

## High-intensity focused ultrasound (HIFU) in patients with solid malignancies: evaluation of feasibility, local tumour response and clinical results

### *Ultrasuoni focalizzati ad elevata intensità (HIFU) in pazienti con tumori solidi. Valutazione della fattibilità, della risposta locale e dei risultati clinici*

G. Orgera<sup>1</sup> • L. Monfardini<sup>1</sup> • P. Della Vigna<sup>1</sup> • L. Zhang<sup>2</sup> • G. Bonomo<sup>1</sup> • P. Arnone<sup>3</sup>  
M. Padrenostro<sup>4</sup> • F. Orsi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Interventional Radiology Unit of European Institute of Oncology, Via Ripamonti 435, 20141 Milan, Italy

<sup>2</sup>Clinical Center for Tumor Therapy of 2nd Hospital of Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400010, China

<sup>3</sup>Division of Senology of European Institute of Oncology, Via Ripamonti 435, 20141 Milan, Italy

<sup>4</sup>School of Medicine, University of Milan, Milan, Italy

Correspondence to: G. Orgera, Tel.: +39-025-7489388, Fax: +39-029-4379226, e-mail: gianluigi.orkera@ieo.it

Received: 19 May 2010 / Accepted: 21 July 2010 / Published online: 4 February 2011

© Springer-Verlag 2011

#### Abstract

**Purpose.** The purpose of this study was to evaluate the safety and efficacy of ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound (USgHIFU) for ablation of solid tumours without damaging the surrounding structures.

**Materials and methods.** A specific written informed consent was obtained from every patient before treatment. From September 2008 to April 2009, 22 patients with 29 lesions were treated: nine patients with liver and/or soft-tissue metastases from colorectal carcinoma (CRC), six with pancreatic solid lesions, three with liver and/or bone metastases from breast cancer, one with osteosarcoma, one with muscle metastasis from lung cancer, one with iliac metastasis from multiple myeloma and one with abdominal liposarcoma. The mean diameter of tumours was 4.2 cm. All patients were evaluated 1 day, 1 month and 3 months after HIFU treatment by multidetector computed tomography (MDCT), positron-emission tomography (PET)-CT and clinical evaluation. The treatment time and adverse events were recorded.

**Results.** All patients had one treatment. Average treatment and sonication times were, respectively, 162.7 and 37.4 min. PET-CT or/and MDCT showed complete response in 11/13 liver metastases; all bone, soft-tissue and pancreatic lesions were palliated in symptoms, with complete response to PET-CT, MDCT or magnetic resonance imaging (MRI); the liposarcoma was almost completely

#### Riassunto

**Obiettivo.** L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare la sicurezza e l'efficacia dell'applicazione degli ultrasuoni focalizzati ad elevata intensità (USgHIFU) nell'ablazione terapeutica di tumori solidi senza danneggiare le strutture circostanti.

**Materiali e metodi.** Uno specifico consenso informato scritto è stato ottenuto da tutti i pazienti prima del trattamento. Da settembre 2008 ad aprile 2009 sono stati trattati 22 pazienti con 29 lesioni: 9 pazienti con metastasi epatiche e/o dei tessuti molli da carcinoma del colon retto (CRC), sei pazienti con lesioni solide del pancreas, tre con metastasi epatiche e/o ossee da tumore mammario, uno con osteosarcoma, uno con metastasi muscolare da tumore del polmone, uno con lesione iliaca da mieloma multiplo ed uno con liposarcoma addominale. Il diametro medio era di 4,2 cm. Tutti i pazienti sono stati valutati ad 1 giorno, 1 mese e a 3 mesi di distanza dal trattamento HIFU con tomografia computerizzata multidetettore (MDCT), tomografia computerizzata con tomografia ad emissione di positroni (PET-CT) e valutazione clinica. La durata del trattamento e gli eventi avversi sono stati registrati.

**Risultati.** Tutti i pazienti sono stati trattati in una unica sessione. Il tempo medio di trattamento e di sonazione sono stati di 162,7 e 37,4 minuti, rispettivamente. PET-CT e/o MDCT hanno mostrato risposta completa in 11/13 metastasi epatiche; tutte le lesioni ossee, dei tessuti molli e

ablated at MRI. Local oedema was observed in three patients. No other side effects were observed. All patients were discharged 1–3 days after treatment.

**Conclusions.** According to our preliminary experience in a small number of patients, we conclude that HIFU ablation is a safe and feasible technique for locoregional treatment and is effective in pain control.

**Keywords** High-intensity focused ultrasound (HIFU) · Solid tumours · Ablation

*le lesioni pancreatiche sono state palliate nei sintomi, con risposta completa all'esame PET-CT, MDCT o risonanza magnetica (RM); il liposarcoma ha mostrato una ablazione quasi completa all'esame RM. Edema locale è stato osservato in tre pazienti senza ulteriori eventi avversi. Tutti i pazienti sono stati dimessi da 1 a 3 giorni dopo il trattamento.*

**Conclusioni.** Secondo la nostra esperienza preliminare da un limitato numero di pazienti, l'ablazione USgHIFU può essere considerata una metodica sicura e fattibile in assenza di alternative terapeutiche locoregionali e valida per il controllo del dolore.

**Parole chiave** Ultrasuoni focalizzati ad elevata intensità (HIFU) · Tumori solidi · Ablazione

## Introduction

High-intensity focused ultrasound (HIFU) is a highly precise medical procedure that burns and destroys tumour tissue selectively and without harming overlying and adjacent structures within the path of the beam. The possibility that FU therapy might be developed as a result of controlling local heating phenomena was introduced by Lynn et al. in the 1940s [1], but the technique was not developed at that time because of inadequate targeting methods. The advent of more sophisticated imaging has led to a resurgence of interest in HIFU.

Currently, both B-mode ultrasonography (US) and magnetic resonance imaging (MRI) have been incorporated into HIFU devices. Recently, this technique has received considerable attention for treating solid tumours [2]. In the past few years, several clinical HIFU projects have been conducted by various research groups, and significant results showed that HIFU treatment would be safe, effective and feasible in clinical application [3–6]. Experience from Chinese authors with US-imaging-guided HIFU (USgHIFU) for treating solid malignant tumours includes primary and metastatic liver cancer, malignant bone tumour, breast cancer, soft-tissue sarcoma, kidney cancer, pancreatic cancer and bone metastatic tumours [7–17]. The group from Chongqing, China, reported the largest series of HIFU clinical applications to date, in which 1,038 patients were treated with USgHIFU in ten centres with both curative and palliative purposes [6], showing promising results. In Western countries, an MRI-guided HIFU device has been approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for treating uterine fibroids. Results have shown MRI-guided FU ablation for uterine fibroids is feasible and safe [10, 11]. In Oxford, UK, 22 patients with liver metastases were treated with USgHIFU. Using either radiological

## Introduzione

*Gli ultrasuoni focalizzati ad alta intensità (HIFU) rappresentano una tecnica altamente precisa che consiste nell'utilizzo di ultrasuoni focalizzati per bruciare e distruggere il tessuto tumorale situato in profondità nel corpo, in modo selettivo e senza danneggiare le strutture interposte nel percorso del fascio. La possibilità che la terapia con ultrasuoni focalizzati potesse essere sviluppata nel controllo di fenomeni di riscaldamento locale è stata introdotta da Lynn et al. [1] negli anni '40, ma la tecnica non è stata sviluppata a causa di metodi di visualizzazione inadeguati. L'avvento di tecniche di imaging più sofisticate ha riportato interesse verso l'HIFU.*

*Attualmente, sia l'ecografia (US) con tecnica B-mode sia la risonanza magnetica (RM) sono stati incorporati in dispositivi HIFU. Recentemente questa tecnica ha ricevuto una considerevole attenzione nel trattamento dei tumori solidi [2]. Negli anni passati sono stati condotti diversi progetti clinici HIFU da vari gruppi di ricerca e i risultati più significativi hanno dimostrato che il trattamento HIFU sarebbe stato sicuro, efficace e realizzabile nell'applicazione clinica [3–6]. L'esperienza degli autori cinesi con l'HIFU che utilizza la guida ecografica (USgHIFU) nel trattamento dei tumori solidi maligni include il tumore epatico primitivo e metastatico, il tumore osseo maligno, il cancro della mammella, il sarcoma dei tessuti molli, il tumore renale, il tumore del pancreas e i tumori ossei metastatici [7–17]. Il gruppo di Chongqing fino ad oggi ha riportato il maggior numero di applicazioni cliniche per HIFU, nelle quali 1038 pazienti sono stati trattati con HIFU sotto guida ecografica sia con finalità curative che palliative [6], mostrando risultati promettenti. Nei paesi occidentali, il dispositivo HIFU con guida RM è stato approvato per il trattamento dei fibromi uterini. I risultati hanno mostrato che l'ablazione*

images, such as MRI and contrast-enhanced ultrasound (CEUS), 20 of 22 were assessed. The results revealed that the adverse event profile was favourable when compared with open or minimally invasive techniques [5].

However, at the present time, there is no report on HIFU treatment for solid malignant tumours from a European cancer referral centre for defining the clinical and technical indications for this technique. The aim of our study was to define the safety and feasibility of USgHIFU for treating different type of solid malignant tumours.

## Materials and methods

### Patients

This study was defined as part of the institutional guideline on the minimally invasive management of solid tumours at the European Institute of Oncology, Milan, Italy. Every patient was selected by a dedicated multidisciplinary task-force that included surgeons, medical oncologists, radiotherapists, interventional radiologists, pathologists and endoscopists. A specific written informed consent was signed by every patient before selection and treatment.

From September 2008 to April 2009, 22 patients (eight men and 14 women, age range 16–75 years, mean age 61.3 years) were enrolled. All patients were deemed not to be candidates for surgery because of comorbidities (cardiac and/or renal failure) and/or local advanced disease, nor suitable radiofrequency ablation (RFA) owing to the presence of major blood vessels close to the tumour, tumour location adjacent to viscera (such as the bowel or gallbladder) or because of patient refusal to undergo any of those treatments. All patients had a Karnofsky performance scale score of at least 70%, with no contraindication to general anaesthesia. Patients with unstable haematogenic parameters and active infection or severe lung infection were excluded. No other exclusion criteria were considered. There were five patients with liver metastases from colorectal cancer (CRC), two with chest wall metastasis from CRC, one with liver and lung metastases from CRC, one with soft-tissue metastasis from CRC, one with liver metastasis from breast cancer, one with liver and sternum metastases from breast cancer, one with rib metastasis from breast cancer, one with osteosarcoma, one with leg metastasis from lung cancer, one with iliac metastasis from multiple myeloma, one with abdominal liposarcoma and six with pancreatic lesions. All eight patients with 13 liver lesions had US-guided liver histology assessment and were previously treated with chemotherapy. With the aim of palliation, we performed HIFU on three patients with pancreatic adenocarcinoma and three with pancreatic neuroendocrine tumour (NET); five of those patients were at the advanced stage with no

*con ultrasuoni focalizzati con guida RM per l'ablazione dei fibromi uterini è fattibile e sicura [10, 11]. Ad Oxford, nel Regno Unito, un totale di 22 pazienti con metastasi epatiche è stato trattato con USgHIFU. Venti delle 22 lesioni sono state valutate utilizzando RM ed ecografia con contrasto (ceUS). I risultati hanno mostrato che il profilo degli eventi avversi era favorevole quando confrontato con tecniche a cielo aperto o mininvasive [5].*

*Attualmente tuttavia, non esiste alcun report sul trattamento HIFU dei tumori solidi maligni prodotto da un centro oncologico di riferimento europeo finalizzato alla definizione delle indicazioni cliniche e tecniche per questa tecnologia. Lo scopo del nostro studio è stato quello di definire sicurezza e fattibilità del USgHIFU nel trattamento di diversi tipi di tumori solidi maligni.*

## Materiali e metodi

### Pazienti

*Lo studio è stato incluso nelle linee guida istituzionali per il trattamento mininvasivo dei tumori solidi all'Istituto Europeo di Oncologia (Milano, Italia). Ogni paziente è stato selezionato da una task force che include chirurghi, oncologi medici, radioterapisti, radiologi interventisti, patologi e endoscopisti. Ogni paziente ha firmato uno specifico consenso informato scritto prima di essere selezionato e sottoposto al trattamento. Da settembre 2008 ad aprile 2009 è stato incluso in questo studio un totale di 22 pazienti (8 maschi e 14 femmine, range d'età 16–75 anni, età media 61,3 anni). Tutti i pazienti inclusi nello studio non erano né candidabili a chirurgia a causa di comorbilità (insufficienza cardiaca e/o renale) o malattia in stato avanzato, né a radiofrequenza per la vicinanza di grossi vasi alle lesioni da trattare, di visceri cavi come intestino o colecisti o erano stati esclusi per tali trattamenti.*

*Tutti i pazienti avevano un punteggio sulla scala di performance di Karnofsky di almeno il 70%, in assenza di controindicazioni a sottoporsi ad anestesia generale. Pazienti con parametri ematologici instabili, infezioni attive o gravi infezioni polmonari sono stati esclusi dallo studio. Non sono stati presi in considerazione ulteriori criteri di esclusione. Tra i 22 pazienti, si segnalano 5 metastasi epatiche da cancro del colon-retto (CRC), due metastasi alla parete toracica da CRC, un paziente con metastasi epatiche e polmonari da CRC, uno con metastasi ai tessuti molli da CRC, uno con metastasi epatiche da carcinoma della mammella, uno con metastasi epatiche e sternali da carcinoma mammario, uno con secondarismo costale da carcinoma mammario, uno con osteosarcoma, un paziente con metastasi agli arti inferiori da tumore polmonare, uno con localizzazioni iliache da mieloma multiplo, uno con liposarcoma addominale e sei*

indication for surgical resection, and one had local relapse after surgery.

All the lesions scheduled to be treated were detectable at US, and the diagnoses were confirmed with CT/US-guided histology. In three pancreatic patients, a NET was diagnosed, consistent with insulinoma after histology and laboratory levels. Poor prognosis in these three patients was related to the inability to completely resect the primary tumour and the presence of lung and liver metastases. These patients suffered from recurrent episodes of severe nightly hypoglycaemia leading to unconsciousness, episodes that conservative medical therapy with diazoxide (300 mg daily) failed to control.

All pancreatic cancer patients had chemotherapy and radiotherapy with advanced local disease at the time of HIFU treatment. One patient only, admitted with a poor performance status, received supportive care with non-steroidal anti-inflammatory drugs and narcotic analgesics because she was not a candidate for either chemotherapy for renal failure or surgical resection because of the encasement of main vessels by the tumour. There was no relief of cancer-related pain from previous treatment in all patients with pancreatic cancer and with bone and soft-tissues metastases. All patients had constant pain requiring appropriate medications before HIFU. The number and the dimension (defined as the largest diameter) of target lesions were defined by CT and/or MRI. Tumour characteristics are shown in Tables 1 and 2.

#### Pretreatment preparation

Routine examinations and preprocedure preparations were conducted in accordance with the principles of surgery.

**Table 1** Characteristics of the 22 patients treated with high-intensity focused ultrasound (HIFU)

Characteristics	
No. of patients	22
M/F	8 /14
Age (years) mean value±SD	61.3±12.5
Tumour size	1–20 cm

SD, standard deviation

**Table 1** Caratteristiche dei 22 pazienti trattati con ultrasuoni focalizzati ad elevata intensità (HIFU)

Caratteristiche	
No. di pazienti	22
M/F	8 /14
Età (anni) valore medio±SD	61.3±12.5
Dimensione delle lesioni	1–20 cm

DS, deviazione standard

pazienti con lesioni pancreatiche. Tutti gli 8 pazienti con 13 lesioni epatiche sono stati sottoposti ad accertamenti istologici eco-guidati delle lesioni e sono stati precedentemente trattati con chemioterapia. Con finalità palliativa abbiamo eseguito HIFU su tre pazienti con adenocarcinoma pancreatico e su tre pazienti con tumore neuro-endocrino (NET) pancreatico, cinque dei quali in stadio avanzato senza alcuna indicazione alla chirurgia; un paziente ha mostrato recidiva locale dopo la chirurgia.

Tutte le lesioni in programma di trattamento erano riconoscibili in ecografia e la diagnosi è stata confermata con esame istologico eseguito sotto guida ecografica o della tomografia computerizzata (TC). In 3 pazienti con lesione pancreatico è stato diagnosticato un NET, dimostratosi un insulinoma all'istologia e confermato dai parametri di laboratorio. Questi pazienti hanno mostrato una scarsa prognosi in relazione alla incapacità di eseguire una completa resezione del tumore primario e alla presenza di metastasi epatiche e polmonari. Questi pazienti soffrivamo di episodi ricorrenti di grave ipoglicemia notturna con perdita di coscienza e la terapia medica conservativa con diazoxide (300 mg al giorno) non era in grado di controllare gli episodi notturni di ipoglicemia.

Tutti i pazienti con tumore pancreatico sono stati sottoposti a chemioterapia e radioterapia con malattia locale avanzata al momento del trattamento HIFU. Solo un paziente, incluso nello studio con un basso performance status, ha ricevuto terapie di supporto con farmaci antinfiammatori non steroidei e analgesici narcotici dal momento che non era candidato né alla chemioterapia per insufficienza renale, né alla resezione chirurgica dal momento che il tumore infiltrava i vasi principali. In tutti i pazienti con tumore pancreatico e con metastasi ossee e ai tessuti molli non si era verificato alcun miglioramento del dolore correlato al cancro nei precedenti trattamenti. Tutti i pazienti mostravano dolore costante con necessità di appropriate cure prima degli ultrasuoni focalizzati ad alta intensità. Il numero e la dimensione (definita come il diametro maggiore) delle lesioni target è stato definito da TC e/o RM. Le caratteristiche dei tumori sono mostrate nella Tabelle 1 e 2.

#### Preparazione pre-trattamento

Esami di routine e preparazioni pre-trattamento sono stati condotti in accordo ai principi della chirurgia. Prima del trattamento sono stati eseguiti i convenzionali test biochimici epatici, tempo di protrombina, emocromo completo, radiografia del torace, ecografia addominale, elettrocardiogramma (ECG); la funzionalità polmonare è stata valutata prima del trattamento. TC multidetettore (TCMD) e/o tomografia ad emissione di positroni (PET)-TC o RM sono state eseguite per ottenere immagini pretrattamento. È stato necessario eseguire una adeguata preparazione intestinale



**Table 2** Characteristics of the 22 patients with 29 tumours treated with high-intensity focused ultrasound (HIFU)

Site	Number of tumours	Patients
Liver	13	8
Bone	4	3
Soft tissue	5	5
Pancreas	6	6
Lung	1	*
Total	29	22

**Table 2** Caratteristiche dei 22 pazienti con 29 neoplasie trattati con ultrasuoni focalizzati ad elevata intensità (HIFU)

Sede	Numero delle lesioni	Pazienti
Fegato	13	8
Osso	4	3
Tessuti molli	5	5
Pancreas	6	6
Polmone	1	*
Totale	29	22

Conventional liver biochemical tests, prothrombin time and complete blood cell counts, chest radiography, abdominal US, electrocardiogram (ECG) and lung function were evaluated before treatment. MDCT or/and PET-CT or MRI were performed as baseline imaging. Specific bowel preparations were required for patients with pancreatic cancers and those with abdominal tumours close to the bowel. The patients were asked to fast overnight the day before HIFU treatment.

#### HIFU therapeutic procedure

HIFU ablation was performed with a JC HIFU system [Chongqing Haifu (HIFU) Tech Co., Ltd., Chongqing, China] equipped with a US device for real-time treatment guidance. Therapeutic-focused US energy was produced by a 20-cm-diameter transducer with a focal length of 15 cm and operating at a frequency of 0.8 MHz. A MyLab70 US imaging device (Esaote, Genoa, Italy) coupled with the HIFU machine was used as the real-time imaging unit of the system. This 1.0–8.0-MHz imaging probe is situated in the centre of the HIFU transducer and may allow for real-time US image monitoring during treatment.

Skin surface overlying the lesion was shaved in every patient to avoid the presence of hairs within the acoustic pathway; the same skin surface was also degassed by using a vacuum cup aspiration device and degreased with 95° alcohol. A urinary catheter was inserted before every treatment.

HIFU therapy was always performed under general

per i pazienti con tumore pancreatico e per i pazienti con tumori addominali in adiacenza alle anse intestinali. Ai pazienti è stato richiesto il digiuno notturno il giorno prima del trattamento HIFU.

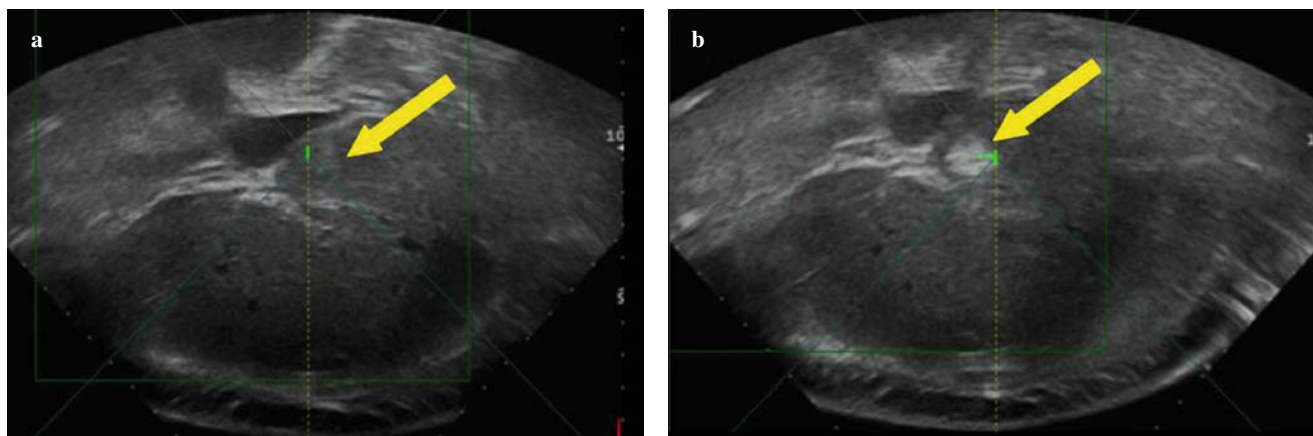
#### Procedura HIFU terapeutica

La procedura di ablazione HIFU è stata eseguita con sistema JC HIFU (Chongqing Haifu, HIFU, Tech Co., Ltd., Chongqing, Cina), equipaggiato con sonda ecografica per la guida del trattamento in tempo reale. L'energia terapeutica focalizzata degli ultrasuoni è stata prodotta da un trasduttore di 20 cm di diametro con lunghezza focale di 15 cm, prodotti ad una frequenza di 0,8 MHz. Un dispositivo di imaging ad ultrasuoni MyLab 70 (Esaote, Genova, Italia), accoppiato con la macchina HIFU, è stato utilizzato per ottenere immagini in tempo reale. Questa sonda da 1,0–8,0 è collocata nel centro del trasduttore di ultrasuoni focalizzati ad alta intensità e permette il monitoraggio del trattamento in tempo reale con l'immagine ecografica.

La superficie corporea che ricopre la lesione è stata rasata in ogni paziente, allo scopo di evitare la presenza di peli lungo il percorso acustico; la stessa superficie è stata degassificata utilizzando un dispositivo di aspirazione a coppa e successivamente sgrassata con alcol a 95°. Prima di ogni trattamento è stato posizionato un catetere vescicale.

In questo studio il trattamento HIFU è stato eseguito con anestesia generale. L'anestesia generale è stata necessaria durante il trattamento HIFU allo scopo di prevenire qualsiasi dolore o disagio al paziente e ad assicurarsi l'immobilizzazione durante il trattamento. L'anestesia generale con intubazione endotracheale e ventilazione meccanica ha svolto anche il ruolo supplementare di permettere la sospensione provvisoria del respiro con il controllo polmonare dell'inspirio, necessario nell'ablazione di lesioni epatiche poste posteriormente, rispetto alla gabbia toracica, nello spazio intercostale. Dopo l'anestesia, i pazienti sono stati posizionati con cura sopra il letto di trattamento, con particolare attenzione al corretto posizionamento della superficie corporea in corrispondenza della lesione da trattare, a contatto con l'acqua degassificata. Per tutti i pazienti durante la procedura è stato effettuato il monitoraggio respiratorio e della frequenza cardiaca, della pressione sanguigna, della saturazione dell'ossigeno e dell'anidride carbonica.

Sia per la pianificazione pre-trattamento che per la sonazione è stata selezionata la modalità di scansione ad ultrasuoni su di un piano sagittale; il trattamento è stato eseguito con rilascio di energia sia con modalità puntiforme che lineare. Le porzioni trattate avevano uno spessore di 5 mm. La potenza di trattamento è stata incrementata in maniera graduale dopo l'inizio e l'ablazione è terminata dopo che valori aumentati nella scala di grigio ricoprirono i margini tumorali (Fig. 1). In questo studio sono stati utiliz-



**Fig. 1a,b** Treatment of a small liver metastasis from colon cancer. **a** Ultrasound (US) image obtained before high-intensity focused US (HIFU) treatment shows a small lesion (*bold arrow*) close to the inferior vena cava (IVC). **b** US image obtained immediately at the end of HIFU ablation shows a hyperechoic region in the treated area (*bold arrow*).

**Fig. 1a,b** Trattamento di una piccola metastasi epatica da cancro del colon. **a** Immagine ecografica ottenuta prima del trattamento HIFU che mostra una piccola lesione (*freccia*) in vicinanza della vena cava inferiore. **b** Immagine ecografica ottenuta immediatamente al termine dell'ablazione HIFU mostra una iperecogenicità a livello dell'area trattata (*freccia*).

anaesthesia to prevent the patient from experiencing pain or discomfort and ensure immobility. General anaesthesia with endotracheal intubation and mechanical ventilation also has the supplementary benefit of permitting provisional suspension of breath with controlled pulmonary inflation, as is required for ablating liver lesions behind the rib cage through the intercostal space. After anaesthesia, patients were carefully positioned on the treatment bed so the degassed water contacted the skin surface overlying the lesion to be treated. All patients were monitored for respiratory and heart rate, blood pressure and oxygen and carbon dioxide saturation level during the procedure.

A sagittal US scanning mode was chosen both for pretreatment planning and sonication; both point and line-scan energy delivery were used during treatment. The distance between treated slices was 5 mm. Treatment power was increased stepwise after starting the procedure, and the ablation was terminated after the increased grey scale covered the tumour margin (Fig. 1). Treatment powers of 60–400 W were used for the different tumour types and sites.

#### Evaluation of therapeutic efficacy

Patients were evaluated by PET-CT, MRI, or/and MDCT and clinical evaluation. Adverse events and complications were also recorded. In three patients with liver lesions and one with pancreatic cancer, contrast-enhanced ultrasound (CEUS) was performed at the end of the procedure to assess the vascular feeding after HIFU ablation. To exclude major complications and evaluate treatment efficacy, patients underwent MDCT within the first 24 h after HIFU treat-

ment powers of 60 to 400 W in relation to the diverse types and positions of the tumours.

#### Valutazione dell'efficacia terapeutica

I pazienti sono stati valutati con PET-TC, RM e/o TCMD e con la valutazione clinica. Anche gli eventi avversi e le complicanze sono state registrate. In tre pazienti con lesioni epatiche e un tumore pancreatico è stata eseguita un'indagine ceUS al termine della procedura per determinare l'apporto vascolare dopo ablazione HIFU. Per escludere complicanze maggiori e valutare l'efficacia del trattamento, i pazienti sono stati sottoposti a TCMD non oltre le prime 24 ore dopo il trattamento HIFU. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a [<sup>18</sup>F]-fluorodesossiglucosio (FDG)-PET-TC e/o a TCMD o RM addominale dopo 3 o 4 settimane e a 3 mesi dopo la procedura HIFU.

#### Interpretazione delle indagini PET-TC e TCMD

Le [<sup>18</sup>F]-FDG-PET-TC eseguite in condizioni di base e nei controlli successivi sono state interpretate da un medico specialista in medicina nucleare, all'oscuro delle condizioni cliniche e dell'esame obiettivo del paziente, degli altri reperti di imaging e dei risultati istopatologici. La stima della malattia residua è stata basata sulla captazione focale del [<sup>18</sup>F]-FDG nel sito di ablazione HIFU. Le TCMD di controllo sono state lette da radiologi esperti, non a conoscenza di altre interpretazioni tecniche delle immagini e dei risultati istopatologici. La TCMD è stata considerata positiva ogni volta venisse riconosciuta iperdensità irregolare attorno al sito della lesione trattata con HIFU e/o

ment. All patients then underwent [ $^{18}\text{F}$ ] fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT and/or abdominal MDCT or MRI at 3–4 weeks and 3 months after the HIFU procedure.

#### PET/CT and MDCT scan interpretation

Baseline and follow-up [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG-PET/CT scans were read by one experienced nuclear medicine physician blinded to the patient's clinical status and physical examination, other imaging findings and histopathological results. Assessment of residual disease was based on [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG focal uptake at the HIFU ablation site. Follow-up MDCT scans were read by experienced radiologists blinded to other imaging technique interpretations and histopathological results. When irregular hyperdensity around the HIFU ablation site and/or increased size of the treated area were observed, the MDCT scan was interpreted as being positive. Detection of hypodensity at HIFU ablation site without contrast enhancement on the edges was considered as the sign of lesion treatment, and the MDCT scan was therefore interpreted as negative. In patients with bone lesions, any change was recorded, but the evaluation of therapeutic efficacy was established by clinical pain relief. In the four patients evaluated at the end of the procedure with CEUS imaging, the lesion vascularity features corresponded to MDCT performed the day after.

## Results

### Timing

Details concerning procedure length are as follows: Room time, which includes preparation and treatment times, defined as the time from patient arrival in to discharge from the HIFU unit ranged from 2 h 30 min to 7 h 5 min. Overall treatment time, defined as the time from the beginning of localisation to the last sonication, ranged from 59 min to 318 min [mean $\pm$ standard deviation (SD), 162.7 $\pm$ 83.0 min]. We also calculated sonication time, defined as exposure time, which was related to tumour size, site and blood supply, which ranged from 1 min 38 s to 166 min (mean $\pm$ SD, 37.4 $\pm$ 42.7 min) (Table 3). Sonication time was 23% of treatment time. For the 11 patients with 13 liver lesions, average overall treatment time was 107.2 (range 59–170 min), and average sonication time was 15.3 (range 1.6–40.7 min). The fraction of sonication time over treatment time for liver lesions was 14.3%.

### Grey-scale value changes

Massive grey-scale changes during treatment, interpreted as tissue necrosis by sonication, were observed in 27 of

*incremento dimensionale dell'area sottoposta a trattamento. Il riconoscimento di ipodensità nel sito di ablazione HIFU senza incremento di contrasto nei bordi è stato considerato come il segno del trattamento e quindi la TCMD è stata interpretata come negativa. Nei pazienti con lesioni ossee è stato segnalato ogni cambiamento, ma la valutazione dell'efficacia terapeutica è stata riconosciuta solo nella valutazione clinica di riduzione del dolore. Nei quattro pazienti valutati alla fine della procedura con mezzo di contrasto eco amplificatore (ceUS), le caratteristiche di vascolarizzazione della lesione sono risultate in accordo con i reperti TCMD ottenuti il giorno successivo.*

## Risultati

### Timing

*I dettagli riguardo alla durata della procedura sono i seguenti. Il tempo di sala, che include il tempo di preparazione e il tempo di trattamento, definito dal momento in cui il paziente giunge nella unità HIFU fino all'uscita del paziente dalla sala HIFU, compreso tra 2 ore e 30 minuti e 7 ore e 5 minuti. Il tempo complessivo di trattamento, definito dal tempo di inizio della localizzazione fino all'ultima sonicazione, variabile tra 59 minuti e 318 minuti (media $\pm$ deviazione standard [DS], 162,7 $\pm$ 83,0 min). Abbiamo inoltre calcolato il tempo di sonicazione, inteso come tempo di esposizione, correlato alle dimensioni del tumore, sede del tumore e suo apporto vascolare, variabile da 1 minuto e 38 secondi a 166 minuti (media $\pm$ DS, 37,4 $\pm$ 42,7 minuti) (Tabella 3). Il tempo di sonazione è stato il 23% del tempo di trattamento. Per 11 pazienti con 13 lesioni epatiche: la media del trattamento complessivo è stata di 107,2 minuti (range: 59–170); il tempo medio di sonazione è stato di 15,3 minuti (range: 1,6–40,7). Il rapporto tra il tempo di sonazione e il tempo di trattamento è stato del 14,3%.*

### Modifiche dei valori nella scala di grigi

*In 27 delle 29 lesioni (93,1%) si è verificata un'importante modifica dei valori della scala di grigi durante il trattamento, interpretata come necrosi tissutale causata dalla sonazione. Al momento dell'applicazione dell'energia un'area iperecogena si è sviluppata nell'area trattata. Questo è spiegabile con la comparsa di microbolle e con la vaporizzazione tissutale. L'area è aumentata progressivamente durante il trattamento in genere a comprendere l'intera lesione. La temperatura richiesta per indurre la necrosi coagulativa è tempo dipendente e la progressiva comparsa di iperecogenicità è stata usata come parametro per decidere la durata del trattamento. Non si è osservata alterazione della scala di grigi in due metastasi epatiche.*

**Table 3** Data on high-intensity focused ultrasound (HIFU) procedure performed on 22 patients with solid tumours (mean value±standard deviation)

Tumour site	No. of lesions	Size (cm)	Treatment time (min)	Sonication time (min)
All organs	29	4.2±4.4	162.7±83.0	37.4±42.7
Liver	13	1.6±6.7	107.2±41.1	15.3±13.2
Pancreas	6	4.2±1.8	136.7±70.2	32.4±19.6

**Table 3** Dettagli del trattamento con ultrasuoni focalizzati ad elevata intensità (HIFU) dei 22 pazienti con tumori solidi (valore medio±deviazione standard)

Sede tumorale	No. delle lesioni	Dimensione (cm)	Tempo di trattamento (min)	Tempo di sonazione (min)
Tutti gli organi	29	4.2±4.4	162.7±83.0	37.4±42.7
Fegato	13	1.6±6.7	107.2±41.1	15.3±13.2
Pancreas	6	4.2±1.8	136.7±70.2	32.4±19.6

29 lesions (93.1%). As energy was applied, a hyperechoic focus was observed to develop within the treated area. This was attributed to microbubble formation and tissue vaporisation. The area progressively increased in size over the course of ablation and generally enveloped the entire tumour. The temperature required to induce coagulation necrosis is time dependent, and the appearance and progression of hyperechogenicity was used to guide the duration of therapy. Grey-scale changes were not observed in two liver metastases.

#### Postprocedure evaluation and short-term follow-up

MDCT or MRI performed 1 day after HIFU showed complete response in 20/22 patients without any injury of the surrounding organs; as a precautionary measure, all patients were observed in hospital for 2 nights. In two patients with liver lesions and in one with pancreatic cancer, CEUS showed a wide area of devascularisation after the procedure, which was confirmed by MDCT performed at 24 h (Fig. 2). For the 13 liver lesions, PET-CT or/and MDCT showed complete response in 11 out of 13. Bone lesions (rib, femur, iliac and sternal) were all completely palliated in pain, and PET-CT confirmed uptake reduction after treatment (Fig. 3). In 4/5 soft-tissue tumours, MDCT and PET-CT showed a complete target ablation; at MRI, the huge retroperitoneal liposarcoma showed extended necrosis of more than 80% of the mass (Fig. 4). For the lung lesion, MDCT and PET-CT demonstrated complete response. In patients with a pancreatic mass, MRI, MDCT or/and PET-CT detected lack of contrast enhancement or metabolic activity (Fig. 5). MDCT/MRI at 24 h after treatment detected no injury of the surrounding organs, and all patients were observed in hospital for 3 days as a precautionary measure. Amylase levels showed no significant elevation over baseline during the 3 days after treatment.

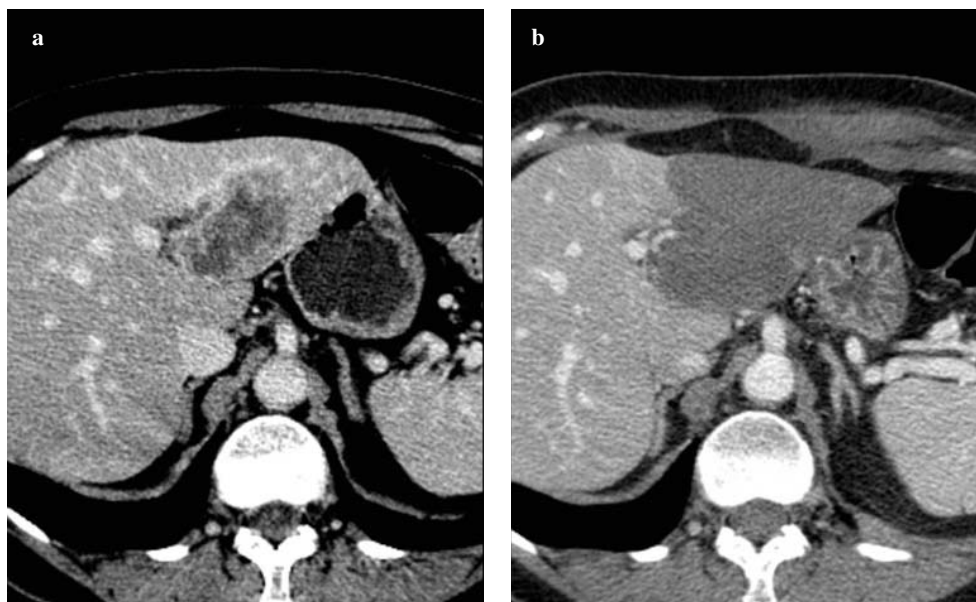
Before HIFU, all 14 patients with pancreatic tumour and

#### Valutazione post-procedura e follow-up a breve tempo

La TCMD o la RM eseguite un giorno dopo HIFU hanno mostrato completa risposta in venti dei ventidue pazienti senza alcun danno agli organi adiacenti; tutti i pazienti in via precauzionale sono stati trattenuti in ospedale per due notti. In due pazienti con lesioni epatiche e in un paziente con tumore pancreatico dopo la procedura la ceUS ha mostrato un'estesa area di devascularizzazione confermata dalla TCMD eseguita dopo 24 ore (Fig. 2). Per 13 lesioni epatiche la PET-TC e/o la TCMD ha mostrato risposta completa in 11 delle 13. In tutte le lesioni ossee (lesioni costali, femorali, iliache e sternali) si è osservata riduzione del dolore e la PET-TC ha confermato riduzione della captazione del tracciante (Fig. 3). In quattro dei cinque tumori dei tessuti molli, la TCMD e la PET-CT hanno mostrato completa ablazione dell'obiettivo; l'esteso liposarcoma retroperitoneale ha mostrato alla RM necrosi superiore all'80% della massa (Fig. 4). Per le lesioni polmonari, TCMD e PET-TC hanno mostrato completa risposta. Nei pazienti con massa pancreaticata, RM, TCMD e/o PET-TC hanno mostrato assenza di presa di contrasto o di attività metabolica (Fig. 5). La TCMD/RM a 24 ore non ha identificato alcun danno degli organi adiacenti e tutti i pazienti sono stati trattenuti in via precauzionale in ospedale per 3 giorni dopo il trattamento.

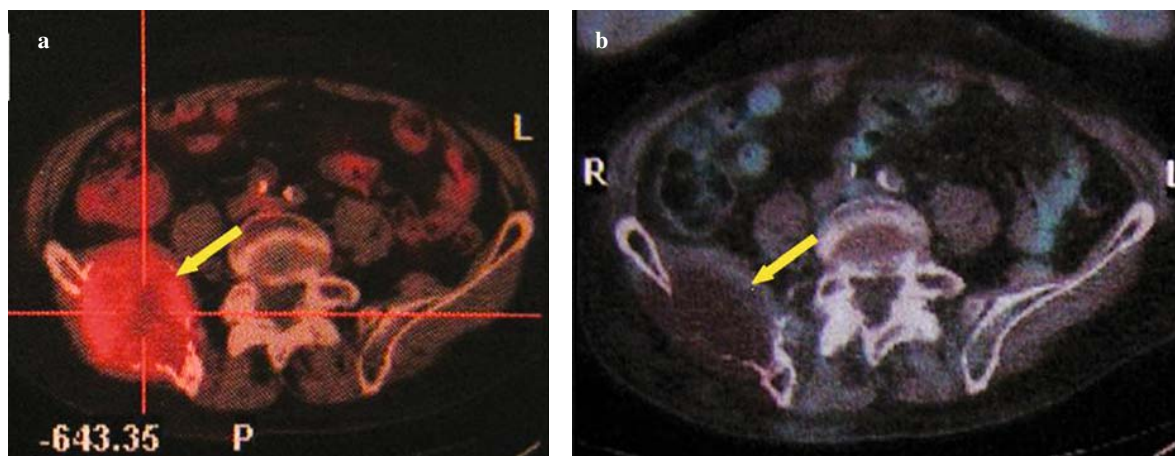
Prima degli ultrasuoni focalizzati ad alta intensità, tutti i 14 pazienti con tumore pancreatico, lesioni ossee e dei tessuti molli lamentavano dolore cronico per cui era necessaria la somministrazione per via orale di farmaci antidolorifici. In tutti i pazienti si è osservata riduzione del dolore con remissione completa (senza necessità di farmaci antidolorifici oppioidi) entro 24–48 ore dalla singola sessione di ultrasuoni focalizzati. Solo in un paziente con lesione pancreaticata è stata eseguita una precedente alcolizzazione, sfortunatamente con scarso successo. Dopo HIFU, i tre pazienti con NET non hanno più manifestato alcun episodio di ipoglicemia. Non è stato eseguito alcun test rapido nei controlli successivi in quanto la definizione della remissione





**Fig. 2a** Computed tomography (CT) scan of segment II–III liver metastasis from breast cancer. **b** Contrast-enhanced CT image obtained 24 h following high-intensity focused ultrasound (HIFU) ablation demonstrates a low-attenuating nonenhancing area that has replaced the tumour. No residual tumour enhancement is identified.

**Fig. 2a** Controllo TC di una metastasi epatica da tumore della mammella a livello del II-III segmento. **b** L'esame TC con mezzo di contrasto eseguito 24 ore dopo trattamento HIFU mostra un'area ipodensa priva di contrast enhancement, in corrispondenza della pregressa lesione, in assenza di tessuto patologico residuo.



**Fig. 3a,b** Transverse view of positron-emission tomography computed tomography (PET-CT) images from a 71-year-old patient with multiple myeloma. **a** Pretreatment PET-CT image showing a hypermetabolic lesion (*bold arrow*). **b** One month after high-intensity focused ultrasound (HIFU), PET-CT shows a nonmetabolic lesion (*bold arrow*).

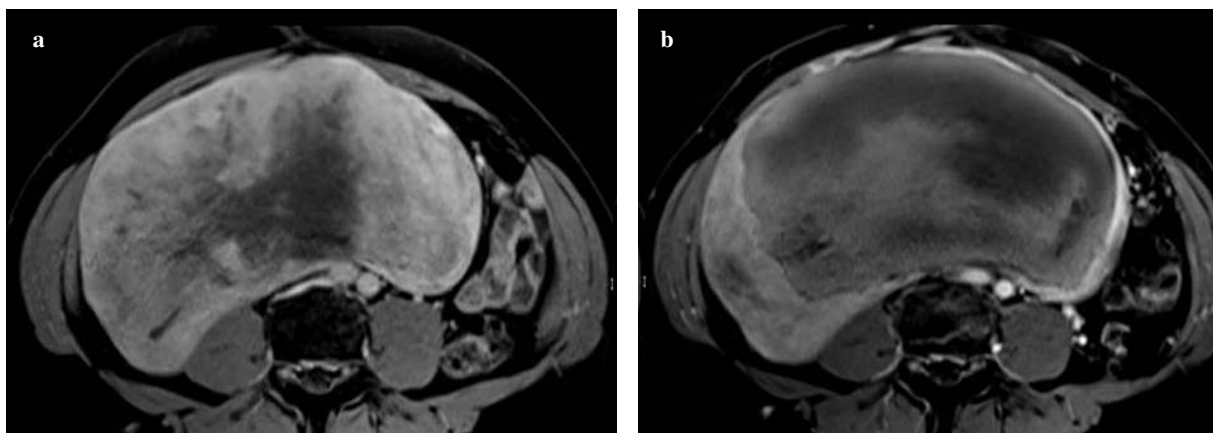
**Fig. 3a,b** Immagine assiale della PET-TC di una paziente di 71 anni con mieloma multiplo. **a** La scansione PET-TC pretrattamento mostra una lesione ipermetabolica (*freccia*). **b** Il controllo PET-TC ad un mese mostra la scomparsa di attività metabolica a livello della lesione (*freccia*).

bone and soft tissues lesions complained of chronic pain that necessitated management with oral analgesic drugs. Pain was relieved in all patients, with complete remission (no need for opioid analgesics) within 24–48 h after a single session of HIFU. In only one patient with pancreatic tumour was a previous alcohol ablation performed, unfortunately with a poor outcome. After HIFU, the three NET patients experienced no more episodes of hypoglycaemia. A follow-up postinterventional fasting test was not performed because remission was determined clinically of the basis of the disappearance of the hypoglycaemic episodes and reduction of tumour vascularity at follow-up MDCT.

è stata stabilita dai dati clinici in assenza di ulteriori episodi di ipoglicemia e dalla riduzione nei controlli successivi della vascolarizzazione dei tumori valutata con TCMD.

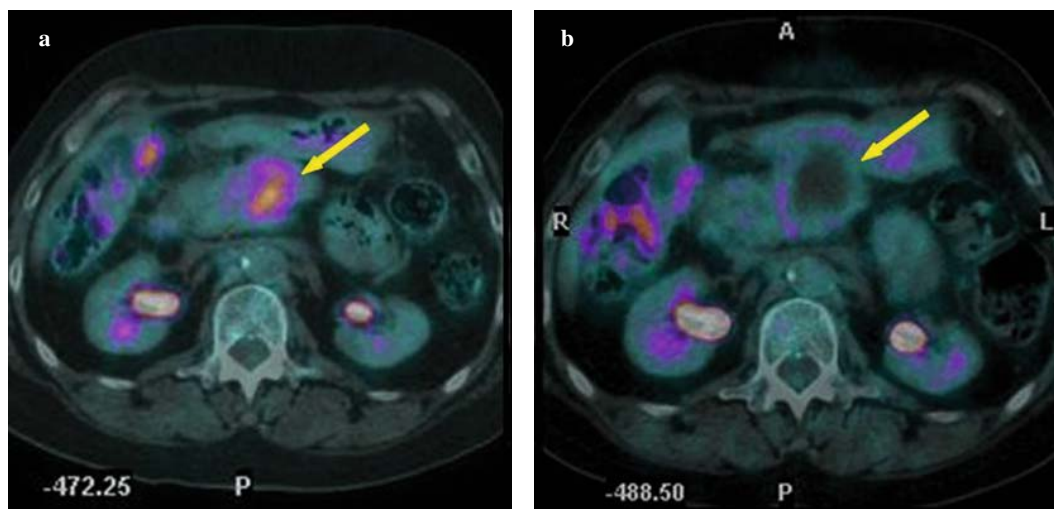
#### Eventi avversi

Tutti i pazienti sono stati dimessi dopo un intervallo da 1 a 3 giorni di osservazione. L'edema locale nel sito di esposizione della cute è stato l'unico effetto collaterale osservato, identificato in 3 pazienti (due con metastasi della parete toracica e uno con liposarcoma retro peritoneale). L'edema locale si è ridotto in 2–3 giorni. In uno dei tre abbiamo avuto una minima ustione cutanea (2 cm), in prossimità della pregressa



**Fig. 4a,b** Transverse view of contrast-enhanced magnetic resonance (MR) images from a 56-year-old patient with retroperitoneal liposarcoma. **a** Pretreatment T1-weighted contrast-enhanced MR image showing perfusion of the tumour. **b** One month after treatment, the T1-weighted contrast-enhanced MR image shows the ablation volume was >80%.

**Fig. 4a,b** Immagine RM assiale dopo somministrazione di contrasto di un paziente di 56 anni con liposarcoma retro peritoneale. **a** Le sequenze T1-pesate dopo contrasto pretrattamento mostrano vascolarizzazione del tumore. **b** Le sequenze T1-pesate post-contrasto ad 1 mese evidenziano un volume di ablazione superiore all'80%.



**Fig. 5a,b** Transverse view of positron emission tomography computed tomography (PET-CT) images from a 60-year-old patient with pancreatic cancer. **a** Pretreatment PET-CT image showing tumour fluorodeoxyglucose uptake (**bold arrow**). **b** One month after treatment, the PET-CT image shows lack of metabolic activity (**bold arrow**).

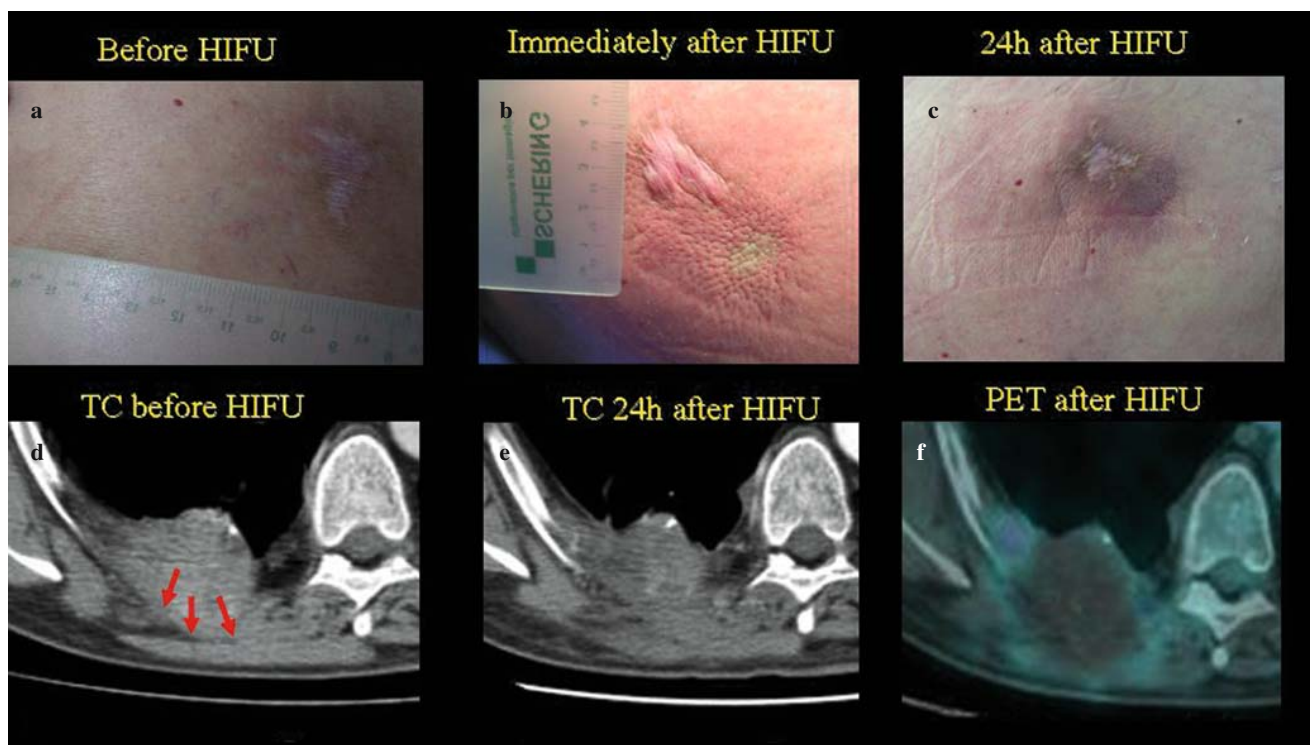
**Fig. 5a,b** Immagine PET-TC assiale di un paziente di 60 anni con neoplasia pancreaticca. **a** PET-TC pretrattamento con lesione ipermetabolica. **b** Controllo PET-TC ad 1 mese con evidente scomparsa dell'attività metabolica in corrispondenza della lesione (freccia).

#### Adverse events

All patients were discharged after 1–3 days of observation. Local oedema at the level of exposed skin surface was the only side effect observed, and it was detected in three patients (two with chest wall metastases and one with retroperitoneal liposarcoma). The local oedema subsided within 2–3 days. One of three of these patients developed a very small first-degree skin burn (2 cm), very close to a previous surgical scar (Fig. 6). We treated the skin with ice for six h; the erythematous skin reaction shrank in 24 h and

cicatrice chirurgica (Fig. 6). Abbiamo medicato la cute con ghiaccio per sei ore; la reazione cutanea eritematosa si è ridotta in 24 h ed è scomparsa dopo 3 settimane. Non sono stati osservati ulteriori effetti collaterali post-procedurali.

Una signora di 61 anni con metastasi epatica localizzata al 2° segmento ha mostrato dopo due mesi infiltrazione sterile epatica e sottocutanea. La lesione dopo la procedura è stata valutata con ceUS che ha mostrato ampia devascularizzazione dell'area, confermata dalla TCMD eseguita il giorno successivo (Fig. 2). La paziente ha continuato a ricevere la chemioterapia e dopo 5 settimane ha manifestato dolore



**Fig. 6a-f** Skin of the only patient who had a mild skin burn. **a** Before high-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment. **b** Local oedema with a small area of pale skin was observed immediately after HIFU treatment. **c** Local oedema subsided 1 day after treatment. **d** Pretreatment multidetector computed tomography (MDCT) image showing a large chest-wall metastasis from colon cancer. **e** One day after HIFU, MDCT scan shows the ablated lesion. **f** One month after HIFU, positron emission tomography CT shows the absence of metabolic activity.

**Fig. 6a-f** Immagini della cute del paziente con ustione di I grado. **a** Immagine prima del trattamento. **b** Edema locale con minima area di pallore cutaneo subito dopo il trattamento. **c** Edema locale comparso il giorno seguente. **d** Immagine TC pre-trattamento con evidenza di una metastasi a livello della parete toracica da tumore del colon. **e** Lesione sottoposta ad ablazione: controllo TC a 24 ore. **f** Il controllo PET-TC a distanza di un mese dal trattamento dimostra l'assenza di attività metabolica.

completely recovered after 3 weeks. No other postprocedural side effects were observed.

One 61-year-old woman with a liver metastasis located at segment II showed after 2 months an extrahepatic and subcutaneous sterile infiltration. After the procedure, this lesion was evaluated with CEUS and showed extensive devascularisation of the area, confirmed at 1 day MDCT (Fig 2). The patient continued to receive chemotherapy, and after 5 weeks, she experienced local pain without high fever, and US and MDCT showed a subcutaneous infiltration from liver necrosis. Chemotherapy was stopped, and she was treated with antibiotics and conservative therapy. MDCT at 3 months showed a reduction of about 80% of the subcutaneous and extrahepatic infiltration without any relapse of disease (Fig. 7). No other HIFU-related adverse effects were observed after 3 months of follow-up in the responders.

## Discussion

Minimally invasive therapies, such as radiofrequency

locale senza febbre alta e l'ecografia e la TCMD hanno mostrato infiltrazione sottocutanea da necrosi epatica. È stata quindi interrotta la chemioterapia e la signora è stata trattata con antibiotici e terapia conservativa. La TCMD a 3 mesi ha mostrato riduzione di circa l'80% dell'infiltrazione sottocutanea ed extraepatica senza alcun segno di ripresa di malattia (Fig. 7). Nessun altro evento avverso correlato all'HIFU è stato osservato dopo tre mesi di follow-up in questi pazienti che hanno risposto alla terapia.

## Discussione

Le terapie mininvasive, come la radiofrequenza, la chemioembolizzazione, la crioablazione, l'ablazione a microonde, la termoterapia interstiziale laser e l'HIFU, sono state usate per l'ablazione dei tumori solidi. L'HIFU rimane comunque la sola tecnica a completo approccio extracorporeo senza accesso percutaneo. La chirurgia è lo standard terapeutico attuale per i pazienti con metastasi epatiche da tumori colorettali, offrendo la possibilità di una radicalità completa con la resezione [12].





**Fig. 7a,b** Computed tomography scans of segment IV liver metastasis from breast cancer: **a** 1 month after high-intensity focused ultrasound treatment showing subcutaneous infiltration from liver necrosis, and **b** 3 months after treatment showing almost complete assimilation.

**Fig. 7a,b** Immagine TC della paziente con metastasi epatica al IV segmento da tumore mammario 1 mese dopo trattamento HIFU (**a**) che mostra infiltrato sottocutaneo da necrosi epatica e 3 mesi (**b**) dopo con riassorbimento quasi completo.

ablation (RFA), transcatheter arterial chemoembolisation (TACE), cryoablation, microwave coagulation, laser-induced interstitial thermotherapy and HIFU, have all been used to ablate solid tumours. However, HIFU remains the only technique that is completely extracorporeal without percutaneous access. Surgery is the current standard of care in patients with colorectal liver metastasis, as resection offers the chance of a complete cure [12].

Local ablative techniques, such as RFA, cryoablation, microwave coagulation and laser-induced interstitial thermotherapy, also offer potential local tumour control and occasionally achieve long-term disease-free survival [13–15]. However, major limitations for these techniques are represented by the presence of major blood vessels close to the ablation area and tumour dimension. As a noninvasive technique, HIFU is receiving increasing interest for treating liver tumours. Wu et al. reported achieving large areas of coagulation necrosis with this technique in treating hepatocellular carcinoma (HCC) [16]. Zhang et al. reported that HIFU can achieve complete tumour necrosis even when the lesion is located adjacent to the major hepatic blood vessels. Indeed, there is no discernible damage to the major vessels, even though the adjacent tumour has been completely ablated [17]. Surgery is considered to be the only potentially curative treatment, even for both adenocarcinoma and pancreatic NET. However, because of the frequent delay in diagnosis, approximately 80% of pancreatic cancer patients have unresectable disease at presentation [18]. Local treatment may benefit patients with advanced pancreatic cancer who are not candidate for resection. A study with a small number of patients has shown that HIFU is safe and feasible for treating pancreatic cancer [4].

Our results show that HIFU is safe and could be used to treat solid malignancies. Local oedema was the most

*Le tecniche di ablazione locale come la radiofrequenza, la crioablazione, l'ablazione a microonde e la termoterapia interstiziale laser permettono un controllo locale di malattia ed occasionalmente portano a lunghi intervalli di sopravvivenza senza malattia [13–15]. Le limitazioni principali per queste tecniche sono rappresentate tuttavia dalla presenza di strutture vascolari adiacenti la zona da sottoporre ad ablazione e dalle dimensioni della lesione tumorale. L'HIFU sta destando un interesse sempre crescente nell'ambito delle tecniche di trattamento non invasive. Wu et al. [16] hanno descritto ampie aree di necrosi coagulativa con tale metodica nel trattamento dell'HCC. Zhang et al. [17] hanno descritto una necrosi coagulativa completa anche per tumori adiacenti ai principali vasi epatici. Infatti anche con ablazioni complete non c'è danno riconoscibile per i vasi di maggiori dimensioni [17]. La chirurgia inoltre è considerata l'unico potenziale trattamento curativo anche per l'adenocarcinoma pancreatico e per i tumori neuroendocrini pancreatici. Tuttavia a causa delle frequenti diagnosi tardive, circa l'80% dei tumori pancreatici al momento stesso della diagnosi è inoperabile [18]. Tali pazienti possono invece beneficiare di un trattamento locale. Uno studio con un numero limitato di pazienti ha dimostrato che HIFU è fattibile e privo di complicanze nel trattamento di tumori pancreatici [4].*

*I nostri risultati hanno dimostrato che l'ablazione con tecnica HIFU è sicura e può essere impiegata per il trattamento dei tumori solidi. L'edema locale è stato l'evento avverso più frequente nel nostro studio. È stato osservato in 3/22 pazienti (13,6%). L'edema si è manifestato a causa delle grandi dimensioni della lesione o della sede superficiale: le grandi dimensioni hanno richiesto un tempo di sonazione maggiore. Tra questi: due con metastasi della parete toracica ed una con sarcoma retroperitoneale. Uno di questi ha sviluppato una ustione cutanea molto ridotta (2 cm) a ridosso della pregressa cicatrice chirurgica. A causa*



frequently observed adverse effect, seen in three of 22 patients (13.6%). Patients had local oedema because the tumours were superficial and/or large, and large size needs a longer sonication time. These patients included two with chest wall metastases and one with retroperitoneal liposarcoma. One of these three patients developed a very small skin burn (2 cm) very close to a previous surgical scar. Because the lesion was large and superficial, the “hot tumour” burned the overlying skin after treatment (Fig. 6). The damage was therefore due to the heated tumour and not directly to US waves. Earlier studies reported “mild” discomfort or local pain was seen in 54–80% of treated patients [5, 19], but in our study, no patients reported discomfort or local pain 1 day after HIFU treatment. A low-grade fever was another common adverse effect in earlier studies [5], but we did not observe low-grade fever in any of our patients. There are other potential complications of HIFU, including damage to adjacent viscera such as the bowel or gallbladder, but these were not observed in our patients. All patients felt well, and 15 patients were discharged the following day. As a long-term adverse event we observed only one extrahepatic and subcutaneous sterile infiltration in left liver metastasis from breast cancer. This event was probably related to the chemotherapy with antiangiogenic drugs that the patient received after HIFU.

As this was a feasibility study, we enrolled patients who were treated for different purposes and did not focus on the long-term effects of treatment but only evaluated the patients at 1 day and 3–4 weeks after treatment. We treated a total of 13 liver lesions in eight patients; PET-CT or/and MDCT showed that 11 of 13 (87.5%) were completely ablated. We did have two lesions without grey-scale changes during treatment, with no response at PET-CT or/and MDCT. These two lesions were very deep and adjacent to major blood vessels: one located at segment I and one located at segment VII. These were the first two “difficult” lesions that we treated at the beginning of our learning curve. Subsequently, our results improved with increasing experience. Later, we treated other lesions located at segments I and VII, which were completely ablated. Higher power and more energy are needed for ablating tumours close to the major blood vessels because of the cooling effects from great vessels [17, 20].

Our results show that US grey-scale values are reliable to define coagulation necrosis. Massive increases in grey-scale values were seen in 27 out of 29 lesions. In these 27 lesions, the grey-scale changes were consistent with MDCT and/or PET-CT and MRI findings. In those two lesions in which no grey-scale changes were recorded, PET-CT and MDCT also did not detect any changes after treatment. Treatment time is another practical issue we focused on. We calculated room and treatment time and found that 51% of room time was spent for patient preparation. Mean overall

*del fatto che la lesione era grande e superficiale il tumore scaldato ha trasmesso calore alla cute sovrastante dall'interno dopo il trattamento (Fig. 6); il danno quindi è stato provocato dal tumore riscaldato e non direttamente dalle onde ultrasoniche. Studi precedenti al nostro hanno descritto moderato fastidio o dolore locale in 54%–80% dei pazienti trattati [5, 19], ma nella nostra esperienza non abbiamo avuto pazienti con fastidio o dolore locale il giorno dopo il trattamento. Una febbre moderata è stato un altro effetto avverso osservato in altri studi [5] che noi non abbiamo riscontrato in nessun paziente. Ci sono altre potenziali complicazioni dell'HIFU compresi danni ai visceri adiacenti come intestino o colecisti che non sono state osservate nei nostri pazienti. Tutti i pazienti sono stati bene tra cui 15 dimessi il giorno seguente. Abbiamo registrato unicamente un infiltrato di materiale sterile in sede sottocutanea in una metastasi epatica da tumore mammario del fegato sinistro come evento avverso a lungo termine. Tale evento è probabilmente da relazionare al trattamento chemioterapico con farmaci antiangiogenetici che la paziente ha ricevuto dopo HIFU.*

*Nell'ottica di uno studio di fattibilità abbiamo arruolato pazienti trattati con differenti intenti non concentrandoci sui risultati a lungo termine e rivalutando unicamente i pazienti il giorno dopo e 3–4 settimane dopo il trattamento. Abbiamo trattato un totale di 13 lesioni epatiche in otto pazienti e la PET-TC e/o la TCMD hanno dimostrato l'ablazione completa di 11/13 (87,5%). Due lesioni non hanno avuto modificazioni della scala di grigi durante il trattamento con una mancata risposta anche alle valutazioni con PET-TC e/o TCMD. Queste due lesioni erano molto profonde e localizzate in adiacenza a grossi vasi, una al primo ed una al settimo segmento. Sono inoltre state le prime due lesioni localizzate in sedi difficili trattate all'inizio della nostra esperienza. Successivamente, con più pratica abbiamo avuto risultati migliori. Ulteriori lesioni al primo ed al settimo segmento sono state sottoposte ad ablazione in maniera completa. Sono infatti necessarie un'energia ed una potenza maggiori per i trattamenti di lesioni adiacenti grossi vasi per l'effetto di raffreddamento indotto dagli stessi [17, 20].*

*I nostri risultati dimostrano che i valori di scala di grigio corrispondono alla necrosi coagulativa. Si è avuto un aumento consistente nella scala di grigi in 27/29 lesioni. In queste 27 c'è stata corrispondenza con i risultati della PET-TC e/o TCMD ed RM. Nelle due lesioni senza modificazioni della scala di grigi anche la PET-TC e/o TCMD non hanno rilevato cambiamenti. Ci siamo anche concentrati sulla durata complessiva del trattamento. Abbiamo calcolato il tempo di allestimento della sala e del trattamento vero e proprio rilevando che il 51% del tempo di allestimento della sala è stato utilizzato per la preparazione del paziente. Il tempo medio complessivo per l'ablazione di una lesione con diametro medio di 4,2 cm (range, 1,0–20,0) è variato da 59 a*

treatment time for ablating a mass with a mean diameter of 4.2 cm (range 1.0–20.0) ranged from 59 min to 318 min (mean±SD, 162.7±83.0 min), which is still longer than desirable (Table 3). As this is only the beginning of our experience with HIFU at our institute, room and overall treatment time might be further reduced by optimising the workflow. Even improving US lesion targeting may result in a shorter treatment time.

This study was limited to a small number of patients and short-term follow-up because its aim was to assess the feasibility of this new technique. Survival and recurrence rates were not our main endpoints, but future studies are needed to define whether patients will benefit from HIFU. Additional studies to compare HIFU with other available techniques, such as transcatheter arterial embolization (TAE) and RFA, are important to allow selection of the most appropriate therapy for individual patients.

## Conclusions

The results of this study demonstrate that USgHIFU can achieve locoregional tumour ablation without significant side effects and in fact appears to be feasible and safe for the ablation of solid lesions. Even though the relative risks and benefits of HIFU ablation must be rigorously measured to better define its role in clinical practice in the treatment of solid tumours, we believe it can be used as a cytoreductive measure in an adjuvant setting (debulking effect) with the aim of achieving better palliation, especially in locally advanced pancreatic malignancies and bone and soft-tissues lesions. However, further studies, such as randomised controlled trials, are needed to select a patient group that would be the best candidate for this noninvasive treatment.

**Conflict of interest** None

## References/Bibliografia

- Lynn JG, Zwemer RL, Chick AJ (1942) A new method for the generation and use of focused ultrasound in experiment biology. *J Gen Physiol* 26:179–193
- Kennedy J (2005) High intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours. *Nat Rev Cancer* 5:321–327
- Tempany CM, Stewart EA, McDannold N et al (2003) MR imaging-guided focused ultrasound surgery of uterine leiomyomas: a feasibility study. *Radiology* 226:897–905
- Wu F, Wang ZB, Zhu H et al (2005) Feasibility of US-guided high-intensity focused ultrasound treatment in patients with advanced pancreatic cancer: initial experience. *Radiology* 236:1034–1040
- Illing RO, Kennedy JE, Wu F et al (2005) The safety and feasibility of extracorporeal high-intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of liver and kidney tumours in a Western population. *Br J Cancer* 93:890–895
- Morita Y, Ito N, Hikida H et al (2008) Non-invasive magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound treatment for uterine fibroids - early experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 139:199–203

*318 minuti (media±DS, 162,7±83,0 minuti) che è sempre più di quanto sia desiderabile (Tabella 3). Trovandoci alle fasi preliminari di questa esperienza con tecnica HIFU nel nostro istituto il tempo di allestimento sala e il tempo complessivo di trattamento possono essere ridotti ottimizzando l'organizzazione. Anche il miglioramento nella ricerca della lesione target con gli ultrasuoni può ridurre ulteriormente i tempi.*

*Lo studio attuale è limitato ad un numero di pazienti ridotto con un follow-up breve poiché nato come valutazione di fattibilità di una nuova tecnica. La sopravvivenza ed il tasso di recidiva non sono stati i nostri obiettivi principali ma ulteriori studi in futuro sono necessari per definire il reale beneficio di questa tecnica. Paragonandola tuttavia con altre tecniche ablative come l'embolizzazione arteriosa e la radiofrequenza ulteriori studi potranno definire in maniera mirata il trattamento più adeguato per ogni singolo paziente.*

## Conclusioni

*I risultati di questo studio dimostrano che il trattamento ad ultrasuoni focalizzati eco guidato permette di ottenere un trattamento di tipo loco-regionale senza significativi effetti collaterali. La tecnica HIFU infatti sembra essere efficace e fattibile per sottoporre ad ablazione le lesioni solide. Anche se il rapporto tra rischi ed i benefici dell'ablazione con tecnica HIFU devono essere ancora testati per meglio definire il suo ruolo nella pratica clinica nel trattamento dei tumori solidi, pensiamo che possa essere impiegato con intento citoreducente in un contesto adiuvante (debulking effect) con lo scopo di una migliore palliazione, in particolare nelle neoplasie pancreatiche localmente avanzate, nelle lesioni ossee e dei tessuti molli. In ogni caso ulteriori studi come ad esempio trials randomizzati, sono necessari per meglio selezionare i pazienti candidati a questo tipo di trattamento non invasivo.*

7. Wu F, Wang ZB, Chen WZ et al (2004) Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of 1038 patients with solid carcinomas in China: an overview. *Ultrason Sonochem* 11:149–154
8. Wu F, Wang ZB, Cao YD et al (2007) “Wide local ablation” of localized breast cancer using high intensity focused ultrasound. *J Surg Oncol* 96:130–136
9. Li YY, Sha WH, Zhou YJ, Nie YQ (2007) Short and long term efficacy of high intensity focused ultrasound therapy for advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 22:2148–2154
10. Stewart EA, Gedroyc WM, Tempany CM (2003) Focused ultrasound treatment of uterine fibroid tumors: safety and feasibility of a noninvasive thermoablative technique. *Am J Obstet Gynecol* 189:48–54
11. Stewart EA, Gostout B, Rabinovici J et al (2007) Sustained relief of leiomyoma symptoms by using focused ultrasound surgery. *Obstet Gynecol* 110:279–287
12. Livraghi T, Makuuchi M, Buscarini L (1997) *Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma*. Greenwich Medical Media, London
13. Llovet JM, Real MI, Montana X (2002). Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 359:1734–1739
14. Veltri A, Moretto P, Doriguzzi A et al. (2006) Radiofrequency thermal ablation (RFA) after transarterial chemoembolization (TACE) as a combined therapy for unresectable non-early hepatocellular carcinoma (HCC). *Eur Radiol* 16:661–669
15. Bruix J, Sala M, Llovet JM (2004) Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 127(5 Suppl 1):S179–S188
16. Wu F, Wang ZB, Chen WZ et al (2004) Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 11:1061–1069
17. Zhang L, Zhu H, Jin CB et al (2009) High intensity focused ultrasound (HIFU): Effective and safe therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to major hepatic veins. *Eur Radiol* 19:437–445
18. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (2001) *Cancer: principles and practice of oncology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
19. Kennedy JE, Wu F, ter Haar GR et al (2004) High-intensity focused ultrasound for the treatment of liver tumours. *Ultrasonics* 42:931–935
20. Zhu H, Zhou K, Zhang L et al (2009) High intensity focused ultrasound (HIFU) therapy for local treatment of hepatocellular carcinoma: Role of partial rib resection. *Eur J Radiol* 72:160–166