

Άρθρο ενημέρωσης

Καταστροφή των ινομυωμάτων με τη χρήση του συνδυασμού της μαγνητικής τομογραφίας με εστιασμένη δέσμη υπερήχων

Ε. Ασημακόπουλος
Ι. Μπόντης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα ινομυώματα της μήτρας εμφανίζουν συμπτώματα όπως μητρορραγίες, άλγος και συμπτώματα από πίεση γειτονικών οργάνων. Οι χειρουργικές επεμβάσεις απαιτούν εισαγωγή στην κλινική, γενική νάρκωση, απώλεια αίματος και αρκετές εβδομάδες ανάρρωσης. Η μαγνητική τομογραφία (MRI) έχει πολύ καλή διακριτική ικανότητα στους όγκους και καλή ευαισθησία στη θερμοική απεικόνιση. Έτσι προέκυψε επιτυχημένος συνδυασμός της μαγνητικής τομογραφίας για εντόπιση των όγκων, κατεύθυνση της δέσμης των υπερήχων και έλεγχο της θερμοότητας με την εστιασμένη δέσμη των υπερήχων (Magnetic Resonance Imaging – guided Focused Ultrasound Surgery – MRgFUS) ως μία μη επεμβατική μέθοδος θερμοικής καταστροφής, τόσο καλοήθων, όσο και κακοήθων όγκων. Η μέθοδος δεν απαιτεί εισαγωγή στην κλινική και εφαρμόζεται σε βάση εξωτερικού ιατρείου. Από τα πρώτα αποτελέσματα των εφαρμογών αυτών της MRgFUS φαίνεται να υπάρχει ενθάρρυνση για πιο ευρεία εφαρμογή της μεθόδου στα χρόνια που θα ακολουθήσουν.

Όροι ευρετηρίου: ινομύωμα μήτρας, μαγνητική τομογραφία (MRI), καθοδηγούμενη εστιασμένη δέσμη των υπερήχων, θερμοική καταστροφή καλοήθων και κακοήθων όγκων.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

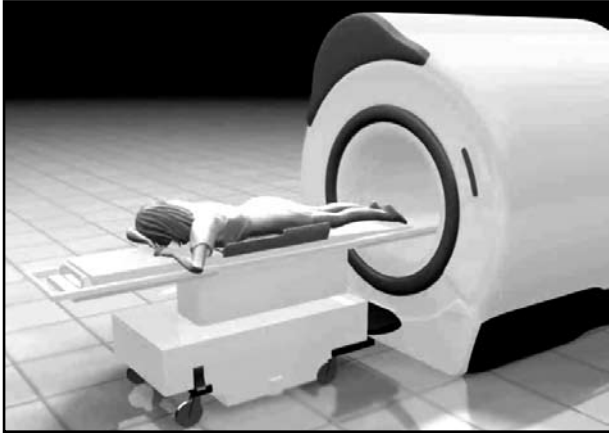
Τα ινομυώματα της μήτρας είναι καλοήθεις όγκοι, που βρίσκονται περίπου στο 50% των γυναικών μετά την ηλικία των 40 ετών. Περίπου οι μισές από τις γυναίκες αυτές εμφανίζουν συμπτώματα όπως μητρορραγίες, άλγος και συμπτώματα από πίεση γειτονικών οργάνων. Η συνηθισμένη θεραπεία είναι η εκπηρήνιση των ινομυωμάτων ή σε γυναίκες που συμπλήρωσαν την οικογένειά τους η ολική υστερεκτομή, μετά ή άνευ των εξαρτημάτων, με κλασική χειρουργική εξαίρεση ή με αυτή της λαπαροσκοπικής χειρουργικής.

Οι χειρουργικές επεμβάσεις όμως απαιτούν εισαγωγή στην κλινική, γενική νάρκωση, απώλεια αίματος και αρκετές εβδομάδες ανάρρωσης. Άλλωστε με την εξαίρεση της μήτρας κατά την ολική υστερεκτομή, πέρα από την αφαίρεση των ωοθηκών που συνήθως γίνεται, αλλάζει τόσο το έδαφος της κοιλίας, όσο και το βάθος του κόλπου της γυναίκας.

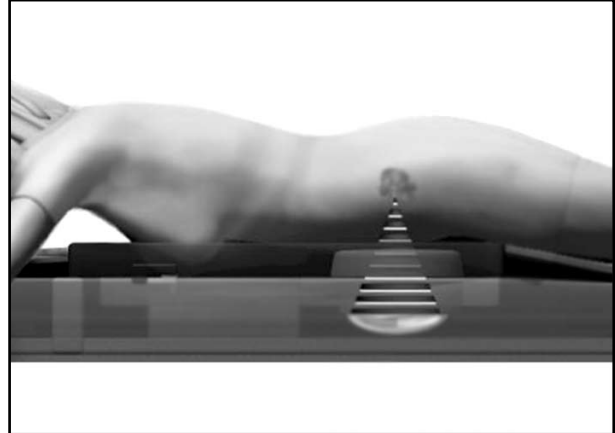
Εφαρμογή υψηλής θερμοότητας στα ινομυώματα προκαλεί κυτταρική νέκρωση, που καταλήγει σε μείωση του όγκου τους και ελάττωση των συνόδων συμπτωμάτων. Θερμοική καταστροφή ινομυωμάτων έχει επιτευχθεί

Α΄ Μαιευτική και Γυναικολογική
κλινική ΑΠΘ

Αλληλογραφία:
Ασημακόπουλος Ε.
Δημητρίου Γούναρη 8
54 621 Θεσσαλονίκη
Τηλ./Fax: 2310 279292
E-mail: eassimakopoulos@yahoo.com
Κατατέθηκε: 15/10/2007
Εγκρίθηκε: 20/11/2007



Εικόνα 1. Η θεραπεία γίνεται μέσα στη συσκευή της Μαγνητικής Τομογραφίας υπό άμεσο έλεγχο.



Εικόνα 2. Η εστιασμένη δέσμη των υπερήχων παράγει θερμότητα καταστρέφοντας ιστό μόνο στο σημείο εστίασης. Η επίδραση αυτή είναι παρόμοια με αυτή που παράγει ο μεγεθυντικός φακός όταν εστιάζει τις ακτίνες του ηλίου σε ένα σημείο.

με λαπαροσκοπική Laser μύδωση και με Laser καθοδηγούμενο με μαγνητική τομογραφία.

Η χειρουργική με εστιασμένη δέσμη υπερήχων (Focused ultrasound surgery – FUS) έχει προταθεί στο παρελθόν για θεραπεία εν τω βάθει όγκων των μαλακών μοριών. Όταν η δέσμη των υπερήχων εκπέμπεται στους ανθρώπινους ιστούς, η μηχανική ενέργεια που είναι οι υπέρηχοι, δονεί τα μόρια που συναντά στην πορεία της και η ενέργεια αυτή μετατρέπεται σε θερμότητα. Στους διαγνωστικούς υπερήχους η ενέργεια αυτή είναι σε τέτοια επίπεδα, ώστε η μεταβολή αυτή της θερμότητας να μην προκαλεί βλάβη.

Η ενέργεια αυτή των υπερήχων μπορεί να μεταβληθεί με εστίαση σε ένα σημείο και να παραχθεί θερμοκρασία 60-90°C και έτσι μπορεί σε δευτερόλεπτα να προκληθεί μη αναστρέψιμη καταστροφή των κυττάρων στο συγκεκριμένο σημείο εστίασης.

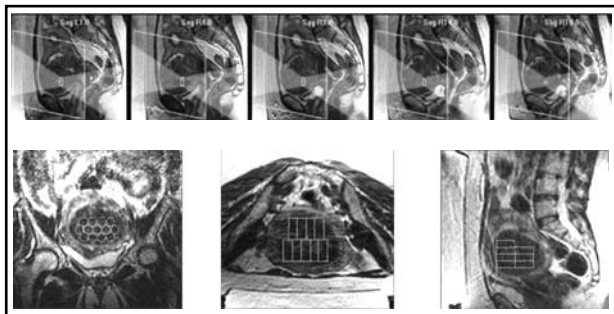
Η μαγνητική τομογραφία (MRI) έχει πολύ καλή διακριτική ικανότητα στους όγκους και καλή ευαισθησία στη θερμική απεικόνιση. Έτσι προέκυψε επιτυχημένος συνδυασμός της μαγνητικής τομογραφίας για εντόπιση των όγκων, κατεύθυνση της δέσμης των υπερήχων και έλεγχο της θερμότητας με την εστιασμένη δέσμη των υπερήχων (Magnetic Resonance Imaging – guided Focused Ultrasound Surgery – MRgFUS) ως μία μη επεμβατική μέθοδος θερμικής καταστροφής, τόσο καλοήθων, όσο και κακοήθων όγκων. Με τον τρόπο αυτό μπορεί να ανακουφιστούν πάσχουσες γυναίκες με ινομύωματα από τα συμπτώματά τους και να αποφευχθούν πολλές χειρουργικές επεμβάσεις. Η μέθοδος δεν απαιτεί εισαγωγή στην κλινική και εφαρμόζεται σε βάση εξωτερικού ιατρείου. Ακόμα, δεν απαιτεί εισαγωγή ενδοσκοπίου, καθετήρων ή βελονών και είναι απόλυτα

μη επεμβατική. Η θεραπευτική δέσμη των υπερήχων δεν καταστρέφει τους υγιείς ιστούς όπως το δέρμα, τις εντερικές έλικες, την ουροδόχο κύστη και τα νεύρα της πύελου, διότι η θεραπεία γίνεται μέσα στη συσκευή της Μαγνητικής Τομογραφίας (εικόνα 1). Έτσι γίνεται απεικόνιση πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία, με την εστιασμένη δέσμη των υπερήχων. Ο Μαγνητικός Τομογράφος διαθέτει θερμικούς αισθητήρες και έτσι γίνεται real - time θερμομέτρηση, ώστε ο ιατρός να κανονίζει την ισχύ της δέσμης, ώστε να ανεβάσει τη θερμοκρασία σε εστιασμένο σημείο και να προκαλέσει καταστροφή του ιστού που στοχεύει, ενώ παράλληλα προστατεύει τους φυσιολογικούς ιστούς (εικόνας 2, 3).

Η μέθοδος έχει πάρει την έγκριση της αρμόδιας για τα Τρόφιμα και τα Φάρμακα Διοικητικής Αρχής των Ηνωμένων Πολιτειών (Food and Dugs Administration – FDA) για τη θεραπεία προεμμηνοπαυσιακών γυναικών με ινομύωματα που προκαλούν συμπτώματα και δεν επιθυμούν απόκτηση άλλων παιδιών. Τα τελευταία χρόνια κάποια ερευνητικά κέντρα δοκίμασαν τη μέθοδο αυτή και έτσι υπάρχουν στη βιβλιογραφία οι πρώτες δημοσιεύσεις.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Οι Rabinovici J. και συν¹ αναφέρουν περίπτωση γυναίκας 36 ετών με δυσκολία για σύλληψη και έντονη μηνομητρορραγία. Διαγνώστηκε ινομύωμα 84cc και συστήθηκε εκλυρήνιση, αλλά στη Μαγνητική Τομογραφία φάνηκε ότι επρόκειτο για αδеноμύωση. Με την εφαρμογή της MRgFUS καταστράφηκε σημαντικό μέρος του όγκου, που έφτασε τα 33cc, χωρίς επιπλοκές. Σε 6 εβδομάδες η γυναίκα είχε σημαντική ελάττωση της μηνομητρορραγίας. Συνέλαβε αυτόματα και μετά από



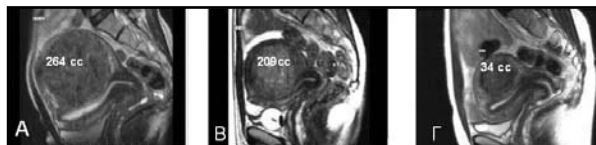
Εικόνα 3. Απεικόνιση στη Μαγνητική Τομογραφία στους τρεις άξονες για σχεδιασμό της θεραπείας.

μία χωρίς προβλήματα εγκυμοσύνη γέννησε ένα υγιές νεογνό με φυσιολογικό τοκετό. Είναι φανερό ότι δεν προκλήθηκε καταστροφή των γύρω ιστών και ιδιαίτερα του υγιούς μυομητρίου.

Σε μία πολυκεντρική μελέτη οι Stewart EA και συν² περιέλαβαν γυναίκες περί την εμμηνόπαυση με ινομυώματα, με συμπτώματα και χωρίς επιθυμία για απόκτηση άλλων παιδιών. Υποβλήθηκαν σε θεραπεία με MRgFUS. Οι γυναίκες εμφάνισαν ελάττωση των συμπτωμάτων τους $n = 109$ σε 6 μήνες και $n = 82$ σε 12 μήνες. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει ανακούφιση από τα συμπτώματα σε σύντομο χρονικό διάστημα και υπάρχει επίσης εξαιρετική ασφάλεια για τις ασθενείς.

Σε μία άλλη μελέτη οι Smart OC³ περιέλαβαν 50 γυναίκες με κλινικά συμπτώματα και ινομυώματα από 10cm και μεγαλύτερα υποβλήθηκαν σε καταστροφή των ινομυωμάτων με MRgFUS, οι 27 μετά τρίμηνη αγωγή με GnRH αγωνιστές και οι άλλες 23 χωρίς να προηγηθεί χορήγηση GnRH αγωνιστών. Όλες οι γυναίκες υποβλήθηκαν στην θεραπεία ως εξωτερικές ασθενείς. Από τη σύγκριση των δύο ομάδων φάνηκε ότι οι γυναίκες που ήταν σε προηγούμενη αγωγή με GnRH αγωνιστές είχαν πολύ μεγαλύτερη μείωση του όγκου των ινομυωμάτων (εικόνα 4).

Την επίδραση του καταμήνιου κύκλου κατά την εφαρμογή MRgFUS για την αντιμετώπιση των ινομυωμάτων μελέτησαν οι So MJ και συν⁴ σε 58 γυναίκες. Αποκλειστήκαν γυναίκες με ακανόνιστους κύκλους και σε αγωγή με αντισυλληπτικά δισκία. Η ανακούφιση από τα συμπτώματα δεν φάνηκε να επηρεάζεται από την ημέρα του κύκλου που εφαρμόστηκε η MRgFUS και έτσι δεν απαιτείται να γίνεται προγραμματισμός με βάση την ημέρα του κύκλου. Οι Fennessy FM και συν⁵ σε 160 ασθενείς με ινομυώματα, εφαρμόζοντας διαφορετικά πρωτόκολλα θεραπείας με MRgFUS, κατέληξαν επίσης στο συμπέρασμα ότι υπήρξε σημαντική ανακούφιση των γυναικών από τα συμπτώματα σε 12 μήνες μετά τη θεραπεία.



Εικόνα 4. Μαγνητική Τομογραφία Α. Ινομύωμα πριν τη θεραπεία με GnRH αγωνιστές. Β. Τρεις μήνες μετά θεραπεία. Γ. Δώδεκα μήνες μετά θεραπεία με MRgFUS. (St Mary's Hospital - London)

Πρόσφατη δημοσίευση πολυκεντρικής μελέτης από τους Stewart EA και συν⁶ περιέλαβε 359 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε MRgFUS για ινομυώματα που προκαλούσαν συμπτώματα και τα αποτελέσματα ήταν ιδιαίτερα ικανοποιητικά σχετικά με την ανακούφιση από τα συμπτώματα. Σε μία άλλη επίσης πρόσφατη προοπτική μελέτη εφαρμογής MRgFUS καταστροφής των ινομυωμάτων, οι Rabinovici J και συν⁷ περιέλαβαν 35 γυναίκες που είχαν προγραμματιστεί για υστερεκτομή. Οι 24 γυναίκες ανέφεραν σημαντική ή μερική βελτίωση από τα συμπτώματα των ινομυωμάτων. Τα ινομυώματα μειώθηκαν σε όγκο κατά 12% και 15% στους 1 και 6 μήνες αντίστοιχα. Ελαφρές παροδικές ανεπιθύμητες επιδράσεις εμφανίστηκαν σε 2 ασθενείς. Έξι ασθενείς υποβλήθηκαν σε υστερεκτομή κατά τη χρονική περίοδο της μετά τη θεραπεία παρακολούθησης. Οι ερευνητές Funaki K και συν⁸ υπέβαλαν σε θεραπεία 69 γυναίκες με ινομυώματα που προκαλούσαν συμπτώματα, με την εφαρμογή MRgFUS. Από αυτές, 7 ασθενείς χρειάστηκαν συμπληρωματική θεραπεία, ενώ γενικά δεν εμφανίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες από τη μέθοδο. Καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η MRgFUS είναι μία αποτελεσματική και ασφαλής μέθοδος για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων από τα ινομυώματα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Από τα πρώτα αποτελέσματα των εφαρμογών αυτών της MRgFUS φαίνεται ότι η μέθοδος με τη θερμική ενέργεια που εφαρμόζει εστιασμένα στα ινομυώματα μπορεί να μειώσει σημαντικά τον όγκο τους, χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες και παράλληλα να ανακουφίσει από τα συμπτώματα που προκαλούν. Διαφαίνεται λοιπόν να υπάρχει ενθάρρυνση για πιο ευρεία εφαρμογή της μεθόδου στα χρόνια που θα ακολουθήσουν.

Summary

Assimakopoulos E, Bontis J

Ablation of uterine fibroids after magnetic resonance

– *guided focused ultrasound surgery*
Hellen Obstet Gynecol 19(4):327-330, 2007

Uterine fibroids present symptoms as bleeding, pain and pressure. Surgical procedures require hospitalization, general anesthesia, blood loss and several weeks for recovery. Magnetic resonance imaging (MRI) has excellent resolution for tumors and good thermal imaging sensitivity. Thus, the combination of MRI for planning, guiding the ultrasound beam and control of the heat with the focused ultrasound beam (Magnetic Resonance Imaging – guided Focused Ultrasound Surgery – MRg-FUS) enables a non-invasive heat ablation of benign and malignant tumours. The method does not require hospitalisation a Magnetic Resonance Imaging – guided Focused Ultrasound Surgery – MRgFUS and is an out-patients procedure. First clinical data of MRgFUS present encouraging results for wider application of the method in the years coming.

Key words: *uterine fibroids, Magnetic Resonance Imaging – guided Focused Ultrasound Surgery – MRgFUS, thermal ablation of benign and malignant tumours.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rabinovici J, Inbar Y, Eylon-Cohen S, Schiff E, Hananel A, Freundlich D. Pregnancy and Live Birth After Focused Ultrasound Surgery for Symptomatic Focal Adenomyosis: A Case Report, *Human Reproduction* 2006; p. 1-5.
2. Stewart EA, Rabinovici J, Tempany C, Inbar Y, Regan L, Gostout B, Hesley G, Kim HS, Hengst S, Gedroyc W. Clinical Outcomes of Focused Ultrasound Surgery for the Treatment of Uterine Fibroids, *Fertility & Sterility* 2006; 85(1):22-29.
3. Smart OC, Hindley JT, Regan L, Gedroyc WM. Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound Surgery of Uterine Fibroids – The Tissue Effects of GnRH Agonist Pre-Treatment, *European J of Radiology* 2006; 59(2):163-167.
4. So MJ, Fennessy FM, Zou KH, McDannold N, Hynynen K, Jolesz FA, Stewart EA, Rybicki FJ, Tempany CM. Does the Phase of Menstrual Cycle Affect MR-guided Focused Ultrasound Surgery of Uterine Leiomyomas? *Eur J of Radiology* 2006; 59(2):203-207.
5. Fennessy FM, Tempany CM, McDannold NJ, So MJ, Hesley G, Gostout B, Kim HS, Holland GA, Sarti DA, Hynynen K, Jolesz FA, Stewart EA. Uterine Leiomyomas: MR Imaging-guided Focused Ultrasound Surgery – Results of Different Treatment Protocols, *Radiology*, 2007.
6. Stewart EA, Gostout B, Rabinovici J, Kim HS, Regan L, Tempany CM. For the MRgFUS for Uterine Fibroids Group. Sustained Relief of Leiomyoma Symptoms by Using Focused Ultrasound Surgery, *Obstetrics & Gynecology* 2007; 110(2):279-287.
7. Rabinovici J, Inbar Y, Revel A, Zalel Y, Gomori JM, Itzchak Y, Schiff E, Yagel S. Clinical improvement and shrinkage of uterine fibroids after thermal ablation by magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007 Oct; 30(5):771-7.
8. Funaki K, Sawada K, Maeda F, Nagai S. Subjective effect of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine fibroids. *J Obstet Gynaecol Res* 2007 Dec; 33(6):834-9.