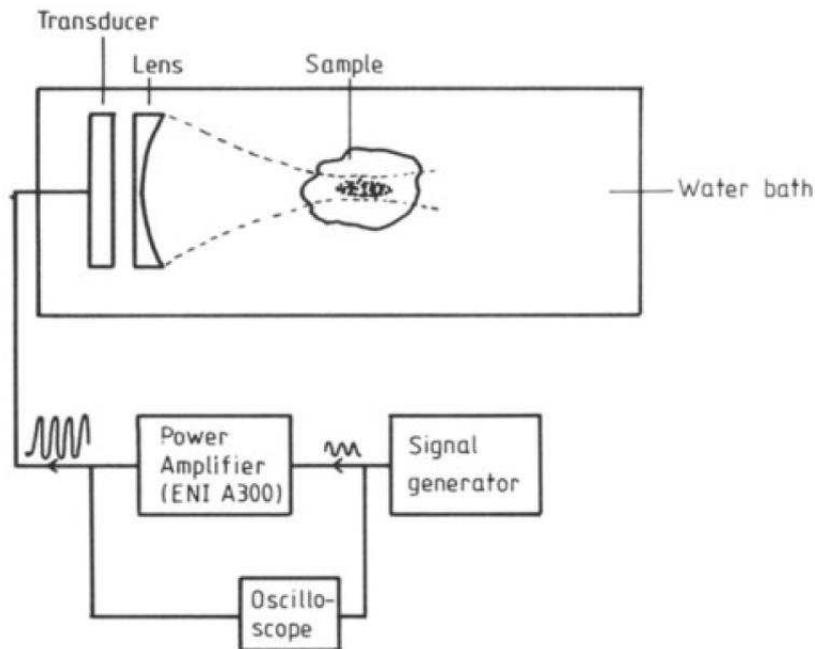


Fig. 7.9 [*High intensity focused ultrasound, a surgical technique for the treatment of discrete liver tumours*, G. ter Haar et al., *Phys. Med. Biol.*, 1989]
 Diagramma dell'attrezzatura usata per produrre lesioni ultrasoniche focalizzate

Un disegno del fascio ultrasonico è mostrato in Fig. 7.10: la regione ad alta intensità è a forma di sigaro, è situata lungo l'asse del fascio, la sua lunghezza e il suo diametro dipendono da vari fattori, quali la frequenza ultrasonica, le dimensioni del trasduttore e della lente.

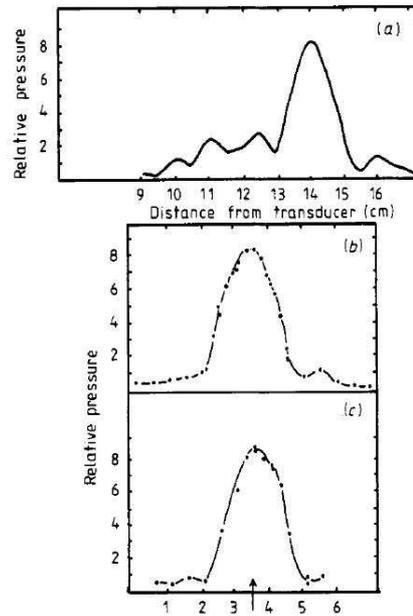


Fig.7.10 [*High intensity focused ultrasound, a surgical technique for the treatment of discrete liver tumours*, G. ter Haar et al., *Phys. Med. Biol.*, 1989]

(a) Profilo di pressione ultrasonica longitudinale (b) verticale (c) orizzontale

Come spiegato in letteratura, ci sono stati molti tentativi di modellare il fenomeno della cavitazione: la pressione acustica diffusa dalle micro bolle di gas, che si formano nel tessuto bersaglio in seguito a cavitazione, non è monocromatica. Pertanto occorre introdurre il concetto di attenuazione armonica e stimare un coefficiente di attenuazione globale per i tessuti pieni di bollicine, che varia significativamente rispetto a diversi parametri quali la frequenza, la densità delle bollicine nel mezzo, la pressione acustica incidente.

7.3.2.2 Effetto dell'alterazione dei parametri del campo acustico

Gli effetti che si ottengono modificando alcuni dei parametri caratteristici del campo acustico, prodotto dagli ultrasuoni focalizzati, possono essere classificati in quattro gruppi sostanziali:

- effetto dell'alterazione della profondità focale all'interno del tessuto
- effetto della variazione del tempo di esposizione
- effetto dell'aumento dell'intensità degli ultrasuoni
- 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

Esperimenti, condotti per studiare l'effetto dello spostamento della posizione del raggio focale all'interno del volume del tessuto, hanno constatato che la lesione si forma attorno e in gran parte di fronte al piano focale. La Fig. 7.11 mostra le sezioni trasversali della lesione indotta e le loro posizioni rispetto al piano focale e alla superficie del fegato, ossia dell'organo bersaglio nel caso dell'esperimento. Si è dedotto che, spostando il focus più in profondità nel tessuto, è necessaria una maggiore quantità di energia per produrre una lesione della stessa dimensione: si può ottenere ciò sia aumentando il tempo di esposizione sia aumentando l'intensità degli ultrasuoni.

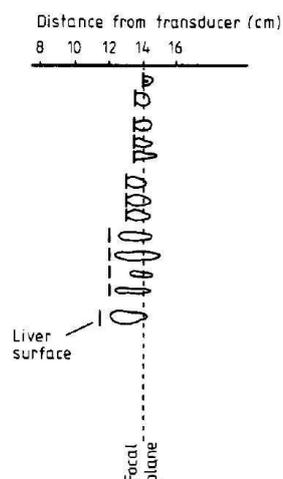


Fig. 7.11 [*High intensity focused ultrasound, a surgical technique for the treatment of discrete liver tumours*, G. ter Haar et al., *Phys. Med. Biol.*, 1989]
 Sezioni trasversali della lesione che mostrano l'effetto dello spostamento del piano focale più in profondità all'interno della superficie del fegato

Per quanto concerne l'effetto legato all'alterazione del tempo di esposizione, come è prevedibile, fissata una profondità focale all'interno del tessuto, aumentando il tempo di esposizione e contemporaneamente mantenendo costante l'intensità ultrasonica, si nota che il volume della lesione aumenta. Ad un certo punto la dimensione della lesione giungerà ad un livello, oltre il quale, anche incrementando ulteriormente il tempo di esposizione, non si riuscirà più a indurre lesioni di dimensione maggiore nel tessuto.

Aumentando l'intensità ultrasonica e mantenendo costante il tempo di esposizione costante, si può osservare l'aumento del volume della lesione. Inoltre la lesione si forma di fronte al piano focale e, man mano che l'intensità del fascio aumenta, si muove verso la superficie del fegato.

I tempi di esposizione nel *range* di 2-60 secondi sono utilizzati per creare le lesioni, tempi più lunghi sono necessari per indurre lesioni più profonde o più grandi. Molti studi quantitativi e qualitativi sono stati condotti sulla relazione che intercorre tra l'esposizione ad ultrasuoni e la forma, la posizione, il volume della lesione indotta in modo da effettuare la pianificazione accurata del trattamento. Come affermato sopra, il volume della lesione dipende in modo critico dall'energia assorbita, se questa è variata alterando il tempo di esposizione o l'intensità incidente e ad un certo punto non aumenta più: tutto ciò può essere previsto da considerazioni di conduzione termica. Le lesioni, misurate in condizioni di campo acustico in un bagno d'acqua, si formano attorno al piano focale, ma si trovano in gran parte di fronte ad essa: questo è dovuto alla distorsione non lineare del fascio di ultrasuoni, che porta all'assorbimento delle componenti ad alta frequenza davanti al fuoco. Altri lavori, disponibili in letteratura, sono stato effettuati per mettere in relazione l'immagine a ultrasuoni delle lesioni indotte con il loro aspetto macroscopico.

7.3.2.3 La tecnologia HIFU

Dato che la tecnica HIFU può ablare con molta precisione il tessuto maligno, è comune riferirsi a tale metodica con il nome di "chirurgia HIFU non invasiva" pur non richiedendo l'anestesia. La tecnica è guidata

attraverso tecniche di *imaging* in modo da permettere il puntamento preciso del bersaglio prima di applicare il trattamento: quando tali immagini vengono acquisite tramite RM si parla di *Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound* (MRgHIFU).

La procedura HIFU viene utilizzata per la cura dei tumori in differenti distretti corporei quali seno, cervello, fegato, ossa e trova largo impiego nella termoablazione del carcinoma prostatico, il secondo tumore per incidenza e mortalità dopo quello del polmone, in cui gli ultrasuoni focalizzati ad alta intensità sono tipicamente introdotti per via trans rettale. Per il trattamento della ghiandola prostatica esistono varie tecnologie HIFU: a seconda dell'apparecchiatura impiegata, differenze nell'intensità e nella frequenza dell'energia prodotta si traducono in cambiamenti della probabilità di cavitazione, incremento della temperatura e penetrazione degli ultrasuoni nel tessuto bersaglio.

L'apparecchiatura francese ABLATHERM® (Edap Technomed, Lyon-France), alla quale è stato conferito il marchio CE nel 1996, viene descritta sinteticamente nelle sue componenti. Quali:

- un lettino di trattamento (Fig.7.12) che incorpora il generatore HIFU, i *computer* tecnici, il sistema di raffreddamento, le pompe



Fig. 7.12 [La termoablazione della prostata con ultrasuoni focalizzati ad alta intensità (HIFU), Traficante, Callea, Zizzi et al. 2008]
Apparecchiatura ABLATHERM

- un ecografo per la pianificazione ed il monitoraggio del trattamento per via trans rettale
- un pannello di controllo con interfaccia digitale a cristalli liquidi (Fig.7.13), che consente di monitorare in tempo reale e in *A mode* la distanza dalla parete rettale, la temperatura del retto e la distanza dall'apice prostatico per prevenire lesioni dello sfintere striato
- una stampante ed un *computer*



Fig. 7.13 [La termoablazione Traficante, Callea, Zizzi et al. 2008]
Modulo di controllo digitale dell'apparecchiatura ABLATHERM

Si illustra infine la tecnologia cinese *Haifutech*[®]. Il sistema terapeutico ad ultrasuoni *Haifu*, raffigurato in giallo nello schema di Fig. 7.14, ha una conformazione tridimensionale e permette di adattare il trattamento alla forma del tumore nelle tre dimensioni spaziali in modo da ottimizzare la necrosi del tessuto e minimizzare i danni del tessuto sano circostante. La procedura può essere sviluppata automaticamente, controllandola al *computer*, o manualmente ed è guidata da immagini ad alta definizione, in particolare le immagini acquisite mediante la RM sono combinate a immagini *real time* ad ultrasuoni. Con la tecnologia *Haifu* gli specialisti dovrebbero poter determinare una finestra di trattamento il più possibile su misura per ciascun corpo, così come l'effettiva regione focale biologica (*Biological Focal Region BFR*) di ogni paziente. Questa integrazione medica unica unita all'ingegneria permette al chirurgo di visualizzare e trattare tumori di tessuti molli senza dover ricorrere alla chirurgia invasiva.

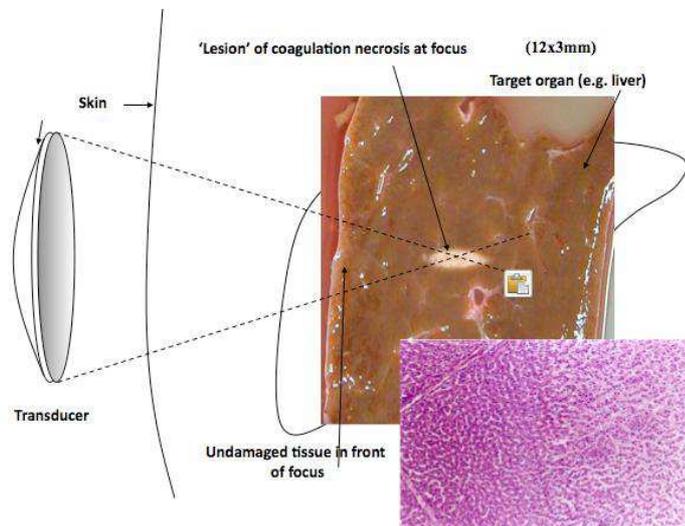


Fig. 7.14 [<http://www.haifutech.com>]

E' mostrato il sistema terapeutico ad ultrasuoni Haifu (in giallo), il fascio ultrasonico focalizzato (linee verdi) e il tessuto da ablare (in marrone); il paziente è posizionato sul trasduttore sul suo lato destro.