



Alessandro Napoli<sup>1</sup>  
 Beatrice Cavallo Marincola<sup>1</sup>  
 Gaia Cartocci<sup>1</sup> (foto)  
 Fabrizio Boni<sup>1</sup>  
 Maurizio Del Monte<sup>1</sup>  
 Carola Palla<sup>1</sup>  
 Luca Bertaccini<sup>1</sup>  
 Marco Mastantuono<sup>1</sup>  
 Oreste Moreschini<sup>2</sup>  
 Carlo Catalano<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Oncologiche,  
 Radiologiche e Anatomopatologiche,  
 Sapienza Università di Roma;

<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze Anatomiche,  
 Istologiche, Medico Legali e dell'Apparato  
 Locomotore, Sapienza Università di Roma

#### Indirizzo per la corrispondenza:

##### Alessandro Napoli

Dipartimento di Scienze Oncologiche,  
 Radiologiche e Anatomopatologiche,  
 Sapienza, Università di Roma  
 viale Regina Elena 324, 00161 Roma  
 Tel. +39 06 4455602/4468587  
 Fax +39 06 490243

E-mail: [alessandro.napoli@uniroma1.it](mailto:alessandro.napoli@uniroma1.it)

## Ultrasuoni focalizzati ad alta intensità sotto guida della Risonanza Magnetica (MRgFUS) per il trattamento non-invasivo dell'osteoma osteoide

### *Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound (MRgFUS) for treatment of osteoid osteoma*

#### Riassunto

**Background.** L'osteoma osteoide è una lesione ossea benigna di natura primitiva i cui sintomi sono caratterizzati spesso da dolore acuto, fattore che influisce negativamente sulla qualità della vita dei soggetti affetti limitandone la funzionalità della zona coinvolta e portando progressivamente all'abuso di farmaci anti-infiammatori. Attualmente il trattamento dell'osteoma osteoide prevede alcune alternative tra cui il trattamento chirurgico o la radiofrequenza.

**Obiettivi.** L'obiettivo dello studio è di valutare la sicurezza e l'efficacia clinica a 12 mesi dall'ablazione con ultrasuoni focalizzati ad alta energia sotto guida di Risonanza Magnetica (MRgFUS – Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound) per il trattamento non invasivo dell'osteoma osteoide.

**Metodi.** Lo studio, di tipo prospettico, ha previsto l'arruolamento di 17 pazienti (12 maschi, 5 femmine) sottoposti al trattamento con MRgFUS e ad un follow-up clinico a distanza di 1, 3, 6 e 12 mesi, al fine di valutare eventuali cambiamenti nel quadro clinico (mediante l'utilizzo della Visual Analogic Scale - VAS) e nell'assunzione quotidiana di farmaci analgesici.

**Risultati.** In nessun caso si sono verificate complicanze correlabili al trattamento o all'anestesia utilizzata, né complicanze a lungo termine (12 mesi), mentre si è ottenuta una risposta completa al trattamento con scomparsa del dolore e sospensione dell'assunzione di farmaci anti-dolorifici nella totalità dei pazienti.

**Conclusioni.** In conclusione la tecnica MRgFUS si è dimostrata fattibile, sicura, non invasiva ed efficace nel trattamento dell'osteoma osteoide.

**Parole chiave:** MRgFUS, ultrasuoni focalizzati, osteoma osteoide, tumori benigni dell'osso, palliazione del dolore

#### Summary

**Background.** The osteoid osteoma is a benign bone tumor often characterized by acute pain, that improves negatively the quality of life of patients leading to a functional limitation and to a progressive abuse of anti-inflammatory drugs. Currently the treatment of osteoid osteoma provides different alternatives like surgical removal or radiofrequency.

**Aim.** The aim of the study was to evaluate the safety and efficacy after 12 months from ablation with Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound (MRgFUS), as a non invasive method for the treatment of pain caused by Osteoid Osteoma.

**Methods.** The prospective study provided the enrollment of 17 patients (12 males, 5 females) undergoing treatment with MRgFUS and a clinical follow-up at 1, 3, 6 and 12 months, in order to assess any clinical changes (using the Visual Analogue Scale – VAS) and the daily intake of analgesics.

**Results.** There were no treatment-related complications or long-term complications (12 months) after MRgFUS; we obtained a complete response to treatment with disappearance of pain and discontinuation of analgesics in all patients.

**Conclusions.** In conclusion, the technique MRgFUS has been proved to be feasible, safe, noninvasive and effective in the treatment of osteoid osteoma.

**Key words:** MRgFUS, focused ultrasound, osteoid osteoma, benign bone tumors, pain palliation

## Introduzione

L'osteoma osteoide è una patologia ossea primitiva e benigna che colpisce generalmente soggetti in età giovane adulta, compresa tra la I e la II decade di vita <sup>1</sup>. La sua presentazione clinica tipica è rappresentata da dolore severo e ben localizzato che si acuisce di notte e recede con l'assunzione di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) <sup>2</sup>. Nonostante la sua natura benigna, tale patologia influisce notevolmente sulla qualità di vita dei pazienti affetti, che arrivano anche ad abusare di farmaci anti-infiammatori con le possibili conseguenze che ne possono derivare (danni alla mucosa gastrica o insufficienza renale). Poiché i sintomi dell'osteoma osteoide possono durare in media anche 6 anni, attualmente si cerca di eliminare la formazione per evitare l'uso prolungato della terapia farmacologica. Il trattamento non farmacologico dell'osteoma osteoide è attualmente variabile, con possibilità di un approccio chirurgico, farmacologico e/o percutaneo <sup>3</sup>.

La toilette chirurgica, in passato pressoché unica scelta terapeutica, presenta tuttavia alcuni limiti intrinseci rappresentati dalla difficoltà tecnica nel localizzare con precisione il nidus e nella rimozione completa dello stesso, dal lungo periodo di recupero post-operatorio <sup>4</sup> e dalla possibilità di un parziale o completo fallimento terapeutico per mancata scomparsa della sintomatologia dolorosa.

Nell'ambito dei trattamenti percutanei, le attuali terapie mini-invasive rappresentano spesso l'opzione principale. Attualmente infatti, la radiofrequenza (RF) è la più popolare tra le varie tecniche di approccio percutaneo, con una percentuale di successo clinico completo ad un anno compresa tra l'85 e il 98% <sup>2, 5-9</sup>. Tuttavia anche la stessa ablazione tramite RF presenta il limite di un possibile parziale fallimento per trattamento incompleto <sup>10</sup>.

La terapia di ablazione con ultrasuoni focalizzati ad elevata intensità sotto guida di Risonanza Magnetica (MRgFUS – *Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound*) è una modalità di trattamento non invasivo di recente introduzione, approvata in Europa (marcatura di conformità CE - Avviso di certificazione, numero 2110597CE01) ed in fase di valutazione della FDA in America per la terapia palliativa

del dolore in pazienti con lesioni ossee, il cui meccanismo d'azione è rappresentato dalla neurolisi periostale prodotta grazie all'intenso assorbimento da parte della regione corticale ossea dell'energia emessa dal sistema MRgFUS <sup>11-16</sup>.

Lo scopo dello studio è di valutare l'efficacia clinica della tecnica MRgFUS in una popolazione di pazienti con diagnosi di osteoma osteoide sottoposti a follow-up di 12 mesi.

## Materiali e metodi

Il presente studio esplorativo, di tipo prospettico, è stato approvato dal comitato etico locale.

Tutti i pazienti inclusi nella popolazione di studio hanno fornito il consenso informato. Da giugno 2010 a dicembre 2011 sono stati arruolati nello studio 17 pazienti [12 maschi (età media  $11,2 \pm 33,3$  anni, range 17-48 anni) e 5 femmine (età media  $16,3 \pm 2$ , range 14-18)] con diagnosi clinica di osteoma osteoide. Tutti i pazienti arruolati sono stati sottoposti preliminarmente ad un protocollo standardizzato di imaging (comprendente uno studio con Risonanza Magnetica – RM ed uno con Tomografia Computerizzata – TC) sia per la conferma della diagnosi che per la pianificazione del trattamento MRgFUS. Lo studio RM, eseguito su magnete a 3T (Discovery MR750, GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA), ha previsto l'utilizzo di sequenze Turbo Spin Echo T1 e T2-pesate (con e senza soppressione del segnale del grasso) e sequenze Gradient Echo T1-pesate acquisite durante la somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto paramagnetico (0,5 mL/kg di Gd-BOPTA Multihance, Bracco SpA, Milano - Italia). I parametri tecnici delle sequenze RM sono elencati in Tabella I.

Lo studio TC (Somatom Definition, Siemens, Erlangen, Germany) è stato eseguito esclusivamente in condizioni basali ed ha previsto l'utilizzo di un sistema di modulazione automatica della dose (Care-Dose). I parametri tecnici dell'esame TC sono stati i seguenti: 100 kVp, 40 mAs (variabili con l'utilizzo del Care Dose), 64 x 0,6 collimazione, 1

**Tabella I.** Parametri tecnici delle sequenze RM.

Parametri RMN	TR (ms)	TE (ms)	Spessore di strato (mm)	Matrice	FoV (mm)	GAP (mm)
<b>TSE T1</b> (con e senza saturazione del segnale adiposo)	400	7	4	320x192	30	0,5
<b>TSE T2</b> (con e senza saturazione del segnale adiposo)	2000	111	4	320x192	30	0,5
<b>GRE T1</b>	555	8	4	320x192	30	0,5

mm spessore di strato. Le immagini acquisite sono state successivamente ricostruite sui tre piani dello spazio.

Le immagini degli esami RM e TC sono state analizzate da due radiologi (BCM e AN, rispettivamente con 7 e 12 anni di esperienza in radiologia muscolo-scheletrica), entrambi a conoscenza dei dati anagrafici e delle informazioni cliniche del paziente.

La diagnosi finale di osteoma osteoide è stata stabilita in consenso<sup>13</sup>, valutando il quadro clinico e le caratteristiche morfologiche, dimensionali e post-contrastografiche all'imaging, senza necessità di un esame istologico (Tab. II).

I criteri di esclusione sono stati rappresentati da: lesioni non accessibili al sistema MRgFUS (ad es. lesioni del soma vertebrale), la presenza di controindicazioni generali all'esecuzione della risonanza magnetica o alla somministrazione del mezzo di contrasto.

I pazienti con lesioni in prossimità di articolazioni, tendini o grossi fasci neurovascolari sono stati valutati individualmente per decidere l'eventuale fattibilità tecnica.

Sono state infine incluse nello studio anche lesioni precedentemente sottoposte a biopsia o trattate con altre tecniche mini-invasive non risolutive.

Il trattamento è stato eseguito su un'unità RM a 3 Tesla (Discovery MR 750, GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA) integrata ad un sistema di ultrasuoni focalizzati situato all'interno del tavolo porta-paziente (ExAblate, InSightec, Tirat-Carmel, Israele).

Prima di cominciare il trattamento, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad anestesia generale, spinale o periferica, in base alla localizzazione della lesione ed alla valutazione anestesiológica.

Il paziente è stato posizionato con la zona da trattare esattamente in corrispondenza del trasduttore; sono stati inoltre utilizzati un cuscinetto di gel ed una variabile quantità di acqua depurata dalla componente gassosa per evitare l'interposizione di bolle d'aria all'interfaccia con la cute (possibile causa di riflessione del fascio ultrasonoro e di conseguenti ustioni).

#### Tabella II. Criteri per la diagnosi di osteoma osteoide.

- Dolore osseo localizzato
- Accentuazione notturna del dolore (VAS  $\geq 4$ )
- Assunzione giornaliera di FANS per il controllo del dolore (e regressione della sintomatologia all'assunzione degli stessi)
- Caratteristiche TC: bassa attenuazione di segnale del nidus con mineralizzazione centrale e sclerosi peri-nidale
- Caratteristiche RM: intensità di segnale variabile del nidus, edema perilesionale nelle sequenze T2 pesate, enhancement del nidus nelle sequenze GRE T1 post-mdc

Per confermare il corretto posizionamento del paziente e per pianificare il trattamento sono state acquisite sequenze T1 e T2 pesate su vari piani di inclinazione.

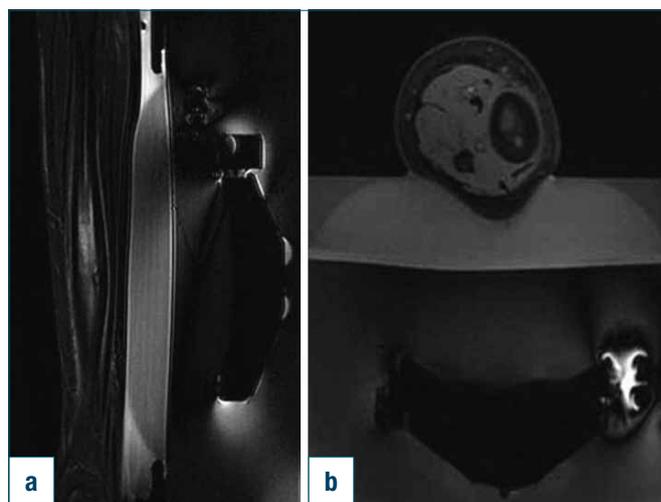
È stato ottenuto un angolo d'incidenza ideale di circa 90° tra la traiettoria prevista degli ultrasuoni focalizzati e la lesione, cercando in tutti i casi di evitare l'attraversamento di più interfacce (pelle, muscolo, fasce) al fine di ridurre al minimo una possibile deflessione del fascio di ultrasuoni (Fig. 1).

Durante la pianificazione del trattamento sono stati identificati e manualmente delineati sulle immagini acquisite il nidus, la corticale ossea distrettuale e la superficie cutanea all'interfaccia con il trasduttore.

Infine, le strutture anatomiche maggiormente sensibili, adiacenti al volume da trattare sono state protette mediante l'utilizzo di LEDR (*Limited Energy Density Regions*) per ridurre il rischio di danno termico.

La pianificazione del trattamento è stata eseguita automaticamente dal software ExAblate sulla base dei parametri precedentemente inseriti; sono state inoltre automaticamente programmate l'energia (Joules) e la durata per ciascuna sonicazione, la dimensione degli spot, l'intervallo di tempo tra due sonicazioni successive; in ogni caso l'operatore ha potuto comunque modificare manualmente ciascun parametro qualora lo avesse ritenuto opportuno (Fig. 1).

La prima sonicazione è stata inviata come prova con un'energia bassa al fine di confermare la corrispondenza tra la direzione del fascio di ultrasuoni e l'effetto termico ot-



**Figura 1.** Le immagini T2 pesate con soppressione del segnale del grasso in sezione coronale **a**) e assiale **b**) ottenute prima del trattamento dimostrano l'angolo d'incidenza ideale di circa 90° tra la traiettoria prevista degli ultrasuoni focalizzati e la lesione, cercando in tutti i casi di evitare l'attraversamento di più interfacce (pelle, muscolo, fasce); in questo modo una possibile deflessione del fascio di ultrasuoni è ridotta al minimo.

tenuto e per avere una stima della dose di energia programmata e della dose efficace distribuita alla lesione. Le sonicazioni successive sono state inviate con energia e durata definitiva per ottenere l'ablazione termica.

Il punto focale delle sonicazioni è stato collocato oltre la linea corticale, al fine di generare una superficie di riscaldamento maggiore per ottenere la neurolisi periostale.

Al termine del trattamento della corticale, è stata eseguita inoltre una sonicazione aggiuntiva sul nidus della lesione. L'aumento progressivo della temperatura a livello del tessuto bersaglio è stata monitorata in tempo reale utilizzando la tecnica "Proton Resonance Frequency" (PRF), una sequenza fast spoiled gradient echo acquisita simultaneamente a ciascun impulso di sonicazione<sup>14</sup>. I parametri tecnici delle sequenze PRF sono elencati in Tabella III.

Sebbene le sequenze PRF non possano realmente misurare la temperatura raggiunta sulla superficie ossea a causa dell'assenza di protoni in movimento nella regione corticale, analogamente al trattamento delle altre lesioni ossee (ad es. lesioni metastatiche), la misurazione dell'incremento termico si ottiene indirettamente dai tessuti molli perischeletrici adiacenti alla lesione.

La termometria utilizzata in questi casi consente pertanto di visualizzare l'aumento di temperatura che si propaga per conduzione dall'osso ai tessuti molli immediatamente adiacenti. Il valore di temperatura raggiunta nei tessuti molli perischeletrici è ritenuta sufficiente per ottenere l'ablazione tissutale è stato stabilito a 65°C.

Nel caso in cui non si fosse raggiunto un livello ottimale di temperatura ritenuta sufficiente all'ablazione periostale, l'operatore ha potuto scegliere di ripetere la sonicazione per assicurare un'ablazione effettiva.

Per le 2 ore successive al trattamento sono stati valutati: lo stato della cute, i segni vitali e la sintomatologia clinica (con eventuale possibilità di somministrazione di farmaci analgesici).

I pazienti sono stati trattati in regime di day-hospital nel caso in cui siano stati sottoposti solo ad anestesia locale e periferica, mentre è stato previsto un ricovero breve in ospedale (24 ore) per i pazienti che hanno ricevuto l'anestesia generale.

Infine, per circa 1 settimana dall'intervento è stato prescritto a tutti i pazienti di mantenere la zona trattata a riposo o limitarsi ad una minima attività fisica.

Ciascuna lesione è stata classificata in base alla sede utilizzando i criteri di Kayser: sottoperiostale, intra-corticale, endostale, midollare<sup>23</sup>.

Per ogni paziente è stata registrata la sede e la dimensione della lesione, le caratteristiche di imaging, l'intervallo temporale tra l'insorgenza dei sintomi e la diagnosi clinica, la durata del trattamento MRgFUS, la presenza/assenza di eventi avversi correlati al trattamento o all'anestesia, la presenza/assenza di complicanze a lungo termine.

Il follow-up clinico ha previsto una valutazione clinica a 1, 3, 6 e 12 mesi dopo il trattamento MRgFUS. In particolare, i cambiamenti nella sintomatologia sono stati valutati utilizzando una scala VAS (Visual Analogue Scale) in cui i pazienti hanno quantificato il loro dolore segnando sulla scala un valore numerico da 0 a 10, mentre i cambiamenti nell'assunzione dei farmaci analgesici sono stati registrati in maniera indipendente sulla base delle dichiarazioni dei pazienti riguardo la frequenza ed il dosaggio di farmaci assunti quotidianamente.

La risposta al trattamento è stata definita parziale nel caso di una riduzione di almeno 2 punti nella scala VAS senza un aumento di antidolorifici, o nel caso di una riduzione del 25% dell'assunzione di farmaci antidolorifici senza un aumento del punteggio VAS. La risposta completa si è avuta nel caso di un punteggio VAS pari a 0 senza un aumento di antidolorifici. Infine, la recidiva è stata definita come la presenza residua o recidiva di sintomi (dolore e/o disfunzione) simili a quelli presenti al momento della diagnosi e riapparso o protratti per più di 2 settimane dopo il trattamento MRgFUS<sup>16</sup>.

Il follow-up strumentale ha previsto l'esecuzione di esami RM subito al termine del trattamento con ultrasuoni focalizzati e a distanza di 6 mesi dallo stesso. Per lo studio RM sono state acquisite le medesime sequenze ottenute nello studio pre-trattamento; in particolare le sequenze T2 pesate sono state utilizzate per la valutazione dell'edema della spongiosa ossea e dei tessuti molli perilesionali, mentre le sequenze T1-pesate con saturazione del grasso acquisite in fase post-contrastografica sono state utilizzate per la valutazione dell'iperemia dei tessuti molli perilesionali e per lo studio della perfusione del nidus (presenza/assenza di enhancement).

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il software statistico SPSS (SPSS 16 per Macintosh, SPSS, Chicago, IL, USA). I valori iniziali e durante i follow-up della scala VAS sono stati confrontati utilizzando il paired t-test. Le differenze sono state considerate statisticamente significative per valori di  $p < 0,05$ .

**Tabella III.** Parametri tecnici delle sequenze PRF.

TR (ms)	210
TE (ms)	18
Flip Angle	35
Spessore di strato (mm)	3
Matrice	144 x 144
FoV (mm)	280 x 280

## Risultati

Due pazienti sono stati esclusi dallo studio per claustrofobia, mentre i restanti pazienti (15/17) hanno eseguito il trattamento e completato il periodo di follow-up.

Tutte le lesioni erano localizzate in posizioni anatomicamente accessibili al sistema di ablazione; in particolare, le lesioni erano localizzate a livello del femore (n. 4), dell'astragalo (n. 2), della tibia (n. 4), dell'omero (n. 2) e in sede carpo-metacarpale (n. 3).

Gli osteomi sono stati classificati come intracorticali nel 60% dei pazienti (9/15), sottoperiostali nel 26,7% (4/15) ed endostali nel 13,3% (2/15).

L'intervallo medio tra l'insorgenza dei sintomi e la diagnosi è stata di  $5 \pm 2$  mesi (range: 2-8 mesi).

La dimensione media delle lesioni è stata pari a  $13 \pm 6$  mm (range: 10-41 mm), mentre le dimensioni del nidus sono state comprese tra 4 mm e 15 mm.

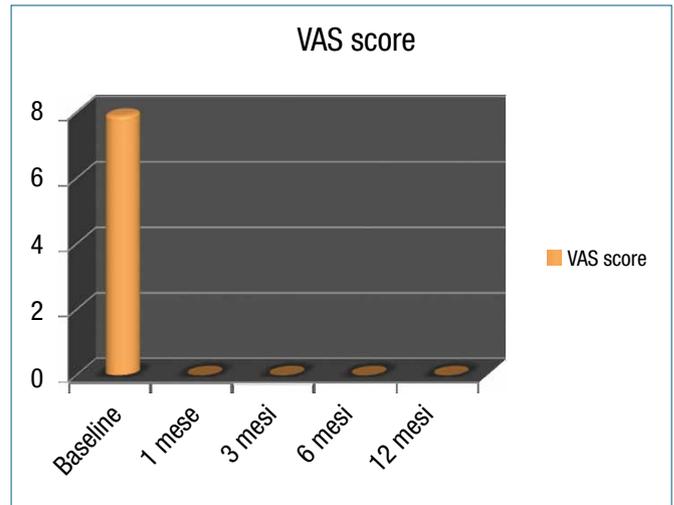
La durata di ogni sonicazione è stata convenzionalmente impostata a 20 secondi durante ciascun trattamento. La durata media di tutta la procedura MRgFUS è stata  $50 \pm 20$  min (range: 25-100 min). Il tempo di trattamento effettivo variava tra 5 e 35 minuti (media:  $20,8 \pm 8$  min) mentre il tempo rimanente è stato utilizzato per il posizionamento.

Il trattamento ha previsto un numero di sonicazioni comprese tra 2 e 6 (media  $4 \pm 1,8$ ) con un'energia media di  $894 \pm 209$  J (range: 631-1333 J).

Non ci sono state complicanze correlate al trattamento o all'anestesia eseguita per cui tutti i pazienti hanno lasciato l'ospedale entro 12-24 ore dalla procedura. Anche nel corso dei follow-up non si sono osservate complicanze a lungo termine correlabili al trattamento. In particolare, non si sono osservati danni ai legamenti, alle cartilagini o ai menischi nel caso di trattamenti eseguiti in prossimità delle articolazioni. Inoltre, la corretta pianificazione del trattamento con rispetto del piano cutaneo ha permesso di evitare ustioni cutanee nel caso di lesioni localizzate in prossimità della cute mediante una riduzione dell'energia acustica comunque sufficiente per l'ablazione tissutale. In nessuno dei casi è stato richiesto un secondo trattamento della lesione grazie alle sequenze di termometria che hanno consentito il monitoraggio in tempo reale dei livelli di temperatura raggiunti durante l'intero trattamento.

Il punteggio medio della scala VAS, pari a  $7,9 \pm 1,4$  (range 6-9) prima del trattamento, è passato in tutti i pazienti a  $0,2 \pm 0,1$  al follow-up di 1, 3, 6 e 12 mesi (Fig. 2).

Il paired t-test ha mostrato una differenza statisticamente significativa tra il livello basale e il follow-up ad un mese ( $p = 0,003$ ), mentre nessuna differenza statisticamente significativa è stata trovata tra i follow-up a 1 e 3 mesi ( $p = 0,067$ ), a 3 e 6 mesi ( $p = 0,075$ ) ed a 6 e 12 mesi ( $p = 0,003$ ).



**Figura 2.** Punteggio medio della Visual Analogic Scale (VAS) ottenuto in ogni paziente dal momento del trattamento (baseline) e nei successivi controlli a 1, 3, 6 e 12 mesi.

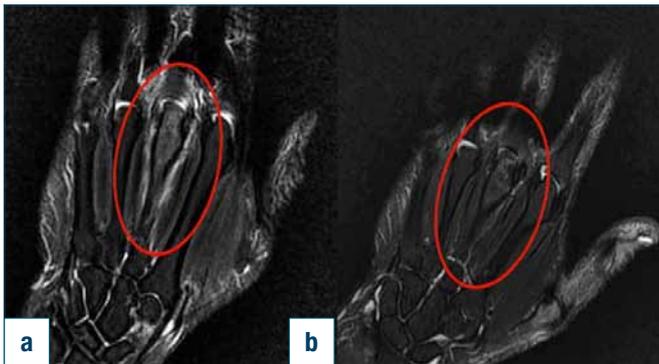
L'assunzione media giornaliera di farmaci anti-infiammatori è stata di 400-500 mg circa, con un massimo di 1600-2500 mg, suddivisa in due o tre dosi. In tutti i pazienti (15/15) si è ottenuta pertanto una risposta completa (VAS: 0) dopo il trattamento MRgFUS.

In tutti i casi, l'esame RM eseguito prima del trattamento ha mostrato la presenza di edema della spongiosa ossea e dei tessuti molli circostanti; la somministrazione del mezzo di contrasto ha confermato inoltre l'iperemia locale ed la vascolarizzazione del nidus. Durante i differenti follow-up RM si è osservata una progressiva riduzione fino alla quasi totale scomparsa dell'edema e dell'iperemia nella spongiosa ossea e nei tessuti molli perilesionali (Fig. 3). Il potenziamento post-contrastografico del nidus è risultato presente a 6 mesi nel 53% (8/15) dei casi nonostante la risposta clinica completa dei pazienti. Nei restanti 7/15 pazienti è stata invece osservata una completa devascularizzazione del nidus nelle sequenze di risonanza magnetica perfusionale, già evidente all'esame RM eseguito al termine del trattamento e confermata al successivo controllo a 6 mesi (Fig. 4).

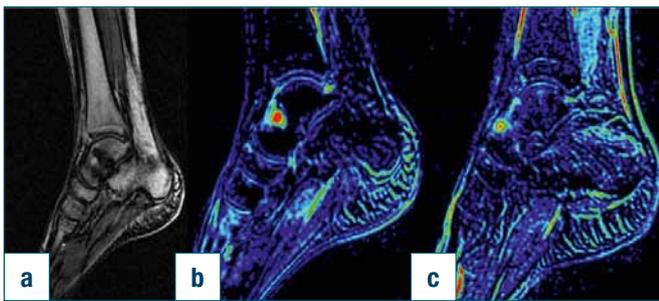
## Conclusioni

In considerazione della sua natura benigna, della sua potenziale risoluzione spontanea nel tempo e dell'età giovane della popolazione generalmente interessata, la terapia dell'osteoma osteoide dovrebbe prevedere un trattamento che sia il meno invasivo possibile.

Il nostro studio, eseguito su una popolazione di pazienti



**Figura 3.** Uomo di 26 anni, pallavolista, con dolore intenso aggravato durante la notte (VAS: 7) e gonfiore al III metacarpo. **a)** L'immagine coronale T1 pesata post-contrastografica con soppressione del segnale del grasso mostra edema periostale ed iperemia a livello della testa del III metacarpo, dove si osserva l'osteoma osteoide. **b)** L'immagine coronale T1 pesata post-contrastografica con soppressione del segnale del grasso dopo 6 mesi dal trattamento denota una netta riduzione dei fenomeni infiammatori locali; l'area trattata con MRgFUS appare come una rima di iperintensità sottocorticale dopo somministrazione di mezzo di contrasto.



**Figura 4.** **a)** Ragazza di 18 anni con dolore intenso (VAS 6) e osteoma osteoide sottoperiostale a livello del collo dell'astragalo. **b)** La mappa colorimetrica ricavata da sequenze T1 post-contrastografiche perfusionali mostra un nidus vascolarizzato circondato da un'area di iperemia reattiva. Durante i successivi controlli dopo trattamento con MRgFUS la sintomatologia dolorifica è migliorata fino a scomparire. **c)** La mappa colorimetrica dopo 6 mesi dal trattamento mostra significativa scomparsa della vascolarizzazione del nidus.

relativamente limitata, dimostra che la tecnica di ablazione con ultrasuoni focalizzati sotto guida di Risonanza Magnetica (MRgFUS) è completamente non invasiva (ad eccezione unicamente della procedura anestetica), fattibile, sicura ed efficace (CI 60% - 100%) nel trattamento dell'osteoma osteoide. Per tutti i pazienti arruolati nello studio è stato sufficiente un singolo trattamento e ogni singola sonificazione è risultata sufficiente per il raggiungimento della

temperatura soglia necessaria all'ablazione tissutale, pur mantenendo un livello di energia più basso rispetto a quello utilizzato nel trattamento di differenti lesioni ossee<sup>11,12</sup>. I vantaggi fondamentali riconosciuti a questa tecnologia sono rappresentati dalla guida della RM e dall'utilizzo della termometria. Nel primo caso la possibilità di usufruire di immagini ad elevata risoluzione permette una corretta identificazione del nidus ed una ottimale pianificazione dell'intero trattamento, mantenendo sempre un sufficiente margine di sicurezza nei confronti di eventuali strutture anatomiche da evitare nel percorso programmato del fascio ultrasonoro.

Il secondo principale vantaggio della tecnologia MRgFUS riguarda la possibilità di usufruire delle sequenze PRF che forniscono una stima affidabile dell'incremento di temperatura che si genera all'interfaccia tra la corticale ossea sede del trattamento ed i tessuti molli perischeletrici, fornendo all'operatore una stima indiretta in tempo reale dell'effetto di neurolisi periostale creata<sup>11</sup>. Inoltre l'utilizzo delle sequenze di termometria rendono la tecnica MRgFUS ulteriormente sicura per il paziente, grazie al costante controllo in tempo reale delle strutture anatomiche attraversate dal fascio ed eventualmente sensibili all'aumento della temperatura, proteggendo di conseguenza i tessuti da possibili danni termici<sup>17-19,27-30</sup>.

La sicurezza del trattamento è rappresentata anche dalla possibilità di interrompere in qualsiasi momento, sia da parte dell'operatore che dal paziente stesso, le singole sonificazioni qualora la temperatura tissutale (ad esempio a livello di fasci neurovascolari, tendini, cartilagini e menischi) aumenti fino a livelli indesiderati. Nonostante sia noto il rischio di possibili danni termici sulla cartilagine articolare, in questo gruppo di pazienti non è stato osservato un aumento critico della temperatura nello spazio articolare o un danno termico diretto alle stesse strutture. Il follow-up a 12 mesi ha inoltre confermato l'assenza di sintomi o di immagini correlabili a danni articolari dopo la procedura o di prematuri cambiamenti di tipo degenerativo della cartilagine articolare.

Il follow-up clinico ha dimostrato una risoluzione completa del quadro clinico già al primo controllo eseguito a 30 giorni, con scomparsa della sintomatologia (VAS 0) ed interruzione della terapia farmacologica.

Il follow-up strumentale ha dimostrato una progressiva scomparsa dei segni di infiammazione ossea, con riduzione dell'edema e dell'enhancement post-contrastografico (iperemia) sia in sede endo-spongiosa che a carico dei tessuti molli perischeletrici, rispettivamente visualizzati nelle sequenze T2-pesate con soppressione del grasso e nelle sequenze GRE T1-pesate post-contrastografiche.

In 8/15 pazienti lo studio RM post-contrastografico ha evi-

denziato una persistenza della vascolarizzazione del nidus (sia al termine del trattamento che al follow-up a 6 mesi), nonostante la conferma del raggiungimento della temperatura necessaria ad ottenere l'effetto ablativo durante il trattamento eseguito e la completa risoluzione del quadro sintomatologico di questi pazienti. In considerazione di tale aspetto, si potrebbe ipotizzare che la completa scomparsa del dolore sia legata esclusivamente all'effetto della neurolisi periostale piuttosto che all'ablazione del nidus; non essendo tuttavia in possesso di dati istologici post-trattamento, non si può comunque escludere un possibile meccanismo di disattivazione funzionale dello stesso nidus che comunque mantiene ancora una sua vascolarizzazione. Restano pertanto ancora sconosciuti il ruolo del nidus nella genesi del dolore, gli effetti della tecnica ablativa su di esso ed il motivo della persistenza/scomparsa del potenziamento post-contrastografico. A tal fine riconosciamo la necessità di eseguire ulteriori studi per ottenere una risposta definitiva a tali quesiti.

Rispetto alla nostra esperienza preliminare precedentemente condotta, lo studio attuale vanta un numero di pazienti significativamente maggiore ed un follow-up più a lungo termine.

Resta ancora un limite dello studio l'assenza dell'analisi istologica per ciascuna lesione trattata. Tuttavia, la peculiarità della presentazione clinica dell'osteoma osteoide, le sue caratteristiche morfo-strutturali all'imaging, nonché i promettenti risultati ottenuti nel nostro precedente studio preliminare hanno ulteriormente condizionato la nostra scelta di rendere questo tipo di trattamento il meno invasivo possibile per i pazienti arruolati<sup>13-15, 17-19</sup>.

In conclusione, il nostro studio dimostra che l'ablazione con ultrasuoni focalizzati sotto guida di Risonanza Magnetica è non-invasiva, sicura e ben tollerata nei pazienti sintomatici con diagnosi di osteoma osteoide.

## Bibliografia

- 1 Kransdorf MJ, Stull MA, Gilkey FW, et al. *Osteoid osteoma*. RadioGraphics 1991;11:671-96.
- 2 Motamedi D, Leach TJ, Ishimitsu DN, et al. *Thermal ablation of osteoid osteoma: overview and step-by-step guide*. RadioGraphics 2009;29:2127-41.
- 3 Greenspan A. *Benign bone-forming lesions: osteoma, osteoid osteoma, and osteoblastoma – clinical, imaging, pathologic, and differential considerations*. Skeletal Radiol 1993;22:485-500.
- 4 Ghanem I. *The management of osteoid osteoma: updates and controversies*. Curr Opin Pediatr 2006;18:36-41.
- 5 Rosenthal DI, Hornicek FJ, Torriani M, et al. *Osteoid osteoma: percutaneous treatment with radiofrequency energy*. Radiology 2003;229:171-5.
- 6 Bruners P, Penzkofer T, Günther RW, et al. *Percutaneous radiofrequency ablation of osteoid osteomas: technique and results [in German]*. Rofo 2009;181:740-7.
- 7 Albisinni U, Rimondi E, Malaguti MC, et al. *Radiofrequency thermal ablation of non spinal osteoid osteoma: remarks on method*. Radiol Med (Torino) 2005;109:555-62.
- 8 Rimondi E, Mavrogenis AF, Rossi G, et al. *Radiofrequency ablation for non-spinal osteoid osteomas in 557 patients*. Eur Radiol 2012;22:181-8.
- 9 Vanderschueren GM, Taminiu AH, Obermann WR, et al. *Osteoid osteoma: factors for increased risk of unsuccessful thermal coagulation*. Radiology 2004;233:757-62.
- 10 Donkol RH, Al-Nammi A, Moghazi K. *Efficacy of percutaneous radiofrequency ablation of osteoid osteoma in children*. Pediatr Radiol 2008;38:180-5.
- 11 Tempany CM, McDannold NJ, Hynynen K, et al. *Focused ultrasound surgery in oncology: overview and principles*. Radiology 2011;259:39-56.
- 12 Gianfelice D, Gupta C, Kucharczyk W, et al. *Palliative treatment of painful bone metastases with MR imaging: guided focused ultrasound*. Radiology 2008;249:355-63.
- 13 Cavallo Marincola B, Anzidei M, Napoli A et al. *High-intensity focused ultrasound in breast pathology: non-invasive treatment of benign and malignant lesions*. Expert Rev Med Devices Nov 2014;24:1-9.
- 14 Anzidei M, Cavallo Marincola B, Napoli A, et al. *Magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound treatment of locally advanced pancreatic adenocarcinoma: preliminary experience for pain palliation and local tumor control*. Invest Radiol 2014;49:759-65.
- 15 Napoli A, Anzidei M, Cavallo Marincola B, et al. *MR imaging-guided focused ultrasound for treatment of bone metastasis*. Radiographics 2013;33:1555-68.
- 16 Pediconi F, Vasselli F, Di Mare L, et al. *MRgFUS: from diagnosis to therapy*. Eur J Radiol 2012;81(Suppl. 1):S118-20.
- 17 Napoli A, Anzidei M, Cavallo Marincola B, et al. *Primary pain palliation and local tumor control in bone metastases treated with magnetic resonance-guided focused ultrasound*. Invest Radiol 2014;48:351-8.
- 18 Napoli A, Cartocci G, Boni F, et al. *Focused ultrasound therapy of the prostate with MR guidance*. Curr Radiol Rep 2013;1:154-60.
- 19 Napoli A, Anzidei M, De Cosmo N, et al. *Real-time magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound focal therapy for localised prostate cancer: preliminary experience*. Eur Urol 2013;63:395-8.
- 20 Anzidei M, Napoli A, Sandolo F, et al. *Magnetic resonance-guided focused ultrasound ablation in abdominal moving organs: a feasibility study in selected cases of pancreatic and liver cancer*. Cardiovasc Intervent Radiol 2014;37:1611-7.
- 21 Chai JW, Hong SH, Choi JY, et al. *Radiologic diagnosis of*

- osteoid osteoma: from simple to challenging findings*. RadioGraphics 2010;30:737-49.
- <sup>22</sup> McDannold NJ, Jolesz FA. *Magnetic resonance image-guided thermal ablations*. Top Magn Reson Imaging 2000;11:191-202.
- <sup>23</sup> Kayser F, Resnick D, Haghighi P, et al. *Evidence of the subperiosteal origin of osteoid osteomas in tubular bones: analysis by CT and MR imaging*. AJR Am J Roentgenol 1998;170:609-14.
- <sup>24</sup> Chow E, Hoskin P, Mitera G, et al. *International Bone Metastases Consensus Working Party. Update of the international consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:1730-7.
- <sup>25</sup> von Kalle T, Langendörfer M, Fernandez FF, et al. *Combined dynamic contrast-enhancement and serial 3D-subtraction analysis in magnetic resonance imaging of osteoid osteomas*. Eur Radiol 2009;19:2508-17.
- <sup>26</sup> Liu PT, Chivers FS, Roberts CC, et al. *Imaging of osteoid osteoma with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging*. Radiology 2003;227:691-700.
- <sup>27</sup> Campanacci M, Ruggieri P, Gasbarrini A, et al. *Osteoid osteoma: direct visual identification and intralesional excision of the nidus with minimal removal of bone*. J Bone Joint Surg Br 1999;81:814-20.
- <sup>28</sup> Napoli A, Anzidei M, Ciolina F, et al. *MR-guided High Intensity Focused Ultrasound: current status of an emerging technology*. Cardiovasc Intervent Radiol 2013;36:1190-203.
- <sup>29</sup> Napoli A, Mastantuono M, Cavallo Marincola B, et al. *Osteoid osteoma: MR-guided focused ultrasound for entirely noninvasive treatment*. Radiology 2013;267:514-21.
- <sup>30</sup> Geiger D, Napoli A, Conchiglia A, et al. *MR-guided focused ultrasound (MRgFUS) ablation for the treatment of nonspinal osteoid osteoma: a prospective multicenter evaluation*. J Bone Joint Surg Am 2014;96:743-51.