

ISTITUTO FRANCO GRANONE

C.I.I.C.S.

CENTRO ITALIANO DI IPNOSI CLINICO-SPERIMENTALE

Fondatore: Prof. Franco Granone

CORSO BASE DI IPNOSI CLINICA E COMUNICAZIONE IPNOTICA

Anno 2016

IPNOSI CLINICA ED ECOGRAFIA

PROTOCOLLO DI STUDIO PER L'UTILIZZAZIONE

TERAPEUTICA IN PAZIENTI ONCOLOGICI

Candidato

Dott. Domenico Scanu

Relatore

Prof. Edoardo Casiglia

Introduzione

Nei centri di Oncologia vengono eseguiti esami strumentali che comprendono metodiche quali TC, RM, PET, imaging di fusione e l'ecografia sia in ambito diagnostico che interventistico. In oncologia, la dimostrazione del tipo di risposta positiva o negativa di un paziente con neoplasia maligna alla terapia locale, regionale o sistemica, costituisce un momento fondamentale perché dal tipo di risposta dipendono le successive scelte terapeutiche [1].

Per migliorare la compliance del paziente sia per le fasi diagnostiche che interventistiche sia nella gestione degli effetti delle terapie, si può ricorrere all'utilizzo di una procedura psicoterapeutica come l'ipnosi clinica [2], avvalendosi dell'ecografia per la realizzazione di percorsi diagnostici e terapeutici in cui l'ecografia stessa interagisce con l'ipnosi [3]. L'ecografia permette, infatti, un reale contatto tra operatore e paziente e, attraverso la visualizzazione su schermo degli organi oggetto di studio, rappresenta un mezzo che consente e facilita la comunicazione ai fini della diagnosi e dell'atto terapeutico .

L'ipnosi ha il vantaggio di non comportare alcun rischio per il paziente, trattandosi di uno stato modificato, fisiologico e dinamico della coscienza che si basa sulla relazione terapeuta-paziente e durante la quale sono possibili modificazioni psichiche, somatiche, viscerali per mezzo di monoideismi plastici [4]. Il monoideismo plastico rappresenta la possibilità creativa di un'idea di riverberare a livello somatico con modificazioni

percettive, emozionali, muscolari, nervose, viscerali, endocrine ed immunitarie [5].

L'ipnosi trova già applicazioni a vari livelli in oncologia e nella cura dei tumori [6-10]. Diversi studi mostrano, ad esempio, l'efficacia dell'ipnosi come mezzo per migliorare la qualità di vita e affrontare il disagio psicologico correlato alla destabilizzazione dello stato di salute [11], per trattare i sintomi della malattia stessa come il dolore, l'ansia, l'insonnia ecc. [12-14] e nella gestione degli effetti collaterali delle terapie antitumorali [15]. Inoltre, diversi Autori sottolineano che le ricerche sugli effetti dell'ipnosi nell'attivazione di meccanismi psico-neuro-endocrino-immunologici potrebbero risultare utili per modulare l'evoluzione della malattia e la risposta ai trattamenti e rappresentano un ambito di studio molto interessante e promettente [16-18].

Ipotesi di lavoro

La capacità di immaginare appartiene all'essere umano e la caratteristica pratica più straordinaria è che, attraverso la mente, possano prodursi modificazioni somatiche secondo le suggestioni che il terapeuta-ipnologo offre al paziente stesso come numerosi studi dimostrano. L'uso dell'immaginazione a scopo terapeutico esiste da sempre e in molte culture del mondo, dal Tibet all'Africa; da millenni l'essere umano ha trovato nell'immaginazione risorse straordinarie per la sua guarigione. In tempi recenti vari lavori scientifici descrivono come si possono aiutare persone malate di neoplasia mediante visualizzazioni di guarigione [19]. Se la nostra unità psico-fisica è guidata dall'inconscio per produrre il messaggio/malattia essa può essere guidata dalla volontà per produrre guarigione. Il tramite è proprio l'immaginazione finalizzata a questo, quindi la visualizzazione. Fare una visualizzazione significa pertanto attivare l'intenzione della guarigione. La volontà vigile e l'intenzione cosciente sono il fulcro del processo di guarigione per mezzo della visualizzazione direzionata verso un obiettivo. L'utilizzo integrato dell'ipnosi e dell'ecografia come tecnica di imaging permette di far riverberare gli effetti del monoideismo plastico esattamente sugli organi che devono essere trattati proprio perché ne permette la visualizzazione. In questo modo si ottiene la partecipazione attiva del paziente al proprio processo di guarigione mediante la confidenza e la consapevolezza del proprio corpo e delle proprie risorse psico-

biochimiche che vengono indirizzate verso gli organi bersaglio identificati ecograficamente [20-21].

Nel contesto dell'ipnotismo, il monoideismo plastico sta alla base di quasi tutte le applicazioni che si possono avere in campo medico e chirurgico. In condizioni di monoideismo plastico è possibile somministrare al soggetto persuasioni particolari, quali quelle termiche, tattili, visive, uditive e cenestesiche che, dato l'alto grado di attenzione verso l'idea prescelta e le caratteristiche proprie della coscienza modificata, assumono speciale rilevanza e avvertenza e possono essere vissute come appartenenti al mondo fisico [5]. C'è da dire che, mentre può essere sorprendentemente facile la produzione di sensazioni particolari in ipnosi, per determinati fenomeni è ancora incerto se queste sensazioni si accompagnino a reali modificazioni fisiologiche misurabili o costituiscano invece dei vissuti psichici esclusivamente allucinatori.

Sul versante oncologico è importante avere confidenza con i cambiamenti morfostrutturali indotti dai trattamenti antitumorali, dal momento che diversi tipi di terapie (polichemioterapia convenzionale, ormonoterapia, farmaci antineoangiogenetici, radioterapia) producono degli effetti che, nella loro diversità, sono comunque la conseguenza da un lato di fenomeni distruttivi e dall'altro di quelli riparativi indotti; tutto ciò è determinabile con le metodiche di imaging, compresa l'ecografia. In tal senso, la riduzione della vascolarizzazione è sicuramente uno dei più importanti.

Nella valutazione della risposta terapeutica con imaging vi sono due regole fondamentali: che si disponga di un esame basale e che la stessa metodica o combinazione di metodiche usate in basale siano poi impiegate nelle fasi successive di valutazione tra i cicli terapeutici e di ristadiazione a fine trattamento. L'ecografia è la tecnica di stadiazione e follow up più frequentemente utilizzata nei pazienti oncologici [22] e le tecniche ad essa collegate sono destinate a guadagnare nuovi spazi; fra queste, l'analisi contrastografica perfusionale in tempo reale.

La letteratura degli ultimi 10 anni ha dimostrato un'accuratezza diagnostica dell'ecografia con mezzo di contrasto (Contrast Enhanced UltraSound o CEUS) sovrapponibile a quella della TC e della RM. La CEUS è stata pertanto introdotta a buon diritto in importanti linee-guida e raccomandazioni scientifiche internazionali per la strategia diagnostica delle focalità epatiche. Le linee guida Italiane redatte dall'Istituto Superiore di Sanità nel 2008 (Linee Guida ISS 2008), alla stregua delle più recenti Linee Guida delle Società Europea e Mondiale di Ecografia (EFSUMB–WUFUMB) del 2012, raccomandano l'uso della CEUS nella caratterizzazione delle lesioni incidentali e nelle lesioni di nuovo riscontro nei pazienti oncologici [23]. Esse in particolare raccomandano l'utilizzo della CEUS nello studio di tutti i pazienti oncologici in follow up per superare le problematiche di identificazione dell'ecografia basale, rese ancora più cruciali dopo chemioterapia, che determina disomogeneità eco-strutturale del fegato (steatosi). La CEUS aumenta l'accuratezza

globale dell'ecografia nell'identificazione delle metastasi epatiche e rivela un aumento di sensibilità compresa tra il 15 e il 30% rispetto all'ecografia tradizionale, ponendo la metodica allo stesso livello delle tecniche pesanti come la TC e la RM [24-25].

Le linee guida dell'EFSUMB considerano la CEUS nella valutazione della risposta alla terapia [23]. Sono anche disponibili studi che confermano l'uso della CEUS in parallelo con le terapie anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor); la riduzione della vascolarizzazione tumorale riduce l'enhancement [26].

L'altro importante ruolo della CEUS è rappresentato dalla valutazione della risposta al trattamento medico antitumorale delle metastasi epatiche. La classificazione secondo i criteri morfologici WHO e RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), basata sulla misura delle dimensioni della lesione, è spesso poco accurata nella valutazione della risposta tumorale alla terapia anti-neoplastica ed in particolare anti-neo-angiogenetica. Una valutazione accurata della risposta alla terapia specifica dovrebbe associare alla valutazione morfologica una valutazione funzionale mediante l'esecuzione di tecniche di imaging dinamiche come la TC, la RM e la PET [27].

La stessa ecografia condotta con mezzo di contrasto costituito da microbolle di Esafluoruro di zolfo (*Sono Vue® Bracco*) è in grado di fornire importanti informazioni sia sul piano morfologico che funzionale (studio perfusionale) circa le lesioni

epatiche secondarie. Questa tecnica, in particolare, consente la valutazione del diametro delle lesioni e la percentuale di volume tumorale che presenta enhancement dopo la somministrazione di mezzo di contrasto ecografico, parametro correlato alla vascolarizzazione tumorale [27].

L'efficacia del trattamento anti-neoplastico ed anti-neoangiogenetico è legata alla precoce riduzione della perfusione tumorale dopo la somministrazione delle microbolle usate come mezzo di contrasto, riduzione documentata in valutazioni successive e ravvicinate oppure dall'assenza di vascolarizzazione residua dopo il trattamento.

Proposta di studio

In ragione di quanto finora espresso, la proposta di studio è verificare in due gruppi di pazienti con metastasi epatiche da carcinoma del colon-retto trattati con chemioterapia (gruppo CT) e con chemioterapia ed ipnosi (gruppo CT-IPNOS) rispettivamente, se l'ipnosi, attraverso l'evocazione plastica (come le persuasioni atte a produrre allucinazione termica, per esempio l'idea del calore o del freddo) possa indurre o facilitare l'interruzione/esclusione del microcircolo dalle lesioni epatiche, contribuendo all'efficacia del processo terapeutico.

Tale ipotesi nasce dalle evidenze degli studi sperimentali della Scuola Padovana che dimostrano come sia possibile, mediante suggestioni (termiche ma non solo) portate in ipnosi, indirizzare il flusso ematico verso un organo piuttosto che un altro, non soltanto a livello periferico [28-29] ma anche a livello splancnico, in particolare epatico, con vasodilatazione dell'arteria mesenterica e della vena porta [30]. Lo studio qui proposto è volto a rendere tale effetto ancora più selettivo, deviando parte del flusso ematico da o verso singole metastasi. Tali diversioni di flusso sono ovviamente inconsce [31] ma non per questo meno reali e misurabili.

La valutazione degli effetti può essere verificata mediante una tecnica per immagini che è la CEUS con software di rilevamento a basso indice meccanico (IM) per lo studio morfo-funzionale delle lesioni epatiche e con software di quantificazione perfusionale (Qontrast) dell'imaging (analisi su

clip registrate) precedentemente ottenuto con l'ecocontrastografia. In particolare, la tecnica da impiegarsi quale strumento di misurazione di questi effetti sulla perfusione è l'analisi delle curve intensità/tempo, ossia la realizzazione della quantificazione del segnale per mezzo di una regione di interesse posizionata a livello della lesione oggetto della valutazione con produzione di curva intensità/tempo. Le curve ottenute prima del trattamento si confrontano con quelle successive realizzate secondo uno schema temporale.

Si parte dal presupposto che l'induzione ipnotica possa essere applicata con ragionevoli vantaggi nel paziente oncologico. In particolare, nei casi di soggetti con metastasi epatiche da carcinoma del colon-retto sottoposti a trattamento chemioterapico, mediante la canalizzazione delle proprie risorse psico-biochimiche indirizzate verso gli organi bersaglio identificati ecograficamente e valutando gli effetti del processo terapeutico con la tecnica ecocontrastografica quale strumento di misurazione delle variazioni emodinamiche comprese quelle del microcircolo.

Per poter valutare l'efficacia clinica di tale procedura si ritiene indicata l'esecuzione di uno studio originale aperto, monocentrico, presso il Servizio di Ecografia Clinica ed Interventistica in Oncologia del Distretto Sanitario di Macomer della ASL di Nuoro, che attualmente effettua una media di oltre 350 esami ecografici annuali con mezzo di contrasto per lo studio dei pazienti oncologici in stadiazione e follow up.

Materiali e metodi

Il protocollo della ricerca prevede che i pazienti seguiti presso il centro di Oncologia del Distretto Sanitario di Macomer della ASL di Nuoro che devono essere sottoposti a CEUS siano assegnati al gruppo sperimentale (gruppo CEUS-IPNOECO) o di controllo (gruppo CT).

Preliminarmente all'avvio dello studio si richiederà l'autorizzazione all'esecuzione dello stesso da parte della Direzione aziendale della ASL di Nuoro, previa valutazione da parte del comitato etico aziendale. I partecipanti allo studio saranno dirigenti medici dell'azienda, facenti parte della struttura semplice di Ecografia Clinica ed Interventistica e di Oncologia Medica, operatori presso le suddette strutture, che dovranno sottoscrivere l'assenza di conflitto di interessi; l'ipnotista sarà un operatore esterno alla struttura.

Ai pazienti sarà sottoposto il modulo per il consenso informato, prima dell'arruolamento nello studio, nelle due versioni per il gruppo sperimentale e per il gruppo di controllo. Con tale modulo i pazienti di entrambi i gruppi saranno informati sulla procedura diagnostica. Nel modulo del consenso per il gruppo sperimentale sarà aggiunto anche il consenso all'esecuzione dell'esame sotto ipnosi e l'autorizzazione alla videoregistrazione. La strumentazione utilizzata (ecografo, monitor etc.) sarà quella a disposizione del Servizio di Ecografia Clinica presso l'Oncologia della suddetta struttura.

Si intende selezionare una popolazione di 20 pazienti, da arruolare secondo i seguenti criteri di inclusione:

- carcinoma del colon-retto (operato)
- metastasi epatiche (metacrone)
- linee terapeutiche (valutazione fattori correlati al trattamento)

I criteri di esclusione saranno: età inferiore a 18 anni, notaipersensibilità all'esafluoruro di zolfo o ad uno qualsiasi dei suoi eccipienti, sindrome coronarica acuta o ischemia cardiaca clinicamente instabile, insufficienza cardiaca acuta; aritmie di grado severo, grave broncopneumopatia, patologie psicotiche in atto, demenza, utilizzo all'ingresso di farmaci ansiolitici, ipnotici, antidepressivi od antipsicotici, instabilità emodinamica definita come ipotensione arteriosa sistemica marcata (sistolica inferiore a 90 mmHg), ipertensione arteriosa sistolica >180 mmHg o diastolica >110 mmHg, bradicardia spiccata (frequenza cardiaca a40 bpm, dispnea, dolore toracico o gravidanza.

I pazienti del gruppo sperimentale saranno sottoposti con cadenza settimanale a N.4 sedute di ipnosi, ecografia ed ecografia con mezzo di contrasto.

Seduta N.1 Ipnosi-Eco+CEUS

Seduta N.2 Ipnosi-Eco+CEUS

Seduta N.3 Ipnosi-Eco+CEUS

Seduta N.4 Ipnosi-Eco+CEUS

La seduta ipnotica sarà condotta con lo scopo di determinare uno stato di rilassamento vigile, un'ideoplasia volta alla necrosi selettiva delle lesioni focali epatiche.

Durante la seduta ipnotica i pazienti vedranno proiettate su schermo le immagini dell'ecografia e delle lesioni epatiche sottoposte a trattamento; verrà visualizzata anche la perfusione delle stesse lesioni mediante la somministrazione di mezzo di contrasto ecografico in modo da rendere perfettamente identificabile il fulcro di attenzione su cui indirizzare la fenomenologia ideoplastica.

Il linguaggio analogico-metaforico sul quale impostare la suggestione ipnotica sarà scelto preventivamente insieme al paziente su contenuti di allucinazione da caldo o da freddo sulla lesione con conseguente «termoablazione immaginifica».

Per entrambi i gruppi di studio, nelle diverse sedute, saranno effettuate le registrazioni (clip da 30" ciascuna) degli esami ecografici di base e degli esami ecocontrastografici; dopo esportazione degli stessi esami CEUS in DICOM, saranno analizzate le curve intensità/tempo ottenute con software di quantificazione della perfusione.

La seduta ipnotica verrà conclusa al termine dell'intervento, con un progressivo riadattamento all'ambiente .

L'end point è la valutazione della necrosi della lesione mediante volume e tecnica di studio perfusionale.

Bibliografia

1. Catalano O, Siani A. Ecografia in oncologia. Springer, Milano, 2007.
2. Schnur JB, Kafer I, Marcus C, Montgomery GH. Hypnosis to manage distress related to medical procedures: a meta-analysis. *Contemporary Hypnosis*, 2008; 25:114-128.
3. Sirigu D. Ipnosi clinica ed ecografia: utilizzazione terapeutica in un caso di sindrome del colon irritabile. Tesi di Diploma Istituto Franco Granone.Torino, 2013
4. Granone F. Trattato di Ipnosi. UTET, Torino 1989.
5. Casiglia E. Trattato d'ipnosi e altre modificazioni di coscienza. CLEUP, Padova, 2015.
6. Cramer H, Lauche R, Paul A, Langhorst J, Kümmel S, Dobos GJ. Hypnosis in breast cancer care: a systematic review of randomized controlled trials. *Integr Cancer Ther* 2015;14:5-15.
7. Villa R (2014). Le cause del cancro. Testo disponibile al sito: <http://www.airc.it/cancro/cos-e/cause-tumore/>. Consultato il 10.09.2016.
8. Sunnen GV. Hypnotic and self-hypnotic approaches: to comprehensive cancer care. *Eur J Clin Hypn* 2004-5: 14-19.
9. Lioffi C (2006). Hypnosis in cancer care. *Contemp Hypn* 2006;23: 47-57.

10. Lioffi C, White P. Efficacy of clinical hypnosis in the enhancement of quality of life of terminally ill cancer patients. *Contemporary Hypnosis*, 2001;18: 145–60.
11. Montgomery GH, Bovbjerg DH, Schnur JB, David D, Goldfarb A, Wertz CR, Schechter C, Graff-Zivin J, Tatrow K, Price DD, Silverstein JH. A randomized clinical trial of a brief hypnosis intervention to control side effects in breast surgery patients. *Journal of the National Cancer Institute*, 2007; 99:1304-1312.
12. De Benedittis G. L'ipnosi nel controllo del dolore (seconda parte). *Riv It Ipnosi Clin Sperim* 2013;2:5-20.
13. Jensen MP, Gralow JR, Braden A, Gertz KJ, Fann JR, Syrjala KL. Hypnosis for symptom management in women with breast cancer: a pilot study. *Int J Clin Exp Hypn* 2012;60:135-59.
14. Nash MR, Tasso A. The effectiveness of hypnosis in reducing pain and suffering among women with metastatic breast cancer and among women with temporomandibular disorder. *Int J Clin Exp Hypn* 2010;58:497-504.
15. Richardson J, Smith JE, McCall G, Richardson A, Pilkington K, Kirsch I. Hypnosis for nausea and vomiting in cancer chemotherapy: a systematic review of the research evidence. *Eur J Cancer Care* 2007;16:402-412.
16. Bakke AC, Purtzer MZ, Newton P. The effect of hypnotic-guided imagery on psychological well-being and immune

function in patients with prior breast cancer. *J Psychosomat Res* 2002; 53: 1131-1137.

17.Hidderley M, Holt M. A pilot randomized trial assessing the effects of autogenic training in early stage cancer patients in relation to psychological status and immune system responses. *Eur J Oncol Nurs* 2004;8: 61-65.

18.Hudacek KD. A review of the effects of hypnosis on the immune system in breast cancer patients: a brief communication. *Int J Clin Exp Hypn* 2007; 55:411-425.

19.Simonton O, Matthews-Simonton S, Creghton JL. Ritorno alla salute. Tecniche di auto che favoriscono la guarigione. Amrita, Giaveno (TO) 2005.

20.Sirigu D, Sole N, Musio M, Usai Satta P, Oppia F. Hypnose clinique et échographie pour le traitement du Syndrome du côlon irritable. Livre del resumes AbBook 20Congrès Mondial d'Hypnose. Paris, 2015 – pris : pag.249.

21.Tagliagambe S. Il nodo Borromeo. Corpo, mente e psiche. Aracne, Ariccia (RM), 2015.

22.Mainenti PP, Mancini M, Mainolfi C, Camera L, Maurea S, Manchia A, Tanga M, Persico F, Addeo P, D'Antonio D, Speranza A, Bucci L, Persico G, Pace L, Salvatore M. Detection of colo-rectal liver metastases: prospective comparison of CEUS, multidetector CT,PET/CT and 1.5 Tesla MR with extracellular and teticulo-endothelial cell specific contrast agents. *Abdom Imaging* 2010;35:511-521.

23. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, Cosgrove DO, Kudo M, Nolsøe CP, Piscaglia F, Wilson SR, Barr RG, Chammas MC, Chaubal NG, Chen MH, Clevert DA, Correas JM, Ding H, Forsberg F, Fowlkes JB, Gibson RN, Goldberg BB, Lassau N, Leen EL, Mattrey RF, Moriyasu F, Solbiati L, Weskott HP, Xu HX. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced UltraSound (CEUS) in the liver- Update 2012 AWFUMB-EFSUMB. *Ultraschall in Med* 2013; 34:11-29.
24. Cantisani V, Ricci P, Erturk M, Pagliara E, Drudi F, Calliada F, Mortele K, D'Ambrosio U, Marigliano C, Catalano C, Marin D, Di Seri M, Longo F, Passariello R. Detection of hepatic metastases from colorectal cancer: Prospective evaluation of Gray Scale US versus Sono Vue low MI real-time enhanced US as compared with multidetector-CT or Gd-BOPTA-MRI. *Ultraschall in Med* 2010; 31:500-505.
25. Konopke R, Bunk A, Kersting S. The role of CEUS for focal liver lesion detection: an overview. *Ultrasound in Med Biol* 2007;33:1515-1526.
26. Schirin-Sokhan R, Winograd R, Roderburg C, Bubenzer J, do Ó NC, Guggenberger D, Hecker H, Trautwein C, Tischendorf JJ. Response evaluation of chemotherapy in metastatic colorectal cancer by contrast enhanced ultrasound. *World J Gastroenterol*. 2012 Feb 14; 18(6): 541-5.

27. Quaià E. Mezzi di contrasto in ecografia. Springer, Milano 2007.
28. Casiglia E, Mazza A, Ginocchio G, Onesto C, Pessina AC, Rossi A, Cavatton G, Marotti A. Haemodynamics following real and hypnosis-simulated phlebotomy. *Am J Clin Hypn* 1997;4:368-375.
29. Casiglia E, Rossi A, Tikhonoff V, Scarpa R, Tibaldeschi G, Giacomello M, Canna P, Schiavon L, Rizzato A, Lapenta AM. Local and systemic vasodilation following hypnotic suggestion of warm tub bathing. *Int J Psychophysiol* 2006;62:60-65.
30. Casiglia E, Tikhonoff V, Giordano N, Regaldo G, Tosello MT, Rossi AM, Bordin D, Giacomello M, Facco E. Measured outcomes with hypnosis as an experimental tool in a cardiovascular physiology laboratory. *Int J Clin Exp Hypn* 2012;60:241-261.
31. Casiglia E, Tikhonoff V, Facco E. The unconscious experimentally demonstrated by means of hypnosis. *Psychology* 2016;7:469-479.