

ALMA MATER STUDIORUM-UNIVERSITÀ
CAMPUS DI CESENA
SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

TRATTAMENTO TERMICO DEI TUMORI

Tesi in

Fisica tecnica LT

Relatore:

Prof. Marco Lorenzini

Candidato:

Erik Muratori

Correlatore:

Michael Lucchi

Sessione III

Anno Accademico 2016/2017

Indice

INTRODUZIONE.....	1
CAPITOLO 1:.....	1
Introduzione sull'equazione biotermica.....	1
1.1 Conduzione termica	2
1.2 Equazione generale della conduzione	3
1.3 Trasferimento del calore nei tessuti	7
1.3.1 Modello a sfere concentriche	8
1.3.2 Modello a lastre piane	9
1.3.3 Modello a cilindri concentrici:	10
1.4. Il mantenimento della temperatura corporea negli esseri umani e animali.....	10
1.5 Conduzione in presenza di generazione interna metabolica, perfusione ematica e radiazione diatermica: l'equazione biotermica	12
1.5.1 Conduzione nei tessuti con metabolismo:.....	12
1.5.1.1 Lastre piane:	12
1.5.1.2 Cilindri cavi:	14
1.5.2 Conduzione nei tessuti con perfusione sanguigna:	14
1.5.3 Conduzione nei tessuti perfusi con generazione di calore metabolico:	16
1.5.4. Conduzione in tessuti perfusi con generazione di calore metabolico soggetta a radiazione diatermica:.....	17
CAPITOLO 2:.....	19
Variazione delle proprietà dei tessuti con la temperatura	19
2.1 Introduzione sull'ipotermia e ipertermia	19
2.1.1 Ipotermia:	19
2.1.2 Ipertermia	20
2.2 attrezzatura per il trasferimento del calore.....	26
2.2.1 Ipotermia:	26
2.2.2 Ipertermia:	28
2.3. Ipertermia: temperatura indotta negli organi umani a causa di esposizioni elettromagnetiche di campi vicini e campi lontani	30
2.3.1 Formulazione del problema :	32
2.3.2 Metodi e modello:	32
2.3.3 Interazione tra campi elettromagnetici e tessuti umani:.....	33
2.3.4 Equazione per l'analisi del trasferimento di calore: Pennes.....	34
2.3.5 Confronto tra esposizioni in campo vicino e campo lontano.....	36
CAPITOLO 3:.....	43

Ablazione di tumori: presentazione delle varie tecniche, effetti desiderati, effetti indesiderati	43
3.1. terapie ablative per i tumori epatici.....	44
3.1.1. Terapie ablative regionali transarteriose	44
3.1.1.1 Chemioterapia transarteriosa, embolizzazione blanda e chemioembolizzazione.	44
3.1.1.2. Radioembolizzazione transarteriosa.	45
3.1.2 Terapie ablative locali chimiche e termiche	47
3.1.2.1 Ablazione chimica.....	47
3.1.2.1.2. Iniezione di acido acetico percutaneo (PAI)	49
3.2 Ablazione termica	50
3.2.1 Terapia termica interstiziale laser (LITT).....	50
3.2.1.1 Strumentazione LITT, vantaggi e svantaggi	51
3.2.2 Ultrasuoni focalizzati ad alta intensità (HIFU)	53
3.2.2.1 Effetto dell'alterazione dei parametri del campo acustico	55
3.2.2.2 Vantaggi e svantaggi	57
3.2.3 Terapie che utilizzano onde elettromagnetiche: RFA e MWA	58
3.2.3.1 Ablazione a radiofrequenza (RFA)	58
3.2.3.2 Ablazione a microonde	63
3.2.3.3 Microonde vs radiofrequenze: vantaggi e svantaggi.....	64
3.2.3.3.1 Vantaggi microonde	65
3.2.3.3.2 Svantaggi delle microonde.....	69
3.2.4 Crioblazione	69
3.2.4.1 Vantaggi.....	70
3.2.4.2 Svantaggi.....	71
CAPITOLO 4	73
Stato dell'arte nella simulazione dei processi di termo ablazione	73
4.1 modello FEM per l'ablazione del tessuto epatico a radiofrequenze	76
4.1.1 Analisi e modelli	76
4.1.2 modelli FEM: limitazione da parte dei vasi sanguigni	78
4.1.3 Conclusioni	79
4.2 Modello FEM della crioblazione epatica ex vivo e in vivo	83
4.2.1. Geometria.....	84
4.2.2 Proprietà termiche nella modellazione.....	86
4.2.3. Risultati	89
4.2.4 Conclusioni	92
4.3 Analisi FEM per la configurazione a tre antenne nell'ablazione del tumore epatico a microonde.....	92
4.3.1 Equazione biotermica e FEM.....	94

4.3.2 Configurazione dell'antenna tripla.....	95
4.3.3 Confronto tra le diverse antenne	96
4.3.4 Antenna COA e risultati.....	97
4.3.4.1 Confronto dei risultati delle analisi FE e degli esperimenti in vitro	99
4.3.4.2 Conclusioni	100
CAPITOLO 5.....	101
Possibili ambiti di ricerca.....	101
CONCLUSIONI.....	105
BIBLIOGRAFIA:	107

INTRODUZIONE

Il tumore non è altro che una massa abnorme di tessuto che cresce in eccesso ed in modo sordinato rispetto ai tessuti normali, e che persiste in questo stato dopo la cessazione degli stimoli che hanno indotto il processo. Il tumore può presentarsi in forma solida e liquida. Nel primo caso le cellule che diventano tumorali appartengono a tessuti, come quello polmonare o le ossa; nel secondo caso sono invece quelle del sangue. Nei tumori solidi si possono distinguere tre fasi: nella prima il tumore è localizzato in un'unica sede; la seconda inizia se il tumore ricompare dopo una terapia che lo aveva eliminato (recidiva); la terza è quella delle metastasi, in cui le cellule cancerose si disseminano nell'organismo e aggrediscono altri organi e tessuti. La capacità di formare metastasi distingue il tumore maligno da quello benigno: in quest'ultimo caso infatti, pur essendoci una proliferazione incontrollata delle cellule, per varie ragioni le cellule cancerose non riescono a invadere altri tessuti. Questa patologia può presentarsi all'interno del corpo umano in svariate posizioni e forme; la più diffusa forma di tumore è quello epatico, particolarmente discusso in questo studio. Dato il continuo sviluppo di questa malattia, la ricerca ha richiesto un altrettanto miglioramento della tecnologia per eliminarla. Gli studi hanno portato a sviluppare quello che viene definito "trattamento termico dei tumori", che consiste nell'applicazione di elevate o basse temperature nella posizione desiderata per creare necrosi e quindi l'eliminazione della neoplasia. Ovviamente la terapia termica non è l'unica in grado di eliminare queste malignità, infatti, esistono altri tipi di trattamento come quello chimico locale e le terapie regionali transarteriose, ma occupano una posizione secondaria in questo elaborato. L'obiettivo di questo lavoro è presentare i diversi trattamenti termici utilizzati nella pratica clinica, i modelli matematici utilizzati dalla tecnologia attuale per predire la distribuzione di temperatura nel tessuto e quindi l'efficacia di una determinata tecnologia; infine verranno presentate le ricerche che si pensa potrebbero migliorare l'efficienza della terapia. Per ogni tecnica sono state presentate le dinamiche di utilizzo, i macchinari, i limiti e i vantaggi che la caratterizzano. Ci si è soffermati anche sulla presentazione dell'equazioni matematiche che regolano gli scambi di calore, nonché sui danni provocati ai tessuti da fattori ipertermici o ipotermici, con un particolare esempio sui fattori ipertermici generati da campi elettromagnetici vicini e lontani. Si è cercato, quindi, di fare un quadro generale di questo trattamento toccando i diversi aspetti che lo distinguono dalle altre terapie.

CAPITOLO 1:

INTRODUZIONE SULL'EQUAZIONE BIOTERMICA

Lo studio della trasmissione del calore è un'estensione della termodinamica classica, che si occupa di analizzare i tre meccanismi di scambio di energia termica: conduzione, convezione ed irraggiamento. La differenza principale tra termodinamica e scambio termico è che la prima tratta sistemi in equilibrio termodinamico, in cui le proprietà fisiche, come la temperatura e la pressione, possono essere considerate uniformi (ma possono variare col tempo) attraverso l'intero sistema e si occupa della relazione tra gli stati di equilibrio, mentre il secondo prende in considerazione sia il meccanismo che la velocità di trasmissione del calore. La meccanica dei fluidi e la termodinamica sono entrambe caratterizzate da tre dimensioni primarie. Le dimensioni per la meccanica dei fluidi sono la massa M , lunghezza L e il tempo t , mentre per la trattazione della termodinamica risulta necessario introdurre anche la temperatura, T . Il trasferimento di calore si basa su quattro dimensioni M , L , t e T . La differenza di temperatura ΔT è la “forza motrice” per il flusso di calore nel sistema.

Come accennato in precedenza, il calore può essere trasferito mediante tre meccanismi distinti: conduzione, convezione e irraggiamento, che, a differenza dei primi due, per avvenire non necessita di un mezzo interposto tra due corpi a temperatura differente, in quanto avviene mediante fenomeni associati al trasporto quantistico e alle onde elettromagnetiche. Mentre la conduzione rappresenta un meccanismo di scambio puramente diffusivo, la convezione è anche associata al trasporto macroscopico di massa. Sebbene il flusso di calore possa essere indotto da molti di questi meccanismi che agiscono simultaneamente, nell'interesse della semplificazione viene trascurato tutto tranne il meccanismo dominante. Come la prima legge della termodinamica, le leggi fisiche che governano i tre meccanismi di trasferimento del calore sono state ottenute empiricamente e sono descritte in forma matematica.

1.1 CONDUZIONE TERMICA

La conduzione termica si manifesta come scambio di energia termica tra corpi o all'interno di corpi solidi, liquidi o gassosi, in contatto tra di loro, senza che vi sia un movimento macroscopico di materia. Lo scambio termico è dovuto alla cessione di energia cinetica molecolare (rotazionale e vibrazionale) da zone ad alta temperatura verso zone adiacenti a temperatura inferiore. L'entità dell'energia termica scambiata dipende dalla geometria e dalle caratteristiche del corpo oltre che dalla differenza di temperatura tra le diverse regioni dello stesso interessate allo scambio termico. Per fissare il concetto di conduzione termica bisogna prima definire la conducibilità termica, scoperto da Jean Fourier tramite un esperimento molto semplice. Consideriamo un sistema composto da una barretta cilindrica di materiale omogeneo ed isotropo le cui estremità sono costituite da due superfici piane e parallele a distanza Δx , mantenute a temperatura diverse e uniformi T_1 e T_2 con: $T_1 > T_2$ e $T_1 - T_2 = \Delta T$.

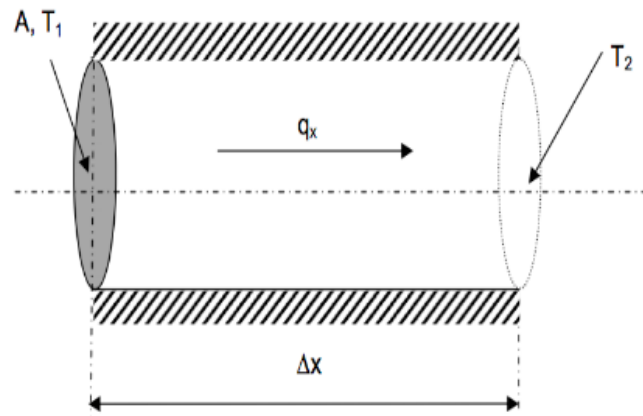


Figura 1. Flusso termico attraverso una barretta cilindrica

Si consideri il corpo ben isolato in modo che il flusso avvenga solo lungo la direzione del suo asse, ovvero un flusso monodimensionale. La differenza di temperatura causa la trasmissione di una potenza termica \dot{Q} attraverso la sezione A ; si riscontra che:

$$\dot{Q} \propto A \frac{\Delta T}{\Delta x} \quad (1.1.1)$$

Si osserva quindi una proporzionalità diretta tra potenza termica, differenza di temperatura e area A , ed una proporzionalità inversa tra flusso termico e lunghezza della barra. Il fattore di proporzionalità

è detto coefficiente di conduzione termica¹ o conducibilità termica del materiale λ .

Tale coefficiente è una proprietà fisica del materiale e ne caratterizza il comportamento, si misura in $W/(m^2 \cdot K)$. La formula precedentemente scritta può essere riscritta in questo modo:

$$\dot{Q} = -\lambda A \frac{\Delta T}{\Delta x} \quad (1.1.2)$$

dividendo entrambi i membri dell'eq (1.1.2) per A si ottiene la LEGGE DI FOURIER:

$$q_x'' = -\lambda \frac{\Delta T}{\Delta x} \quad (1.1.3)$$

dove $q_x'' = \frac{\dot{Q}}{A}$ è il flusso termico [$\frac{W}{m^2}$]. il segno meno sta ad indicare che il flusso termico avviene in direzione opposta al gradiente di temperatura, ovvero dalla zona più calda a quella più fredda, in accordo con il secondo principio della termodinamica².

1.2 EQUAZIONE GENERALE DELLA CONDUZIONE

Fino ad ora si è considerato il caso più semplice della conduzione termica: materiale omogeneo ed isotropo, flusso monodimensionale, regime stazionario. In verità il fenomeno è più complesso. Come si è già sottolineato lo scambio termico per conduzione avviene per interazione diretta tra le molecole del mezzo che, ove esista un gradiente di temperatura, secondo le ipotesi della teoria cinetica molecolare, si scambiano la loro energia cinetica rotazionale e vibrazionale. In seguito a tali scambi l'energia posseduta da ogni volumetto elementare del corpo si modifica e, di conseguenza, si modifica anche il campo delle temperature. Il fenomeno conduttivo è pertanto descritto quando sia noto il campo di temperatura all'interno del corpo, in funzione delle coordinate spaziali x, y, z e del tempo τ .

$$T = f(x, y, z, \tau) \quad (1.2.1)$$

Per ottenere il campo di temperatura, una possibile tecnica è quella di eseguire un bilancio di energia su un elemento infinitesimo di volume di un corpo generico, come illustrato in Fig.2.

¹ λ dipende dallo stato del materiale e può variare con la temperatura, la pressione e eventuali trattamenti termici fatti sul materiale
² il secondo principio della termodinamica: è un principio della termodinamica classica che enuncia l'irreversibilità di tutti gli eventi termodinamici reali, quali ad esempio il passaggio di calore da un corpo caldo ad un corpo freddo.

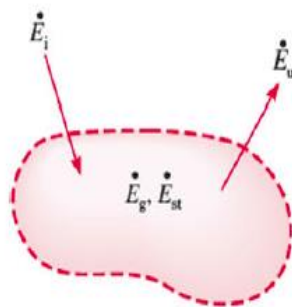


Figura 2. Elemento infinitesimo di volume

Si consideri un mezzo omogeneo sul quale si vada a considerare un elemento infinitesimo di volume dV . L'equazione di conservazione dell'energia, limitatamente ai soli flussi termici, risulta essere:

$$\dot{E}_i + \dot{E}_g - \dot{E}_u = \dot{E}_{st} \quad (1.2.2)$$

\dot{E}_i energia termica ceduta al sistema

\dot{E}_u energia termica smaltita dal sistema

\dot{E}_g energia generata all'interno del sistema

\dot{E}_{st} energia interna accumulata dal sistema

Andiamo a considerare per prima il caso più semplice, cioè il caso monodimensionale, per poi passare a quello pluridimensionale. Il caso monodimensionale è più semplice poiché andiamo a considerare solo una componente del flusso termico, che può essere scritto come somma vettoriale delle sue tre componenti spaziali:

$$\vec{q}'' = \vec{q}''_x + \vec{q}''_y + \vec{q}''_z \quad (1.2.3)$$

In questo caso prendiamo in considerazione la sola componente x del flusso e utilizzando la legge di Fourier (1.1.3), possiamo riscrivere il bilancio di energia.

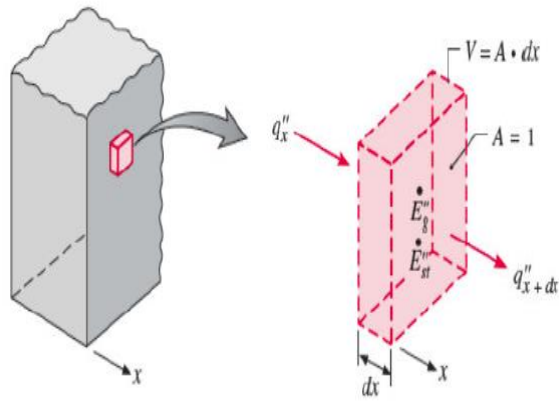


Figura 3 Elemento su cui facciamo bilancio

Preso un volume $V = A dx$, dove A è la superficie frontale si ha:

$$\dot{E}_i = q''_x A \quad (1.2.4)$$

$$\dot{E}_u = q''_{x+dx} A \quad (1.2.5)$$

il flusso termico uscente può essere sviluppato in serie di Taylor troncato al secondo ordine

$$q''_{x+dx} = q''_x + \frac{\partial q''_x}{\partial x} dx \quad (1.2.6)$$

Il termine generativo vale:

$$\dot{E}_g = q''''_x A dx \quad (1.2.7)$$

La variazione dell'energia interna può essere scritta:

$$\dot{E}_{st} = \rho c \frac{\partial T}{\partial \tau} A dx \quad (1.2.8)$$

Dividendo entrambi i membri per A :

$$q''_x + q'''' dx - \left(q''_x + \frac{\partial q''_x}{\partial x} dx \right) = \rho c dx \frac{\partial T}{\partial \tau} \quad (1.2.9)$$

Utilizzando poi la legge di Fourier e semplificando i termini uguali si ottiene:

$$\frac{\partial}{\partial x} \left(\lambda \frac{\partial T}{\partial x} \right) + q''' = \rho c \frac{\partial T}{\partial \tau}$$

(1.2.10)

L'equazione (1.2.10) viene chiamata equazione del calore e $q''' = \dot{E}_g/V$ è l'energia generata per unità di tempo e volume.

Se andiamo a considerare il caso pluridimensionale la questione si complica. Consideriamo sempre un elemento di volume infinitesimo $dV=dx \, dy \, dz$; si può riscrivere il bilancio di energia come:

$$(q_x + q_y + q_z) + \dot{E}_g - (q_{x+dx} + q_{y+dy} + q_{z+dz}) = \dot{E}_{st} \quad (1.2.11)$$

Dove i primi tre termini rappresentano l'energia termica in entrata, ognuno perpendicolare ad una faccia del volumetto, e gli ultimi tre termini sono relativi all'energia termica in uscita. È possibile esprimere i flussi in uscita in serie di Taylor come nel caso monodimensionale:

$$q_{x+dx} = q_x + \frac{\partial q_x}{\partial x} dx \quad (1.2.12)$$

$$q_{y+dy} = q_y + \frac{\partial q_y}{\partial y} dy \quad (1.2.13)$$

$$q_{z+dz} = q_z + \frac{\partial q_z}{\partial z} dz \quad (1.2.14)$$

Le equazioni (1.2.12)-(1.2.13)-(1.2.14) dicono che i flussi uscenti sono pari al flusso in entrata più la sua variazione lungo la direzione considerata, espressa dalla rispettiva derivata parziale.

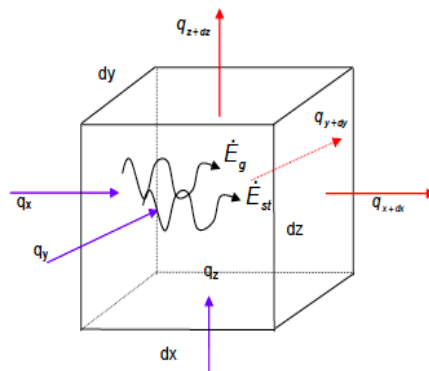


Figura 4. elemento tridimensionale su cui viene fatto bilancio di energia

Essendo i flussi termici puramente conduttivi possono essere valutati con la legge di Fourier; per cui, l'energia entrante nel volume infinitesimo può essere espressa come:

$$q_x = -\lambda \frac{\partial T}{\partial x} dydz \quad (1.2.15)$$

$$q_y = -\lambda \frac{\partial T}{\partial y} dx dz \quad (1.2.16)$$

$$q_z = -\lambda \frac{\partial T}{\partial z} dy dx \quad (1.2.17)$$

Dove i prodotti $dy dz$, $dx dz$ e $dy dx$ rappresentano le aree delle diverse facce dei volumetti. Pertanto si possono riscrivere i termini relativi all'energia sostituendo i flussi in entrata con le espressioni trovate:

$$q_{x+dx} = -\left[\lambda(dy \cdot dz) \frac{\partial T}{\partial x} + \frac{\partial}{\partial x} \left(\lambda(dy \cdot dz) \frac{\partial T}{\partial x} \right) dx \right] \quad (1.2.18)$$

$$q_{y+dy} = -\left[\lambda(dx \cdot dz) \frac{\partial T}{\partial y} + \frac{\partial}{\partial y} \left(\lambda(dx \cdot dz) \frac{\partial T}{\partial y} \right) dy \right] \quad (1.2.19)$$

$$q_{z+dz} = -\left[\lambda(dy \cdot dx) \frac{\partial T}{\partial z} + \frac{\partial}{\partial z} \left(\lambda(dy \cdot dx) \frac{\partial T}{\partial z} \right) dz \right] \quad (1.2.20)$$

lungo ogni direzione il flusso netto di energia sarà pari alla differenza tra il flusso entrante e quello uscente, dunque:

$$q_x - q_{x+dx} = \frac{\partial}{\partial x} \left(\lambda(dydz) \frac{\partial T}{\partial x} \right) = \frac{\partial}{\partial x} \left(\lambda \frac{\partial T}{\partial x} \right) dx dy dz \quad (1.2.21)$$

$$q_y - q_{y+dy} = \frac{\partial}{\partial y} \left(\lambda \frac{\partial T}{\partial y} \right) dx dy dz \quad (1.2.22)$$

$$q_z - q_{z+dz} = \frac{\partial}{\partial z} \left(\lambda \frac{\partial T}{\partial z} \right) dx dy dz \quad (1.2.23)$$

potendo scrivere la generazione di energia interna come $\dot{E}_g = q''' dx dy dz$ e la il termine di accumulo come $\dot{E}_{st} = \rho c \frac{\partial T}{\partial \tau} dx dy dz$ dove $dx dy dz = dV$. L'equazione generale della conduzione nel caso pluridimensionale diventa:

$$\frac{\partial}{\partial x} \left(\lambda \frac{\partial T}{\partial x} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left(\lambda \frac{\partial T}{\partial y} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(\lambda \frac{\partial T}{\partial z} \right) + q''' = \rho c \frac{\partial T}{\partial \tau} \quad (1.2.24)$$

1.3 TRASFERIMENTO DEL CALORE NEI TESSUTI

I tessuti costitutivi del corpo umano ed animale sono delle cosiddette strutture composite, composte

cioè da più strati con diversi spessori. Per l'analisi teorica, il modello costituito da più strati semplici viene utilizzato quando gli strati sono sufficientemente sottili rispetto alla curvatura del corpo. Uno strato composto di nucleo, muscolo e pelle in configurazione cilindrica, è stato utilizzato come modello di trasferimento di calore nel corpo (Seagrave,1971; Shitzer, 1975).

1.3.1 MODELLO A SFERE CONCENTRICHE

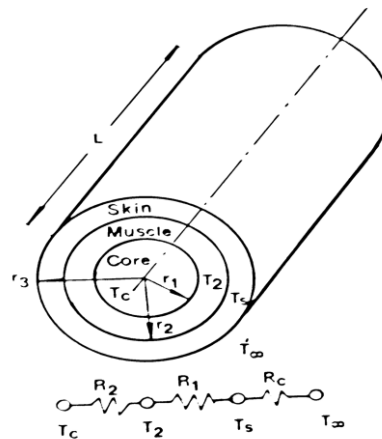


Figura 5 Nucleo,muscolo e pelle in configurazione cilindrica

Come modello per la testa umana, si usano tre sfere concentriche: le sfere interne dove abbiamo la corteccia del cervello, il cranio, il seno e le meningi e l'altra sfera dove si trovano il cuoio capelluto e il tessuto esterno. Questi strati multipli di tessuto sono unici in quanto tutti i tessuti producono calore metabolico e la perfusione sanguigna svolge un ruolo molto importante nel dissipare l'energia interna nell'ambiente per il mantenimento dell'omeostasi (stabilità dell'organismo). In primo luogo, si consideri il caso in vitro in cui tutti i tessuti cessano di generare calore metabolico. Ciò corrisponde a una situazione in cui i tessuti vengono asportati dal corpo per una determinazione in vitro delle loro proprietà termiche.

1.3.2 MODELLO A LASTRE PIANE

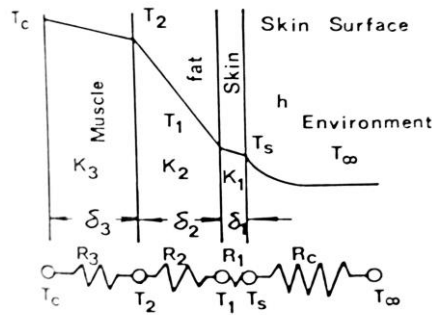


Figura 6 Muscolo, grasso e pelle nel modello a lastre piane

Se supponiamo i tre strati (nucleo, muscolo e pelle) come lastre piane, il modello termofisico che otteniamo è quello mostrato in Fig.6. Si nota che la temperatura del nucleo ha un valore T_c , mentre la temperatura dell'ambiente è T_∞ . Diversamente da quanto abbiamo visto prima, è presente un ulteriore strato: il grasso. Quest'ultimo ha uno spessore δ_2 , mentre muscolo e pelle hanno rispettivamente uno spessore δ_3, δ_1 . Poiché il flusso di calore attraverso una data area A è lo stesso per ogni sezione si scrive:

$$\dot{Q} = \lambda_3 A \frac{T_c - T_2}{\delta_3} = \lambda_2 A \frac{T_2 - T_1}{\delta_2} = \lambda_1 A \frac{T_1 - T_s}{\delta_1} = hA(T_s - T_\infty) \quad (1.3.2.1)$$

dove $\lambda=k$ =conduttività termica. L'equazione (1.3.2.1) può essere riscritta anche in modo alternativo. Prendendo ΔT_{ov} come il salto di temperatura complessivo attraverso la struttura composita, e R_t come la resistenza termica totale data dalla somma di tutte le resistenze ($R_t = \sum_i R_i$, in cui R_i è la resistenza termica di ogni strato) possiamo scrivere:

$$\dot{Q} = q = \frac{\Delta T_{ov}}{R_t} \quad (1.3.2.2)$$

In numerose strutture di tessuto complesse, è più realistico considerare resistenze termiche collegate in serie e parallelo.

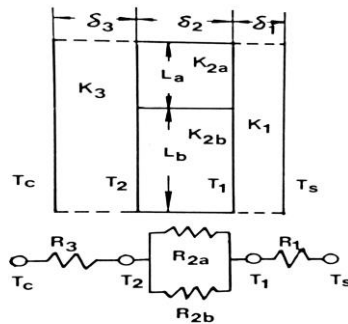


Figura 7 Circuito con resistenze in serie e parallelo

Per semplicità si assume il flusso di calore unidimensionale. Lo strato intermedio è costituito da due resistenze termiche collegate in serie e parallelo e la sua conduttanza termica è la somma delle singole conduttanze. Per determinare il trasferimento di calore si riutilizza la legge 1.3.2.2.

1.3.3 MODELLO A CILINDRI CONCENTRICI:

Il modello cilindrico tratta il flusso di calore radiale attraverso lunghi cilindri concentrici di diversa conduttività termica. Per un caso in vitro in assenza di metabolismo, la velocità del flusso di calore attraverso ciascuna sezione è la stessa:

$$\dot{Q} = q = 2\pi\lambda_2 L \frac{T_c - T_2}{\ln(r_2/r_1)} = 2\pi\lambda_3 L \frac{T_2 - T_s}{\ln(r_3/r_2)} = 2\pi r_3 h L (T_s - T_\infty) \quad (1.3.3.1)$$

1.4. IL MANTENIMENTO DELLA TEMPERATURA CORPOREA NEGLI ESSERI UMANI E ANIMALI

La termoregolazione è il meccanismo fisiologico mediante il quale mammiferi e uccelli cercano di bilanciare perdita e guadagno di calore per mantenere una temperatura corporea costante quando esposti a una variazione nella potenza di raffreddamento del mezzo esterno. Tali animali sono indicati come animali a sangue caldo. Alcuni altri animali, come pesci, rettili e invertebrati che non hanno termoregolazione vengono definiti animali a sangue freddo. Il mantenimento di una temperatura corporea costante equivale ad una situazione di trasferimento di calore in regime stazionario ottenuta attraverso un equilibrio tra produzione di calore e perdita. In un sistema passivo come in quello degli animali a sangue freddo, la temperatura allo stato stazionario sarebbe semplicemente il risultato dell'equilibrio termico e passerebbe a un valore diverso a seconda della variazione della temperatura

ambientale o della generazione metabolica. Al contrario, in un sistema regolato come negli animali a sangue caldo, una particolare temperatura allo stato stazionario viene difesa dall'attivazione di opportuni effettori termoregolatori. I processi di termoregolazione possono essere comportamentali o autonomi. I processi comportamentali di termoregolazione sono quelli che coinvolgono i movimenti di tutto l'organismo. Le risposte autonome sono invece la produzione o la perdita automatica di calore in risposta a stress da caldo o freddo. La produzione di calore autonomo può derivare da un movimento o presumibilmente dall'attività metabolica di depositi localizzati di tessuto. La perdita autonoma può essere non evaporativa o evaporativa. La perdita non evaporativa viene effettuata cambiando la resistenza termica dei tessuti periferici modificando l'estensione del diametro dei vasi sanguigni. Quando la temperatura ambientale è più elevata, per mantenere un opportuno tasso di cessione di calore, le arteriole precapillari nello strato di tessuto adiposo sotto la pelle sono completamente dilatate e il sangue arterioso attraversa lo strato di tessuto adiposo senza impedimenti, mantenendo la temperatura della pelle abbastanza vicino al nucleo e consentendo una maggior perdita di calore. Quando un animale, invece, è stressato a freddo, le arteriole precapillari sono completamente ristrette e il flusso di sangue verso lo strato grasso è molto ridotto. Questo strato grasso diventa inerte con un'elevata resistenza termica e anche la temperatura della pelle viene ridotta a causa della mancanza di flusso sanguigno. Le perdite di calore per evaporazione possono avvenire a livello polmonare o sulla superficie cutanea, e si manifestano in una più intensa attività respiratoria, con un maggior tasso di evaporazione d'acqua in corrispondenza della lingua e dei polmoni, e nella sudorazione, con una maggiore secrezione acquosa sulla superficie cutanea.

Le funzioni di termoregolazione descritte hanno lo scopo di mantenere la temperatura corporea interna in risposta a cambiamenti della temperatura ambientale. Con una caduta della temperatura ambientale, la produzione di calore termoregolante aumenta fino a quando l'animale raggiunge la sua massima capacità di generare calore. Qualsiasi ulteriore calo della temperatura ambiente porta ad un calo della temperatura interna che può portare all'ipotermia. Nel caso di aumento della temperatura ambiente, viene raggiunta la massima velocità di perdita di calore per evaporazione. Al di là di questo punto, la temperatura corporea può aumentare e può farlo ad un ritmo crescente poiché l'alto tasso di perdita per evaporazione non è sostenibile e anche il tasso metabolico aumenta significativamente a temperature più alte. Questo può portare a sintomi come affaticamento, sete e crampi muscolari. Nella maggior parte delle specie, quando la temperatura raggiunge i 42-43 °C, si manifestano danni al sistema nervoso centrale, con conseguenze fatali.

1.5 CONDUZIONE IN PRESENZA DI GENERAZIONE INTERNA METABOLICA, PERFUSIONE EMATICA E RADIAZIONE DIATERMICA: L'EQUAZIONE BIOTERMICA

1.5.1 CONDUZIONE NEI TESSUTI CON METABOLISMO:

il metabolismo³ ha luogo nei tessuti viventi ed è equivalente alla generazione interna di calore. Molti sistemi nell'ingegneria hanno fonti di calore interne, come bobine elettriche, reattori nucleari.

1.5.1.1 Lastre piane:

Si consideri il caso di una lastra piana, e si consideri un elemento differenziale come mostrato in Fig.8 come il sistema; applicando la legge di conservazione dell'energia in caso stazionario:

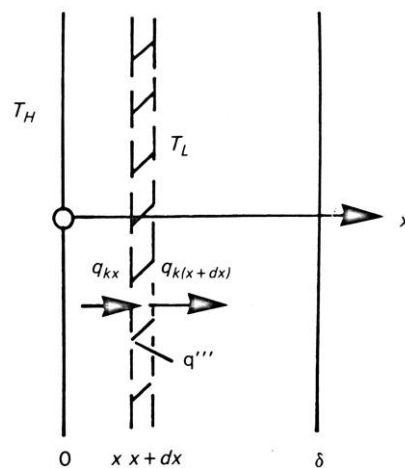


Figura 8 Sistema su cui applichiamo la legge di conservazione

$$q_{kx} - q_{k(x+dx)} + q'''(Adx) = 0 \quad (1.5.1.1.1)$$

Nell'equazione (1.5.1.1.1), q_{kx} e $q_{k(x+dx)}$ rappresentano l'energia termica entrante ed uscente attraverso le superfici delimitanti il sistema, mentre q''' indica la generazione interna di calore per unità di tempo e volume. Il termine $q_{k(x+dx)}$ può essere sviluppato in serie di Taylor troncata al primo ordine:

$$q_{k(x+dx)} = q_{kx} + \frac{dq_{kx}}{dx} dx \quad (1.5.1.1.2)$$

³Complesso di reazioni biochimiche di sintesi e di degradazione che si svolgono in ogni organismo vivente e che ne determinano l'accrescimento, il rinnovamento, il mantenimento.

Utilizzando l'equazione (1.5.1.1.2) per esprimere la differenza tra i primi due termini della (1.5.1.1.1) ed esprimendo i flussi termici mediante la legge di Fourier, equazione (1.3.1), si ottiene:

$$\lambda \frac{d^2T}{dx^2} + q''' = 0 \quad (1.5.1.1.3)$$

Il primo termine rappresenta la conduzione termica e il secondo la generazione interna di calore. Si considerino ora due temperature imposte come condizioni al contorno:

$$T(0) = T_H \quad T(\delta) = T_L \quad (1.5.1.1.6)$$

integrando l'equazione (1.5.1.1.3) due volte, si ottiene:

$$T(x) = \frac{-q'''}{2\lambda} x^2 + \left(\frac{q'''\delta}{2\lambda} - \frac{T_H - T_L}{\delta} \right) x + T_H \quad (1.5.1.1.5)$$

l'equazione (1.5.1.1.5) mostra un profilo di temperatura parabolico con il suo massimo ($dT/dx = 0$) spostato dal piano intermedio verso la superficie con temperatura più elevata. È importante notare che nessun flusso di calore attraversa il piano con $dT/dx = 0$ (cioè in corrispondenza della massima temperatura). Inoltre, le potenze termiche in corrispondenza delle superfici che delimitano il sistema possono essere espresse come:

$$q_1 = -\lambda A \frac{dT(\delta)}{dx} \quad \text{e} \quad q_2 = -\lambda A \frac{dT(0)}{dx} \quad (1.5.1.1.6)$$

La somma di q_1 e q_2 è uguale a $q'''\delta A$.

1.5.1.2 Cilindri cavi:

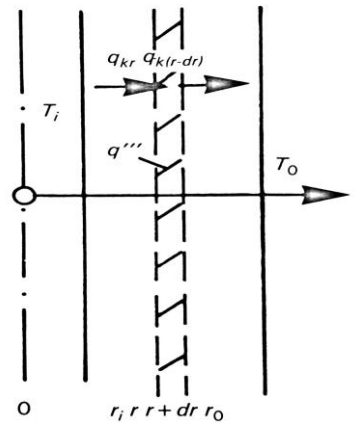


Figura 9. Sistema per cilindri cavi

La procedura descritta nel paragrafo 1.5.1.1 viene ripetuta per un lungo cilindro cavo di lunghezza l . L'elemento differenziale è un cilindro cavo con i raggi interno ed esterno di r e $r+dr$ rispettivamente. Applicando la prima legge della termodinamica si ottiene:

$$\frac{1}{r} \frac{d}{dr} \left(r \frac{dT}{dr} \right) + \frac{q'''}{\lambda} = 0 \quad (1.5.1.2.1)$$

Le condizioni al contorno di temperatura imposta alle parete possono essere espresse come $T(r_i) = T_i$ e $T(r_o) = T_o$. La soluzione all'equazione (1.5.1.2.1) è:

$$T(r) = -q''' \frac{(r^2 - r_i^2)}{4\lambda} + \frac{T_o - T_i + (q'''/4\lambda)(r_o^2 - r_i^2)}{\ln(r_o/r_i)} \ln\left(\frac{r}{r_i}\right) + T_i \quad (1.5.1.2.2)$$

Il profilo di temperatura descritto dall'equazione (1.5.1.2.2) è ancora una volta parabolico.

1.5.2 CONDUZIONE NEI TESSUTI CON PERFUSIONE SANGUIGNA⁴:

Si consideri uno strato di tessuto perfuso dal sangue, che penetra ad una temperatura inferiore a T_A (temperatura del sangue arterioso). In assenza di generazione di calore metabolico, il meccanismo di trasferimento del calore nel sistema è la combinazione di conduzione e convezione. Per un volume

⁴È il processo in cui un corpo fornisce il sangue per il letto capillare sin nel tessuto.

di controllo in uno strato di tessuto, l'espressione della conservazione dell'energia in regime stazionario diviene:

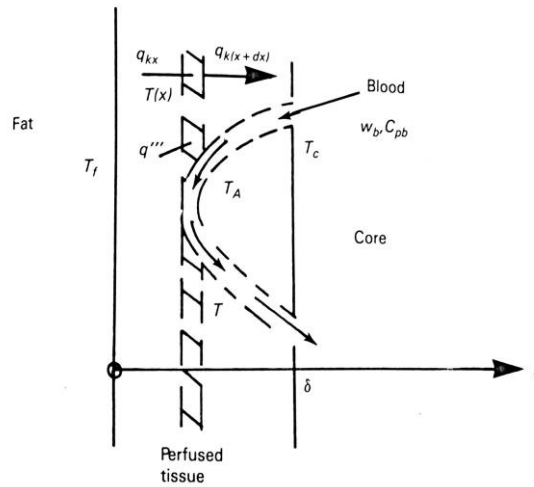


Figura 10. Strato di tessuto perfuso con produzione di calore

$$q_{kx} - q_{k(x+dx)} - (\dot{w}C_p)_b A dx (T - T_A) = 0 \quad (1.5.2.1)$$

Utilizzando lo sviluppo in serie di Taylor possiamo riscrivere il termine $q_{k(x+dx)}$ come precedentemente scritto nell'Eq.(1.5.1.1.2), per cui la formula (1.5.2.1) diventa:

$$\lambda \frac{d^2 T}{dx^2} - (\dot{w}C_p)_b (T - T_A) = 0 \quad (1.5.2.2)$$

Dove il primo e il secondo termine rappresentano il trasporto di energia termica mediante conduzione e convezione rispettivamente. In questa formula $\dot{w}_b [kg/s m^3]$ denota il tasso di perfusione del sangue per unità di volume del tessuto, T_A è la temperatura del sangue arterioso e C_{pb} è la capacità termica del sangue. L'equazione indica un equilibrio tra la conduzione e la convezione che avviene attraverso la perfusione sanguigna nel tessuto. Si può riscrivere l'eq. (1.5.2.2) come:

$$\frac{d^2 T}{dx^2} - m^2 (T - T_A) = 0 \quad (1.5.2.3)$$

dove $m^2 = (\dot{w}C_p)_b / \lambda = w \rho_s c_s / \lambda$. dove $w [m^3/s]$ è il rateo di perfusione ρ_s e c_s sono la densità e la capacità termica specifica del sangue. Le condizioni al contorno sono ancora di temperatura imposta:

in $x=0$ (interfaccia grasso-tessuto): $T(0) = T_f$

in $x=\delta$ (interfaccia nucleo-tessuto): $T(\delta) = T_c$

La distribuzione di temperatura nel tessuto è ottenuto come:

$$\frac{T-T_A}{T_f-T_A} = \frac{T_c-T_A}{T_f-T_A} \frac{\sinh mx}{\sinh m\delta} + \cosh m\delta - \coth m\delta \sinh mx \quad (1.5.2.4)$$

1.5.3 CONDUZIONE NEI TESSUTI PERFUSI CON GENERAZIONE DI CALORE METABOLICO:

i tessuti corporei sono conduttori termici molto poveri con circa la stessa conducibilità termica del sughero, o un po' meno dell'acqua. Pertanto, se la produzione di calore metabolico deve essere dissipata per sola conduzione, richiederà gradienti di temperatura molto alti per adempire al proprio dovere. È la perfusione sanguigna nei tessuti del corpo che svolge un ruolo di vitale importanza nella regolazione della temperatura corporea. Come visto nel paragrafo (1.5) quando il calore deve essere conservato in un ambiente freddo, si verifica una vasocostrizione. In ambienti caldi o durante l'esercizio fisico, la vasodilatazione aiuta invece a trasmettere calore allo strato cutaneo per dissipazione. La velocità di perfusione sanguigna nel tessuto è regolata automaticamente e in modo non volontario.

Si consideri uno strato di tessuto semplice perfuso e in presenza di generazione di calore metabolico. L'equazione del calore nel caso monodimensionale può essere scritta come:

$$\frac{d^2T}{dx^2} + \frac{q_p''' + q_m'''}{\lambda} = 0 \quad (1.5.3.1)$$

L'equazione (1.5.3.1) viene chiamata equazione biotermica o equazione di Pennes, dove q_m''' è la densità di potenza generata tramite metabolismo e q_p''' la densità di potenza generata dalla perfusione sanguigna, che pertanto può essere negativa o positiva a seconda che il trasferimento termico sia dal sangue al tessuto o viceversa. Il tasso di perfusione ematica per unità di volume del letto di tessuto è \dot{w}_b e la capacità termica specifica del sangue è C_{pb} . Il sangue arterioso entra nell'elemento differenziale a T_A e lo lascia alla temperatura locale del tessuto $T(x)$. La potenza termica per unità di volume introdotta nell'elemento differenziale dalla perfusione sanguigna è $\dot{w}_b C_{pb} (T_A - T)$; pertanto la prima legge porta a:

$$\lambda \frac{d^2T}{dx^2} + \dot{w}_b C_{pb}(T_A - T) + q''' = 0 \quad (1.5.3.2)$$

dove il primo, il secondo e il terzo termine sono di conduzione, convezione dovuta alla perfusione del sangue e generazione di calore metabolico rispettivamente. Questa equazione è possibile scriverla come sovrapposizione delle equazioni (1.5.2.3) e (1.5.1.1.3). Utilizzando le condizioni al contorno:

$$T(0) = T_f \quad T(\delta) = T_c \quad (1.5.3.3)$$

la soluzione è ottenuta e riorganizzata in forma adimensionale risulta essere:

$$\frac{T_c - T(x)}{T_c - T_f} = \frac{\sinh H_p(1-\xi)}{\sinh H_p} + \frac{H_m}{H_p^2} \quad (1.5.3.4)$$

dove $H_p = \sqrt{\dot{w}_b C_{pb} \delta^2 / k}$ è il rapporto di perfusione-conduzione

e $H_m = \sqrt{q''' \delta^2 / k (T_c - T_f)}$ è il rapporto metabolismo-conduzione

il flusso di calore q''_o attraverso l'interfaccia muscolo-grasso in $x=0$ può essere trovato come:

$$q''_o = k \frac{dT(0)}{dx} = k \frac{(T_c - T_f)}{\delta} (H_p \coth H_p + \frac{H_m \cosh H_p - 1}{\sinh H_p}) \quad (1.5.3.5)$$

1.5.4. CONDUZIONE IN TESSUTI PERFUSI CON GENERAZIONE DI CALORE METABOLICO SOGGETTA A RADIAZIONE DIATERMICA:

Dal secolo scorso, è stato ripetutamente affermato che il calore può esercitare un effetto inibitorio su un tumore maligno o addirittura curarlo. Il riscaldamento locale del tumore e dei suoi dintorni può essere ottenuto con applicazioni esterne, come un bagno d'acqua (convezione), microonde, ultrasuoni, onde radio, campi di corrente elettrica localizzata e radiazione infrarossa. Molti studi che coinvolgono più di due decenni, portano alla conclusione che la diatermia elettromagnetica (EM) e ultrasonica (US) sono i metodi più efficaci nel riscaldamento localizzato dei tessuti profondi, quando uno strato di tessuto perfuso è irradiato da un flusso di calore radiante, q''_{ro} , l'assorbimento locale dell'energia radiante varia come

$$q''_{rx} = q''_{ro} e^{k'x} \quad (1.5.4.1)$$

dove k' è il coefficiente di assorbimento. Quindi l'equazione differenziale di conservazione dell'energia può essere scritta come:

$$\frac{d^2T}{dx^2} + \dot{w}_b C_{pb} (T_A - T) + q''' + \frac{q''_r}{\delta} e^{k'x} = 0 \quad (1.5.4.2)$$

dove i primi tre termini sono i medesimi visti nell'equazione (1.5.3.2), mentre l'ultimo termine è il riscaldamento per mezzo della radiazione. Imponendo le condizioni al contorno viste in precedenza, il profilo di temperatura ottenuto risulta:

$$T(x) = C_1 \sinh mx + C_2 \cosh mx + A(1 - \cosh mx) + \frac{B}{2m} \left[\frac{e^{(m-k')x} - 1}{m+k'} (\cosh mx - \sinh mx) \right] \quad (1.5.4.3)$$

dove $m = (\dot{w}C_p)_b/k$ $A = \frac{\dot{w}_b C_{pb} T_a}{k} + \frac{q'''}{k}$ $B = \frac{q_r}{k\delta}$

CAPITOLO 2:

VARIAZIONE DELLE PROPRIETÀ DEI TESSUTI CON LA TEMPERATURA

2.1 INTRODUZIONE SULL'IPOTERMIA E IPERTERMIA

Valori di temperatura troppo alti o bassi, come già detto, possono essere nocivi per il nostro corpo, provocando effetti quali ipotermia, ipertermia fino a vere e proprie lesioni termiche. Questi aspetti possono, però, essere sfruttati per avere un miglioramento delle nostre condizioni.

2.1.1 IPOTERMIA:

L'ipotermia dal punto di vista medico si riferisce alla riduzione della temperatura corporea, localmente o generalmente, al di sotto della norma in animali omeotermici. L'applicazione dell'ipotermia può essere sistemica o locale e può variare in gradi e durata. Il suo uso più importante è quello di prolungare il periodo di sicurezza dell'arresto circolatorio, in modo da eseguire procedure chirurgiche intracardiache e neurologiche. Aiuta anche a modificare il decorso degli stati patologici che variano dallo stato febbricitante, all'emorragia gastrointestinale fino al danno cerebrale anossico. L'ipotermia è utilizzata anche in criobiologia il cui scopo principale è la conservazione e lo stoccaggio di biomateriali, organi e tessuti, mediante il congelamento. Al contrario, l'obiettivo in criochirurgia è di produrre necrosi localizzata nei tessuti o negli organi. La ricerca in criobiologia si è concentrata sugli studi degli effetti delle temperature sul comportamento in vitro delle sospensioni cellulari. Nonostante gli sforzi considerevoli, il successo è ancora limitato a relativamente pochi biomateriali come sangue, sperma, pelle, cornea e alcune culture di tessuti. Nella criochirurgia, il biomateriale deve essere raffreddato ad una velocità tale da uccidere le cellule. Tuttavia i progressi nella criochirurgia sono ostacolati dalla complessità della geometria del materiale e dai diversi tipi di cellule che vi possiamo trovare all'interno. Quando una sonda criochirurgica viene inserita in un tessuto e portata improvvisamente a una temperatura criogenica, si sviluppa un campo termico transitorio nel mezzo. La lesione si produce quando il tessuto nelle vicinanze della sonda subisce un cambio di fase (cioè congelamento). Ci sono molti fattori che influenzano la velocità di crescita e la dimensione massima della lesione, come la geometria, la dimensione della sonda, la temperatura superficiale della sonda, il tasso di produzione di calore metabolico, la velocità di perfusione ematica

nel tessuto e la temperatura di congelamento. Le criosonde emisferiche e cilindriche possono essere impiegate per produrre lesioni criogeniche.

2.1.2 IPERTERMIA

Per molti anni, gli scienziati hanno affermato che le cellule tumorali sono più sensibili al calore rispetto alle cellule normali e che a temperature elevate si rompono. Questo aiuta a spiegare perché, dopo il Rinascimento, ci sono state segnalazioni di regressioni spontanee del tumore in pazienti con vaiolo, influenza, tubercolosi e malaria, dove il fattore comune era una febbre infettiva di circa 104 F (o 40 ° C). Nel 540-480 a.C. un medico greco affermò "Dammi il potere di produrre la febbre e guarisco ogni malattia". L'ipertermia usa metodi fisici per riscaldare certi organi o tessuti fino a temperature nell'intervallo 40-46 ° C con tempo di trattamento di circa un'ora. Qualsiasi temperatura superiore al normale (37 ° C per l'uomo) potrebbe essere considerata eccessiva, l'ipertermia si riferisce invece a temperature superiori a 40 °C indotte a scopo terapeutico. Il concetto di ipertermia si distingue da quello di febbre, infatti la febbre è l'innalzamento della temperatura indotto automaticamente dall'organismo mediante un aumento del setpoint nella termoregolazione dell'intero corpo, mentre l'ipertermia è l'aumento della temperatura indotto esternamente su una particolare area nonostante il setpoint di termoregolazione assuma il suo valore normale. In altre parole, l'ipertermia si verifica quando la produzione metabolica o il carico termico ambientale supera la normale capacità di smaltimento di calore o quando i meccanismi di dissipazione termica del corpo vengono compromessi. Dal punto di vista delle applicazioni mediche si possono avere due tipi di ipertermia: sistemica e localizzata. Un nuovo interesse è stato stimolato nell'uso dell'ipertermia localizzata come potenziale agente antitumorale. Le relazioni di laboratorio Miller indicano che (1) le cellule tumorali possono essere più sensibili al calore rispetto ai tessuti normali, (2) l'ipertermia aumenta la risposta all'irritazione e può aumentare il rapporto terapeutico, (3) le cellule sono più sensibili all'ipertermia durante la fase S, un tempo in cui sono resistenti alle radiazioni ionizzanti, (4) l'effetto dell'ossigeno è assente per l'uccisione delle cellule ipertermiche e gli effetti della radiazione sono meno dipendenti dall'ossigeno quando potenziati dal trattamento termico; (5) il danno biologico si verifica a temperature superiori a 43 °C. L'ipertermia localizzata può essere generata attraverso una serie di tecniche di riscaldamento, tra cui microonde, ultrasuoni, convezione e campi di corrente a radiofrequenze (100-1000 kHz). L'uso di ipertermia localizzata per il trattamento della malattia maligna dipende dalla fattibilità di produrre volumi di riscaldamento omogenei all'interno del corpo. Il riscaldamento ideale risulterebbe in una temperatura uniformemente elevata all'interno del volume

di interesse e non al di fuori di esso. Solo le tecniche a microonde e ad ultrasuoni sono più adatte per i tessuti profondi sottostanti. Il primo è più adatto per il riscaldamento di tessuti con elevato contenuto di acqua, in particolare i muscoli, mentre il secondo può riscaldare facilmente ossa e nervi ma non i muscoli. Essendo un fenomeno di natura elettromagnetica, la tecnica a microonde è meno dannosa per la funzione di trasmissione nervosa rispetto al riscaldamento ad onde ultrasoniche. Prima che l'ipertermia possa essere ampiamente utilizzata negli esseri umani, è necessario sapere le tolleranze tissutali normali dell'ipertermia (aspetti biologici) (Tab.1 e Tab.2) e distribuzione termica e dose nei tessuti normali durante la produzione di ipertermia localizzata (aspetti fisici). Le microonde nella gamma di frequenze da 27 MHz a 10 GHz hanno un significato biologico speciale poiché possono essere facilmente trasmesse, assorbite e riflesse dai tessuti biologici a seconda delle proprietà del tessuto e della frequenza della radiazione. Le frequenze di 40.68, 433, 915, 2450 e 5800 MHz sono significative poiché sono utilizzate per processi di riscaldamento industriale, scientifico e medico. Le frequenze del 27.12, 915 e 2450 MHz sono usate per scopi termici negli Stati Uniti, mentre solo le onde con frequenza di 433 MHz sono autorizzate in Europa per questi scopi. Il modello fisico (Fig.11.), per un tessuto umano multistrato, è costituito da pelle, grasso e muscolo. Sulla superficie della pelle incidono normalmente onde elettromagnetiche o acustiche piane. Il sistema di coordinate è fissato sulla superficie della pelle. y_1 , y_2 e y_3 indicano la profondità di ciascuno strato. Tutte le proprietà fisiche, elettriche e acustiche sono considerate costanti, incluso densità ρ_i , calore specifico c_i , conducibilità termica del materiale λ , conducibilità elettrica e acustica σ_i , costante di attenuazione α_i , costante di fase β_i , costante di riflessione r_i , coefficiente di fase di riflessione ϕ_i , e velocità del suono u_i . Tuttavia, i fattori fisiologici come il tasso di perfusione ematica m_{bi} e il tasso di generazione del calore metabolico q_{mi} , variano con la temperatura tissutale T_i , dove il pedice b si riferisce al sangue e $i=1,2,3$. La densità di potenza assorbita in ogni strato di tessuto triplo può essere espressa come:

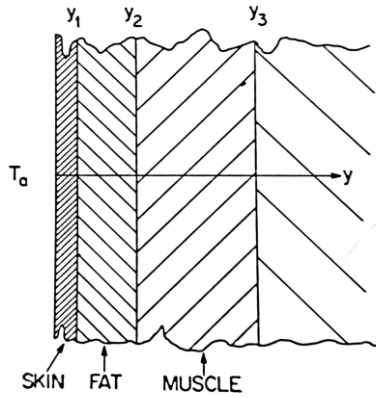


Figura 11. Schema combinazione muscolo-grasso-pelle

$$q_{ri}''' = \frac{\sigma_i E_{oi}^2}{2} [\exp(-2\alpha_i z_i) + r_i^2 \exp(2\alpha_i z_i) + 2r_i \cos(2\beta_i z_i + \phi_i)] \quad (2.1.2.1)$$

E_{oi} indica l'intensità del campo elettrico o acustico all'ingresso di ogni strato di tessuto. Può essere espresso come:

$$E_{oi} = E_{oi-1} \exp[\alpha_i (y_i - y_{i-1})] \quad (2.1.2.2)$$

Per la pelle, $y_{i-1} = y_0 = 0$ e E_{oi-1} corrisponde all'onda incidente effettiva che è uguale a $(2uI\rho)^{1/2}$ nel caso acustico. "I" indica la potenza irradiata sull'area della superficie della pelle, mentre ρ e u sono la densità e la velocità sonora del mezzo di accoppiamento. z_i è la distanza dalla posizione y_i misurata dall'interfaccia con il successivo strato di tessuto. Il coefficiente di riflessione complesso (all'interfaccia con lo strato successivo) dovuta all'onda trasmessa da un mezzo a un altro e spessore maggiore della profondità di penetrazione può essere scritto come $r_i \exp(j\phi_i)$, dove $j = (-1)^{1/2}$. La costante di propagazione per la trasmissione di potenza attraverso i tessuti biologici può essere espressa in termini di $\beta_i - j\alpha_i$ dove la frequenza d'onda w è uguale a $\beta_i / 2\pi$, e $1/2\alpha$ corrisponde alla profondità di penetrazione. Schwan e gruppo [6] hanno rilevato che solo circa il 2% dell'energia incidente è riflessa dal tessuto nel caso acustico. Quindi la conduttanza specifica è data nell'elettromagnetismo da

$$\sigma_i = \frac{2\beta_i \alpha_i}{w\mu_i} \quad (2.1.2.3)$$

e nel caso acustico da

$$\sigma_i = \frac{2\beta_i\alpha_i}{w\rho_i} \quad (2.1.2.4)$$

dove μ è la permittività elettrica. È noto che per i tessuti vascolari come pelle e muscoli, si verifica un marcato aumento del flusso sanguigno quando la temperatura passa attraverso l'intervallo di 42-44 °C a causa della vasodilatazione. È stato osservato, inoltre, con diversi esperimenti che quando la radiazione viene applicata a una combinazione di tessuto triplo avente uno strato di grasso sottile, la diatermia ultrasonica produce una temperatura massima in un punto più profondo rispetto alla superficie della pelle rispetto al caso dell'elettromagnetismo. Al contrario, quando lo strato grasso è spesso, la diatermia elettromagnetica diventa più efficace della diatermia a ultrasuoni nel riscaldamento dei tessuti profondi. In entrambi i casi la temperatura di picco si osserva nella muscolatura vicino all'interfaccia muscolo-grasso. Tuttavia, c'è una netta differenza nella distribuzione della temperatura prodotta dalle due tecniche di riscaldamento. La diatermia a microonde è caratterizzata da una temperatura minima nel tessuto adiposo e da due picchi di temperatura uno ciascuno negli strati della pelle e del muscolo. La differenza tra il picco e le temperature minime cresce con un aumento dello spessore del tessuto grasso sottocutaneo. D'altro canto, le modalità di riscaldamento ad ultrasuoni e onde corte⁵ producono profili di temperatura nella configurazione a triplo tessuto con una temperatura di picco nella muscolatura e un valore minimo sulla superficie della pelle (Fig.12 e Fig.13).

⁵Onda corta: sono onde che hanno spettro di potenza che spazia dai 3MHz a 30MHz

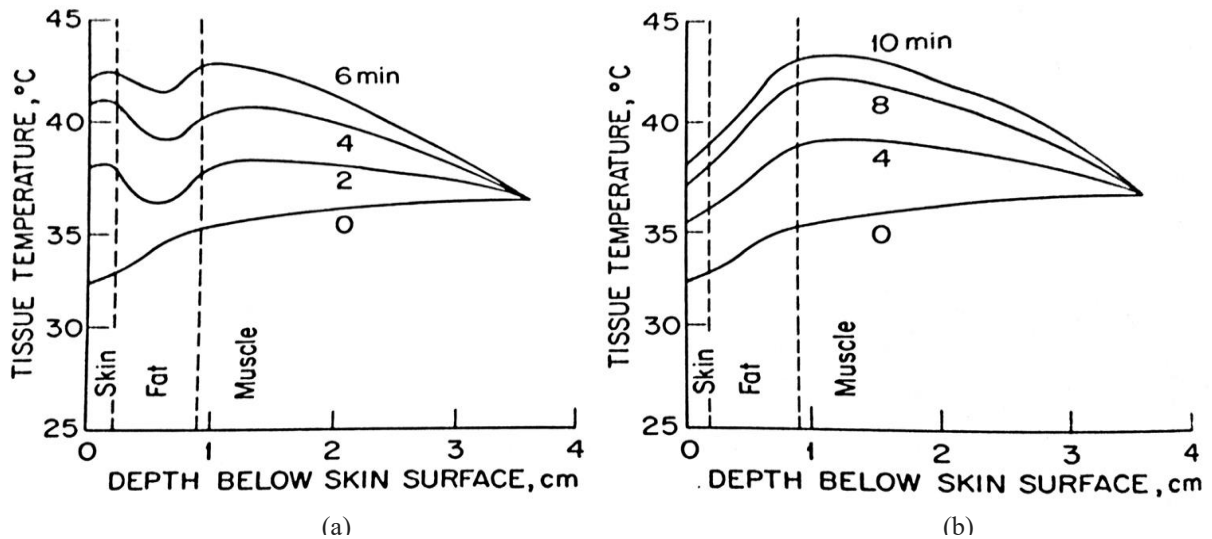


Figura 12. Confronto tra diatermia elettromagnetica e ultrasonica per riscaldare una combinazione di tre tessuti con uno strato grasso spesso 0,7 cm. (a) Diatermia elettromagnetica con $P/A = 0,18 \text{ mW/cm}^2$ a 915 Mhz; (b) diatermia ultrasonica con $P/A = 0,7 \text{ W/cm}^2$ a 1 MHz

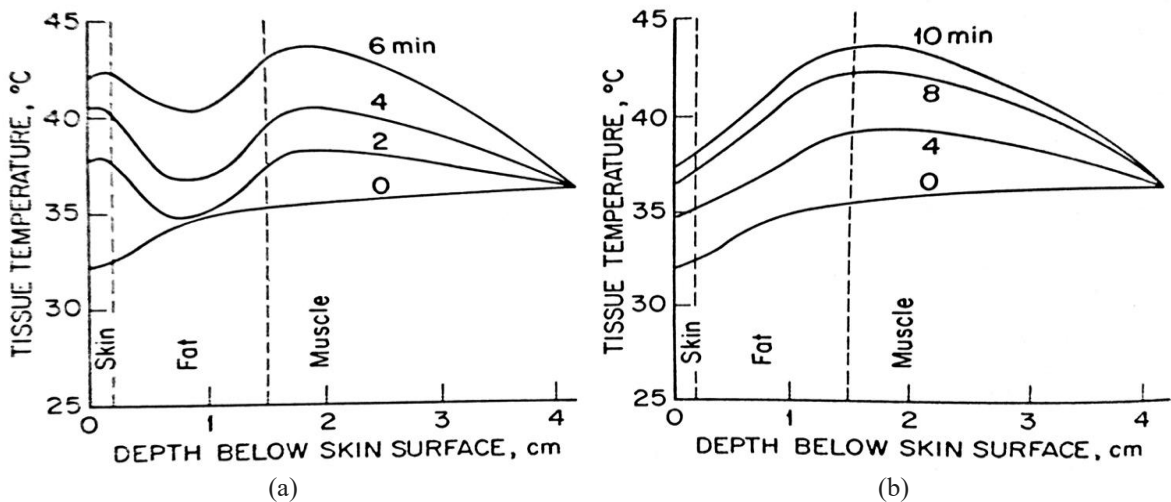


Figura 13. Confronto tra diatermia elettromagnetica e ultrasonica per riscaldare una combinazione di tre tessuti con uno strato grasso spesso 1,3 cm. (a) Diatermia elettromagnetica con $P/A = 0,18 \text{ mW/cm}^2$ a 915 Mhz; (b) diatermia ultrasonica con $P/A = 0,7 \text{ W/cm}^2$ a 1 MHz

In conclusione

- (1) la distribuzione della temperatura da ultrasuoni e il riscaldamento a onde corte è caratterizzato da un picco, mentre quello della radiazione a microonde ha due picchi e un minimo (Fig.12 e Fig.13).
- (2) un aumento della densità di potenza accelera l'innalzamento della temperatura del tessuto.
- (3) quando la frequenza viene aumentata, la temperatura di picco nella muscolatura si sposta verso l'interfaccia muscolo-grasso.

- (4) l'aumento del coefficiente di trasferimento del calore rallenta l'innalzamento della temperatura del tessuto nella pelle e in parte dello strato grasso ma non influenza la risposta della temperatura dei tessuti profondi.
- (5) la diatermia ultrasonica è migliore della diatermia elettromagnetica quando lo strato di grasso è sottile, mentre la diatermia elettromagnetica diventa più efficace quando abbiamo uno strato grasso più spesso. La modalità elettromagnetica che utilizza l'onda corta produce un riscaldamento molto lento ma profondo del tessuto con un ampio plateau di temperatura nella muscolatura.

Con progressi nelle tecniche computazionali e nella grafica computerizzata, studi sull'ipertermia sono stati indirizzati verso l'analisi bidimensionale della geometria complessa con una visualizzazione tridimensionale della distribuzione della temperatura. Viene così rilevata la posizione dei punti caldi sotto il riscaldamento radiativo. Ad esempio, si è sviluppato un modello ad elementi finiti per analizzare la fattibilità del trattamento di un tumore toracico profondamente radicato mediante ipertermia con un sistema di phased array anulare.

	Densità $\rho, g/cm^3$	Calore specifico $c, mW s/ g ^\circ C$	Conduttività termica $k, mW/ cm ^\circ C$
Pelle,muscolo	1,07	3471	4,42
grasso	0,937	3258	2,1
sangue	1,06	3889	6,42

Tab.1. Proprietà fisiche dei tessuti umani e del sangue

	Portata del sangue basale, $g/s/cm^3$ di tessuto	Metabolismo basale, mW/g di tessuto
Pelle	0,00242	1
Grasso	0	0
Tessuto	0,0005104	0,7

Tab.2. Proprietà fisiologiche dei tessuti umani

2.2 ATTREZZATURA PER IL TRASFERIMENTO DEL CALORE

2.2.1 IPOTERMIA:

L'ipotermia può essere generata in diversi modi, utilizzando strumenti diversi:

- Scambiatori di calore sanguigni: uno scambiatore di calore (Fig. 14) del sangue viene utilizzato per ridurre il tempo normalmente necessario per raffreddare un paziente prima dell'intervento chirurgico a cuore aperto e per riscaldare il paziente dopo l'intervento chirurgico. Il dispositivo può essere utilizzato anche nell'ipertermia sistemica. Ciò può essere ottenuto mediante riscaldamento della superficie del corpo che comporta l'immersione di un paziente in un bagno di cera riscaldato. Prima della scoperta di questa invenzione, la temperatura corporea di un paziente veniva abbassata dal raffreddamento della superficie del corpo usando una coperta refrigerata o un impacco di ghiaccio, processi rischiosi che richiedevano 1-2 ore di anestesia prima che l'operazione potesse iniziare. L'uso di uno scambiatore di calore per il sangue può ridurre il tempo per il raffreddamento e il riscaldamento di una materia di minuti e con un controllo più preciso del livello di temperatura. Oggi, è una pratica standard utilizzare lo scambiatore di calore del sangue per la chirurgia a cuore aperto che viene impiegato su tutte le macchine cuore-polmone nel mondo. Gli scambiatori sono per la maggior parte del tipo a fascio tubiero e sono realizzati in vari materiali come acciaio inossidabile o plastica. Possono essere riutilizzati o incorporati negli ossigenatori del sangue monouso. Inoltre, il loro impiego è stato esteso all'ipotermia profonda per speciali tipi di chirurgia e per potenziare termicamente gli effetti antitumorali degli agenti chemioterapici utilizzati per perfondere le regioni isolabili del corpo.

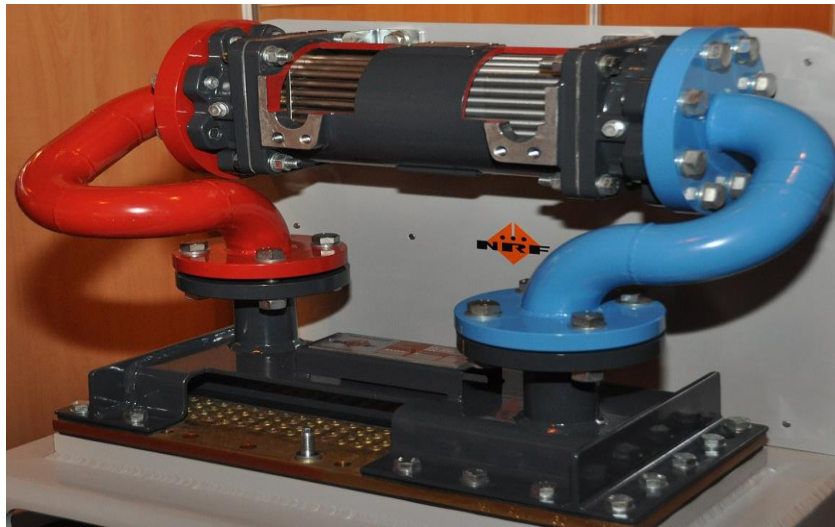


Figura 14 Scambiatore di calore

- Indumenti raffreddati a liquido. Questo tipo di abbigliamento funziona sul principio del raffreddamento della superficie corporea. Nella pratica clinica, gli indumenti raffreddati a liquido sono stati usati per riscaldare i pazienti in seguito a profonda ipotermia. La loro superiorità rispetto agli altri mezzi di raffreddamento della superficie corporea è il controllo facile e rapido della temperatura del fluido e della velocità del flusso attraverso cui viene mantenuta la temperatura della superficie corporea
- Criosonda. Utilizzata in crio-chirurgia o terapia alternativa, la criosonda (Fig.15) può essere utilizzata con ottimi risultati nelle specialità di oftalmologia, otorinolaringoiatria ginecologica, proctologia, podologia e medicina veterinaria (Pasquale 1981 [7]). Occasionalmente viene utilizzata nell'ipotermia locale. Il tessuto umano congela a $-2,2\text{ }^{\circ}\text{C}$ con distruzione tissutale tra i -10 e $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. La temperatura della punta della criosonda è compresa tra -70 e $-89\text{ }^{\circ}\text{C}$ a seconda del refrigerante impiegato. Una palla di ghiaccio si forma sulla punta della sonda con la fuoriuscita di un refrigerante. Il bordo esterno della palla di ghiaccio è $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ed è non letale per i tessuti. La zona letale è solitamente da 2 a 3,5 mm all'interno del bordo della palla di ghiaccio a seconda del tipo e della posizione del tessuto bersaglio da congelare. I refrigeranti possono essere solidi, liquidi o gas compresso. Sono utilizzati o in sonde chiuse o spruzzati attraverso una sonda aperta. Un sistema a sonda chiusa è costituito da un cilindro concentrico collegato a una sonda. Il refrigerante entra nella sonda attraverso la camera d'aria ed esce attraverso lo spazio anulare dopo l'assorbimento del calore dal tessuto attraverso la parete della sonda. Utilizzano l'effetto Joule-Thompson che induce una caduta di temperatura mediante una rapida espansione di un gas compresso attraverso un tubo di erogazione in una camera di espansione cava. La punta della sonda sbrina e ripristina la sua temperatura iniziale

entro 1-4 secondi a seconda delle dimensioni della camera di espansione. Questa modalità di sbrinamento facilita il controllo preciso della criocamera e consente la rimozione della criosonda aderente dal tessuto. Una criosonda aghiforme chiamata crioseeker viene utilizzata per il trattamento del dolore cronico e postoperatorio ed è una delle tecniche più promettenti. La sonda viene inserita attraverso la pelle nel sito del nervo. Il successivo congelamento controllato sconvolge i meccanismi di trasmissione nervosa e allevia il dolore. Due fattori influenzano l'ampio utilizzo e la rapida crescita della criochirurgia in futuro: (1) controllo preciso del congelamento rapido e una modalità di sbrinamento rapido non elettrico e (2) maggiore capacità di rimozione del calore della criosonda.



Figura 15 Criosonda

2.2.2 IPERTERMIA:

Come per l'ipotermia, ci sono diversi strumenti per generare un aumento di temperatura.

- Fonti di calore artificiali. Una fonte di calore controllata prodotta da una corrente di radiofrequenza (da 0,5 a diversi MHz) viene utilizzata in elettrochirurgia per tagliare e coagulare il tessuto vivente. La corrente sinusoidale non modulata viene utilizzata per il taglio, mentre una sequenza di impulsi sinusoidali esponenzialmente smorzati viene tipicamente impiegata per la coagulazione. Il dispositivo è costituito da due elettrodi di diverse aree superficiali che vengono inseriti nei tessuti. Una corrente elettrica viene fatta passare attraverso il corpo del paziente tra i due elettrodi. L'elettrodo a piccola area nel sito chirurgico, chiamato elettrodo attivo o da taglio, è dove la corrente è concentrata e produce calore intenso all'interno del tessuto. L'elettrodo a grande area è indicato come elettrodo di riferimento, piastra di messa a terra o elettrodo dispersivo ed è il sito attraverso il quale la corrente esce. La funzione dell'elettrodo di riferimento è di deviare la corrente applicata su un'ampia

superficie per evitare che un'alta densità di corrente provochi danni ai tessuti. I moderni elettrodi elettrochirurgici includono l'elettrodo a piastra metallica asciutta, l'elettrodo ad accoppiamento capacitivo, una piastra metallica o un foglio coperto di pasta conduttiva e l'elettrodo a piastre gelificate.

- Riscaldamento convettivo: Il modo più primitivo di riscaldare un paziente è attraverso l'immersione del paziente in un bagno liquido. Questo è un processo che richiede molto tempo perché il calore deve essere trasferito alla superficie corporea per convezione e quindi all'interno per mezzo di un processo di diffusione del calore. A volte veniva impiegato un bagno di cera riscaldato per l'ipertermia sistemica perché aveva un coefficiente di scambio termico relativamente più alto di quello di un bagno d'acqua.
- Riscaldamento radiativo: entrambi i metodi di riscaldamento elettromagnetico e ultrasonico trasferiscono il calore da una fonte ai tessuti per irraggiamento e sono quindi non invasivi. Sono adatti per il riscaldamento rapido e profondo dei tessuti. L'intensità della radiazione I (o flusso di calore q''), diminuisce in modo esponenziale con la distanza nei tessuti (eq.1.5.4.1).

$$I = I_0 e^{-ax} \quad (2.2.2.1)$$

$$q'' = q_0'' e^{-ax} \quad (2.2.2.2)$$

dove I_0 (o q_0'') denota l'intensità (o il flusso di calore) sulla superficie del corpo, a denota il coefficiente di assorbimento, e x indica la distanza misurata dalla superficie. Dopo essere state assorbite localmente, le onde elettromagnetiche o ultrasoniche vengono convertite in calore. Nell'uso clinico della diatermia, è essenziale che le temperature più elevate nella distribuzione avvengano nel sito anatomico da trattare. Pertanto, il metodo di riscaldamento utilizzato, che può essere microonde, onde corte o onde ultrasoniche, e la tecnica di applicazione devono essere selezionati in base al sito specifico della patologia da trattare e al tipo di riscaldamento desiderato. Recentemente, l'ipertermia ha trovato un'importante applicazione clinica nel trattamento del cancro a causa dell'effetto distruttivo del calore sulle cellule maligne; questo effetto è più grave sulle cellule maligne rispetto a quelle normali. Due fattori, la temperatura e la durata del riscaldamento, che sono combinati nella forma del tempo di morte termica, forniscono una quantificazione approssimativa dell'effetto biologico del calore. La radiazione elettromagnetica utilizzata nell'ipertermia si trova nell'intervallo spettrale da 1 MHz a diversi GHz, coprendo sia la radiofrequenza che il range delle microonde. Il dispositivo di

riscaldamento ad onde elettromagnetiche è costituito da una sorgente di onde elettromagnetiche (macchina per diatermia) e un radiatore a tromba (applicatore o antenna) con un'apposita guida d'onda. L'uso di un radiatore a tromba consente simultaneamente l'eccitazione e la visualizzazione termografica. Alcuni dispositivi per diatermia utilizzano invece un applicatore di tipo “a contatto diretto”. Oltre alla diagnosi medica mediante una tecnica di eco a impulsi, gli ultrasuoni vengono utilizzati come agenti terapeutici in due modi distinti: per il riscaldamento del tessuto profondo quando si utilizzano basse intensità (circa 1 W/cm² o meno) e come agente selettivo per la modifica del tessuto a intensità molto elevate (circa 1000 W/cm²) sotto forma di impulsi di breve durata (circa 1 secondo). I dispositivi di riscaldamento ad onde ultrasoniche sono costituiti da un generatore di onde ultrasoniche e un applicatore.

2.3. IPERTERMIA: TEMPERATURA INDOTTA NEGLI ORGANI UMANI A CAUSA DI ESPOSIZIONI ELETTROMAGNETICHE DI CAMPI VICINI E CAMPI LONTANI

Negli ultimi anni, c'è stata una crescente preoccupazione dell'opinione pubblica sull'influenza delle onde elettromagnetiche sul corpo umano. Al momento, gli esseri umani sono esposti a varie fonti di campi elettromagnetici in molte situazioni che si verificano nella vita di tutti i giorni. L'utilizzo di onde EM in varie applicazioni è aumentato rapidamente e include l'uso di telefoni cellulari, tablet e stazioni base di telefonia mobile. Le sorgenti EM in campo vicino e in campo lontano hanno diversi livelli di potenza e distanze di esposizione che causano differenze nei modelli di distribuzione EMF e assorbimento del potere elettromagnetico da parte del corpo umano. Sebbene gli standard di sicurezza, in termini di valori SAR⁶ massimi, siano regolati, non sono esplicitamente espressi in termini di aumento massimo della temperatura nel tessuto causato dall'assorbimento di energia EM, che è uno dei fattori dominanti che inducono effetti fisiologici avversi. È noto che il principale effetto biologico a breve termine derivante dall'esposizione alle radiazioni EM è l'aumento della temperatura nel corpo umano e nei suoi organi sensibili, dato dall'assorbimento di energia elettromagnetica. Alcuni danni termici significativi possono verificarsi in tessuti sensibili sotto la condizione di esposizione parziale del corpo a onde EM intense. In situazioni realistiche, l'aumento della temperatura non può essere misurato direttamente nel corpo. Invece, deve essere stimato indirettamente attraverso tecniche numeriche. Pertanto, l'analisi numerica del trasferimento di calore negli organi del corpo umano

⁶Il SAR è definito come la quantità di energia EM che viene assorbita nell'unità di tempo da un elemento di massa unitaria in un sistema biologico [W/Kg]

esposti a campi EM fornisce informazioni utili sull'assorbimento dell'energia EM in una varietà di condizioni di esposizione. La modellazione termica del tessuto umano è importante come strumento per studiare l'effetto delle fonti di calore esterne e per predire le anomalie nei tessuti. La modellazione del trasporto del calore nel tessuto umano è stata inizialmente introdotta da Pennes (eq. 1.5.3.1) basata sull'equazione di diffusione del calore. A causa delle semplificazioni del modello biotermico di Pennes, altri ricercatori lo hanno esteso e modificato. Sebbene siano stati proposti molti modelli avanzati di trasporto del calore nel tessuto biologico, il modello biotermico di Pennes è ancora una buona approssimazione ed è ancora ampiamente utilizzato per modellare il riscaldamento del tessuto biologico a causa della sua facile implementazione e del suo requisito minimo di dati. Il campo elettrico indotto, il SAR e l'aumento della temperatura diventano più complessi da determinare, in quanto il corpo umano è di forma non uniforme e contiene diversi organi. Le caratteristiche di assorbimento EM e le distribuzioni di temperatura nel corpo risultanti da diversi modelli di radiazione di campo da sorgenti di campo vicino e di campo lontano non sono ben stabilite. Per spiegare adeguatamente gli effetti biologici a cui sono associati l'assorbimento di energia EMF (campo elettromagnetico assorbito), è necessario uno studio sistematico di diversi modelli di distribuzione EMF che interagiscono con i tessuti corporei. Si presenta la determinazione computazionale del SAR (tasso di assorbimento specifico) e gli aumenti di temperatura in un tronco umano esposto a radiazioni EM in campo vicino e lontano. Un modello di torso umano eterogeneo è stato sviluppato da Wessapan e gruppo [3] per determinare il SAR e gli aumenti di temperatura indotti dall'energia EM. Il modello umano eterogeneo comprende undici tipi di tessuto: la pelle, il grasso, i muscoli, le ossa, i testicoli, l'intestino crasso, l'intestino tenue, la vescica, il sangue, lo stomaco e il fegato. Il modello esclude la presenza di indumenti per facilitare le procedure di modellazione. Il campo elettrico, il SAR e la temperatura assumono distribuzioni differenti nei vari organi durante l'esposizione ai campi elettromagnetici e si ottengono attraverso la simulazione numerica della propagazione delle onde EM e un modello biotermico non stazionario. L'effetto della distanza di esposizione sul SAR e l'aumento della temperatura in ciascun organo tissutale viene sistematicamente studiato. In particolare, il SAR massimo e l'aumento della temperatura negli organi interni vengono confrontati per l'esposizione in campo vicino e lontano. Le frequenze di 900 e 1800 MHz sono state scelte in quanto queste frequenze vengono utilizzate globalmente in una vasta gamma di applicazioni. L'attenzione è rivolta al massimo SAR e all'aumento di temperatura negli organi di un corpo rispetto alle linee guida di sicurezza per considerare le possibili conseguenze dell'esposizione EM e le loro implicazioni per le soglie di pericolo.

2.3.1 FORMULAZIONE DEL PROBLEMA :

Le sorgenti EM in campo vicino e in campo lontano hanno diversi livelli di potenza e distanze di esposizione che causano differenze nel modello di distribuzione dei campi elettromagnetici risultante e l'assorbimento di potenza dei campi elettromagnetici nel corpo umano. Tuttavia, le caratteristiche di assorbimento di EM e le distribuzioni di temperatura risultanti da diversi modelli di radiazione di campo da fonti EM non sono ben stabilite. Per spiegare adeguatamente gli effetti biologici, che sono associati con l'assorbimento di energia EMF, è necessario uno studio sistematico di diversi modelli di distribuzione EMF che interagiscono con il tessuto corporeo. A causa di considerazioni etiche, l'esposizione degli esseri umani ai campi elettromagnetici, a fini sperimentali, è limitata. È più conveniente sviluppare un modello umano realistico attraverso la simulazione numerica.

2.3.2 METODI E MODELLO:

Lo scopo dello studio di Wessapan e gruppo [3] è quello di indagare gli effetti di interazione tra campi elettromagnetici e tessuti umani che si verificano durante l'esposizione a radiazioni EM di campo vicino e lontano. La figura 16 mostra una rappresentazione schematica di questo studio, dove avviene un'interazione tra il corpo umano e un'antenna a dipolo. Il primo passo nella valutazione degli effetti di una certa esposizione ai campi elettromagnetici nel corpo umano è determinare i campi EM interni indotti e la loro distribuzione spaziale. Successivamente, si può prendere in considerazione l'assorbimento di energia EM, che si traduce in un aumento di temperatura in ciascun organo e in altre interazioni.

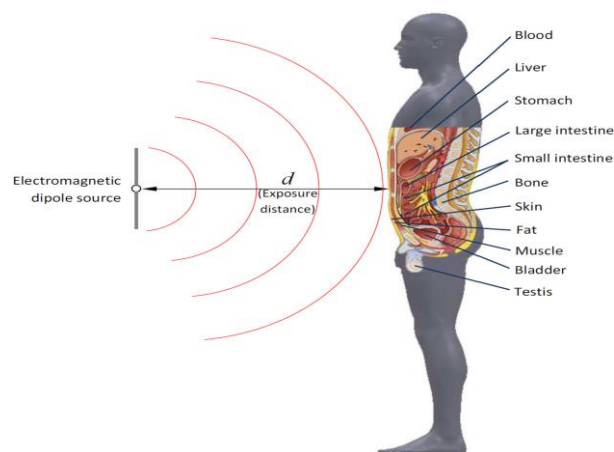


Figura 16 Dominio fisico del problema

Per studiare l'effetto della distanza di esposizione sul SAR e l'aumento di temperatura in ciascun

organo del tessuto, un modello di torso umano eterogeneo viene esposto ad un'antenna a dipolo elettrico. Viene considerato un modello 2D per minimizzare il tempo di calcolo mantenendo una risoluzione accurata. I tessuti hanno differenti proprietà dielettriche e termiche. Le proprietà dielettriche e termiche dei tessuti sono ottenute come indicato nella rassegna di Hasgall 1281 [5], e sono riportate rispettivamente nella tabella 3. Si presume che il tessuto sia omogeneo, isotropico e che non ci sia alcun effetto chimico e sul cambiamento di fase all'interno. Il punto di alimentazione dell'antenna si trova di fronte al segmento addominale a diverse distanze. L'antenna viene eccitata al punto di alimentazione centrale e la potenza trasmessa viene determinata come prodotto complesso della corrente e della tensione nel punto di alimentazione. L'antenna trasmette varie potenze irradiate con le frequenze di 900 e 1800 MHz.

	900 MHz		1800 MHz	
	ϵ_r	σ (S/m)	ϵ_r	σ (S/m)
Skin	41.4	0.867	38.9	1.18
Fat	11.3	0.109	11.0	0.19
Muscle	55.0	0.943	53.5	1.34
Bone	12.5	0.143	11.8	0.275
Testis	60.6	1.21	58.6	1.69
Large intestine	57.9	1.08	55.1	1.58
Small intestine	59.5	2.17	55.9	2.7
Bladder	18.9	0.383	18.3	0.535
Blood	61.4	1.54	59.4	2.04
Stomach	65.1	1.19	63.2	1.70
Liver	46.8	0.855	44.2	1.29

Tabella 3. proprietà dielettriche dei tessuti

2.3.3 INTERAZIONE TRA CAMPI ELETTROMAGNETICI E TESSUTI UMANI:

Quando le onde elettromagnetiche si propagano attraverso un tessuto, l'energia delle onde EM viene assorbita dal tessuto. Il SAR è dato da:

$$SAR = \frac{\sigma}{\rho} |E|^2 \quad (2.3.3.1)$$

dove E è l'intensità del campo elettrico (V/m), ρ è la densità del tessuto (kg/m^3) e σ è la conduttività elettrica (S/m).

2.3.4 EQUAZIONE PER L'ANALISI DEL TRASFERIMENTO DI CALORE: PENNES

Per analizzare il trasferimento di calore e l'aumento di temperatura dovuto alle esposizioni in campo vicino e in campo lontano dovuti a EM; vengono studiati gli effetti accoppiati della propagazione delle onde EM e il trasferimento di calore in regime transitorio. La distribuzione della temperatura corrisponde anche alla distribuzione del SAR. Questo perché il SAR, nel tessuto, è distribuito a causa dell'assorbimento di energia. Successivamente, l'energia elettromagnetica assorbita viene convertita in energia termica, che aumenta la temperatura del tessuto. Per ridurre la complessità del problema, vengono fatte le seguenti ipotesi: (1). Il tessuto è una biomateria con proprietà termiche costanti. (2). Non vi è alcun cambiamento di fase per alcuna sostanza nel tessuto. (3). Non ci sono reazioni chimiche nel tessuto. (4). Il trasferimento di calore è modellato in due dimensioni. L'aumento della temperatura negli organi del corpo si ottiene risolvendo l'equazione biotermica di Pennes. L'equazione biotermica in regime transitorio descrive efficacemente come avviene il trasferimento di calore all'interno del tessuto e l'equazione può essere scritta come segue:

$$\rho C \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla(k\nabla T) + \rho_b C_b w_b (T_b - T) + Q_{met} + Q_{ext} \quad (2.3.4.1)$$

dove C è la capacità termica specifica dei tessuti ($J/kg K$), k è la conducibilità termica del tessuto ($W/m K$), T è la temperatura del tessuto, T_b è la temperatura del sangue, ρ_b è la densità del sangue, C_b è la capacità termica del sangue, w_b è il tasso di perfusione sanguigna ($1/s$), Q_{met} è la fonte di calore metabolica (W/m^3) e Q_{ext} è la fonte di calore esterna (dovuta a meccanismi esterni, come per esempio quelli di natura elettromagnetica) (W/m^3). In questa analisi, la trasmissione del calore tra il tessuto e il flusso sanguigno è approssimata dal termine di perfusione sanguigna, $\rho_b C_b w_b (T_b - T)$. Il termine di fonte di calore esterno è uguale al calore resistivo generato da un campo elettromagnetico (la potenza elettromagnetica assorbita), ed è definito come:

$$Q_{ext} = \frac{1}{2} \sigma_{tissue} |\bar{E}|^2 = \frac{\rho}{2} SAR \quad (2.3.4.2)$$

L'analisi del trasferimento di calore esclude lo spazio circostante ed è considerata solo nel modello umano. La superficie della pelle è considerata una condizione al contorno convettiva, dove il coefficiente di scambio termico convettivo tra la pelle e l'aria è $20 W/m^2 K$

$$-n(-k\nabla T) = h_{am}(T - T_{am}) \quad (2.3.4.3)$$

dove T_{am} è la temperatura ambiente e h_{am} è il coefficiente di convezione ($W/m^2 K$). Si presume che non si verifichi alcuna resistenza di contatto tra gli organi interni del corpo umano, pertanto i limiti interni sono assunti come continui:

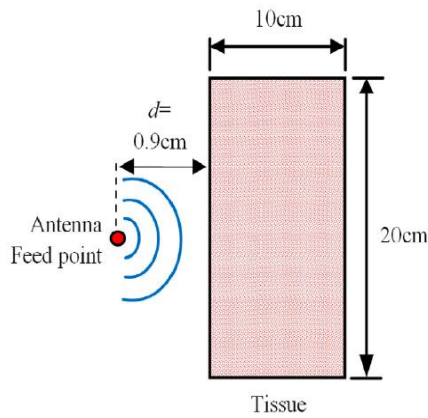
$$-n(k_u \nabla T_u - k_d \nabla T_d) = 0 \quad (2.3.4.4)$$

$$T_u = T_d \quad (2.3.4.5)$$

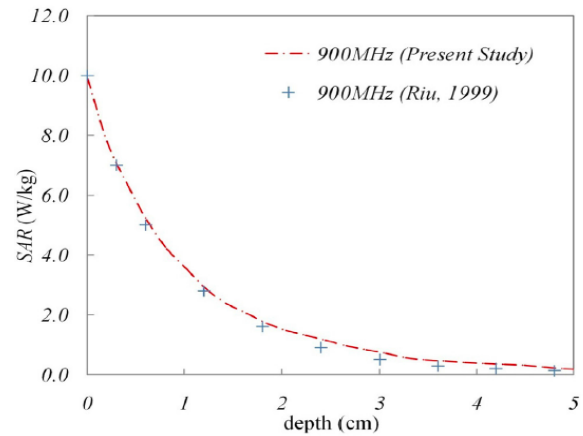
Allo stadio iniziale, la distribuzione della temperatura all'interno dell'essere umano è considerata uniforme.

Le distribuzioni di campo elettrico, SAR e temperatura in vari organi durante l'esposizione ai campi elettromagnetici si ottengono mediante la simulazione numerica della propagazione ondulatoria delle onde elettromagnetiche e un modello di trasferimento di calore bio- stazionario. La condizione di esposizione considerata si riferisce allo standard ICNIRP (International Commission of Non-Ionizing Radiation Protection) per i livelli di sicurezza al valore SAR massimo di 2 W/kg (esposizione generale del pubblico) e 10 W/kg (esposizione professionale).

Per verificare l'accuratezza dei modelli numerici attuali, i risultati simulati sono convalidati rispetto ai risultati numerici ottenuti con lo stesso modello geometrico utilizzato da Riu e Foster [5]. Il SAR è determinato in un modello di tessuto omogeneo dall'esposizione vicino a un'antenna dipolare. Nel caso di convalida, il dipolo utilizzato opera a una frequenza di 900 MHz e trasmette una potenza radiante di 0.6 W. Il risultato del test di convalida è illustrato in Fig. 17, e mostra chiaramente un buon accordo del Valore SAR del tessuto tra la soluzione presente e quella trovata da Riu e Foster. Il SAR diminuisce esponenzialmente nella direzione della propagazione delle onde. Questo confronto favorevole garantisce che il modello numerico possa rappresentare accuratamente i fenomeni che si verificano durante l'interazione dei campi EM con i tessuti.



(a)



(b)

Figura 17 validazione del modello matematico: (a) il dominio computazionale per la validazione; (b) confronto della distribuzione SAR calcolata con la distribuzione SAR ottenuta da Riu e Foster.

2.3.5 CONFRONTO TRA ESPOSIZIONI IN CAMPO VICINO E CAMPO LONTANO.

Il campo vicino e il campo lontano sono regioni del campo EM che si trovano attorno a un'antenna trasmittente o un oggetto che emette radiazioni. Il campo lontano trasporta un modello d'onda relativamente uniforme. Le esposizioni spesso avvengono nella situazione di campo vicino, come con un telefono cellulare, e la maggior parte degli studi riportati sul rapporto di esposizione EMF risultati per effetti campo-vicino. Al modello di corpo umano eterogeneo con all'interno gli organi sono state applicate radiazioni elettromagnetiche in campo vicino e campo lontano e, nell'ultimo caso, il punto di alimentazione dell'antenna è stato posizionato a una distanza sufficientemente ampia. Il punto di alimentazione dell'antenna si trova di fronte al segmento addominale a distanze di 0,1m e 10m rispettivamente per condizioni di campo vicino e di campo lontano. L'antenna utilizzata funziona a una frequenza di 900 MHz e trasmette una potenza irradiata di 1.0 W nel campo vicino e 100 W nel campo lontano. Questi sono i tipici livelli di potenza per i telefoni cellulari generici e le stazioni base ad alta potenza. Sia le esposizioni in campo vicino che quelle in campo lontano producono modelli spaziali altamente non uniformi in termini di intensità del campo elettrico. La figura 18 mostra la simulazione per una distribuzione del campo elettrico, nell'ambito del modello, risultante dall'esposizione all'antenna dipolare, che opera a una frequenza di 900 MHz in condizioni di campo vicino e lontano. A causa delle diverse caratteristiche dielettriche dei vari strati di tessuto, una frazione diversa dell'energia EM fornita verrà assorbita da ogni strato nel modello. Di conseguenza, le componenti di riflessione e trasmissione di ogni strato contribuiscono alla risonanza dell'onda

stazionaria nel tessuto. I valori più alti per i campi elettrici si verificano nella zona esterna del corpo, specialmente nella pelle, direttamente sotto il punto di alimentazione dell'antenna a dipolo davanti al segmento addominale. Le intensità massime del campo elettrico sono 98.905 e 97.597 V/m rispettivamente per il campo vicino e il campo lontano. In entrambi i casi, i campi elettrici all'interno del corpo si estinguono quando i campi elettrici vengono attenuati a causa dell'energia EM assorbita, che viene convertita in calore. Il pattern di assorbimento EM nel caso di esposizione in campo vicino di solito differisce in modo significativo dal pattern che si verifica nel caso di esposizione in campo lontano. La Fig. 19 mostra la distribuzione SAR, che è valutata per la sezione verticale del modello umano che è stata esposta ad una frequenza EM di 900 MHz. È evidente dalle figure che i risultati della distribuzione SAR nel corpo umano (figura 19) sono aumentati in modo corrispondente alla distribuzione del campo elettrico (figura 18). I valori SAR massimi per le esposizioni in campo vicino e in campo lontano sono rispettivamente 3.824 e 3.723 W/kg. I valori SAR più elevati si ottengono per il pene e la superficie della pelle. Il motivo principale è che il pene e la pelle sono esposti a radiazioni elettromagnetiche in cui l'intensità del campo elettrico è più forte. Inoltre, il pene e la pelle hanno un alto valore della costante dielettrica, il che significa che l'energia EM di propagazione può essere assorbita, producendo un riscaldamento localizzato. Il valore SAR più elevato per le esposizioni sul campo vicino e sul campo lontano sono quasi gli stessi, ma l'alto valore di assorbimento nel campo vicino si verifica solo in prossimità dell'asse dell'antenna (Fig. 19). Nel modello umano eterogeneo, gli effetti della variazione della temperatura ambiente sono stati trascurati per ottenere informazioni sulle interazioni tra i campi EM e i tessuti. Sulla superficie della pelle nel modello umano, viene applicata la condizione al contorno di tipo convettiva. Anche l'effetto dei meccanismi di termoregolazione è stato trascurato a causa del piccolo aumento di temperatura che si verifica durante il processo di esposizione. Per studiare la temperatura indotta negli organi umani, gli effetti accoppiati della propagazione delle onde EM e del trasferimento di calore instabile, così come le condizioni iniziali e al contorno sono risolti numericamente. A causa di questi effetti accoppiati, la distribuzione del campo elettrico in Fig. 18 e la distribuzione SAR in Fig. 19 sono trasformate in un aumento di temperatura incrementale nei tessuti. La figura 20 mostra l'aumento della temperatura a regime costante nella sezione verticale del modello umano esposto a campo elettromagnetico vicino (figura 20a) e lontano (fig. 20b.). La temperatura del tessuto è aumentata in base al SAR (fig. 19.), questo perché i campi elettrici nel tessuto sono stati attenuati a causa dell'energia assorbita, e successivamente, l'energia assorbita viene convertita in energia termica, che aumenta la temperatura del corpo. In regime stazionario, gli aumenti massimi della temperatura sono rispettivamente 0,272 e 0,265 °C per le esposizioni in campo vicino e lontano.

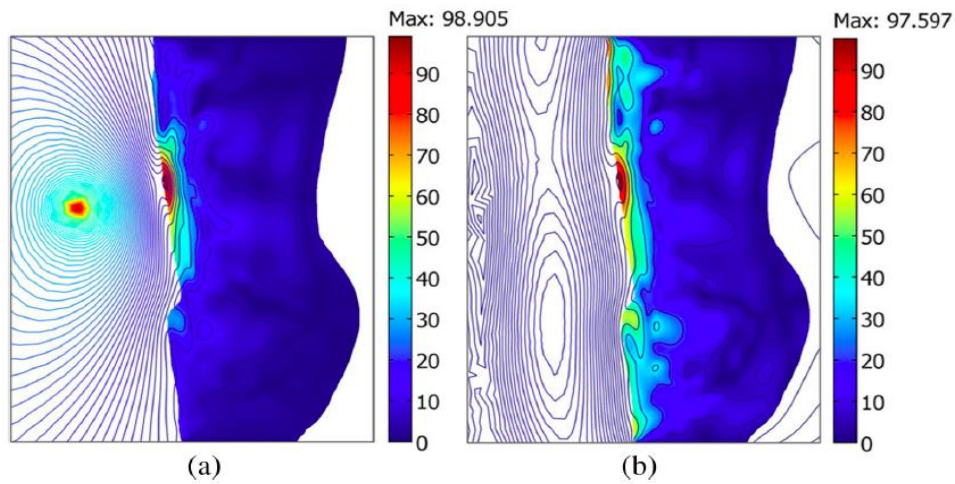


Figura 18. Le figure rappresentano la distribuzione del campo elettrico nel modello umano durante l'esposizione a un'antenna a dipolo. (a) 1 W ad una distanza di 0.1 m (vicino al campo) (b) 100 W ad una distanza di 10 m.

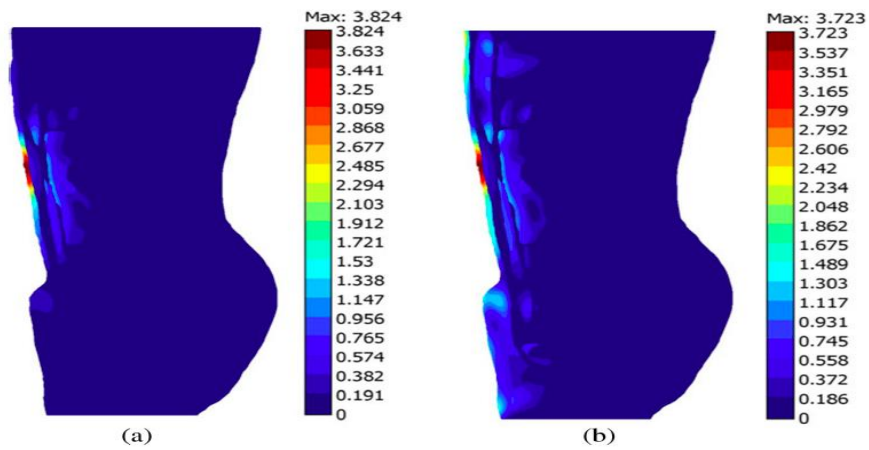


Figura 19. Le due figure rappresentano la distribuzione del SAR (W/kg) nel modello umano durante l'esposizione ad un'antenna a dipolo: (a) 1W a una distanza di 0,1m (campo vicino) (b) 100W a una distanza di 10m (campo lontano).

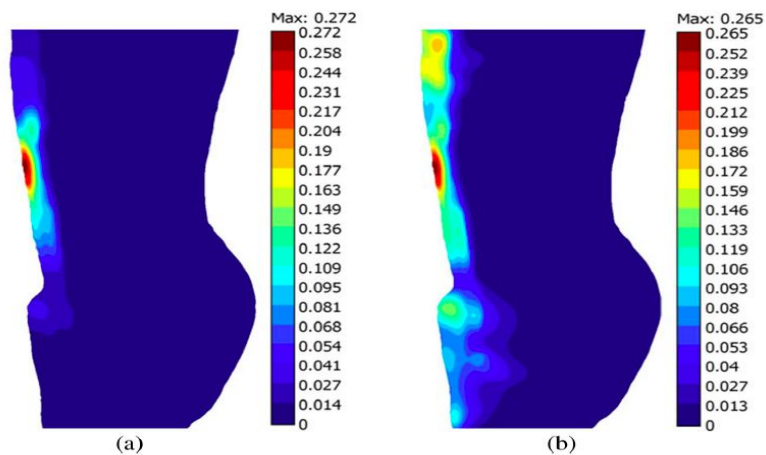


Figura 20. Distribuzione di aumento di temperatura (°C) nell'esposizione del modello umano a un'antenna a dipolo: (a) 1W a una distanza di 0.1m (b) 100W a una distanza di 10m

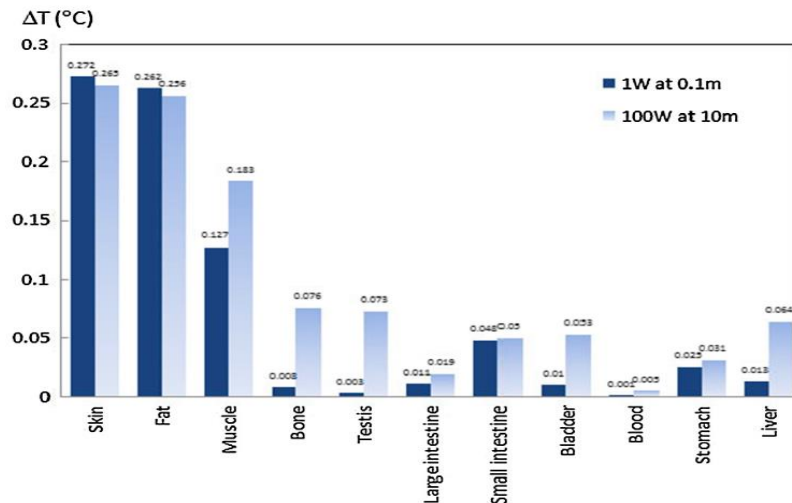


Figura 21. Confronto dell'aumento di temperatura ($^{\circ}\text{C}$) in ciascun tipo di tessuto per una potenza irradiata di 1W alla distanza di 0,1 m e di 100W a una distanza di 10m.

La figura 21 confronta l'aumento di temperatura in ciascun tipo di tessuto risultante da una potenza irradiata di 1 W ad una distanza di 0,1 m (nel campo vicino) e 100 W ad una distanza di 10 m (nel campo lontano). In entrambi i casi, i tre maggiori aumenti di temperatura sono indicati per pelle, grasso e muscoli. La ragione principale è che la posizione della pelle, del grasso e dei muscoli, gli strati più esterni del corpo, sono esposti a EMF generata da un dipolo, dove l'intensità del campo elettrico è più forte. Solo piccoli aumenti di temperatura si verificano nell'osso e nel testicolo. Questo perché l'area di penetrazione del caso di campo lontano è più ampia di quella del caso di campo vicino. Si è riscontrato che le distribuzioni di aumento della temperatura nel corpo umano non sono direttamente proporzionali alle distribuzioni SAR locali. Si è constatato che, quando il modello è soggetto a campi elettromagnetici per diverse condizioni di esposizione, le distribuzioni di temperatura sono significativamente differenti. Questo perché la differenza nei modelli di distribuzione della temperatura tra i due casi è causata dalle proprietà dielettriche, così come dalle proprietà termiche del tessuto, che diventano i meccanismi dominanti per il trasferimento di calore.

La Fig. 22 mostra il confronto tra l'aumento della temperatura nel testicolo e la pelle, che sono organi sensibili di un essere umano, in seguito all'esposizione a campi elettromagnetici dopo vari tempi di esposizione. Dalla figura 21 si trova che il tempo di esposizione influenza in modo significativo l'aumento della temperatura nel testicolo e nella pelle. Un tempo di esposizione più lungo comporta un maggiore accumulo di calore nel tessuto, aumentandone così la sua temperatura. Occorrono circa 1000 secondi per raggiungere lo stato stazionario sia per il campo vicino che per il campo lontano. L'aumento della temperatura del testicolo in condizioni di campo vicino è risultato inferiore a quello

del campo lontano durante il tempo di esposizione. Tuttavia, al di sopra del tempo di esposizione, l'aumento della temperatura della pelle nel campo vicino non è significativamente differente da quello per il campo lontano. I risultati ottenuti nel campo vicino e nel campo lontano sono in accordo con i dati mostrati in figura 21. Si può osservare che l'aumento della temperatura varia in base alla distribuzione dei campi elettrici (figura 18) e del SAR (Fig. 19) A causa della maggiore penetrazione del campo elettrico e del SAR per il caso di campo lontano, si è verificato un aumento di temperatura più elevato nel testicolo rispetto al caso di campo vicino, come mostrato in Fig 22.

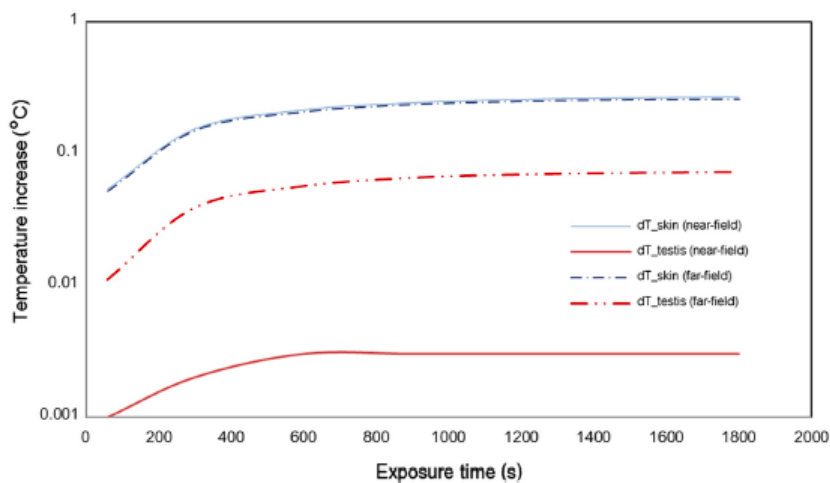


Figura 22. Confronto dell'aumento di temperatura (°C) nella pelle e nei testicoli a vari tempi di esposizione.

Il pattern di distribuzione SAR e la profondità di penetrazione dell'energia EM dipendono fortemente dalla distanza dell'antenna dipolare dal tessuto. La minore distanza porta a maggiore intensità del campo elettrico, del SAR e della generazione di calore, aumentando così la temperatura interna del tessuto.

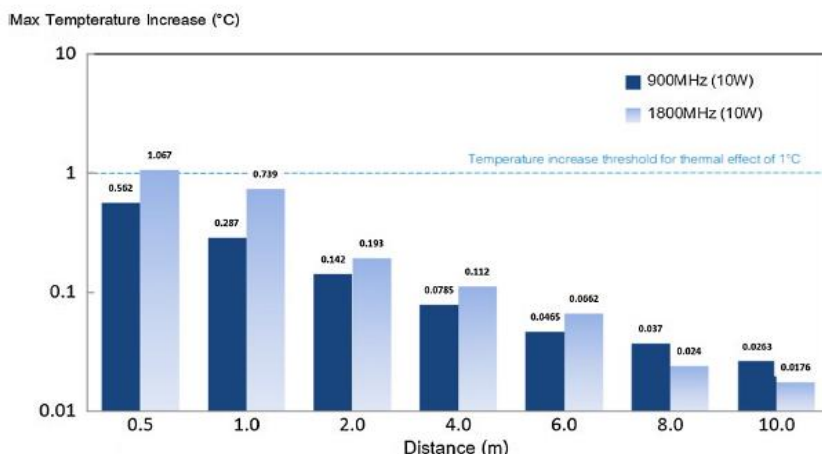


Figura 23 Confronto dell'aumento massimo della temperatura (°C) risultante da diverse distanze tra corpo antenna e frequenze di 900Mhz e 1800Mhz.

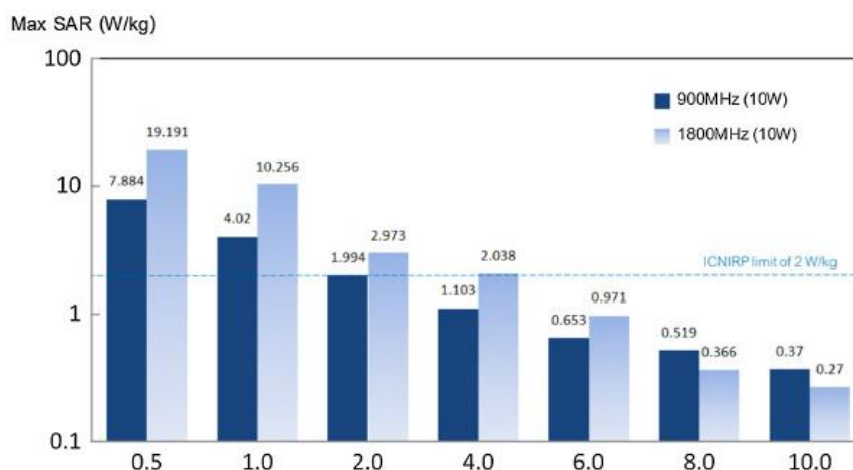


Figura 24 Confronto del SAR massimo (W/kg) con distanze antenna-corpo diverse per le frequenze di 900 MHz e 1800 MHz.

Le simulazioni numeriche del campo elettrico, il SAR e le distribuzioni di temperatura, mostrano diverse importanti caratteristiche riguardanti l'assorbimento di energia e l'aumento della temperatura nel modello umano eterogeneo durante l'esposizione EMF di campo e campo lontano con frequenze di 900 e 1800 Mhz (Fig.23 e Fig.24). Nel modello, le distribuzioni del campo elettrico mostrano un comportamento ondulatorio e l'energia assorbita dagli organi mostra una forte dipendenza dalla distanza di esposizione e dalle proprietà dielettriche del tessuto. I modelli di distribuzione del SAR variano in base all'intensità del campo elettrico. Oltre all'intensità del campo elettrico, l'entità dei legami dielettrici e termici propri di ciascun tipo di tessuto influenzerà direttamente la distribuzione della SAR. Il limite di sicurezza SAR indicato nelle linee guida è 2 W/kg per l'esposizione generale al pubblico e 10 W/kg per l'esposizione professionale secondo l'ICNIRP. Tuttavia, per distanze

inferiori a 2 m, i valori SAR sono superiori al limite di esposizione pubblico generale di 2 W/kg, ma sono inferiori al limite di esposizione professionale di 10 W/kg come specificato nell'ICNIRP. I risultati ottenuti possono essere di aiuto nel determinare i limiti di esposizione per la potenza di trasmissione di trasmettitori wireless, telefoni cellulari e stazioni base e le loro interazioni con gli esseri umani.

CAPITOLO 3:

ABLAZIONE DI TUMORI: PRESENTAZIONE DELLE VARIE TECNICHE, EFFETTI DESIDERATI, EFFETTI INDESIDERATI

L'ablazione in generale consiste nell'applicazione diretta di energia chimica o termica su un tumore con l'obiettivo di indurre necrosi delle cellule tumorali, uccidendole senza danneggiare le strutture vitali adiacenti, attraverso un approccio il più mininvasivo possibile. Le tecniche ablative moderne comprendono diverse opzioni: RFA (radiofrequenze), LITT (laser interstitial thermotherapy), MWA (microonde), crioterapia, HIFU (high-intensity focused ultrasound), ablazioni chimiche (etanolo e acido acetico, PEI).

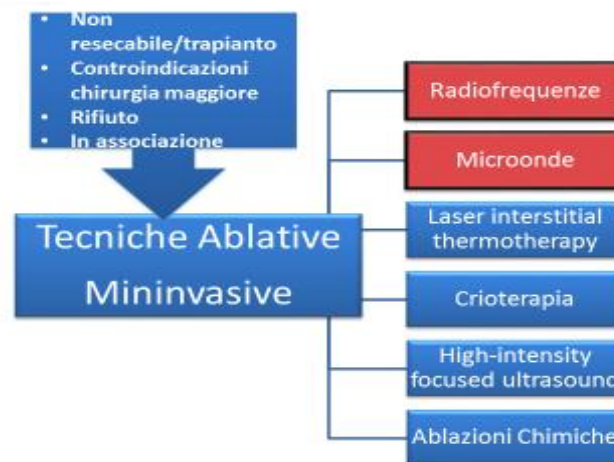


Figura 25. Tecniche ablative mininvasive

Le tecniche mininvasive vengono realizzate in diverso modo: per via laparotomica (con il tradizionale taglio chirurgico), videolaparoscopica⁷ (VLS, con piccole incisioni sulla cute attraverso le quali si introducono gli strumenti chirurgici necessari) e percutanea, guidata tramite ecografia o TAC. In questo capitolo si farà riferimento in particolar modo al tessuto epatico, poiché è il tessuto con il più alto tasso di tumore al mondo e presenta le stesse modalità di ablazione degli altri tessuti.

⁷Laparoscopia: strumento che viene mosso vicino ai tessuti, consentendo un ingrandimento ottimale della visuale

3.1. TERAPIE ABLATIVE PER I TUMORI EPATICI.

La resezione⁸ chirurgica una volta afflitta da elevata morbilità e mortalità operatoria, è ora considerata un trattamento sicuro e potenzialmente curativo per pazienti selezionati con tumori epatici. Tuttavia, seppur migliorata negli ultimi anni grazie ai progressi nella tecnica e nella strumentazione chirurgica, rimane un'opzione terapeutica appropriata solo per una minoranza di pazienti. Le metastasi extraepatiche avanzate del fegato, la riserva epatica inadeguata e le comorbidità⁹ mediche rendono la maggior parte dei pazienti non propensi a questo genere di trattamento. In risposta a questo, sono emerse numerose terapie innovative per il trattamento dei tumori epatici non resecabili. Queste strategie dirette al fegato possono essere suddivise in due gruppi: terapie transarteriose regionali e terapie ablative locali (chimiche e termiche). Le terapie transarteriose somministrano agenti "blandi" o chemioterapici ai tumori attraverso il loro apporto di sangue per indurre citotossicità o ischemia¹⁰. Le terapie ablative chimiche e termiche, al contrario, causano la necrosi tumorale mediante iniezione di sostanze chimiche che inducono citotossicità o ischemia o trasmissione di energia nel tessuto tumorale stesso.

3.1.1. TERAPIE ABLATIVE REGIONALI TRANSARTERIOSE

Le terapie transarteriose si basano sul principio che i tumori del fegato parassitano l'arteria epatica. Mentre il normale parenchima epatico riceve circa l'80% del sangue dalla vena porta, i tumori epatici ricevono la maggior parte del loro apporto di sangue dalla circolazione arteriosa epatica. Distribuendo selettivamente sostanze citotossiche o ischemiche nell'arteria epatica o nei suoi rami, le terapie transarteriose inducono necrosi preferenziale dei tumori risparmiando il normale parenchima epatico. Diverse forme di terapie ablative regionali transarteriose sono attualmente utilizzate, tra cui chemioterapia transarteriosa, embolizzazione¹¹ transarteriosa blanda, chemioembolizzazione transarteriosa (TACE) e radioembolizzazione.

3.1.1.1 Chemioterapia transarteriosa, embolizzazione blanda e chemioembolizzazione.

Le tecniche emboliche transarteriose comportano l'iniezione di agenti chemioterapici, particelle che inducono ischemia o entrambe nella circolazione alimentare del tumore epatico. La chemioterapia

⁸Si intende un intervento chirurgico che ha come scopo l'asportazione parziale di una struttura biologica

⁹Indica la coesistenza di più patologie diverse in uno stesso individuo

¹⁰È la totale assenza di flusso sanguigno ad un organo

¹¹Consiste nell'occlusione selettiva di vasi sanguigni grazie all'introduzione di emboli

transarteriosa e l'embolizzazione arteriosa blanda erano utilizzate in passato, mentre la tendenza attuale si è spostata sulla combinazione delle 2 modalità nella singola procedura TACE; in questa procedura, una miscela di olio di semi di papavero iodinato (lipiodol) e di farmaci chemioterapici viene selettivamente somministrata nella rete di alimentazione del tumore tramite un catetere inserito nell'arteria epatica o in uno dei suoi rami. Uno studio randomizzato di Yoshikawa e gruppo [9] ha osservato che l'uso di un'emulsione di lipiodol-farmaco è più efficace rispetto alla sola somministrazione di farmaci citotossici. Poiché il lipiodol è avidamente trattenuto nel tessuto tumorale, promuove la concentrazione del cocktail del farmaco chemioterapico nel tumore e migliora la necrosi. Inoltre, l'embolizzazione arteriosa TACE si traduce in tassi di sopravvivenza superiori rispetto alla chemioterapia transarteriosa con la sola emulsione di lipiodol-farmaco. L'embolizzazione riduce il flusso sanguigno al tumore, inibendo così il consumo di farmaci chemioterapici e prolungando il tempo di contatto con il tessuto tumorale (Fig.26). C'è evidenza sperimentale che TACE migliora la sopravvivenza di pazienti selezionati con carcinoma epatocellulare¹² non resecabile a stadio precoce (HCC). Gli HCC sono idealmente adatti alle terapie transarteriose regionali a causa della loro tendenza a essere multifocali e confinati al fegato. Gli effetti collaterali di TACE includono una sindrome da post embolizzazione transitoria costituita da nausea, febbre, dolore addominale. La complicanza più grave che può avvenire a causa di TACE è l'insufficienza epatica. I dati su TACE sono controversi e saranno necessari ulteriori studi randomizzati per stabilire i ruoli definitivi.

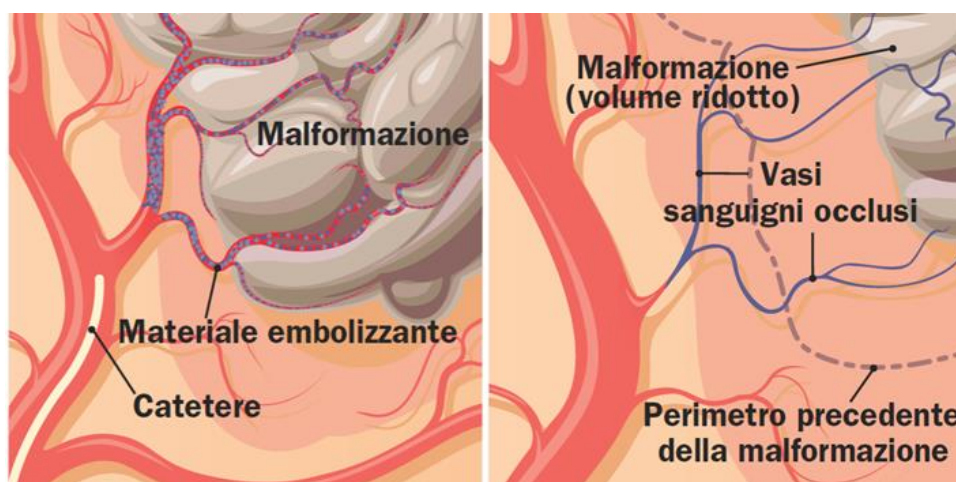


Figura 26. Procedura TACE

3.1.1.2. Radioembolizzazione transarteriosa.

La radioterapia esterna convenzionale include le modalità di radioterapia conformazionale

¹²È la forma più comune di tumore del fegato

tridimensionale (3D CRT) e radioterapia ad intensità modulata (MRT). La prima utilizza la tomografia computerizzata (CT) e la tecnologia computerizzata per creare un modello volumetrico tridimensionale del paziente e del tumore. Ciò consente un miraggio specifico della radiazione sul tumore riducendo al minimo la dispersione del fascio al tessuto epatico non tumorale. IMRT è una forma ancora più precisa di radioterapia esterna; produce più fasci modulati in intensità che consentono di erogare gradienti di entità diverse a target diversi. Su queste modalità esistono pochi dati sui pazienti e continuano a persistere problemi di tossicità per il tessuto epatico non tumoroso. La somministrazione intra-arteriosa di radioterapie sembra essere una tecnica più promettente. Chiamata anche radioterapia interna, la radioembolizzazione transiente¹³ è definita come la consegna mirata di radioisotopi nella riserva arteriosa selettiva di tumori epatici. Il radioisotopo viene trasportato da un veicolo di consegna (cioè lipiodol o microsferi) che lo deposita selettivamente nel tessuto tumorale o nella vascolarizzazione. Attualmente sono disponibili 2 radioisotopi per la radioterapia interna: iodio 131 e ittrio 90. Lo iodio 131 viene iniettato selettivamente nella rete circolatoria di alimentazione del tumore epatico. La co-somministrazione di lipiodol facilita la ritenzione del radioisotopo nel tessuto tumorale, migliorando il trattamento. Da diversi studi è risultato che la somministrazione transarteriosa di iodio 131 è stata meglio tollerata rispetto alla TACE e che pazienti sottoposti a resezione più terapia adiuvante con iodio 131 hanno avuto un tasso di recidiva più basso rispetto a quelli sottoposti solamente a resezione. Nonostante questi dati incoraggianti, saranno necessari ulteriori studi sulla efficacia di questa terapia. Recentemente, l'attenzione si è concentrata sull'uso dell'ittrio 90 come radioisotopo per la radioterapia interna. È un puro isotopo emettente beta con un'alta energia media (0,936 MeV), una penetrazione limitata del tessuto (media 2,5 mm, massimo 11 mm) e un'emivita breve (64 ore). Ittrio 90 è incorporato in milioni di microsferi di vetro o resina (a seconda del produttore), che vengono selettivamente iniettati nell'arteria epatica o in uno dei suoi rami. Le microsferi radioattive si insinuano nella parte finale delle arterie pre-capillari del tumore e agiscono come sorgenti puntiformi di radiazioni, fornendo radiazioni locali intense al tumore. Prima della somministrazione di microsferi, i pazienti devono sottoporsi a angiografia epatica e una scansione di medicina nucleare con tecnezio-99 macro-aggregato albumina (Tc MAA). La prima consente di delineare l'anatomia arteriosa epatica, mentre la seconda consente la valutazione di potenziali shunt¹⁴ extraepatici ed epatopolmonari. Per evitare complicazioni come colecistite, pancreatite e ulcere gastrointestinali, qualsiasi reflusso

¹³Linguaggio tecnico scientifico con cui si indicano grandezze fisiche, fenomeni, sollecitazioni, ecc., con caratteristiche di forte variabilità temporale

¹⁴Si intende una comunicazione diretta tra due comparti anatomicamente separati di uno stesso apparato conduttore. Trattasi essenzialmente di un foro o un passaggio che causa il movimento di un liquido da una parte del sistema a un'altra.

gastrointestinale arterioso rilevato su 99 scansioni MAA deve essere eliminato tramite embolizzazione o legatura diretta durante laparotomia. Inoltre, è necessario un calcolo preciso della frazione di shunt epatopolmonare per minimizzare il rischio di polmonite da radiazioni fatali. Una frazione di shunt superiore al 10% richiede una riduzione della dose, mentre una frazione di shunt superiore al 20% preclude l'uso della radioterapia interna all'Ittrio 90. Una volta completata la fase di imaging e la pianificazione della preterapia, le microsferine contenenti l'Ittrio 90 vengono somministrate mediante una delle seguenti due vie: catetere transfemorale percutaneo o arteria epatica con catetere inserito durante laparotomia. Quest'ultima è indicata come radioterapia interna selettiva (SIRT). La terapia può essere somministrata in dose singola o in sequenza. Inoltre, a seconda dell'anatomia arteriosa del tumore, l'Ittrio 90 può essere erogato attraverso l'arteria epatica comune (approccio lombare), arteria epatica destra o sinistra (approccio regionale) o un ramo segmentale dell'arteria epatica (approccio superselettivo). La radiazione interna all'Ittrio 90 viene tipicamente utilizzata come modalità adiuvante in combinazione con altre terapie come parte della cura totale del cancro per tumori epatici primitivi e metastatici non resecabili. Ad oggi l'unico dato sull'Ittrio 90 riguarda il suo uso in combinazione con la chemioterapia arteriosa sistemica o epatica (HAC) in pazienti con metastasi epatiche da cancro coloretale non resecabile. Gray e il suo gruppo [9] hanno somministrato a 74 pazienti con metastasi epatiche da carcinoma colon-rettale non refrattario (CRC) la terapia combinata 90Y SIRT e HAC o la singola terapia HAC da solo. Il gruppo sottoposto alla terapia combinata aveva una risposta e un tasso di sopravvivenza significativamente migliori rispetto alle controparti. Nonostante la scarsità di dati randomizzati, la terapia a doppio diaframma interno è diventata una modalità sempre più utilizzata per il trattamento di tumori epatici primitivi e metastatici non resecabili.

3.1.2 TERAPIE ABLATIVE LOCALI CHIMICHE E TERMICHE

In base al loro metodo di distruzione tissutale, le terapie ablative locali possono essere raggruppate in 2 ampie categorie: chimiche e termiche. La scelta della tecnica dipende dalla dimensione, dalla posizione e dall'istologia del tumore, nonché dalla disponibilità e dall'esperienze istituzionali.

3.1.2.1 Ablazione chimica

L'ablazione chimica ha dimostrato essere efficace solo nei pazienti con HCC. La loro consistenza morbida e le capsule fibrose si prestano bene all'iniezione e alla concentrazione di sostanze chimiche citotossiche. Inoltre, l'ipervascolarizzazione di questi tumori favorisce la distribuzione di sostanze chimiche su tutta la loro massa. Di conseguenza, sono stati sviluppati numerosi metodi di ablazione

chimica per il trattamento degli HCC non resecabili. Questi includono l'iniezione di soluzione salina calda, farmaci chemioterapici, etanolo e acido acetico. Le tecniche più popolari ed efficaci sono l'iniezione di acido acetico percutaneo (PAI) e la PEI.

3.1.2.1.1. Iniezione di etanolo percutaneo (PEI)

La PEI è stata introdotta per la prima volta negli anni '80 ed è attualmente il metodo di ablazione chimica più utilizzato per l'HCC. La PEI induce la necrosi della coagulazione del tessuto tumorale mediante disidratazione cellulare, denaturazione proteica e trombosi di piccoli vasi. L'iniezione percutanea sotto controllo cosciente è l'approccio più comunemente usato e comporta l'inserimento di un ago sottile e non tagliente nella massa tumorale con successiva infiltrazione nel tessuto di etanolo sterile al 95% puro. Per guidare l'inserimento dell'ago si può usare sia l'ecografia che la TC (Fig.27); tuttavia, l'ecografia è la modalità di imaging preferita poiché consente il monitoraggio continuo in tempo reale dell'iniezione. Il numero e il volume delle iniezioni dipendono dalla dimensione del tumore e dal modello di perfusione, nonché tolleranza del paziente. Per assicurare la completa distruzione del tumore, dovrebbe essere usato un volume di etanolo che si avvicina a quello del tumore. Tuttavia, molti pazienti non sono in grado di tollerare volumi di iniezione superiori a 20 ml in una singola seduta, pertanto, sono necessarie sessioni di trattamento multiple che comportano iniezioni di piccolo volume. Le iniezioni di etanolo vengono quindi ripetute fino a quando non viene somministrato un volume equivalente a quello del tumore o si raggiunge la completa distruzione del tumore. Poiché le iniezioni multiple possono essere scomode per il paziente ed anche costose, può essere utilizzato un approccio alternativo alla singola iniezione. Sotto sedazione pesante o anestesia generale, viene somministrato un grande volume di etanolo pari all'intero volume del tumore e successivamente viene valutata la risposta al PEI mediante TC contrastanti. I candidati ideali per la PEI includono pazienti con HCC singoli inferiori a 5 cm o HCC multifocali inferiori a 3 in numero e 3 cm in dimensioni. I tumori che si estendono fino alla superficie del fegato non devono essere perforati direttamente a causa del rischio di sanguinamento oltre allo spargimento del tumore nella cavità peritoneale¹⁵ e lungo la pista dell'ago. L'ago deve essere inserito indirettamente attraverso il fegato non tumoroso. Si sono verificate complicanze gravi come trombosi dell'arteria epatica, l'emorragia peritoneale, l'insufficienza epatica e morte. Tra gli effetti indesiderati più comuni ci sono anche dolore e intossicazione. Il dolore post procedurale grave si verifica durante l'iniezione percutanea a causa di una perdita di etanolo nel tratto dell'ago e conseguente combustione peritoneale.

¹⁵Membrana sierosa costituente l'involucro degli organi addominali e il rivestimento interno delle parte dell'addome.

Ciò può essere evitato con un approccio laparoscopico o aperto, che consente diluizione salina e l'aspirazione dell'etanolo versato. La PEI ha riscontrato tassi di sopravvivenza a 5 anni paragonabili a quelli trattati con resezione chirurgica; tuttavia questi dati dovranno ancora essere convalidati con studi prospettici randomizzati. Nonostante la sua sicurezza e efficacia terapeutica, la PEI rimane limitata dalla sua incapacità di trattare tumori di grandi dimensioni e dal suo alto tasso di recidiva locale.

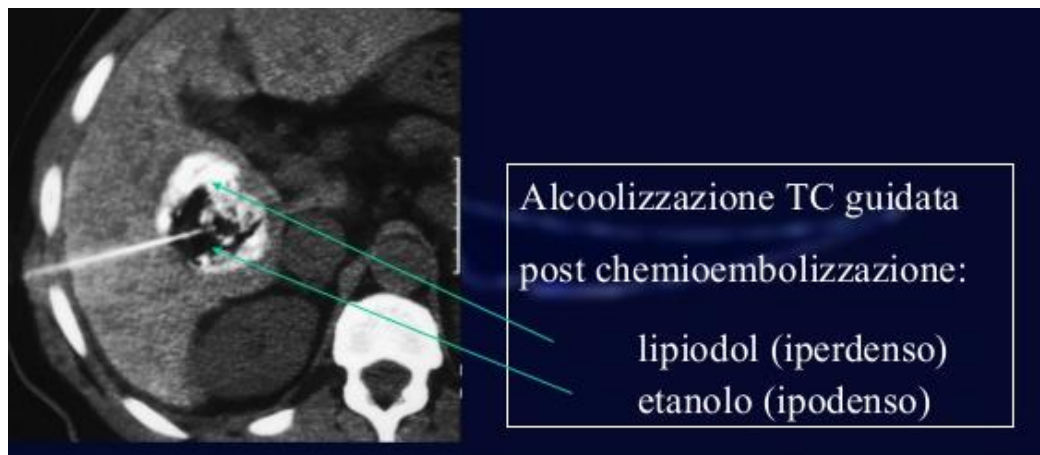


Figura 27. Iniezione di etanolo sotto guida TC

3.1.2.1.2. Iniezione di acido acetico percutaneo (PAI)

Introdotta per la prima volta nel 1994 da Ohnishi e altri [9], la PAI è stata pubblicizzata come alternativa potenzialmente superiore all'iniezione di etanolo. A differenza dell'etanolo, l'acido acetico ha un pH basso, che gli consente di dissolvere i lipidi e i legami crociati del collagene. L'acido acetico è quindi un agente necrotizzante più forte, in grado di penetrare nella capsula tumorale, così come nei setti intratumorali. Di conseguenza, il volume di acido acetico richiesto per ablate un dato tumore epatico è tipicamente un terzo rispetto all'etanolo. L'acido acetico è molto più tossico dell'etanolo e presenta un tasso di complicazione potenzialmente più elevato e deve essere usato con estrema cautela. Solo 2 studi hanno confrontato l'iniezione di acido acetico e il PEI [9]. Nel primo studio, 60 pazienti con HCC di dimensioni inferiori a 3 cm sono stati sottoposti a ricevere PAI o PEI. Paragonato al gruppo PEI, il gruppo PAI ha avuto un significativo miglioramento del tasso di sopravvivenza a 2 anni (92% vs 63%) e un tasso di recidiva locale a 2 anni significativamente più basso (8% vs 37%). Tuttavia, un secondo studio di carattere analogo ma su un campione statistico di maggiori dimensioni non è riuscito a rilevare una differenza di sopravvivenza nei pazienti trattati con PAI rispetto a PEI. Pertanto, mentre il PAI può fornire un migliore controllo locale rispetto al PEI, saranno necessari più

dati per confermare il potenziale vantaggio di sopravvivenza dell'iniezione di acido acetico rispetto all'etanolo.

3.2 ABLAZIONE TERMICA

L'ablazione termica comporta la distruzione del tumore mediante congelamento o riscaldamento. Diverse tecniche possono essere utilizzate per ablare termicamente i tumori. Questi includono crioablazione, RFA, terapia di coagulazione a microonde (MCT), ablazione laser (terapia laser interstiziale laser, LITT) e ultrasuoni ad alta intensità (HIFUD). In crioablazione, il tumore viene raffreddato rapidamente, con conseguente formazione di ghiaccio nel tessuto. La formazione di ghiaccio intracellulare ed extracellulare induce la morte cellulare attraverso una varietà di meccanismi. Al contrario, le restanti modalità termoablative si basano su processi di riscaldamento per indurre la necrosi della coagulazione del tumore, essendo le cellule tumorali più sensibili al calore rispetto al normale parenchima epatico. Infatti, l'esposizione prolungata a temperature superiori a 45 ° C provoca un danno irreversibile alle cellule. Man mano che la temperatura aumenta, il tempo necessario per produrre la morte cellulare diminuisce marcatamente. A 50-55 ° C, la necrosi si verifica entro 4-6 minuti, mentre a 60-100 ° C la necrosi si verifica immediatamente. Pertanto, l'intervallo di temperatura ottimale per l'ablazione a caldo dei tumori va da 60 a 100 °C. Oltre i 100 °C il tessuto inizia a vaporizzare o carbonizzare (carbonizzazione), a riducendo la capacità di trasmissione dell'energia termica e compromettendo l'ablazione tumorale.

3.2.1 TERAPIA TERMICA INTERSTIZIALE¹⁶ LASER (LITT).

Si sta attualmente studiando la tecnica LITT come mezzo alternativo di termoablazione in pazienti con neoplasia epatica non resecabile (Sean Garrean [22]). La LITT richiede l'inserimento di fibre ottiche nel tessuto tumorale che sono a loro volta accoppiate ad una fonte di energia laser, di solito costituita da un neodimio (laser a diodi a base di granato di alluminio ittrio). Il laser emette una luce a bassa energia (da 3 a 20 W) con una lunghezza d'onda di 1064 nm da 2 a 20 minuti. I fotoni della luce laser interagiscono direttamente con i cromofori¹⁷ presenti nel tessuto, producendo calore. A differenza di altre applicazioni laser che si basano su un riscaldamento rapido e intenso, il LITT utilizza un riscaldamento lento per indurre la coagulazione termica del tumore. Il riscaldamento lento evita la vaporizzazione della zona carbonizzata del tessuto vicino alla fibra laser, consentendo la massima penetrazione nel tessuto (da 10 a 12 mm) e un'espansione della zona riscaldata sufficiente a

¹⁶Tessuto interstiziale: tessuto connettivo che si interpone tra gli elementi cellulari di un organo parenchimatoso

¹⁷Un gruppo di atomi capaci di conferire colorazione ad una sostanza.

distruggere il tumore. L'applicatore laser a bassa potenza, che eroga energia luminosa attraverso sottili fibre ottiche, produce un'area ben definita di necrosi coagulativa. Ciò causa la distruzione del tumore mediante l'energia termica applicata direttamente, limitando sostanzialmente i danni alle strutture circostanti, come nervi o vasi. Solitamente la risonanza magnetica (MRI) si è dimostrata uno strumento clinico ideale per il posizionamento esatto delle fibre ottiche nell'area target, il monitoraggio in tempo reale degli effetti ipertermici e la successiva valutazione dell'estensione della necrosi coagulativa indotta.

3.2.1.1 Strumentazione LITT, vantaggi e svantaggi

Per un'efficace procedura LITT, sono stati sviluppati e ottimizzati uno speciale applicatore diffusore e un kit di applicazione per il trattamento percutaneo. La luce laser con una lunghezza d'onda di 1064 nm viene trasmessa al tessuto con un applicatore diffondente. La luce laser di questa lunghezza d'onda penetra profondamente nel tessuto biologico, dove l'assorbimento del fotone e la conduzione del calore portano a effetti coagulativi e ipertermici. La distruzione dei tessuti può essere immediata o ritardata. Il kit di applicazione laser è costituito da un ago per cannulazione con punta tetragonalmente affilata, un filo guida, un sistema di guaina contenente un mandrino e uno speciale catetere protettivo che viene chiuso alla fine. Il catetere protettivo previene il contatto diretto dell'applicatore laser con i tessuti trattati e consente la rimozione completa dell'applicatore anche nell'improbabile caso di danneggiamento della fibra durante il trattamento; questo semplifica la procedura e lo rende più sicuro per il paziente. Il catetere è trasparente per radiazioni laser e resistente al calore (fino a 400 ° C). I segni sulla guaina e il catetere protettivo consentono il posizionamento esatto di entrambi nella lesione. Il sistema è completamente compatibile con i sistemi di risonanza magnetica. I marcatori di magnetite sull'applicatore laser consentono una procedura di visualizzazione e posizionamento più semplice. Il laser viene installato all'esterno dell'unità di esame e la luce viene trasmessa attraverso una fibra ottica lunga 10 m. Il set-up completo usato per LITT è mostrato in Fig 28 e 29.

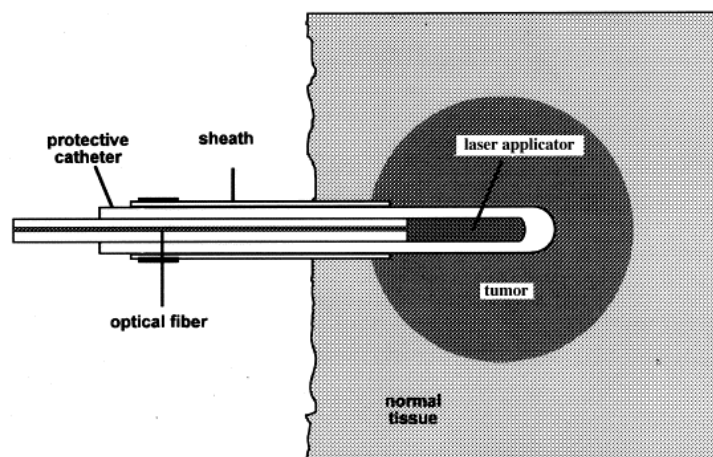


Figura 28. Impostazione LITT

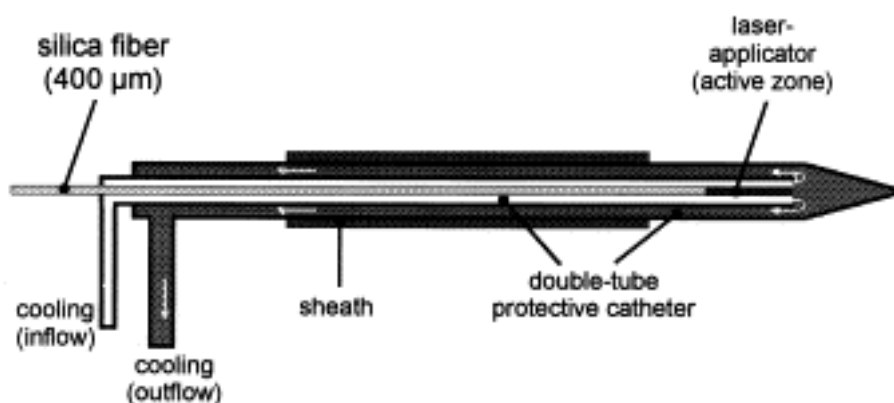


Figura 29. Kit di applicazione laser, costituito da un ago per cannulazione con punta tetragonalmente affilata, una guaina con un'apertura laterale aggiuntiva e il corrispondente mandrino.

Il successo della LITT dipende dall'erogazione delle fibre ottiche nell'area target, dal monitoraggio in tempo reale degli effetti del trattamento e dalla successiva valutazione dell'estensione del danno termico. La chiave per raggiungere questi obiettivi sono i metodi di imaging utilizzati. Il successo clinico della LITT guidata da MR dipende da molti fattori. Innanzitutto, deve essere garantito il posizionamento ottimale dell'applicatore nel centro della lesione. Il vero vantaggio della RM rispetto alla TC e degli ultrasuoni risiede nella termosensibilità della sequenza MR. La RM permette infatti rapide mappe della temperatura di acquisizione, consentendo una documentazione quasi in tempo reale degli effetti LITT. Pertanto, è possibile rilevare precocemente complicazioni locali come sanguinamento ed emorragia e effetti di trattamento come la necrosi coagulativa. Il carattere minimamente invasivo, la mancanza di effetti collaterali a breve o lungo termine della terapia e il beneficio della tolleranza dei pazienti per la procedura sono i principali vantaggi della guida MR o

protocollo LITT ecoguidato.

In sintesi, la LITT guidata da MR o ecoguidata ha già dimostrato di essere un protocollo di trattamento palliativo sicuro ed efficace per le metastasi epatiche e l'HCC oligonodulare; inoltre nuovi modelli di fibre laser con punta di zaffiro, applicatori con punta raffreddata e diffusori cilindrici di quarzo hanno incominciato a sostituire le tradizionali fibre di quarzo a punta nuda, ottenendo miglioramenti marginali nella penetrazione ottica e nella necrosi termica. Nonostante le successive alterazioni della tecnologia, LITT rimane limitata dalla sua incapacità di generare grandi volumi di ablazione.

3.2.2 ULTRASUONI FOCALIZZATI AD ALTA INTENSITÀ (HIFU)

La tecnica HIFU è una procedura ad alta precisione, appartenente alle modalità dell'ultrasonografia, ma si distingue da questa in quanto l'ultrasonografia, sebbene anch'essa induca ipertermia, scalda il tessuto molto meno rapidamente e a temperature molto più basse (generalmente al di sotto dei 45°C). Determinata la zona da trattare, inizia l'erogazione degli ultrasuoni focalizzati ad alta intensità, che sono generati dalle vibrazioni di un trasduttore elettromeccanico piano e focalizzati da una lente acustica. Si possono distinguere due tipi di trasduttori:

- trasduttore singolo;
- trasduttore ad array;

Entrambi i trasduttori sono costituiti da un disco di ceramica piezoelettrica chiamato PZT (piombo, zirconio, titanio) o PLZT (piombo, lantanio, zinco, titanio) e da due elettrodi (d'oro, ad esempio) che metallizzano due facce del disco. Uno dei due elettrodi è saldato ad un filo utilizzato per trasmettere tensione, mentre l'altro è collegato a massa sul contenitore. Tali trasduttori posseggono l'effetto piezoelettrico sia diretto che inverso, quindi possono essere utilizzati rispettivamente sia come ricevitori che come trasmettitori di impulsi a ultrasuoni. Si determinano quindi onde di pressione ad alta intensità nel punto focale, portando ad una forte e veloce compressione e rarefazione dei tessuti che può indurre cavitazione. Nel punto focale si può assistere pertanto alla formazione di bollicine di gas, in seguito al fenomeno della cavitazione, che oscillano, vibrano, crescono e possono esplodere inducendo uno shock meccanico e termico sul tessuto adiacente. Come avviene durante la propagazione di un'onda acustica, una parte è assorbita e una parte è convertita in calore; quando si raggiunge una temperatura locale sufficiente di 80-95 °C, il tessuto viene coagulato termicamente mediante opportuna creazione di lesioni fusiformi di pochi mm di diametro e di profondità variabile.

Gli ultrasuoni permettono l'ablazione sicura dei tessuti perché possono essere precisamente messi a fuoco su un volume predeterminato ben definito (volume focale), attraversarlo senza causare nessuna deviazione, rendendo possibile la distruzione selettiva in tale posizione. Gli ultrasuoni focalizzati possono depositare elevate quantità di energia nel punto focale, causando un picco di temperatura che determina la necrosi del tessuto, la cui distruzione del tessuto può essere così realizzata nella sola regione focale senza danni ai tessuti circostanti. Quando il fascio di ultrasuoni viene concentrato in un solo fuoco, la zona interessata è molto piccola, mentre concentrando il fuoco in più punti può essere ablato un volume più grande. La possibilità di focalizzare il fascio ultrasonico su più punti permette di scaldare contemporaneamente un certo volume, anche abbastanza grande. In particolare la concentrazione del fascio può avvenire geometricamente, attraverso lenti o mediante trasduttori sferici, ed elettronicamente adeguando le relative fasi di più elementi in una matrice di trasduttori (array). Oltre alla buona localizzazione della distruzione tissutale, la tecnica HIFU ha un ulteriore vantaggio; infatti il volume di tessuto danneggiato si presenta come una regione altamente ecogena in una scansione diagnostica ad ultrasuoni. E' pertanto possibile utilizzare una parte di un array trasduttore ad ultrasuoni per mostrare il tumore e, contemporaneamente, gli altri elementi dell'array che emettono una maggiore intensità per visualizzare la distruzione del tessuto, il cui grado di ablazione può essere monitorato in tempo reale. Lo schema a blocchi di Fig. 29 mostra l'attrezzatura utilizzata per indurre lesioni ultrasoniche focalizzate in un campione epatico in vitro:

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

La distribuzione geometrica e temporale delle onde ad ultrasuoni può essere caratterizzata mediante parametri del campo acustico quali pressione, potenza, intensità, misurati da un idrofono calibrato in un bagno d'acqua. Il trasduttore, la lente ed il tessuto da lesionare sono posti all'interno di una vasca di acqua e possono essere rivolti direttamente ad un idrofono¹⁸, impiegato nella maggior parte dei

¹⁸Microfono progettato per essere utilizzato sott'acqua e per ascoltare suoni provenienti dall'acustica sottomarina

lavori sperimentali per caratterizzare il campo acustico generato nel fluido. Come si nota da Fig. 30, il trasduttore e la lente sono separati da una certa distanza per permettere la circolazione del fluido all'interno del bagno, evitando il surriscaldamento degli elementi.

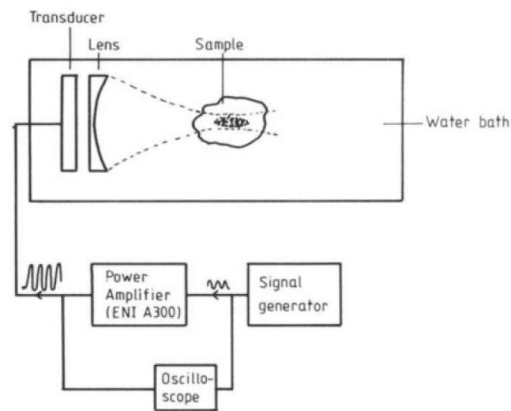


Figura 30 Diagramma dell'attrezzatura usata per produrre lesioni ultrasoniche focalizzate

Un disegno del fascio ultrasonico è mostrato in Fig. 31: la regione ad alta intensità è a forma di sigaro, ed è situato lungo l'asse del fascio; la sua lunghezza e il suo diametro dipendono da vari fattori, quali la frequenza ultrasonica, le dimensioni del trasduttore e della lente.

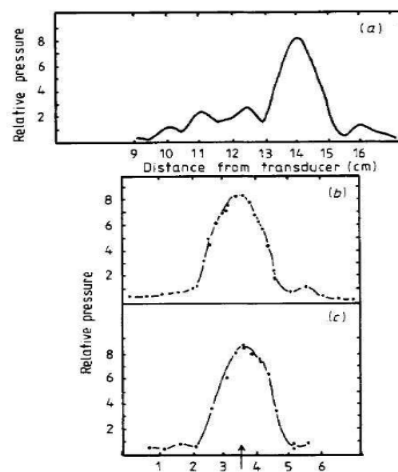


Figura 31 (a) Profilo di pressione ultrasonica longitudinale (b) verticale (c) orizzontale

3.2.2.1 Effetto dell'alterazione dei parametri del campo acustico

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

- effetto dell'alterazione della profondità focale all'interno del tessuto
- effetto della variazione del tempo di esposizione
- effetto dell'aumento dell'intensità degli ultrasuoni
- effetto della variazione delle caratteristiche dell'esposizione (come ad esempio la quantità di energia depositata all'interno del tessuto) sulla dimensione, forma e posizione della lesione.

Esperimenti, condotti per studiare l'effetto dello spostamento della posizione del raggio focale all'interno del volume del tessuto, hanno constatato che la lesione si forma attorno e in gran parte di fronte al piano focale. La Fig.32 mostra le sezioni trasversali della lesione indotta e le loro posizioni rispetto al piano focale e alla superficie del fegato, organo bersaglio nel caso dell'esperimento. Si è dedotto che, spostando il focus più in profondità nel tessuto, è necessaria una maggiore quantità di energia per produrre una lesione della stessa dimensione; si può ottenere ciò sia aumentando il tempo di esposizione sia aumentando l'intensità degli ultrasuoni.

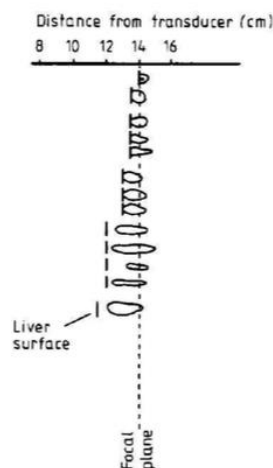


Figura 32 Sezioni trasversali della lesione che mostrano l'effetto dello spostamento del piano focale più in profondità all'interno della superficie del fegato

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

fronte al piano focale e, man mano che l'intensità del fascio aumenta, si muove verso la superficie del fegato. I tempi di esposizione nel range di 2-60 secondi sono utilizzati per creare le lesioni, mentre tempi più lunghi sono necessari per indurre lesioni più profonde o più grandi. Come affermato sopra, il volume della lesione dipende in modo critico dall'energia assorbita; se questa è variata alterando il tempo di esposizione o l'intensità dell'onda incidente e ad un certo punto essa non aumenta più, in seguito all'aumento dello scambio termico conduttivo. Le lesioni, misurate in condizioni di campo acustico in un bagno d'acqua, si formano attorno al piano focale, ma si trovano in gran parte di fronte ad essa: questo è dovuto alla distorsione non lineare del fascio di ultrasuoni, che porta all'assorbimento delle componenti ad alta frequenza davanti al fuoco.

3.2.2.2 Vantaggi e svantaggi

A differenza di altre tecniche di ablazione termica, l'HIFU non è limitato dallo scambio termico col flusso sanguigno. I brevi tempi di esposizione mitigano infatti l'effetto di raffreddamento della perfusione dei vasi vicini. Un'altra importante differenza tra HIFU e le modalità termoablative convenzionali è che HIFU può distruggere i tessuti con complessi fenomeni acustici come la cavitazione. Al momento esistono limitazioni tecniche significative all'uso di HIFU per l'ablazione transcutanea di tumori epatici. Innanzitutto, la zona focalizzata della necrosi tissutale che può essere creata dalle attuali sonde HIFU è estremamente piccola (<1 cm), rendendo così necessari trattamenti multipli ripetuti lungo lo stesso piano e in 3 dimensioni. L'applicazione ripetuta non può essere eseguita con precisione dalla mano umana e richiede sistemi di guida d'immagine computerizzati. In secondo luogo, il target preciso richiede la cessazione dell'inspirazione o il trattenimento prolungato del respiro. Terzo, il processo non può essere accuratamente monitorato dagli US a causa della oscurazione acustica immediata che si verifica in risposta al rilascio di gas azoto dall'ablazione termica del tessuto. L'unico metodo semi-accurato per monitorare il processo ablativo è la mappatura con risonanza magnetica (MRI). In quarto luogo, l'osso e l'aria assorbono l'energia degli US che crea lesioni, sotto la gabbia toracica o sotto il diaframma, difficili da trattare. Ancora più importante, l'elevata impedenza acustica della pelle e dei muscoli predispone i pazienti a ustioni di terzo e quarto grado se l'energia degli ultrasuoni non viene accuratamente messa a fuoco in profondità per intervenire sui tessuti. Per tutti questi motivi, l'HIFU è una tecnologia ancora immatura per l'ablazione del tumore epatico e quindi raramente utilizzata.

3.2.3 TERAPIE CHE UTILIZZANO ONDE ELETTROMAGNETICHE: RFA E MWA

3.2.3.1 Ablazione a radiofrequenza (RFA)

La RFA è la modalità termoablattiva più utilizzata nel trattamento della malattia epatica. In RFA, una corrente elettrica alternata viene fatta passare avanti e indietro tra un elettrodo ad ago inserito nel tumore e un elettrodo dispersivo sulla pelle del paziente. Questa corrente alternata ad alta frequenza (da 200 a 1200 Hz) provoca l'agitazione degli ioni nel tessuto tumorato, con conseguente necrosi da riscaldamento. La dimensione finale della lesione ablata dipende dall'entità del calore sviluppato e dall'efficienza del riscaldamento, che è definita dall'equazione biotermica come la quantità di calore prodotta meno la quantità di calore persa. La perdita di calore, a sua volta, dipende da molteplici fattori come l'aumento della distanza del tessuto dall'elettrodo dell'ago, la formazione di microbolle, la carbonizzazione e la perfusione dei vasi sanguigni che aumentano la quantità di calore perso, riducendo così la dimensione finale della lesione termica. Come altre modalità termoablative, l'RFA è suscettibile di approcci percutanei, laparoscopici o aperti. Usando la guida ecografica transcutanea o intraoperatoria, l'ago per il trattamento in radiofrequenza viene inserito nel tumore e vengono distribuiti i fili multipli o i denti all'interno dell'ago (Fig. 33).



Figura 33 Scansione TC mostra i denti della sonda (freccia) completamente dispiegati

Per i tumori di diametro inferiore a 2,5 cm, un singolo inserimento dell'elettrodo ad ago nel centro del tumore è sufficiente per comprendere l'intero tumore e un margine di 1 cm. Per tumori più grandi, sono necessari più schieramenti della matrice di elettrodi o più posizionamenti dell'elettrodo ad ago. Le sfere di ablazione da un singolo posizionamento di elettrodo sono sovrapposte per creare una sfera composita più ampia o un cilindro che espande notevolmente la zona di ablazione. L'obiettivo finale è creare una lesione termica che comprenda il volume dell'intero tumore e il margine circostante di 1

cm. Esistono diverse altre strategie per aumentare l'efficienza termica e l'ablazione termica in RFA. L'occlusione dell'afflusso epatico arterioso e portale venoso tramite palloncino angiografico della manovra di Pringle o l'embolizzazione riducono la perdita di calore convettiva causata dal flusso sanguigno. Inoltre, i miglioramenti nella progettazione tecnologica possono aumentare la deposizione di energia termica durante l'RFA. Generatori più potenti possono aumentare l'intensità della corrente a radiofrequenza, i sistemi bipolari e gli elettrodi espandibili possono aumentare il volume oltre il quale si deposita l'energia. Per evitare il surriscaldamento, tutti e 3 i dispositivi a radiofrequenza disponibili in commercio sono dotati anche di sensori interni che monitorano la temperatura sulla punta dell'elettrodo, ma hanno tutti una struttura diversa l'uno dall'altro. I tre dispositivi attualmente in commercio possono essere descritti come segue:

1. Sistema con due elettrodi ad ago retrattili (modello 70 e ago 90 Starburst XL modello RITA Medical Systems). Gli elettrodi ad ago sono costituiti da un ago esterno isolato con calibro 14 o 15 che contiene sette o nove elettrodi curvi retrattili di varie lunghezze. Quando gli elettrodi sono estesi, i dispositivi assumono la configurazione approssimativa di un albero di Natale, con la lunghezza e il diametro dei cluster di elettrodi che misurano rispettivamente 3 o 5 cm (Fig.34). Quattro degli elettrodi sono cavi e contengono termocoppie nelle punte che vengono utilizzate per misurare la temperatura del tessuto adiacente. Il generatore di corrente elettrica alternata è disponibile in un modello da 50 o 150 W; entrambi funzionano a 460 kHz. Per eseguire una tipica ablazione uno o due cuscinetti di messa a terra sono posizionati sulla schiena o sulla coscia del paziente. La punta dell'ago (con elettrodi retratti) viene avanzata nella posizione desiderata e gli elettrodi vengono distribuiti a circa due terzi della loro lunghezza. Il generatore è acceso ed eseguito da un programma automatico. Il programma avvia il generatore a circa 25W e aumenta gradualmente la potenza fino a raggiungere il picco di potenza in 30-120 secondi. Il programma monitora la temperatura sulle punte degli elettrodi e mantiene la potenza di picco fino a quando la temperatura supera la temperatura target preselezionata (tipicamente 95 e 105 °C). l'operatore guarda il display della temperatura e, una volta raggiunta la temperatura target, fa avanzare lentamente gli elettrodi curvi fino alla piena distribuzione mantenendo la temperatura target. Quando gli elettrodi sono completamente schierati, il programma mantiene la temperatura target regolando il wattaggio. Nel momento in cui il tessuto inizia a essiccare la quantità di energia necessaria per mantenere la temperatura target diminuisce.

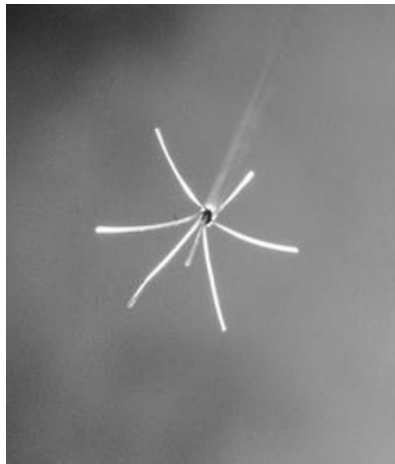


Figura 34. Fotografie dell'ago a radiofrequenza

2. Sistema ad elettrodi ricurvi retraibili e un ago esterno calibro 14 isolato; contiene 10 elettrodi curvi retraibili solidi che, una volta schierati, assumono la configurazione di un ombrello (Fig.35). Gli elettrodi sono prodotti in diverse lunghezze (diametro dell'ombrello da 2 a 3,5 cm), con la maggior parte degli utenti che scelgono il dispositivo da 3,5 cm. Il generatore di corrente elettrica alternata funziona a 100 W a 480 kHz. Con il dispositivo vengono utilizzati due pattini di terra; entrambi sono posti sulle cosce del paziente. Nell'applicazione, la punta dell'ago a radiofrequenze viene avanzata sul tessuto target e gli elettrodi curvi vengono distribuiti per l'estensione completa. Il generatore è acceso e immediatamente impostato su 30 W. Ogni minuto il wattaggio viene aumentato di 10 fino al raggiungimento della potenza di picco (90 W). Il dispositivo viene mantenuto alla massima potenza per 15 minuti o fino a quando "non si spegne" (ovvero, un rapido aumento dell'impedenza interrompe il flusso di corrente e l'ablazione). Se il dispositivo si ferma, viene spento per 30 secondi e quindi riavviato al 70% della potenza massima raggiunta nel momento in cui il generatore si è bloccato. L'applicazione continua fino a quando il generatore non si arresta di nuovo o se sono trascorsi 15 minuti. L'algoritmo di ablazione si basa sull'impedenza del tessuto, piuttosto che sulla temperatura del tessuto. L'impedenza del tessuto aumenta quando il tessuto si asciuga. Le impostazioni di potenza vengono aumentate lentamente per ridurre al minimo l'essiccamento e la carbonizzazione del tessuto. Si ritiene che l'ablazione abbia avuto esito positivo se il dispositivo si arresta.

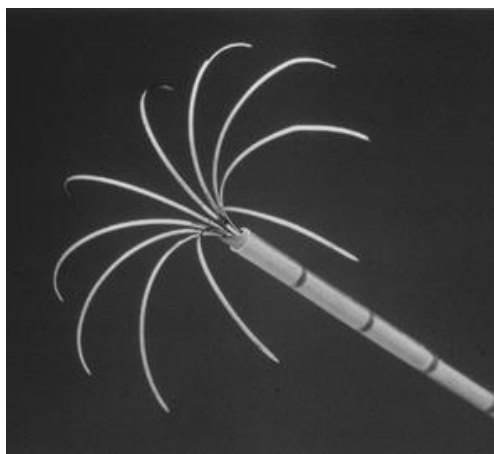


Figura 35. Fotografia dell'ago a radiofrequenza.

3. Sistema con ago cavo calibro 17 isolato con una punta dell'ago esposta di lunghezza variabile (2-3cm). La punta dell'ago è chiusa e contiene una termocoppia per la registrazione della temperatura del tessuto adiacente. L'asta dell'ago ha due canali interni per consentire all'ago di essere perfuso con acqua refrigerata. Si ritiene che l'ago raffreddato produca un'ablazione più grande e che il raffreddamento prevenga l'essiccazione e la carbonizzazione attorno alla punta dell'ago. Nel tentativo di aumentare ulteriormente la zona di ablazione, la società che realizza questo dispositivo ha posizionato tre degli aghi raffreddati parallelamente in un cluster triangolare (Fig.36). Il generatore di questa apparecchiatura è il più potente; ha una potenza di picco di 200 W e funziona a 480 kHz. Nell'applicazione clinica quattro cuscinetti di messa a terra sono posizionati sulle cosce del paziente. Gli aghi per elettrodi singoli o cluster sono attaccati sia al generatore che a una pompa di perfusione che permette il passaggio di acqua refrigerata sterile. Per iniziare l'ablazione, un programma automatico aumenta gradualmente la potenza per 1 minuto fino a un picco di 200 W, mantenendo la potenza a quel livello finché l'impedenza non sale a 20 Ohm sopra il livello iniziale. La potenza viene quindi ridotta automaticamente a 10 W per 15 secondi per poi essere riportata alla potenza massima fino a quando l'impedenza aumenta di nuovo. Se la potenza non può essere mantenuta per almeno 10 secondi senza un aumento dell'impedenza, la potenza viene ridotta per i cicli successivi per ridurre al minimo le elevazioni di impedenza. I cicli vengono proseguiti per un tempo di ablazione totale di 12 minuti. Ablazioni riuscite di solito aumentano la temperatura del tessuto ablatato tra 60 e 80 °C.



Figura 36. Fotografie degli ago a punta singola e a cluster.

La corrente a radio frequenza ha il beneficio di non stimolare direttamente i nervi o il muscolo cardiaco e può essere utilizzata spesso senza la necessità di anestesia generale. Nelle applicazioni cliniche sono generalmente utilizzate due tipi di procedure a radiofrequenza e ampiamente modellate nella ricerca: l'ablazione controllata in potenza e l'ablazione controllata in temperatura. Nella prima la corrente applicata all'elettrodo è regolata in modo tale che la potenza erogata si mantenga costante per tutta la durata della procedura; nella seconda il generatore a radio frequenza regola la corrente erogata all'elettrodo per mantenere la temperatura della punta, misurata da un termistore, ad un valore impostato. Le procedure RFA sono supportate, in ambito clinico, da una tecnica diagnostica per immagini (RX, TC, ecografia), che funge da guida anatomica, I pazienti ideali per RFA con intento curativo includono quelli con HCC e cirrosi¹⁹ avanzata che non sono in grado di tollerare la resezione, quelli in attesa di trapianto epatico e quelli con tumori in posizioni difficili, come quelle con confluenza delle vene epatiche e della vena cava inferiore. L'RFA dovrebbe essere generalmente evitato in pazienti con tumori di grandi dimensioni (3 cm o più) o tumori alla piastra biliare. I primi sono a rischio di recidiva locale a causa dell'ablazione incompleta del tumore, dato che i dispositivi a radiofrequenze riescono a generare un'ablazione massima di 3 cm (Fig.37), mentre i secondi sono suscettibili a significativi danni termici biliari ai grandi dotti biliari che attraversano l'ileo. Il crescente numero di lavori presenti in letteratura sull'RFA supporta il suo uso continuo nell'algorithm di gestione dei tumori epatici, ma come altre modalità ablativo emergenti; la RFA soffre di una mancanza di dati statistici consistenti.

¹⁹Rappresenta il quadro terminale della compromissione anatomico-funzionale del fegato.

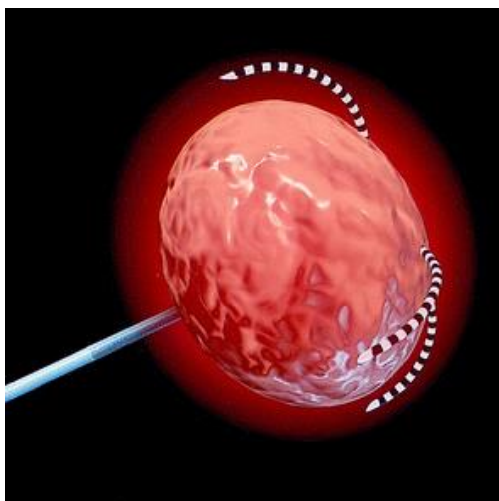


Figura 37. Ablazione del tumore con diametro di 2 cm e margine di 1 cm

3.2.3.2 Ablazione a microonde

MCT è un'altra modalità termo-ablativa che impiega energia elettromagnetica per riscaldare e distruggere il tessuto tumorale. In MCT un generatore di microonde emette radiazione ad una frequenza di 2450 MHz e lunghezza d'onda di 12 cm. Le microonde inducono la rotazione delle molecole d'acqua nel tessuto che portano al riscaldamento e alla necrosi. La MCT può essere eseguita per via percutanea, via laparoscopica o a cielo aperto. Un ago da microonde viene inserito direttamente nel tessuto tumorale sotto guida US o CT e vengono applicati brevi impulsi di energia da 30 a 60 secondi. Questi impulsi generano aree da 10 a 25 mm di necrosi della coagulazione. Il rapido riscaldamento del tessuto produce un coagulo tissutale che limita la zona di necrosi. Di conseguenza, l'ago deve essere avanzato a intervalli di 5 - 10 mm al fine di espandere l'area della necrosi e trattare l'intera lesione. Inoltre, i tumori più grandi di 2 cm richiedono in genere più aghi. I dati esistenti su MCT sono promettenti e indicano un potenziale ruolo per questa modalità nell'algoritmo di trattamento per neoplasie epatiche non resecabili. Tuttavia, come altre tecniche termoablative, MCT rimane limitato dalle piccole dimensioni delle lesioni termiche che genera. I recenti progressi nella progettazione delle sonde, combinati con i generatori a microonde più potenti, hanno permesso di creare zone più grandi di distruzione dei tessuti. Tuttavia ulteriori sviluppi della tecnologia saranno necessari per espandere la popolazione di tumori trattati efficacemente da MCT.

3.2.3.3 Microonde vs radiofrequenze: vantaggi e svantaggi

Come già accennato nei paragrafi precedenti le microonde e le radiofrequenze sono due delle tecniche termoablative e, come tutte le tecniche di questo tipo, offrono un importante miglioramento in termini di sopravvivenza rispetto alla sola chemioterapia/chemioembolizzazione (TACE), costituendo una valida alternativa alla tradizionale terapia di resezione chirurgica. La modalità con cui si eseguono queste due terapie è analoga, entrambe sfruttano una sonda e un generatore (Fig.38) in grado di creare un campo elettromagnetico.



Figura 38(a) Generatore (b) Sonda formata da un'antenna e un cavo coassiale

La sonda viene inserita direttamente nel punto in cui si vuole generare l'ablazione del tessuto malato, per sfruttare gli aumenti di temperatura e di SAR (paragrafo 2.3) che si hanno nelle immediate vicinanze della sonda quando questa è posta vicino al tessuto (campo vicino). Poiché le modalità con cui vengono eseguite sono le stesse, le due tecniche possono essere descritte con i medesimi modelli matematici (equazione di Pennes 1.5.3.1) e sono soggette alle stesse problematiche, tra cui l'effetto di raffreddamento dovuto all'irrorazione sanguigna. Tuttavia, ci sono anche differenze sostanziali tra le due tecniche. Innanzi tutto le microonde hanno una frequenza diverse delle onde RF, che spaziando dai 915 ai 2450 MHz provocano un riscaldamento differente da quello della terapia a radiofrequenze, in particolare per la zona di ablazione che avviene in un volume di tessuto attorno all'antenna e non in uno spazio ristretto attorno agli elettrodi (Fig.39).

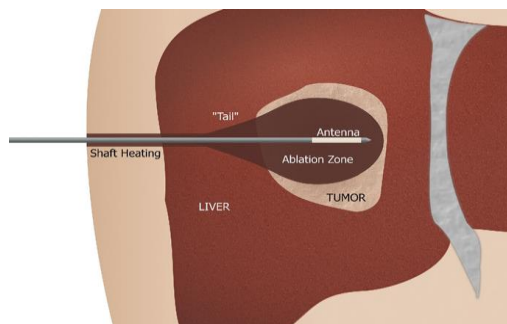


Figura 39. Zona di ablazione a microonde

In RFA una corrente elettrica all'interno del campo della radiofrequenza viene trasportata attraverso un elettrodo monopolare o tra due elettrodi bipolari, per produrre citotossicità indotta dal calore nel tessuto epatico. La tecnica MWA è diversa, poiché le radiazioni a microonde conducono all'oscillazione le molecole d'acqua, con successivo riscaldamento e alla morte cellulare attraverso la necrosi. Pertanto, l'MWA non richiede l'applicazione di piastre di messa a terra perché non è stato stabilito un circuito elettrico, mentre il riscaldamento RF richiede un percorso elettricamente conduttivo. MWA viene principalmente applicato attraverso un singolo dispositivo a elettrodi coassiali. A differenza di RF e laser, le microonde possono penetrare attraverso i tessuti carbonizzati o prosciugati che tendono ad accumularsi attorno a tutti gli applicatori di ablazione ipertermici e possono essere alimentate in modo continuo (senza passare da un elettrodo all'altro durante l'attivazione dell'elettrodo) e simultaneamente antenne a microonde multiple per sfruttare la loro sinergia termica e ablare più tumori simultaneamente (Fig.40). Unica anche per l'ablazione a microonde è la capacità di posizionare e di fasare le antenne per sfruttare la sovrapposizione del campo elettromagnetico.

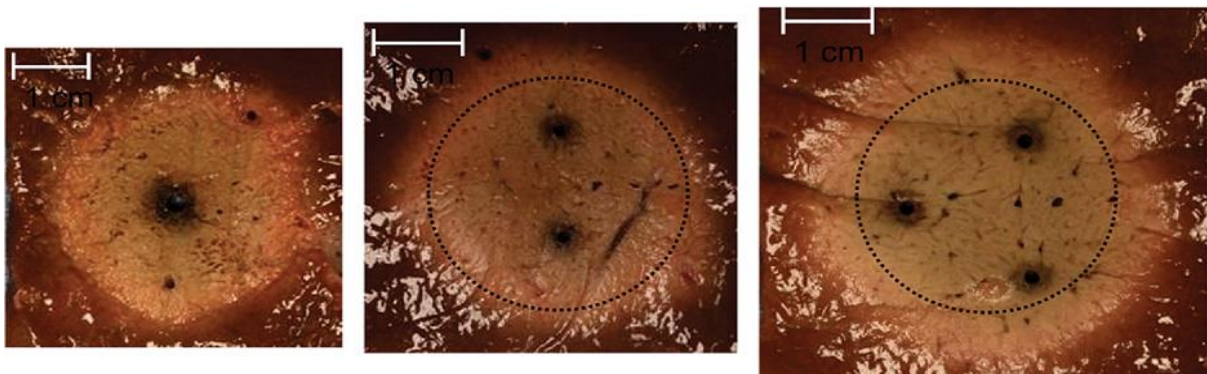


Figura 40 Immagini ottenute durante ablazioni ex vivo con rispettivamente una, due e tre antenne, alimentate da un generatore a 2,4GHz che erogano un totale di 90W (1x90W, 2x45W, 3X30W) per 5 minuti, dimostrano gli effetti della sinergia termica. Il cerchio tratteggiato rappresenta la zona di ablazione creata con un'antenna singola

3.2.3.3.1 Vantaggi microonde

La tecnologia a microonde ha molti vantaggi teorici rispetto a quelle attuali; infatti, la radiazione a microonde ha la possibilità di produrre un riscaldamento più rapido su un volume maggiore di tessuto, con minore sensibilità agli effetti di dissipazione di calore; può essere efficace nei tessuti ad alta impedenza come i tessuti polmonari essiccati o carbonizzati; è in grado di generare temperature molto elevate, di dieci superiori a 100 ° C (Fig. 41); è altamente favorevole all'uso di applicatori multipli e non richiede piastre di messa a terra o altri componenti ausiliari.

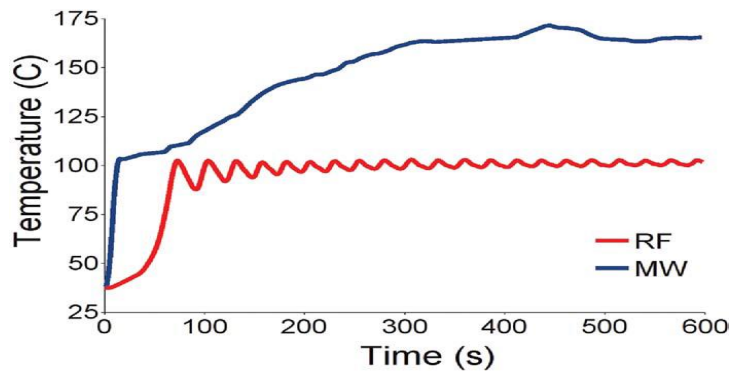


Figura 41 Temperatura ottenuta con tecnica a microonde e RF nel suino in vivo. I dati raccolti con un sensore a fibra ottica a 5mm da un elettrodo RF (200W, commutazione di impedenza, Cool-tip) o da un'antenna a microonde (triassiale, 50W, 2,45GHz) nel rene di suino normale in vivo mostrano temperature più elevate per la tecnica MW (ben maggiori di 100°C) nel tempo attorno all'antenna a microonde

Il microonde ha anche alcuni vantaggi specifici in base all'organo considerato. Nel caso del fegato le microonde sembrano essere più idonee a far fronte alla perfusione sanguigna e alla conseguentemente elevata dissipazione di calore rispetto ad altre modalità di ablazione termica. È stato dimostrato che l'energia per l'ablazione a microonde del tessuto arriva fino a grandi vasi epatici di dimensioni non superiore a 10 mm, creando ampie zone di ablazione in aree ad alta perfusione. Elevate velocità di perfusione in vasi epatici con dimensioni superiori a 3 mm limitano l'efficacia dell'ablazione RF. Diversi esperimenti tra cui quelli di Award e gruppo [9] e Florian Primavesi [16] hanno dimostrato, inoltre, ampie e consistenti zone di ablazione ottenute in tempi più brevi rispetto a quelli normalmente osservati con ablazione RF e che la vicinanza alla vascolarizzazione non modifica significativamente la dimensione o la forma della ablazione. In quest'ultimo esperimento, per poter dimostrare la differenza tra MWA e RF, sono stati presi quattro fegati suini completi e appena prelevati da animali adulti con vasi di ingresso e di uscita intatti. Inoltre, sono stati fatti i seguenti accorgimenti per rendere l'esperimento confrontabile:

- La perfusione a temperatura corporea è stata avviata ponendo i fegati in un contenitore metallico.
- Una sonda di temperatura ha controllato costantemente i livelli di temperatura e il sistema di riscaldamento è stato regolato di conseguenza.
- L'afflusso epatico è stato simulato attraverso tubi flessibili di gomma suturati alla vena porta e collegati al sistema di pompe di perfusione. In questo modo è stato stabilito un flusso epatico costante con 5,3 litri al minuto per emulare la portata cardiaca umana media.

- Una termocamera (FLIRA35sc, FLIR, Wilsonville, Oregon, USA) è stata posizionata a 50 cm al di sopra del fegato per monitorare l'emissività di radiazione termica in tempo reale.
- La punta della sonda è stata collocata ad una profondità parenchimale di 3 cm al di sotto della superficie del fegato (Fig.42). La guida ecografica è stata utilizzata per il posizionamento dell'ago in entrambe le posizioni e l'esclusione di grandi vasi vicini nell'impostazione periferica.

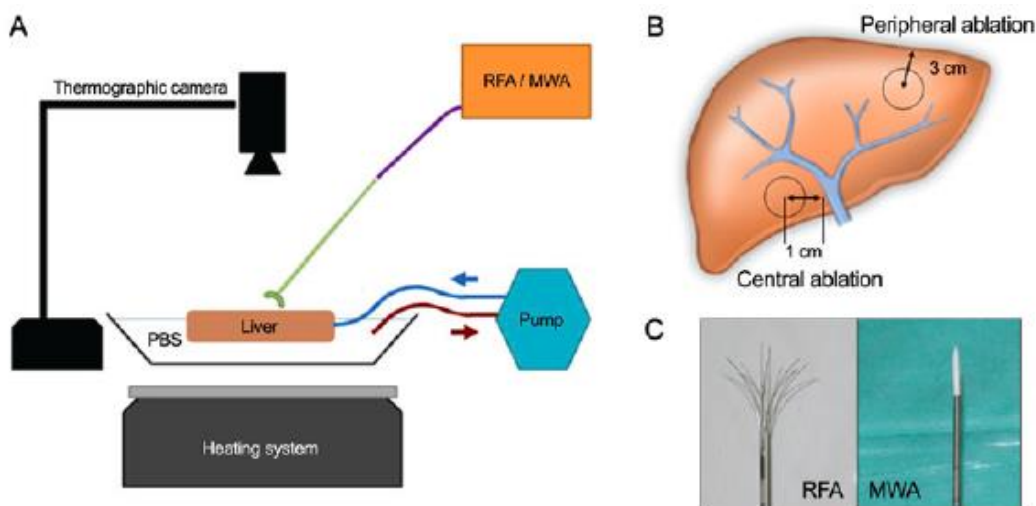


Figura 42. (A) Impostazione sperimentale e attrezzatura dello studio (B) zone di insensibilizzazione della strumentazione nel fegato porcino (C) sonda RFA e MWA

I risultati hanno mostrato, per l'ablazione MW, profili di temperatura omogenei e tempi di riscaldamento molto brevi nell'ambiente periferico (senza dissipazione di calore) e nella posizione centrale (dissipazione di calore). Quando si utilizzava una potenza di 100 watt per 120 secondi per raggiungere la zona di ablazione sferica prevista di 3 cm (tempo e potenza raccomandata dal produttore dei macchinari), il diametro medio dell'ablazione macroscopica era di 3,38 cm. L'ablazione nella periferia del fegato ha comportato un diametro di 3,19 cm rispetto a 3,56 cm in prossimità del vaso. Tuttavia, la temperatura è rimasta più stabile e ha raggiunto un punto finale più alto nell'impostazione periferica rispetto all'impostazione centrale; ciò potrebbe indicare un minimo effetto di dissipazione del calore in MWA. In generale le zone di ablazione sono chiaramente definite nella documentazione termografica e mostrano una zona rotonda o leggermente ellittica omogenea. La RFA, invece, necessita di un considerevole tempo di preriscaldamento prima di raggiungere temperature target appropriate. Quando si utilizzano le impostazioni raccomandate di 150 Watt per 5 min di preriscaldamento per una lesione prevista di 3 cm, il diametro medio di ablazione macroscopica sono di 3,17 cm. L'ablazione nella periferia del fegato ha comportato un diametro di

3,10 rispetto a 3,23 cm in prossimità del vaso. Ciò indica un effetto di dissipazione del calore più forte rispetto a MWA. Inoltre, le variazioni di temperatura nella RFA periferica e centrale sono molto più pronunciate rispetto alla MWA, suggerendo una maggiore suscettibilità della corrente a radiofrequenza alle alterazioni nell'area circostante, come carbonizzazione o essiccamento (Fig. 43). Anche la forma dell'ago influisce sull'entità della dissipazione del calore. Per esempio la MWA monopolare e l'RFA bipolare mostrano una suscettibilità relativamente bassa, mentre l'RFA monopolare sembra fortemente influenzato dai vasi sanguigni.

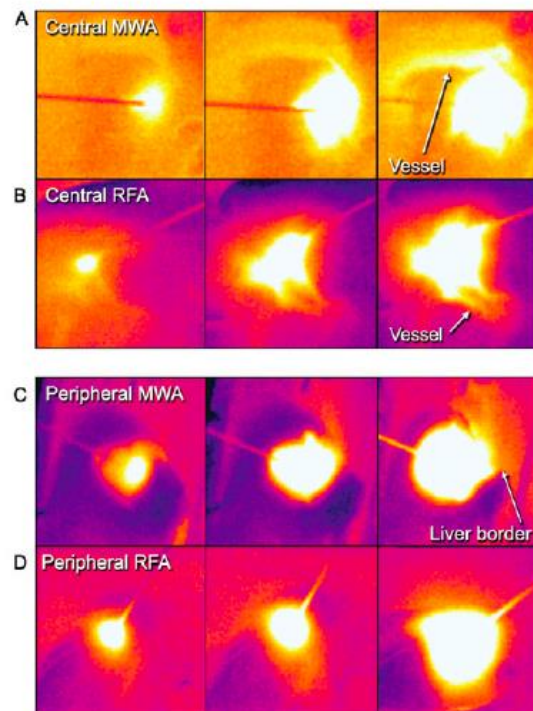


Figura 43 Termografia di ablazione MW(A e C) e RF (B e D) in vicinanza o non dei vasi sanguigni . Si noti il contorno meno netto nel caso della terapia a radiofrequenze rispetto a quello a microonde.

Da un punto di vista pratico, il minor tempo necessario per l'abbattimento del tumore con microonde si traduce in un uso più efficiente delle attrezzature e del personale e in un tempo più ridotto per i pazienti sottoposti ad anestesia generale, che viene solitamente somministrata per alleviare il dolore durante la terapia. Tuttavia, pur presentando diversi vantaggi rispetto alla tradizionale terapia a RF, le radiazioni a microonde presentano alcuni svantaggi.

3.2.3.3.2 Svantaggi delle microonde

La radiazione a microonde è intrinsecamente più difficile da generare e fornire in modo sicuro ed efficiente al tessuto rispetto alla radiofrequenza. Ciò è dovuto principalmente al fatto che l'energia nel campo delle microonde deve essere trasportata in cavi coassiali più grandi di diametro, più ingombranti e più inclini al riscaldamento rispetto ai semplici fili utilizzati nell'ablazione RF. Per questo un robusto meccanismo di raffreddamento dell'albero è utilizzato per mitigare questi rischi ed è fondamentale per l'erogazione di potenza elevata (Fig 44).

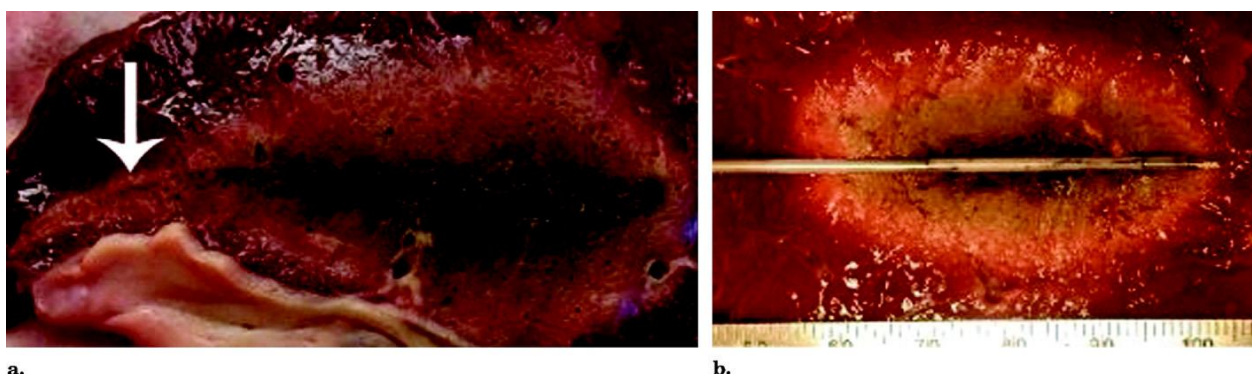


Figura 44. (a) le antenne non raffreddate possono causare il riscaldamento del tessuto prossimale, creando una “coda” indesiderata di ablazione nei tessuti più superficiali (freccia), come si vede in questa fotografia in una zona di ablazione epatica a microonde . Tuttavia, il raffreddamento elimina questo riscaldamento indesiderato dell'albero e la coda di ablazione (b)

I sistemi a microonde, inoltre, continuano ad affrontare limitazioni tecniche, che hanno impedito al suo potenziale del microonde di realizzarsi nelle cliniche fino ad oggi. Le principali limitazioni sono nel riscaldamento dell'albero con sistemi sottodimensionati, nelle sonde con diametro troppo grande e zone di ablazione lunghe e relativamente sottili con limitata applicazione clinica.

In sintesi, l'ablazione del tumore a microonde è una tecnica con molti vantaggi teorici rispetto ai sistemi di ablazione attualmente esistenti, ma che dovrà essere affinata da un punto di vista pratico.

3.2.4 CRIOABLAZIONE

Come già specificato nel capitolo 2.2.1 la crioblazione è uno dei metodi per generare ipotermia nel nostro corpo. Questa tecnica implica la circolazione di azoto liquido o argon attraverso sonde metalliche inserite nel tumore. Il rapido congelamento del tessuto tumorale a temperature sotto lo zero (tra -20°C e -60°C) determina la formazione di ghiaccio intracellulare ed extracellulare

(Fig.45). Mentre il ghiaccio intracellulare causa un danno diretto alle strutture cellulari e provoca la rottura delle cellule, il ghiaccio extracellulare causa la morte cellulare indirettamente, attraverso l'occlusione microvascolare e la disidratazione osmotica. La crioablazione epatica può essere eseguita per via percutanea, per via laparoscopica o durante un intervento a cielo aperto. Sotto immagine-guida, una criosonda viene inserita nel tumore epatico e viene rilasciato azoto liquido attraverso la sonda fino a quando l'intero tumore, con un margine di 1 cm, viene congelato. A differenza di altre tecniche di natura termica, il processo di congelamento può essere monitorato più facilmente e con precisione mediante ultrasuoni in tempo reale. La crioablazione è indicata per neoplasie primarie e secondarie non resecabili in pazienti con malattia epatica unica. I migliori candidati per la crioablazione sono pazienti con tumori piccoli (in genere <5 cm) situati lontano dalle principali strutture vascolari e biliare. La maggior parte degli studi attuali sono brevi, hanno un breve follow-up e coinvolgono più terapie che oscurano l'effetto della crioablazione da sola. La crioablazione è stata sempre più abbandonata a causa del suo più alto tasso di complicanze rispetto all'RFA e ai limiti intrinseci. La coagulopatia da effusione pleurica, la trombocitopenia e la mioglobinuria sono le complicanze più frequenti, ma si verificano anche complicazioni gravi quali il congelamento di organi adiacenti, necrosi tubulare acuta e insufficienza renale, aritmia cardiaca, emorragia maggiore e il cosiddetto fenomeno del "cryoshock" (una sindrome da coagulopatia grave, coagulopatia intravascolare disseminata e insufficienza multiorgano, che si verifica quando grandi volumi di tumore e / o fegato sono congelati).

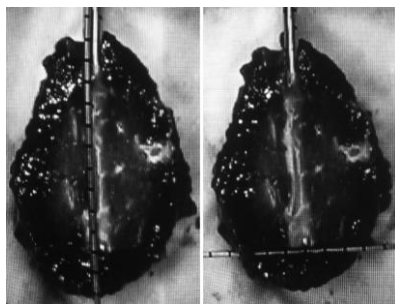


Figura 45. Formazione di una palla di ghiaccio dopo 10 minuti nel fegato bovino ex vivo

3.2.4.1 Vantaggi

Il vantaggio principale della crioablazione rispetto ad altre tecniche di ablazione termica è la capacità di monitorare la zona di ablazione durante la procedura in tempo reale. Durante il congelamento l'umidità del tessuto subisce una transizione di fase da liquido a solido, formando una palla di ghiaccio, che è visibile sotto ultrasuoni (US), tomografia computerizzata (TC) ed imaging a risonanza magnetica (MR) (Fig.46). Il ghiaccio ha una densità leggermente inferiore rispetto all'acqua, a causa

della sua struttura cristallina. Durante la TC, la zona di ablazione appare come una zona ben marcata attorno alla criosonda. È interessante notare che, a causa della piccola quantità di acqua libera presente nel tessuto congelato e della sensibilità alla temperatura delle sue proprietà di rilassamento, la termografia MR può essere utilizzata per valutare i gradienti di temperatura all'interno della palla di ghiaccio. La crioablazione tende ad essere meno dolorosa delle tecniche di ablazione termica basate sul calore, come l'ablazione a radiofrequenze o microonde. Poiché il meccanismo di raffreddamento è principalmente meccanico anziché elettronico, il funzionamento dei dispositivi di crioablazione in genere non causa interferenze con le macchine di imaging TC o MR, come accade con le radiofrequenze. Inoltre, ciascuna sonda di crioablazione agisce in modo indipendente da altre, consentendo l'uso simultaneo di più sonde per creare una zona di ablazione che si conforma al corpo che si sta trattando.

3.2.4.2 Svantaggi

A differenza dell'ablazione a RF, la crioablazione provoca una risposta infiammatoria robusta, ma è il risultato della presenza mantenuta di proteine tumorali che rimangono in situ dopo la crioablazione. Questa risposta infiammatoria può portare a una sindrome infiammatoria chiamata crioshock, generalmente presente nell'ablazione di tumori di grande volume e che genera ipotensione, compromissione respiratoria, insufficienza multiorgano e coagulazione vascolare ed è mediata dalla produzione di citochine. Si osserva generalmente con ablazione criogenica epatica di grandi volumi. Poiché la crioablazione non usa il calore, non si verificano effetti di cauterizzazione e coagulazione dei vasi lesi, il che può provocare complicanze emorragiche. I tessuti congelati, inoltre, sono più fragili rispetto ai tessuti riscaldati e un'eccessiva torsione o spostamento dello strumento può causare un danno agli organi e portare a un eccessivo sanguinamento. Oltre all'ago per ablazione e ai macchinari necessari, la crioablazione richiede anche l'acquisto e lo stoccaggio di quantità sufficienti di argon ed elio, che hanno un elevato costo.

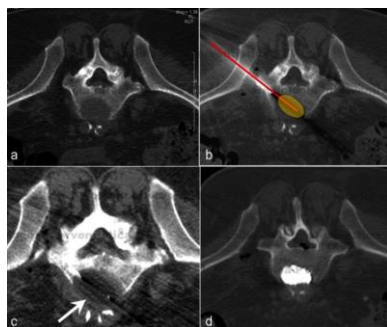


Figura 46 Ablazione del tumore epatico tramite crioablazione

CAPITOLO 4

STATO DELL'ARTE NELLA SIMULAZIONE DEI PROCESSI DI TERMO ABLAZIONE

Per indagare e sviluppare nuove tecniche, ma anche per migliorare gli impieghi attuali, la ricerca deve basarsi su studi clinici e sperimentali (*ex vivo* e/o *in vivo*), sui fantocci e soprattutto sui modelli teorici e sulle simulazioni al computer. Questi ultimi rappresentano un potente strumento per la ricerca ingegneristica, dal momento che forniscono informazioni essenziali sul comportamento elettrico e termico dell'ablazione in modo rapido e a basso costo. Se in futuro la modellazione teorica potrebbe aiutare a programmare trattamenti individuali per ogni paziente, oggi il suo apporto serve principalmente a quantificare l'effetto dei vari fattori estrinseci ed intrinseci sulla corrente elettrica e sulla distribuzione della temperatura. Come conseguenza di ciò, i modelli teorici che studiano l'applicazione delle tecniche possono facilitare la valutazione della fattibilità della geometria di nuovi elettrodi e l'idoneità di nuovi protocolli per la distribuzione dell'energia elettrica. A tal proposito la figura 42 mostra due esempi di modellazione che permettono di semplificare la situazione fisica reale durante una terapia di ablazione cardiaca a radiofrequenza. La Fig.47 (a) presenta un modello teorico che include un elettrodo attivo perpendicolare a un frammento di tessuto cardiaco e in cui la simmetria assiale ha permesso di ridurre il problema 3D ad un problema 2D. La Fig.47 (b) illustra la regione oggetto dello studio: presentando due piani di simmetria è possibile considerare solo un quadrante nell'analisi computazionale di un modello teorico che includa frammenti di tessuti differenti.

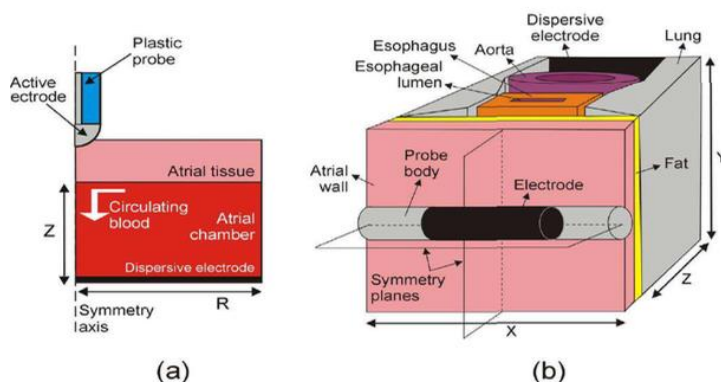


Figura 47. Schemi di modellazione teorica che permettono di semplificare la situazione fisica reale durante una terapia ablativa a radio frequenza

I limiti attuali della modellazione teorica sono quelli concernenti la mancanza di una caratterizzazione

accurata dei tessuti biologici. La maggior parte dei modelli teorici disponibili in letteratura, molti dei quali tridimensionali e caratterizzati da un alto grado di complessità, ha avuto il limite di assumere numerose semplificazioni, quali:

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

Comprendere i diversi aspetti del fenomeno del riscaldamento a radiofrequenza (ma anche di altre tecniche) è stato lo scopo principale della modellazione. I lavori sperimentali e computazionali, a disposizione in letteratura, si sono prefissati il calcolo della densità di corrente e della distribuzione di temperatura nei tessuti, in presenza di elettrodi dispersivi e non e la determinazione del comportamento degli elettrodi durante il riscaldamento tissutale. Molti recenti lavori di ricerca si sono focalizzati su campi clinici relativamente nuovi per le tecniche RFA, quali l'ablazione epatica, il trattamento del tumore al seno, il riscaldamento della cornea; il tradizionale interesse della ricerca sul versante cardiaco, in particolare per la cura delle aritmie, non si è però mai spento tanto che oggi è possibile annoverare nello stato dell'arte modelli sempre più accurati. I passi principali nella costruzione e nell'utilizzo di un modello teorico per studi sui sistemi di riscaldamento sono qui brevemente riportati:

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

La maggior parte dei modelli, presenti in letteratura, utilizza per la modellazione il metodo degli elementi finiti (Finite Element Method FEM²⁰) ed i precedenti step si riducono a tre passi principali nella generazione di un modello FE, come illustrato in Fig. 48.

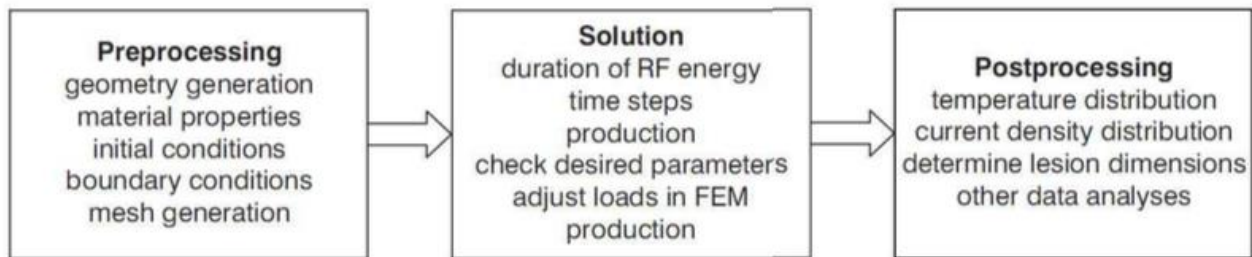


Figura 48 Passi necessari per l'analisi FE

Nel pre-processing si determina la geometria del modello e si assegnano le proprietà appropriate del materiale (densità, conducibilità termica, calore specifico, conduttività elettrica), le condizioni iniziali (la temperatura iniziale del sistema, tipicamente impostata sui 37° C), le condizioni al contorno (tensione e temperatura applicate), i carichi applicati al sistema (il coefficiente convettivo del film e il voltaggio della sorgente). Per la soluzione si determina la durata temporale dell'ablazione per l'analisi in regime transitorio e si sottopone il problema ad un solutore. Dal momento che le applicazioni cliniche utilizzano per lo più l'ablazione a potenza controllata o a temperatura controllata, è necessario controllare dopo ogni passo temporale la potenza risultante o la temperatura della punta e se risultano al di fuori dell'intervallo prestabilito, occorre aggiustare la tensione o la sorgente di corrente applicata al modello e sottoporre nuovamente il problema al solutore. Questo processo a tentativi ed errori richiede un certo tempo di calcolo. Utilizzando le applicazioni per il postprocessing, dopo avere ottenuto le soluzioni dal solutore, si analizzano le distribuzioni di temperatura e di densità di corrente, giungendo a determinare le dimensioni della lesione del corpo di interesse. Tutte le applicazioni incorporano un'interfaccia grafica user-friendly per soddisfare questi compiti. La modellazione FEM si rivela uno strumento utile per:

- tenere conto delle proprietà del tessuto, la cui variabilità nei diversi modelli può avere un impatto significativo sui risultati;
- stimare l'effetto della variabilità dei valori misurati delle proprietà del tessuto (resistività, conducibilità termica e calore specifico) sui risultati finali;

²⁰Metodo ad elementi finiti: è una tecnica numerica atta a cercare soluzioni approssimate di problemi descritti da equazioni differenziali alle derivate parziali riducendo quest'ultime ad un sistema di equazioni algebriche.

- prevedere la durata del trattamento, le geometrie dell'elettrodo di ablazione e le dimensioni della lesione prodotta da diverse sorgenti.

4.1 MODELLO FEM PER L'ABLAZIONE DEL TESSUTO EPATICO A RADIOFREQUENZE

La modellizzazione dell'ablazione a radiofrequenze è uno degli aspetti più studiati per l'importanza internazionale della terapia nel trattamento dei tumori, in particolare di quelli epatici. I progetti di sonda RF attuali sono semplici, utilizzano la temperatura della punta della sonda, l'impedenza o l'uscita di potenza come parametri di controllo. La risposta dei tessuti epatici al riscaldamento termico dipende da diversi fattori quali le proprietà del materiale epatico, la durata dell'ablazione e la modalità di ablazione. Poiché la tecnica di ablazione RF è relativamente nuova, le alte percentuali di recidiva locale potrebbero essere dovute a progetti di sonda inadeguati, posizionamenti o surriscaldamento del tessuto nelle immediate vicinanze della sonda RF, che possono contribuire alla distruzione incompleta delle cellule tumorali. La modellizzazione matematica è un potente strumento per la previsione delle dimensioni delle lesioni create da vari progetti di sonde RF.

4.1.1 ANALISI E MODELLI

Come già visto nel capitolo (2.3.5) per arrivare a conoscere la distribuzione di temperatura è necessario risolvere l'equazione biotermica. Poiché le geometrie degli oggetti coinvolti nell'ablazione epatica a radiofrequenza (sonda RF, vasi sanguigni, tessuto epatico) sono complicate, si utilizzano modelli FEM (metodo ad elementi finiti) per risolvere i modelli tridimensionali (3-D). Si è soliti usare una sonda calibro 15 per l'ablazione epatica (Supan Tungjtkusolmun [8]) [RITA Medical Systems Model 30 (Fig.44.)], situata nel centro del tumore epatico sotto guida TC o ecografica.

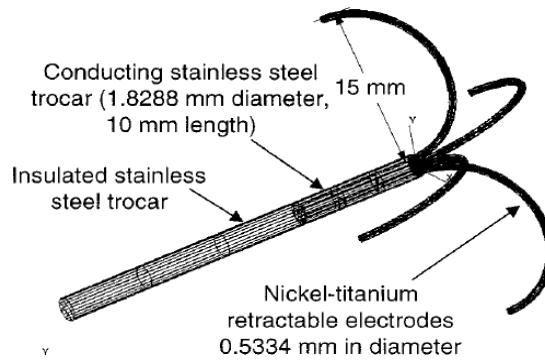


Figura 49 . La struttura della sonda RF a quattro denti completamente schierata per l'ablazione del tumore epatico. La superficie degli ultimi 10mm del trocar e i denti conducono tutta la corrente RF.

Il meccanismo con cui la corrente RF induce lesioni tissutali è la conversione di energia elettrica in calore. Il circuito è costituito dal generatore RF, dal filo di collegamento agli elettrodi distali del fegato (e da altri tessuti nell'addome), da un elettrodo dispersivo superficiale e dai cavi di collegamento al generatore che completano il circuito elettrico. Il riscaldamento per effetto Joule si verifica quando l'energia dissipata da una corrente elettrica che fluisce attraverso un conduttore viene convertita in energia termica. L'equazione biotermica che regola il riscaldamento durante l'ablazione epatica è la seguente:

$$\rho C \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla(k \nabla T) + JE + \rho_b C_b w_b (T_b - T) - Q_m \quad (4.1.1.1)$$

dove i termini sono uguali a quelli dell'equazione (2.3.4.1), in cui $Q_{ext} = J \cdot E$ e dove J rappresenta la densità di corrente (A/m^2) (Q_m può essere trascurata perché ha un valore molto piccolo).

Per risolvere l'equazione biotermica è necessario conoscere le diverse proprietà dei materiali nel modello FEM, che non si limitano al tessuto e al sangue, ma tengono conto anche della strumentazione (Tabella 4).

FEM region	Material	ρ [kg/m ³]	c [J/kg·K]	k [W/m·K]	σ [S/m]
Electrode	Ni-Ti	6450	840	18	1×10^8
Trocar	Stainless steel	21500	132	71	4×10^6
Tissue	Liver	1060	3600	0.512	0.333
Blood	Blood	1000	4180	0.543	0.667
Catheter body	Polyurethane	70	1045	0.026	10^{-5}

Tabella 4. proprietà termiche ed elettriche dei materiali nel modello FEM

Nella strumentazione dovrebbero comparire anche le proprietà termiche ed elettriche del termometro che è incorporato sulla punta di ciascun elettrodo; tuttavia data la sua piccola dimensione è

generalmente trascurato.

4.1.2 MODELLI FEM: LIMITAZIONE DA PARTE DEI VASI SANGUIGNI

Il fegato, essendo un organo vascolare, ha abbondanza di vasi sanguigni al suo interno; per eseguire l'ablazione nel migliore dei modi senza danneggiare i tessuti sani circostanti, bisogna tener conto di questo fattore, dosando opportunamente il calore e la distanza sonda-vaso. Per questo Supan Tungjitkusolmun e gruppo [8] hanno eseguito analisi FEM 3-D per i seguenti casi:

1. nessun vaso sanguigno è stato incluso nel modello
2. un vaso sanguigno del diametro di 10mm a 5mm dall'elettrodo A, parallelo alla sonda RF (Fig. 50)
3. un vaso sanguigno di 10mm di diametro a 1mm di distanza

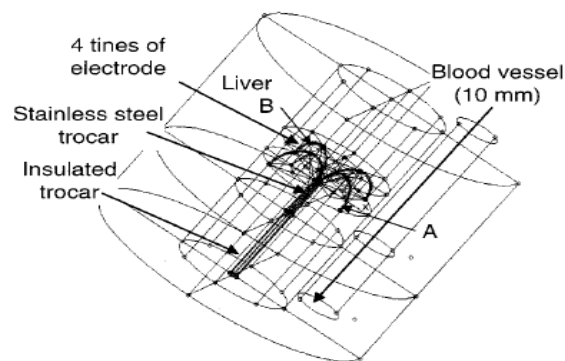


Figura 50. Schema del modello per ablazione epatica mediante RITA Medical System modello 30. La sonda è completamente dispiegata nel fegato e un singolo vaso sanguigno da 10mm si trova a 5mm a destra dell'elettrodo

A. Questo modello FEM 3D ha 352353 elementi tetraedrici e 59526 nodi.

4. Un ulteriore caso di studio è stato preso in esame. Poiché il sistema vascolare reale del fegato è molto complesso si è utilizzato un modello 2D per studiare la distribuzione della temperatura nel tessuto epatico circondato da un vaso sanguigno biforcuto (con diametro che varia dai 5 a 10mm) durante ablazione RF. La Fig.51 mostra meglio questo modello.

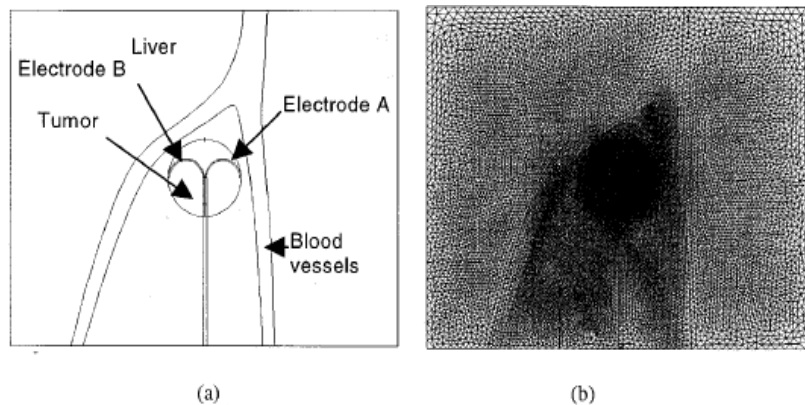


Figura 51 (a) Schematizzazione del modello 2D con vaso sanguigno biforcuto (b) Mesh FEM utilizzata nel modello FEM. Questo modello FEM contiene 31534 elementi e 15918 nodi.

Sono state simulate ablazioni a temperatura controllata variando la potenza applicata agli elettrodi. La temperatura è stata impostata a 37°C al contorno e si è ipotizzato che le tensioni sulle superfici esterne del modello fossero 0 V. Nel modello la potenza media applicata era di 16 W, la tensione media di 30 V e l'impedenza di 60 Ohm. Definiamo la lesione come la regione con temperatura superiore a 50°C alla fine della simulazione.

4.1.3 CONCLUSIONI

Dallo studio sul modello FEM è risultato che in assenza di vasi sanguigni (caso 1) la distribuzione della temperatura (Fig.47) è simmetrica tra i due lati della sonda (elettrodi A e B). Le regioni con temperatura più alta o “punti caldi” sono adiacenti ai due elettrodi A e B. Alcune regioni tra gli elettrodi completamente schierati e il trocar conduttore non erano sufficientemente riscaldati alla temperatura utile per l'ablazione (50°C). Dopo 8 minuti di ablazione con RF a 90°C , la lesione si è estesa ulteriormente nel tessuto epatico per conduzione di calore, ma la distribuzione di temperatura è rimasta simmetrica (Fig.52c e Fig.52d).

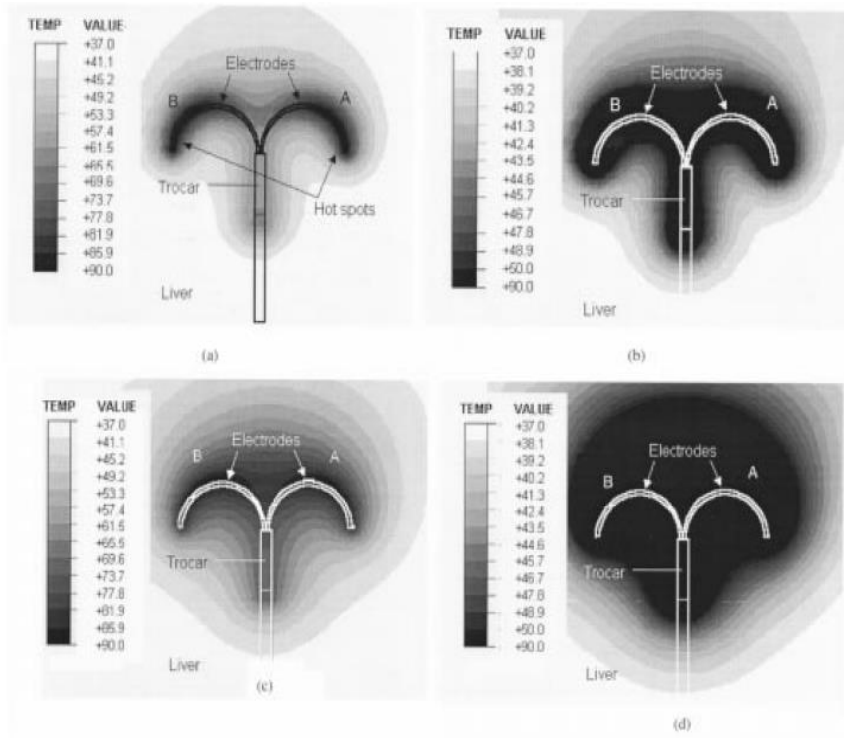


Figura 52. (a) la distribuzione della temperatura trasversale per l'analisi FEM nel caso 1, dopo 1 minuto di ablazione RF (b) la formazione della lesione (regione scura al centro, temperatura $>50\text{ }^{\circ}\text{C}$) dopo 1 minuto (c) la distribuzione della temperatura dopo 8 minuti (d) la formazione della lesione dopo 8 minuti.

Nella Fig.53 e nella Tabella 5 sono riassunte le caratteristiche della lesione. Il diametro ($W_1 + W_2$) e la profondità ($D_1 + D_2$) della lesione erano di circa 42 mm e 36 mm, rispettivamente. Il volume della lesione in questo caso era di circa $19,2\text{ cm}^3$.

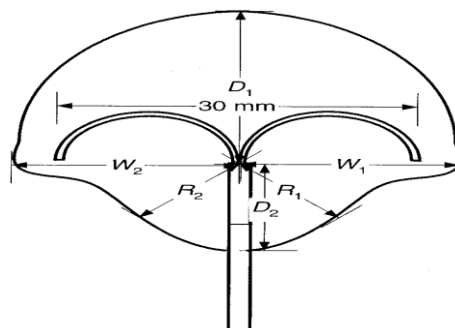


Figura 53 Schema di una lesione tipica e dei parametri misurati

Case	W_1 (mm)	W_2 (mm)	D_1 (mm)	D_2 (mm)	R_1 (mm)	R_2 (mm)	V (cm ³)
1	21.0	21.0	17.6	18.5	11.8	11.8	19.2
2	18.9	20.0	17.9	16.2	10.9	10.7	18.6
3	15.8	20.0	17.5	15.8	12.8	10.4	17.2

Tabella 5. Dimensione delle lesioni risultanti dai diversi casi. V è il volume della lesione.

Nel caso (2) la distribuzione della temperatura (Fig.54) diventa leggermente asimmetrica a causa dell'effetto rinfrescante del vaso sanguigno. Questo fenomeno è causato da una maggior conduttività elettrica del sangue, che ha deviato più corrente verso di esso, e ha portato ad un riscaldamento per effetto Joule maggiore tra l'elettrodo A e il vaso sanguigno. Il diametro ($W_1 + W_2$) e la profondità ($D_1 + D_2$) della lesione (riassunte in Tabella 5) erano approssimativamente e rispettivamente 39 mm e 34,1 mm. Il volume della lesione (18,6 cm³) era leggermente inferiore al volume della lesione nel caso 1.

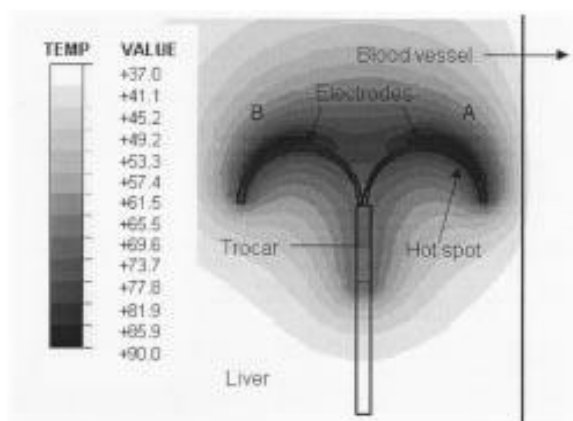


Figura 54. Distribuzione della temperatura nel caso cui un vaso sanguigno da 10mm sia a 5 mm dall'elettrodo A (caso 2). La posizione della temperatura massima ("hot spot") è adiacente all'elettrodo A.

Nel caso (3) a differenza degli altri casi, l'hot spot si trova accanto all'elettrodo B (Fig.55), sul lato opposto al vaso sanguigno. Sebbene ci fosse più riscaldamento Joule vicino all'elettrodo A, il sangue che scorreva nel vaso aveva un maggiore effetto termico dissipativo. Il diametro (W_1+W_2) e la profondità (D_1+D_2) della lesione era rispettivamente di circa 36mm e 33,3 mm. Il volume della lesione (17,2 cm³) era inferiore del 10,4% rispetto al volume della lesione nel caso 1. La Fig.53 e la tabella 5 riassumono le caratteristiche della lesione formata nel caso 3.

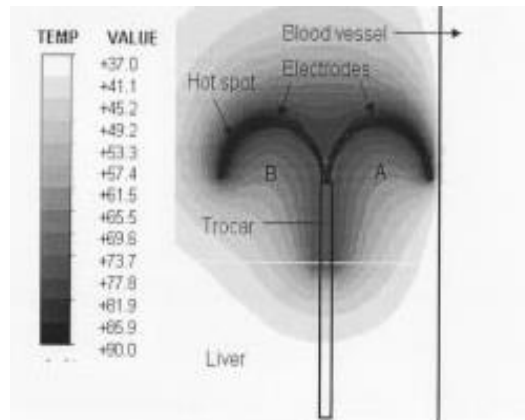


Figura 55. Distribuzione della temperatura nel caso in cui un vaso sanguigno da 10 mm si trovi a 1mm dall'elettrodo A (caso 3). La posizione del punto caldo è adiacente all'elettrodo B,

La distribuzione di temperatura nel caso (4) è non uniforme (Fig.56); infatti, il punto di hot spot è situato accanto alla punta dell'elettrodo A. Poiché la punta dell'elettrodo A si trova a una distanza diversa dal vaso rispetto all'elettrodo B, vediamo il punto caldo solo su un elettrodo.

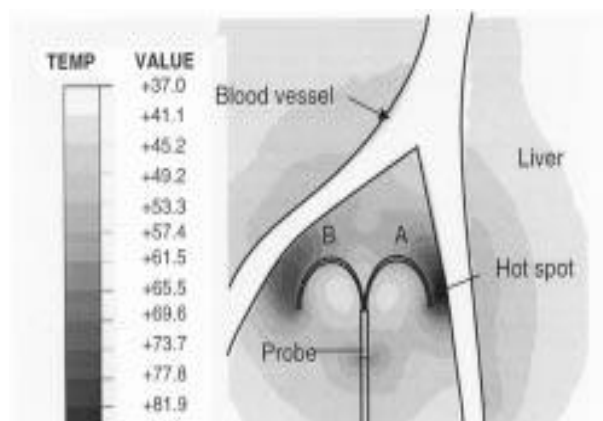


Figura 56. La distribuzione della temperatura con un vaso sanguigno biforcuto. Le alte temperature appaiono vicino alla punta dell'elettrodo A.

In conclusione la lesione formata in un tessuto epatico omogeneo senza vasi sanguigni è prevedibile; tuttavia, la sonda mostra problemi nel tessuto riscaldato che circonda i vasi sanguigni. La presenza di grandi vasi sanguigni in stretta vicinanza del tumore ha i seguenti effetti:

1. Poiché il sangue ha una maggiore conduttività elettrica, interrompe la corrente RF proveniente dalla sonda RF. Ciò fa aumentare la temperatura del tessuto epatico tra l'elettrodo e il vaso

sanguigno a causa dell'effetto Joule.

2. Il sangue che scorre nel vaso sanguigno agisce come dissipatore di calore e dissipa il calore termico dal tessuto circostante.

I risultati mostrano che quando la distanza dal vaso sanguigno è di 5mm dalla sonda RF l'effetto 1 domina, mentre quando la sonda è a solo 1mm dal vaso l'effetto 2 domina. La distanza dal vaso sanguigno determinerà, per questo, la distribuzione di temperatura e l'efficacia della terapia. Tutti questi aspetti sono stati studiati tramite metodo FEM, che si dimostra uno strumento valido per predire determinati aspetti della terapia.

4.2 MODELLO FEM DELLA CRIOABLAZIONE EPATICA EX VIVO E IN VIVO

Il processo di crioablazione, descritto nel paragrafo (3.2.4), può essere descritto e studiato tramite modellizzazione FEM. Nell'equazione biotermica (Eq. (2.3.5.1)), si può trascurare la produzione di calore metabolico perchè è inferiore rispetto agli altri termini. Inoltre, è giusto aggiungere un termine di calore latente²¹ a causa del cambio di fase dell'acqua al ghiaccio. Di conseguenza l'equazione (2.3.5.1) diventa:

$$\rho(c + D_\lambda) \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla(k\nabla T) + \rho_b C_b w_b (T - T_b) + Q \quad (4.2.1)$$

$$\int_{T_p}^0 D_\lambda dT = \lambda \quad (4.2.2)$$

dove λ è il calore latente (J/kg) e D (J/ Kg K) è un impulso normalizzato attorno all'intervallo di temperatura di transizione. D è determinato a rilasciare il calore latente uniformemente nell'intervallo di temperatura di transizione da 0 °C a T_p °C, in cui T_p è il limite inferiore della transizione di fase. Q (W/m³) è il termine di estrazione di calore dal tessuto di raffreddamento della criosonda a causa dell'espansione dell'argon. Per ogni sottodominio nella modellizzazione di computer, si possono usare le seguenti formule:

$$\rho(c + D_\lambda) \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla(k\nabla T) + \rho_b C_b w_b (T - T_b) \quad (4.2.3)$$

²¹Calore latente: è la quantità di energia scambiata (sotto forma di calore) durante lo svolgimento di una transizione di fase

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla(k\nabla T) + Q \quad (4.2.4)$$

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla(k\nabla T) \quad (4.2.5)$$

L'equazione (4.2.3) è applicata alla regione del tessuto, dove il termine di trasferimento del calore dovuto alla perfusione ematica è ignorato nel caso della verifica ex vivo. L'equazione (4.2.4) è applicata alla piccola regione in cui l'argon inizia ad espandersi all'interno della criosonda. L'equazione (4.2.5) è applicata alla superficie e alle regioni all'interno della criosonda piena di argon.

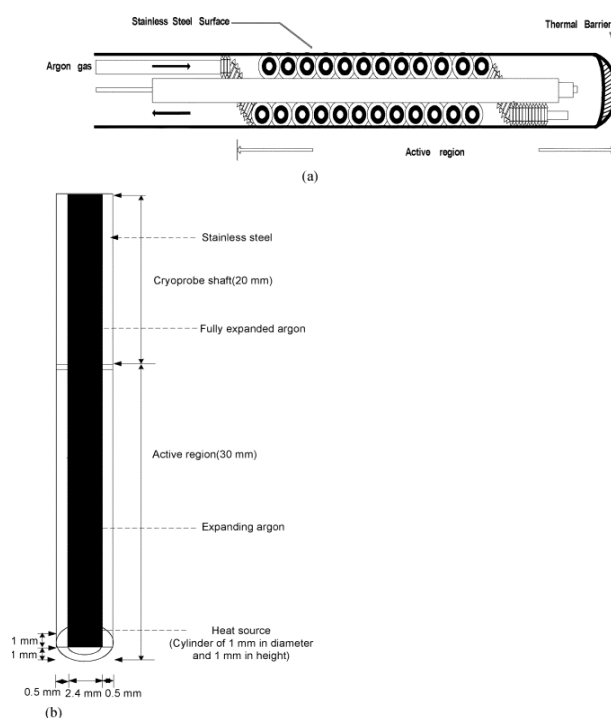


Figura 57. (a) Crioscopio. Il tubo di ingresso dell'argon si avvolge attorno all'asse centrale. Ha una regione attiva di 30 mm e una barriera termica all'estremità della punta. Lo scambio termico si verifica solo nella regione attiva. (b)

Modellizzazione della criosonda. L'argon si espande solo nella regione attiva.

Q è uguale alla somma della perdita di calore dal tessuto e dal raffreddamento della criosonda e, può essere considerato come la capacità di congelamento di una criosonda da 3,4 mm di un sistema di raffreddamento ad espansione di argon.

4.2.1. GEOMETRIA

Per poter studiare gli effetti della crioablazione con metodo FEM nell'esperimento svolto da Cheolkyun Kim e gruppo [18] si è modellato una criosonda con le seguenti caratteristiche:

- Una regione attiva di 30 mm di lunghezza e 3,4 mm di diametro con una punta rotonda (Fig. 57a).
- Una superficie in acciaio inossidabile e una barriera termica lunga 1 mm all'estremità.

Nello stesso esperimento lo scambio termico avveniva solo nella regione attiva e raggiungeva le basse temperature necessarie per l'ablazione. Il modello di tessuto cilindrico aveva un raggio di 40 mm, un'altezza di 70 mm e le proprietà termiche del fegato. Le condizioni al contorno di adiabaticità erano state applicate ai limiti sui lati e sul fondo, mentre la convezione termica libera era considerata sul limite superiore. La regione di dissipazione del calore era stabilita in una posizione 2 mm sopra la punta della criosonda, nella regione attiva.

Per la formazione a singola sonda ex vivo (figura 58), la criosonda era stata situata al centro del tessuto a una profondità nel fegato di 50 mm; per una formazione a due sonde ex vivo (figura 59), due criosonde erano state situate a 30 mm di distanza. Per entrambe le formazioni l'intera regione attiva di ciascuna criosonda era all'interno del fegato. In entrambi i casi, sono stati usati elementi di Lagrange quadratici. Il modello aveva 85 881 gradi di libertà e 63 345 elementi per la formazione ad una sonda e 131 415 e 97 391 per la formazione a due sonde, rispettivamente. Si è impostata la temperatura iniziale del modello del tessuto epatico ex vivo a 24 ° C e la temperatura del tessuto epatico in vivo a 34 °C. Queste temperature sono state mantenute costanti in esperimenti ex vivo e in vivo. Sono stati simulati 10 minuti di congelamento nella simulazione ex vivo e 5 minuti di congelamento nella simulazione in vivo.

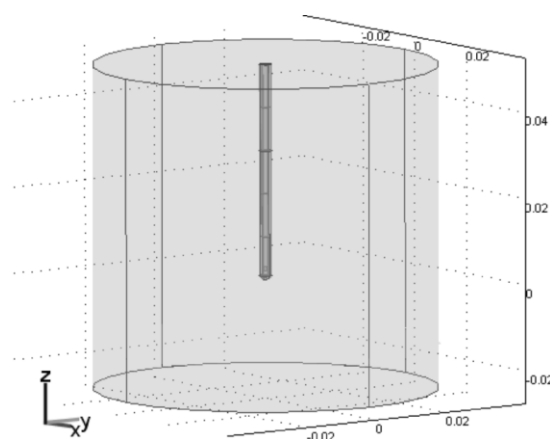


Figura 58. Geometria FEM per la formazione ad una sonda. La regione attiva della criosonda è lunga 30 mm dalla punta della criosonda e la profondità di inserimento era di 50 mm nel tessuto. Le dimensioni sono in metri.

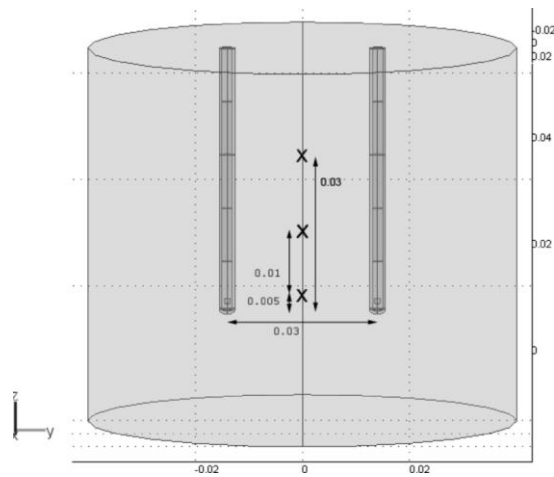


Figura 59. Geometria FEM per la formazione a due sonde. La distanza tra due sonde è di 0,03 m e la temperatura è stata misurata a 0,005, 0,015 e 0,03 m dalla punta della sonda lungo la linea centrale.

4.2.2 PROPRIETÀ TERMICHE NELLA MODELLAZIONE

Nella crioablazione il calore specifico e la conduttività termica non sono valori fissi, ma cambiano significativamente con la temperatura. Nell'esperimento si è ipotizzato che le proprietà termiche del tessuto fossero costanti quando la temperatura era superiore a 0°C . I valori di conducibilità termica, i valori di calore specifici e i coefficienti di scambio termico convettivo dovuto alla perfusione sanguigna sono stati acquisiti dalla letteratura. Tuttavia, quando il tessuto è congelato, si ritiene che le proprietà termiche cambino con la temperatura. Le proprietà termiche del ghiaccio dipendono chiaramente dalla temperatura; in particolare, la conduttività termica aumenta con la diminuzione della temperatura. Lentz [18] ha dimostrato che il muscolo congelato ha tipicamente un valore di conduttività termica tre volte maggiore di quello dei muscoli non congelati. In sostanza, le proprietà termiche del ghiaccio e dei muscoli cambiano in maniera simile a temperature sotto zero. Sebbene nell'esperimento non si è riuscito a trovare dati esatti sulle proprietà termiche del tessuto epatico a temperature inferiori a zero, si è ipotizzato che le sue proprietà termiche a temperature sotto zero cambiassero in maniera analoga ai muscoli, a causa del contenuto di acqua simile tra fegato e muscolo. È stato determinato l'intervallo di temperatura di transizione di fase in un punto 15 mm più alto della punta della criosonda e 10 mm longitudinalmente lontano dall'asse della criosonda in esperimenti ex vivo. In questa posizione, la maggior parte del trasferimento di calore avviene in direzione radiale rispetto a quella in direzione circonferenziale e assiale in coordinate cilindriche. In questa condizione, potremmo ridurre la (4.2.3) nel modo seguente per il caso ex vivo:

$$\rho(c + D_\lambda) \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla(k \nabla T) \cong \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} (k r \frac{\partial T}{\partial r}) \quad (4.2.2.1)$$

Dalla misurazione della temperatura in questo punto all'istante $t=180$ s quando inizia a diventare ghiaccio, il tasso di variazione della temperatura è stato determinato dall'adattamento della curva (Fig. 60).

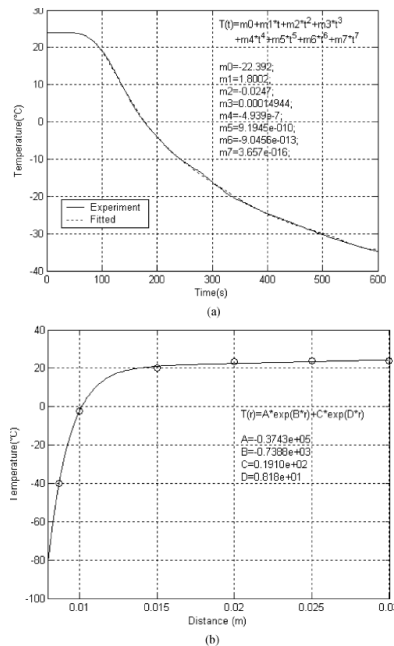


Figura 60 Determinazione dell'intervallo di temperatura di cambiamento di fase in base alla cronologia della temperatura in una posizione 15 mm sopra alla punta della criosonda e a 10 mm dal centro della criosonda (a) Profilo della temperatura. (b) Distribuzione della temperatura in direzione radiale all'altezza di 15 mm dalla punta della criosonda a $t=180$ s

Nella simulazione in vivo, è stato considerato il fatto che la viscosità del sangue aumenta con il diminuire della temperatura. Pertanto, è stata ridotta la velocità di perfusione del sangue quando il tessuto si era raffreddato ed è stato supposto che si fermasse se la temperatura fosse stata inferiore a 0°C . Le tabelle 6 e 7 riassumono tutte le quantità.

Per l'esperimento in vivo è stato utilizzato un modello suino. Il fegato è stato esposto attraverso un'incisione subcostale bilaterale. Usando la guida ecografica, è stata posizionata una criosonda raffreddata ad argon da 3,4 mm. Poiché il fegato suino era molto più piccolo di un fegato umano, l'intera palla di ghiaccio non si adattava al tessuto. Pertanto, è stato limitato il tempo di ablazione a 5 minuti piuttosto che il tipico protocollo di ablazione clinica di 10 minuti. La temperatura è stata monitorata mediante sonde di temperatura a fibre ottiche Luxtron. Le dimensioni della lesione sono state seguite e misurate in due dimensioni mediante ultrasuoni. Il fegato, infine, è stato rimosso e

ciascuna lesione sottoposta a restauro è stata resecata e misurata in due dimensioni.

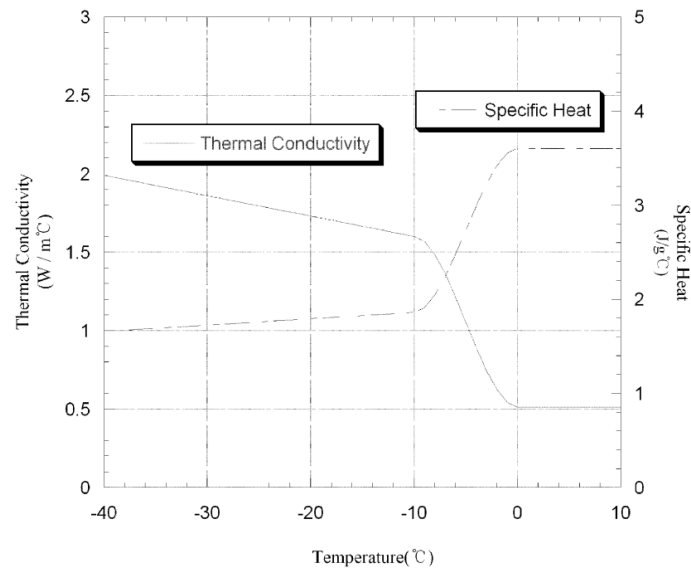


Figura 61. Conduttività termica e calore specifico in funzione della temperatura: variazioni a causa del cambio di fase.

Properties	Unfrozen state	Frozen state	Assumptions
Density	1060	917	Phase change is assumed to occur linearly
ρ (kg/m ³)			over the temperature range from -10 °C to 0 °C.
Specific heat capacity	3600	$6.8 \cdot T + 1860$	
c (J/kg·K)		($T < -10$ °C)	
Thermal conductivity	0.512	$-0.013 \cdot T + 1.6$	
k (W/m·K)		($T < -10$ °C)	
Blood perfusion	$6.4 \times 10^{-3} / 37 \cdot T$	0	When temperature is below zero, perfusion stops.
w (1/s)			
Latent heat	250		Latent heat is released uniformly over the temperature range from -10 °C to 0 °C.
(kJ/kg)			

Tabella 6. Proprietà materiali del fegato utilizzate in FEM. T è la temperatura in gradi Celsius

Properties	Value
Density	7900
ρ (kg/m ³)	
Specific heat capacity	$0.81 \cdot T + 412.13$
c (J/kg·K)	
Thermal conductivity	$0.0247 \cdot T + 13.4731$
k (W/m·K)	

Tabella 7. Proprietà del materiale della superficie della sonda in acciaio inossidabile utilizzata in FEM. T è la temperatura in gradi in gradi Celsius

4.2.3. RISULTATI

La figura 62 mostra il confronto della temperatura tra i risultati sperimentali *ex vivo* e le misurazioni della temperatura simulata registrate in cinque posizioni lungo la superficie della criosonda e la termocoppia nella punta della criosonda. I risultati numerici e sperimentali hanno mostrato una corrispondenza entro 3 ° C di errore.

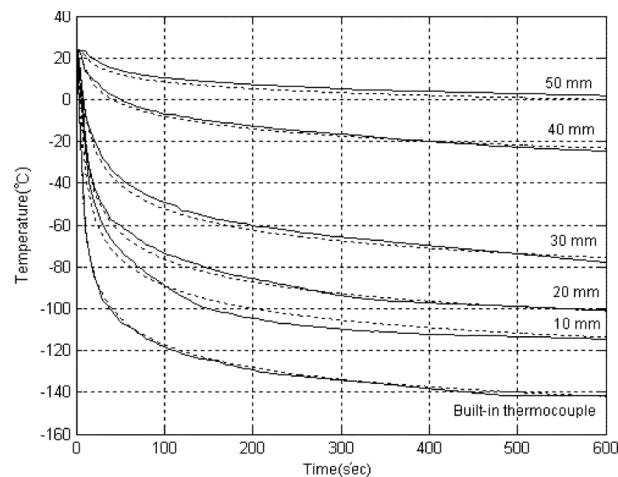


Figura 62. Confronto della temperatura tra le misurazioni *ex vivo* e i risultati della simulazione sulla superficie della criosonda e nella posizione della termocoppia integrata all'interno della criosonda.

Sono state simulate crioablazioni con una singola sonda in un fegato perfuso e non perfuso ed anche ablazioni con 2 sonde in un modello *ex vivo*. Questi modelli sono stati quindi confrontati con crioablazione *ex vivo* e in vivo. I parametri valutati erano la temperatura e le dimensioni della lesione al completamento del trattamento.

- Per il caso *ex vivo* a una sonda: sono state confrontate le temperature in tre punti della criosonda (Figura 63). La curva sperimentale è stata acquisita calcolando la media di cinque esperimenti in ogni posizione ogni 5 s. La massima differenza di temperatura tra l'esperimento e la simulazione sull'intero tempo di ablazione era di 3 ° C. Il margine di errore della misurazione della temperatura era 5°, che è stato calcolato considerando la precisione della termocoppia (2,2°).

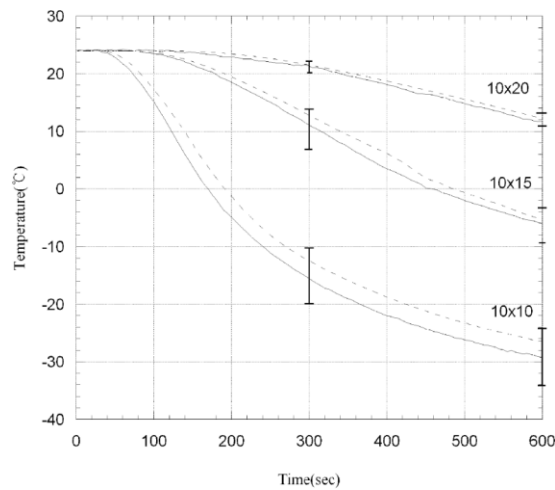


Figura 63. Confronto di temperatura *ex vivo* a 10, 15 e 20 mm nella direzione radiale dal centro della criosonda all'altezza di 10 mm dal fondo della criosonda. Linee continue e linee tratteggiate mostrano rispettivamente i risultati dell'esperimento e della simulazione.

- Per il caso *ex vivo* con due sonde: sono stati eseguiti quattro esperimenti e misurate le temperature al centro delle due sonde. La figura 64 confronta le curve sperimentali medie e i risultati della simulazione.

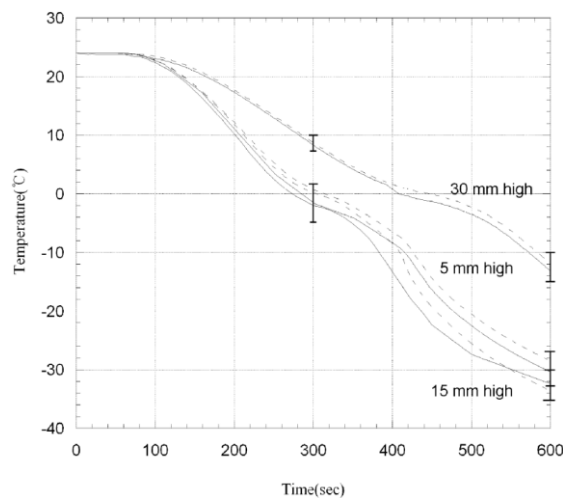


Figura 64. Confronto di temperatura *ex vivo* con al centro due criosonde. L'altezza era 5, 15 e 30 mm dalla linea di base che collega due punte criogeniche al centro di due sonde. Linee continue e linee tratteggiate mostrano rispettivamente i risultati dell'esperimento e della simulazione. Nel processo di crioablazione, la pendenza di congelamento è ridotta a causa dell'eccessivo rilascio di calore latente da entrambi i lati del tessuto.

Per il caso *ex vivo*, il raggio simulato massimo della palla di ghiaccio era di 16,3 mm dal centro della criosonda e la profondità massima era di 10,4 mm dalla punta della criosonda. Nell'esperimento il raggio medio della dimensione del ghiaccio misurato da 15

esperimenti era di 17 mm (± 3.5 mm). La deviazione tra simulazione ed esperimento era di 0,7 mm.

- Per il caso in vivo: Sono state eseguite quattro crioablazioni singole, una per ogni lobo del fegato. In due dei quattro casi una palla di ghiaccio in crescita è diventata più grande dello spessore del fegato. Sono stati eliminati questi due casi dai calcoli delle dimensioni caratteristiche, ma sono stati inclusi nei confronti di temperatura. I valori medi dei risultati sperimentali sono stati confrontati con i modelli in due posizioni (Fig. 65). Il margine di errore dalla temperatura media negli esperimenti era $\pm 3,78$ °C e la differenza massima tra risultato sperimentale e simulazione era di 3,1 °C durante l'ablazione di 5 minuti. Il raggio medio della palla di ghiaccio nell'esperimento in vivo di 5 min è stato di 10,8 mm (± 2 mm). Il risultato della simulazione ha previsto un raggio della palla di ghiaccio di 10,7 mm.

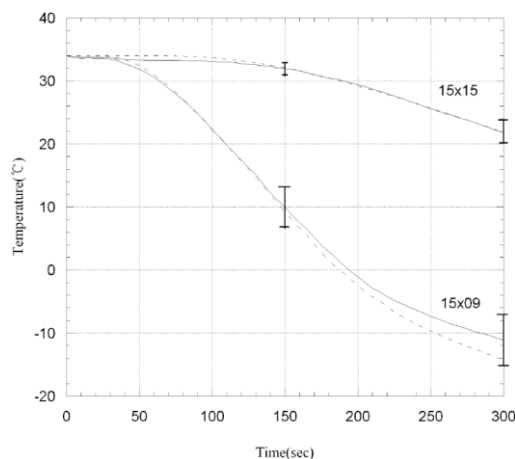


Figura 65. Confronto di temperatura *in vivo* a 9 e 15 mm in direzione radiale dal centro della criosonda all'altezza di 15 mm dal fondo della criosonda. Linee continue e linee tratteggiate mostrano rispettivamente i risultati dell'esperimento e della simulazione.

Cooling rate (°C/min)	Temperature gradient (°C/mm)	Placement error (mm)	Temperature error (°C) Temperature gradient * Placement error
-1.2	5	± 1	± 5
-5	6	± 1	± 6
-10	7	± 1	± 7
-20	8	± 1	± 8
-30	10	± 1	± 10
-60	15	± 1	± 15

Tabella 8. Errore nelle misurazioni della temperatura a causa dell'errore di posizionamento della termocoppia e del gradiente di temperatura. Il gradiente di temperatura era correlato alla velocità di congelamento

In questo studio, le criosonde e le termocoppie sono state collocate segnando le distanze su di esse e utilizzando due modelli di plastica. Dopo gli esperimenti, le distanze tra la criosonda e le termocoppie sono state controllate osservando la piccola traccia lasciata nel tessuto. L'errore di posizionamento medio è stato ± 1 mm. Il gradiente di temperatura era più ampio in una posizione più vicina alla criosonda, perché si stava verificando un raffreddamento più intenso. La Tabella 8 mostra l'errore di temperatura in esperimenti dovuti all'errore di posizionamento della termocoppia e al gradiente di temperatura considerando la velocità di raffreddamento.

4.2.4 CONCLUSIONI

È stato dimostrato che le dimensioni di una palla di ghiaccio sia nel fegato perfuso sia in quello non perfuso, potrebbero essere previste, considerando l'effetto della perfusione sanguigna sulla propagazione del ghiaccio. Senza la perfusione sanguigna, la dimensione del ghiaccio aveva un raggio maggiore di circa 0,6 mm e 1,04 cm³ di volume maggiore per 5 min di crioablazione in vivo. Per 10 minuti di crioablazione in vivo, il raggio era più grande di 1 mm. Questo effetto di riduzione delle lesioni da parte della perfusione ematica non è significativo rispetto alle tecniche di ablazione ipertermica. Ciò può essere spiegato nel modo in cui la perfusione del sangue diminuisce al diminuire della temperatura e alla fine si arresta a temperature sotto lo zero, riducendo così gli effetti della perfusione. In conclusione, è possibile utilizzare il modello FEM per prevedere la distribuzione della temperatura all'interno della criosfera e del fegato circostante e per stimare la temperatura critica per la morte cellulare.

4.3 ANALISI FEM PER LA CONFIGURAZIONE A TRE ANTENNE NELL'ABLAZIONE DEL TUMORE EPATICO A MICROONDE.

Come già visto nel paragrafo (3.2.3.3) è possibile utilizzare una combinazione di antenne MW per generare una zona di ablazione più grande rispetto alla singola antenna. L'esperimento svolto da Pattarapong Phasukkit e gruppo [19] si è occupato di trovare la disposizione più adatta all'interno del tumore per avere un volume di lesione maggiore, utilizzando diverse antenne e comparando i dati con esperimenti in vitro.

L'esperimento ha messo a confronto le caratteristiche di riscaldamento di tre modelli a antenna singola - "antenna coassiale a punta aperta (COA)", "antenna a scanalatura coassiale (CSA)" e "CSA con isolatore (CSAI)", dopo aver applicato una potenza di 50 W per una durata di 60 s. Le antenne utilizzate nell'esperimento erano cavi semirigidi coassiali con diametro di 3,581 mm e utilizzati con

connettore di tipo N. L' antenna semirigida coassiale è stata modificata per ottenere diversi modelli di antenna, che sono i seguenti:

- *COA*: il conduttore esterno è stato rimosso dall'estremità distale dell'antenna (20 mm di lunghezza) (vedi Fig. 66 a).
- *CSA*: una fessura da 3 mm centrata a 20 mm dall'estremità distale dell'antenna coassiale è stata aperta (vedi Fig. 66 b).
- *CSAI*: uno slot da 3 mm è stato aperto alla stessa maniera di CSA, poi coperto con politetrafluoroetilene come mostrato nella figura 66 c.

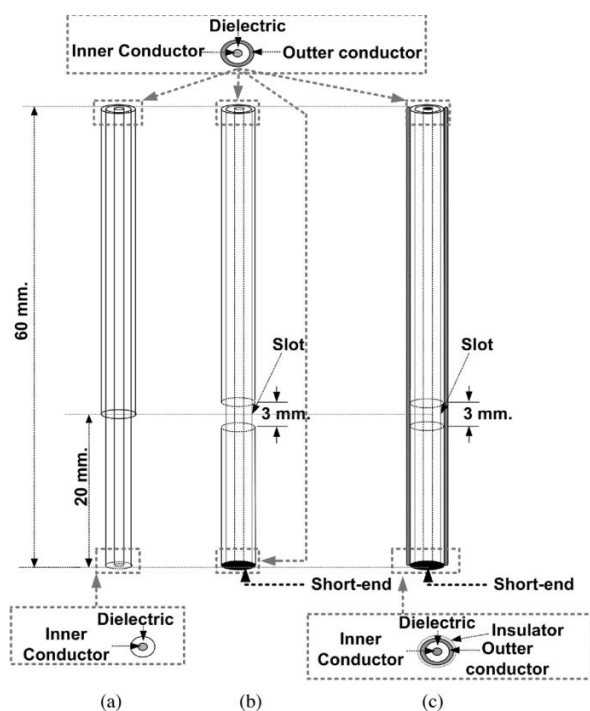


Figura 66. Struttura dell'antenna. (a) COA. (b) CSA. (c) CSAI.

La tabella elenca le proprietà del materiale di ciascun componente delle antenne, utili per poter eseguire lo studio.

Properties	Value	
ρ_{liver} = Density of liver [35]	1,020 [kg/m^3]	
c_{liver} = Specific heat of liver [35]	(20~70°C)	(80~100°C)
	3,628 [$J/kg \cdot K$]	3858 [$J/kg \cdot K$]
k = Thermal conductivity of liver [35]	(20~70°C)	(80~100°C)
	0.465 [$W/m \cdot K$]	0.867 [$W/m \cdot K$]
σ_{liver} = electrical conductivity of liver ¹	1.69 [S/m]	
ϵ_{liver} = relative permittivity of liver [30]	43.03	
ϵ_{diel} = relative permittivity of dielectric [30]	2.03	
ϵ_{insul} = relative permittivity of insulator [30]	2.6	

Tabella 9. Proprietà dei materiali utilizzate nel modello FE.

4.3.1 EQUAZIONE BIOTERMICA E FEM

La fonte del trasferimento di calore nell'ablazione MW è dovuta all'onda elettromagnetica a 2,45 GHz trasmessa nei tessuti. Il riscaldamento per effetto Joule si verifica quando l'energia dissipata da una corrente elettrica che fluisce attraverso un conduttore viene convertita in energia termica (che è ciò che succede nell'ablazione RF). Le variazioni della temperatura del tessuto nel tempo possono essere previste dall'equazione biotermica:

$$\rho C \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla(k \nabla T) - Q_p + Q_{met} + Q_{ext} \quad (4.3.1.1)$$

dove

$$Q_{ext} = \rho \text{ SAR} \quad (4.3.1.2)$$

e il SAR è ottenuto dall'equazione (2.3.3.1). I valori e il significato dei termini li possiamo trovare nell'equazione 2.3.4.1 e in tabella 9. L'energia generata dal processo metabolico (Q_{met}) è stata trascurata poiché piccola rispetto alle altre fonti di calore. Il raffreddamento da perfusione del tessuto epatico (Q_p) toglie una certa quantità di calore dal tessuto, tuttavia, dal momento che gli esperimenti in vitro sono stati eseguiti utilizzando un fegato di suino asportato, Q_p può essere trascurato.

La mesh utilizzata era più fine nelle aree che circondano l'estremità distale delle antenne (minimo di 0,01 mm) ed era più grossolana in punti più lontani dalla punta delle antenne (massimo 10 mm). Il

numero di elementi per i modelli con antenna singola variava da circa 27 000 a 50 000. I modelli per tre antenne contenevano circa 71 000-92 000 elementi e il numero dei gradi di libertà era nell'ordine di 600 000.

4.3.2 CONFIGURAZIONE DELL'ANTENNA TRIPLA

Per studiare l'effetto delle disposizioni e dei progetti dell'antenna, sono state eseguite le analisi FEM per i seguenti casi:

- Configurazione dell'array lineare (array lineare): tre antenne identiche A, B e C sono state posizionate su y-z aereo ($x=0$) in parallelo (vedi Fig. 67 a). La distanza tra due antenne adiacenti era di 10 mm. La profondità di inserimento di ciascuna antenna era di 60 mm. La geometria complessiva di questo caso era cilindrica con 100 mm di diametro e 80 mm di altezza. Distribuzioni della temperatura su y-z aereo a $x=0$, e su x-y aereo a $z=0$ e -20 mm sono stati registrati.
- Configurazione triangolare (triangolare): tre antenne COA (A, B e C) sono state disposte in una configurazione a cluster di tre sonde parallele alla posizione centrale, formando un triangolo equilatero sul piano della sezione trasversale (vedi Fig. 67 b). Le spaziature tra l'estremità distale dell'antenna A e B, B e C, e A e C erano 10 mm. La profondità di inserimento di tutte le antenne era di 60 mm. Analogamente al caso lineare, la geometria generale di questa configurazione era cilindrica con diametro di 100 mm e altezza di 80 mm e le distribuzioni di temperatura su x-y aereo a $z=0$ e -20 mm sono state registrate. Inoltre, sono state osservate le distribuzioni di temperatura su due piani aggiuntivi: y-z aerei a $x= 4.33$ mm e -4.33 mm.
- Configurazione a forma di T: le antenne COA A, B e C sono state collocate su y-z aereo ($x=0$) (vedi Fig. 67 c). A e C sono stati posizionati orizzontalmente su y-z aereo (a $z=-20$ mm), parallelo all'asse y, mentre l'antenna B è stata posta verticalmente lungo l'asse z. A, B e C erano disposte in modo tale che la distanza tra le estremità distali di A e B, nonché tra B e C, fosse di 10 mm. Simile ai casi precedenti, la profondità di inserimento di B era 60 mm. La geometria complessiva del caso 3 era anche cilindrica con altezza di 80 mm e diametro di 140 mm. Sono state registrate le distribuzioni della temperatura su y-z aereo a $x=0$ e x-y aereo a $z=0$, e -20 mm sono state registrate.

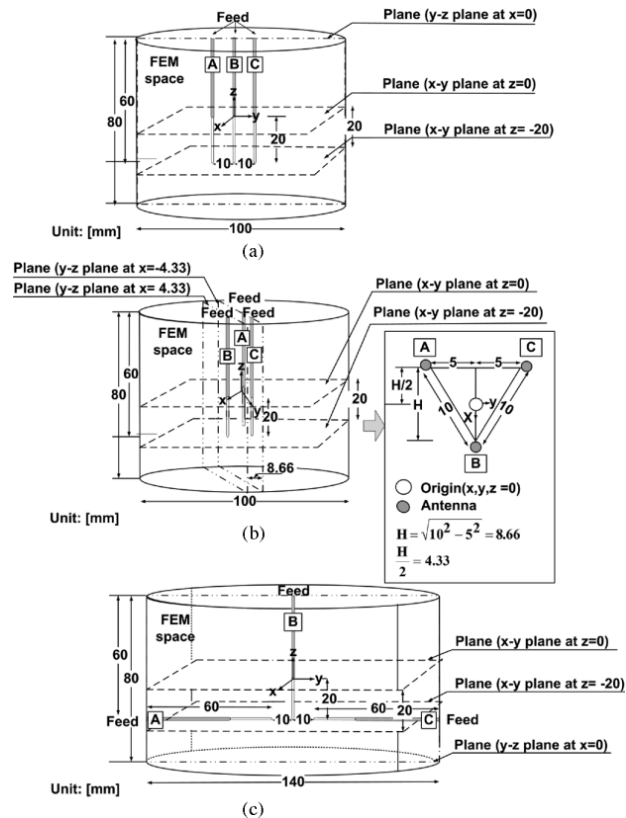


Figura 67. Configurazioni a tripla antenna utilizzate in questo studio. (a) Array lineare. (b) Triangolare. (c) Disposizioni a forma di T.

Analogamente a quanto fatto nelle simulazioni FEM, sono state utilizzate tre tipi di progetti di antenne: COA, CSA e CSAI per esperimenti in vitro. Una potenza MW di 50 W è stata applicata a ciascuna antenna per 60 s. Durante l'applicazione di energia MW, è stato inserito il fegato di maiale in un riscaldatore a bagnomaria con una temperatura di circa 37 ° C. Inoltre è stato aggiunto NaCl in acqua per aumentare la conduttività a un livello simile al fluido fisiologico (0,9% di soluzione fisiologica). Le misurazioni delle aree del tessuto scolorite sono state registrate per il confronto con i risultati FEM utilizzando dieci campioni di tessuto.

4.3.3 CONFRONTO TRA LE DIVERSE ANTENNE

La Fig. 63 (a) - (c) mostra le distribuzioni di temperatura di singoli COA, CSA e CSAI, rispettivamente. Le regioni con la temperatura più alta sono state concentrate lungo il perimetro della punta aperta per COA. Per CSA e CSAI, sono stati individuati punti caldi accanto alla fessura dell'antenna. Il volume di coagulazione quando si utilizzava la configurazione COA era il più grande, mentre la zona di coagulazione nella CSA era la più piccola (vedi Tabella 10). Pertanto, è stato selezionato la COA per configurazioni di antenne triple nelle seguenti sezioni. Si noti che l'area di ablazione effettiva copre le aree del tessuto in cui la temperatura supera i 50 °C. È stata usata una

temperatura di 60 °C come soglia in quanto la colorazione del tessuto potrebbe essere osservata e misurata visivamente.

Single Antenna	Volume (cm ³)
COA	10.3
CSA	7.2
CSAI	9.8

Tabella 10. Volumi delle zone di ablazioni per singolo COA, CSA e CSAI

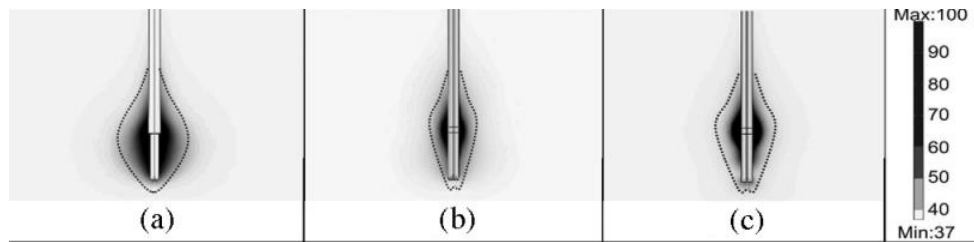


Figura 68. Distribuzioni di temperatura (50 W, 60 s) nel processo di ablazione MW singola da (a) COA, (b) CSA e (c) CSAI. Le regioni più scure rappresentano in ciascun caso le aree in cui la temperatura supera i 50 °C. Le linee tratteggiate indicano i contorni a 60 °C.

4.3.4 ANTENNA COA E RISULTATI

Dal momento che la soluzione COA era la progettazione ottimale dell'antenna singola, sono state eseguite analisi FEM 3-D dell'ablazione a tripla antenna disponendo le antenne COA in schemi lineari, triangolari e a forma di T (vedi Fig. 62). Analogamente all'ablazione MW a singola antenna, sono stati applicati 50 W per una durata di 60 secondi per tutti i seguenti casi.

- Configurazione dell'array lineare: Fig. 69 (a) e (b) mostrano le distribuzioni di temperatura del COA dell'array lineare su x-y aereo a z=0 e -20 mm, rispettivamente. La Fig. 69 (c) mostra la distribuzione della temperatura del COA dell'array lineare su y-z aereo a x=0 mm. Le regioni più scure che denotano le aree con la più alta distribuzione di temperatura si trovavano attorno a ciascuno dei tre COA. Dai risultati, la temperatura più elevata di 92,0 °C è stata trovata all'inizio della porzione a punta aperta delle antenne A e C, rispettivamente sul lato destro e sinistro. La Tabella 11 elenca le dimensioni della zona di coagulazione del COA dell'array lineare.

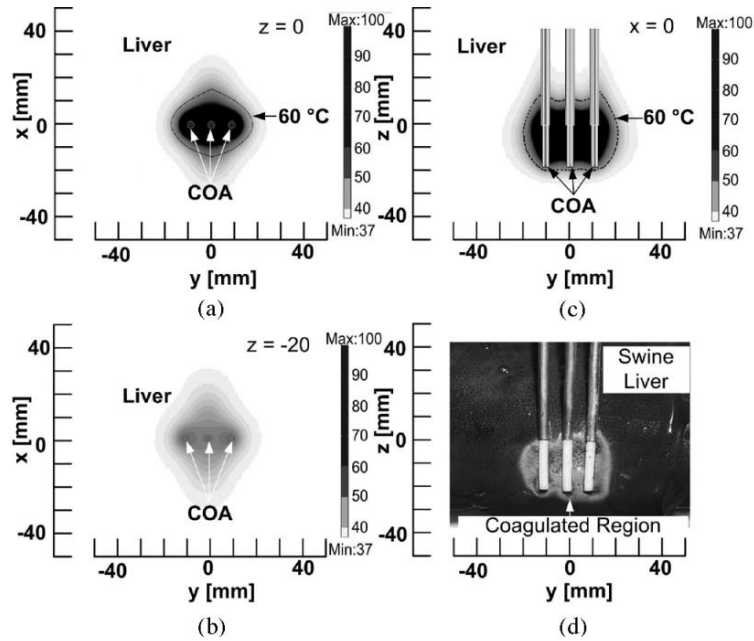


Figura 69. Simulazione e risultati sperimentali in vitro per COA lineare.

- Configurazione triangolare: Fig. 70 (a) e (b) mostrano le distribuzioni della temperatura di COA triangolare su x-y aereo a $z=0$ e -20 mm, rispettivamente. Fig. 70 (c) mostra la distribuzione della temperatura di COA triangolare su y-z aereo, a $x=4.33$ e $x=-4.33$ mm. Le distribuzioni della temperatura più elevata erano situate attorno a ciascuno delle tre antenne COA. Dai risultati, la temperatura più alta è stata trovata a $(0, 0, -3.2)$ mm, che è posizionato centralmente tra le tre antenne ed era pari a $99,8^\circ\text{C}$. La Tabella 11 elenca le dimensioni della zona di coagulazione del COA triangolare.

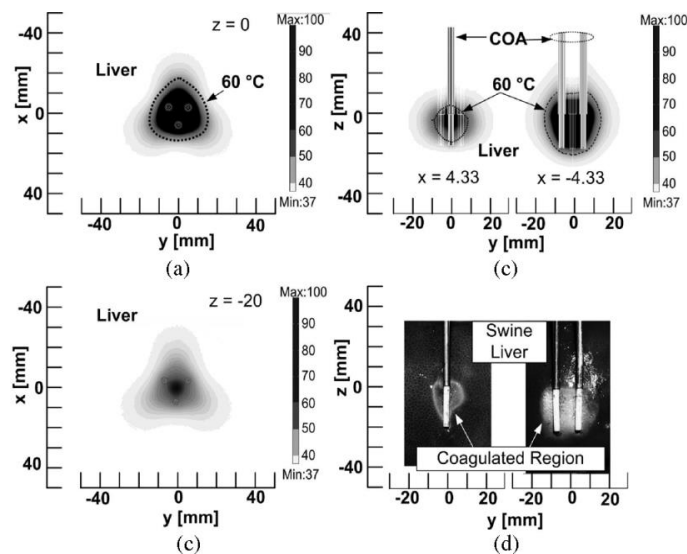


Figura 70. Simulazione e risultati sperimentali in vitro per COA triangolare.

- Configurazione a forma di T: Fig. 71 (a) e (b) mostrano le distribuzioni di temperatura di COA a forma di T su x-y aereo a $z=0$ e -20 mm, rispettivamente. Fig. 71 (c) mostra la distribuzione della temperatura di COA a forma di T su y-z aereo, a $x=0$ mm. Le aree con la più alta distribuzione di temperatura erano situate adiacenti a ciascuna delle tre COA. Dai risultati, le posizioni di temperatura più elevata si sono concentrate intorno alle giunzioni all'inizio dell'area a punta aperta ed erano pari a $86,3$ °C. La Tabella 11 elenca le dimensioni della zona di coagulazione del COA a forma di T.

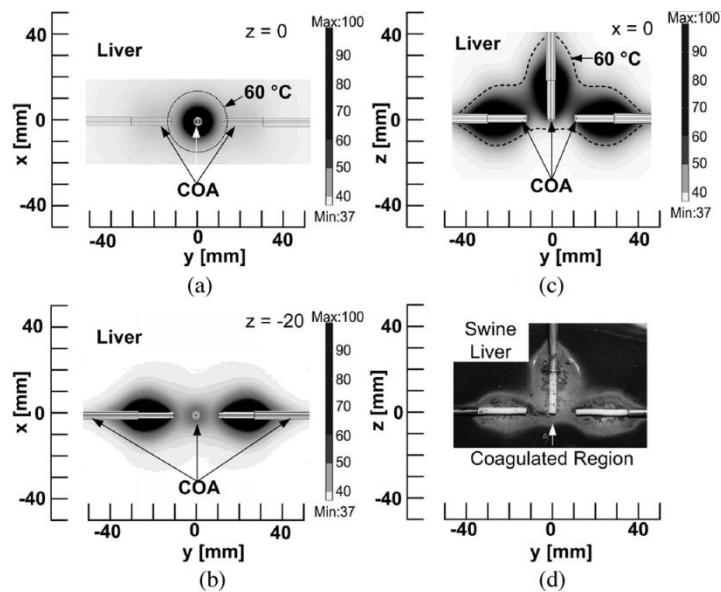


Figura 71. Simulazione e risultati sperimentali in vitro per COA a forma di T.

	Width (mm)	Length (mm)	Thickness (mm)	Volume (cm ³)	Computation Time (s)
Linear Array COA	35	41	34	28.0	11,189
Triangular COA*	29	31	33	20.2	13,189
T-shaped COA	46	81	32	30.7	19,516

Tabella 11. Confronto delle caratteristiche della zona di coagulazione di "Array lineare", "COA triangolare" e "T" .

4.3.4.1 Confronto dei risultati delle analisi FE e degli esperimenti in vitro

Per poter confrontare i dati della simulazione FEM e capire se questi fossero attendibili, sono stati

eseguiti esperimenti in vitro utilizzando, oltre che le stesse condizioni, anche la stessa posizione della sonda dei modelli FEM. Le figure 69 d, 70 d e 71 d illustrano le caratteristiche della zona di coagulazione in vitro con antenne COA triple lineari, triangolari e a forma di T che sono state confrontate ai risultati FEM nelle figure 69 (c), 70 (c) e 71 (c). Larghezze e lunghezze di coagulazione dei modelli FEM e in vitro sono elencate nella Tabella 12.

Configuration		simulation		<i>in vitro</i>	
		Width (mm)	Length (mm)	Width (mm)	Length (mm)
Linear Array COA		35	41	30.1±0.9	39.0±0.8
Triangular COA	Front antenna	22	20	20.1±0.7	18.2±0.8
	Back antenna	29	31	27.4±0.6	29.4±0.9
T-shaped COA		46	81	43.7±0.8	79.1±0.7

Tabella 12. Simulazione rispetto ai risultati sperimentali in vitro per matrice lineare, triangolare e CO a forma di T.

Per l'ablazione a tripla antenna identica, la configurazione a forma di T ha il più grande volume di coagulazione, seguito da volumi di coagulazione della configurazione lineare e triangolari. Per il modello triangolare, le caratteristiche della zona di coagulazione erano simili all'utilizzo di una singola antenna, ma il volume di coagulazione risultante era due volte più grande. Sebbene la disposizione a forma di T sia più difficile da collocare all'interno del corpo di un paziente in un'applicazione clinica reale, questo risultato suggerisce che le caratteristiche della lesione potrebbero essere modificate variando il posizionamento delle antenne.

4.3.4.2 Conclusioni

Le dimensioni delle zone di coagulazione risultanti dalle simulazioni FEM sono leggermente maggiori di quelle degli esperimenti in vitro. Le discrepanze nelle dimensioni della zona di coagulazione tra le analisi FEM e gli esperimenti in vitro vanno dal 2,4% al 14,0%. Pertanto, si può concludere che le analisi FEM offrono risultati soddisfacenti poiché sono in grado di prevedere con precisione le caratteristiche della zona di coagulazione di diverse ablazioni MW a tripla antenna. Come previsto, l'ablazione MW a tripla antenna ha prodotto una zona di coagulazione maggiore di quella dell'ablazione MW a singola antenna, con configurazione a forma di T che fornisce le dimensioni maggiori.

CAPITOLO 5

POSSIBILI AMBITI DI RICERCA

Le tecniche presentate hanno tutte un diverso approccio con la patologia e, di conseguenza, dei vantaggi e degli svantaggi specifici. Tutte le tecniche, però, possono essere migliorate risolvendo gli attuali problemi e proponendo cure alternative. La ricerca si fa carico di questo e ha proposto, nell'ultimo periodo, nuove metodi di utilizzo delle diverse tecniche. Di seguito si riassumono gli ambiti di sviluppo delle differenti tecniche.

RFA: Attualmente, il carico tumorale può superare la capacità tecnologica di eliminare completamente il tumore e la possibilità di sopravvivenza a lungo termine del paziente è quindi limitata. Gran parte del futuro successo dell'ablazione a radiofrequenze si baserà sui progressi tecnologici nella progettazione di elettrodi e generatori a radiofrequenza e sulla migliore comprensione dei metodi per garantire l'adeguatezza della necrosi tumorale. Certamente i nuovi design dell'ago e i più potenti generatori di radiofrequenza hanno permesso una maggiore necrosi tissutale, ma ulteriori raffinamenti vengono tuttora esplorati. Ad esempio, Goldberg e gruppo [9] hanno dimostrato che la radiazione pulsata a radiofrequenza (rispetto all'applicazione continua di corrente) produce un'ablazione più ampia e consistente (Fig.72).

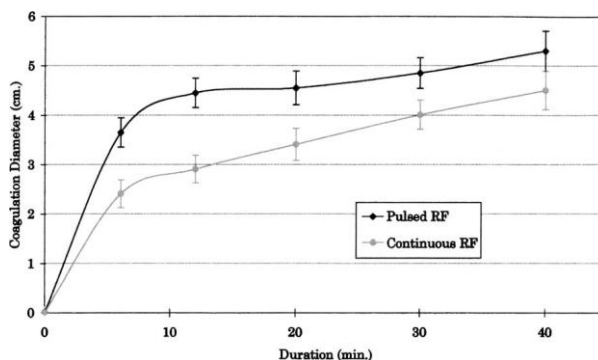


Figura 72. Diametro della necrosi utilizzando una corrente continua e una pulsata applicata ad un elettrodo di 3 cm raffreddato internamente per una durata di 6-40 minuti in un fegato ex vivo. La corrente continua era di 750 mA e ogni punto nel grafico è la media di 3 prove.

La necessità di creare un margine chirurgico per prevenire la recidiva locale del tumore limita il successo del trattamento alle lesioni più piccole. Tuttavia, gli sviluppi in ambito di ricerca consentiranno probabilmente di ottenere maggiori volumi di necrosi tissutale con ablazione a radiofrequenza; assicurando il successo dell'ablazione di piccoli pezzi e consentendo il trattamento di

pazienti con tumori più grandi che potrebbero essere stati precedentemente esclusi dalla terapia a radiofrequenza. La ricerca più recente fino ad oggi ha combinato la reazione di chemioembolizzazione o l'occlusione arteriosa epatica con l'ablazione percutanea con radiofrequenza per il trattamento di HCC. L'unione di queste due tecniche si è dimostrata essere migliorativa rispetto alla sola RFA ed è stata dimostrata da diversi esperimenti. A partire dagli anni 2000, infatti, sono stati descritti in totale 11 studi randomizzati (Qi-Wen [26]) che hanno confrontato RFA + TACE e RFA da sola nei pazienti con carcinoma epatocellulare. Sono stati esclusi due studi poiché non sono state fornite le risorse umane e non è stato possibile utilizzare i dati. Uno studio cinese è stato ritirato dalla rivista a causa della scarsa integrità dei dati e della veridicità del rapporto. Gli otto studi che hanno soddisfatto i criteri di inclusione sono stati pubblicati tra il 2002 e il 2013 e comprendevano 648 pazienti (324 pazienti randomizzati per il trattamento con combinazione di TACE e RFA e 324 pazienti di controllo). I risultati di questi esperimenti mostrano che la sopravvivenza libera da recidiva (RFS) e la sopravvivenza globale sono significativamente migliorate con RFA + TACE rispetto alla sola RFA. Tuttavia, pur presentando questi miglioramenti, sono necessarie analisi più precise e maggiori dati randomizzati per avere conferma di questa terapia. Di tutto questo si sta occupando e si occuperà la ricerca.

MWA: Il futuro dell'ablazione a microonde presenta un notevole potenziale di sviluppo e probabilmente avrà un ruolo più importante nel campo della termoablazione. I vantaggi dimostrabili a livello teorico fanno del MWA una scelta affidabile per l'ablazione delle lesioni epatiche, in particolare per lesioni superiori a 3 cm o vicino a vasi sanguigni. L'aggiunta di altre modalità, come l'elettroporazione degli US focalizzati ad alta intensità e l'elettroporazione irreversibile, integra l'MWA e consente agli operatori più opzioni di trattamento delle lesioni epatiche. Le tecnologie emergenti, come i sistemi di guida delle lesioni in tempo reale, aumenteranno l'accuratezza dell'ablazione. La ricerca su questa tecnica, in ogni caso, si sta concentrando principalmente nello sviluppare una strumentazione alternativa che appiani i difetti dei macchinari, quali: riscaldamento dell'albero, sonde con diametro troppo grande e zone di ablazione lunghe e sottili. Diversi esperimenti, tra cui quello di N. Bhardwaj e gruppo [20], si sono posti questo obiettivo e sono intenti a realizzare sonde e generatori più potenti. Nel più recente esperimento una nuova sonda e un nuovo generatore sono stati progettati per fornire rapidamente energia elevata a tumori solidi. L'energia a microonde è stata generata utilizzando un magnetron a una frequenza di 2,45 GHz e fornita utilizzando una sonda interstiziale da 6,4 mm (Microsulis Medical Ltd, Denmead, Regno Unito). L'apparecchiatura a microonde è stata impostata per fornire energia a una varietà di potenze che vanno da 45 a 150 watt a discrezione del team chirurgico. Lo studio è stato rivolto a 31 pazienti che presentavano un tumore

epatico in diverse posizioni e con una diversa ampiezza. Dai risultati è emerso che questa nuova strumentazione garantisce tassi di sopravvivenza simili a quelli ottenuti con RFA e crioablazione, ma con tempi di trattamento più rapidi e meno complicazioni post-terapeutiche, e consentendo inoltre di trattare con un singolo inserimento dello strumento anche masse tumorali di grandi dimensioni. Questo studio, in conclusione, suggerisce la possibilità di creare una strumentazione in grado di creare grandi lesioni in intervalli di tempo brevi con poche complicazioni; tuttavia, seppur i dati siano incoraggianti la ricerca avrà bisogno di un maggior numero di pazienti per testarne l'effettiva validità. Sviluppi futuri come antenne MTA per via percutanea e trattamenti laparoscopici possono ulteriormente espandere le potenzialità di questo trattamento.

HIFU: I risultati clinici attuali di HIFU sono altamente incoraggianti. Al momento sono in corso numerosi studi e nei prossimi anni saranno disponibili ulteriori dati clinici (Osama Al-Bataineh [24]). Per ottenere una nuova modalità di trattamento da inserire all'interno della routine clinica è necessario ancora molto tempo e, soprattutto, è necessario risolvere diverse problematiche come esiti clinici, praticabilità, determinazione del prezzo della terapia e del dispositivo terapeutico. La tecnologia HIFU può essere affinata utilizzando mezzi semplici come agenti di contrasto ad ultrasuoni a base di microbolle per la valutazione della terapia, aumentando la velocità di trasmissione del calore e la distribuzione localizzata di farmaci e geni. I principali obiettivi che si è posta la ricerca per il futuro è quello di risolvere i numerosi problemi legati a questa terapia, che sono: la piccola zona di ablazione, la mira ripetuta impossibile da realizzare senza supporto tecnologico e le lesioni indesiderate che si generano attorno ai tessuti con elevata impedenza. Tuttavia, non è ancora stato tracciato un percorso ben definito per risolvere questi problemi. La chirurgia ad ultrasuoni focalizzata ha un alto potenziale clinico e troverà la sua strada per la routine clinica in applicazioni dedicate.

Crioablazione: La necessità di migliorare l'efficacia della criochirurgia nel trattamento del cancro ha portato all'uso di agenti terapeutici aggiuntivi di diversa natura. In generale, l'obiettivo della terapia aggiuntiva è di migliorare l'attività distruttiva del congelamento al confine della zona gelata dove la sotto-temperatura è tra $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $-0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$. L'effetto previsto è quello di provocare una risposta della morte cellulare migliorata allo stress da freddo tramite l'attivazione dell'apoptosi²². La chemioterapia aggiuntiva con farmaci anti-neoplastici selezionati, come il 5-fluorouracile o l'Imiquimod, migliora la lesione cellulare attraverso la citotossicità quando viene usata per i tumori della pelle. La chemioembolizzazione transarteriosa, in aggiunta alla crioablazione, si è dimostrata utile nella

²²Apoptosi: indica una forma di morte cellulare programmata.

gestione di grandi cancri epatici metastatici; effetto che è stato dimostrato tramite lavoro sperimentale in vivo portando a un miglioramento del beneficio della terapia. Altri agenti sono stati usati come terapia aggiuntiva negli studi sperimentali in vivo. Il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α), utilizzato in un modello di cancro alla prostata in topi ha potenziato il danno delle cellule tumorali promuovendo l'infiammazione e l'infiltrazione dei neutrofili e l'apoptosi delle cellule endoteliali. È stato dimostrato che le proteine antigelo influenzano la velocità e la morfologia della formazione dei cristalli di ghiaccio e aumentano la distruzione cellulare in un tumore della prostata cresciuto nei topi e nei ratti (J.G. Baust [23]). È stato dimostrato con studi su colture cellulari e animali che la vitamina D₃ si comporta come agente criosensibilizzante altamente efficace. Sebbene diversi nella natura e nei meccanismi specifici (percorsi) di azione, è emerso un tema comune di miglioramento dell'esito terapeutico attraverso l'uso del pretrattamento aggiuntivo del cancro prima della crioablazione. Attraverso vari rapporti in vitro, in vivo e clinici, è stata dimostrata una migliore distruzione del cancro a basse temperature sub-gelide in seguito a una breve esposizione a basse dosi a agenti induttori apoptotici generali o specifici. Tuttavia, rimangono molte sfide nella selezione, nella dose e nell'uso degli agenti appropriati, tutti fattori che la ricerca si sta impegnando a risolvere.

LITT: come già detto LITT si sta attualmente studiando la tecnica LITT come trattamento alternativo di termoablazione dei tumori epatici (Yohan Kerbage [25]). La ricerca su questa tecnica sta cercando di ottimizzare diversi aspetti, tra cui il monitoraggio del trattamento. È necessario, infatti, monitorare in tempo reale la temperatura e le complicazioni derivanti dal trattamento per evitare effetti collaterali e ottenere la massima efficacia. Attualmente non esiste un controllo radiologico sufficientemente sensibile per assicurare la completa distruzione del tumore; sebbene l'ecografia con mezzo di contrasto sia stata valutata in diverse aree e potrebbe essere appropriata. Le sonde termiche vengono utilizzate per controllare la temperatura e la procedura viene generalmente fermata a 100 ° C. Prevenire le ustioni è il principale vantaggio di queste sonde; tuttavia la loro utilità nel confermare l'efficacia del trattamento rimane controversa. Per questa tecnica non sono disponibili dati sulle terapie adiuvanti dopo il trattamento, ed è un punto importante per la ricerca, soprattutto per diminuire i tassi di recidiva. In teoria questo trattamento dovrebbe avere un ruolo nella pratica clinica, ma la popolazione deve essere ben definita, deve essere determinata la dose ottimale, deve essere sviluppato un modello predittivo e deve essere migliorata la guida e l'imaging in tempo reale della terapia. Il successo di questo trattamento richiede la standardizzazione di ogni fase della procedura; standardizzazione che verrà realizzata dalla ricerca futura.

La ricerca oltre ad andare avanti nello sviluppo tecnico delle diverse terapie, si sta focalizzando sulla

realizzazione di modelli matematici sempre più accurati e affidabili dal punto di vista delle capacità predittive, che tuttavia richiedono potenze di calcolo sempre maggiori ([15]).

CONCLUSIONI

In questo lavoro è stato sviluppato un percorso che mette a fuoco le diverse modalità e dinamiche della terapia termica per l'ablazione dei tumori. Le terapie termiche sfruttano l'ipertermia e l'ipotermia per eliminare le neoplasie e determinare un miglioramento della qualità di vita del paziente. Diversi trattamenti termici sono stati sviluppati e sfruttano tutti una diversa forma di energia (onde acustiche, onde elettromagnetiche, laser) per generare un aumento o una diminuzione di temperatura controllata nell'area bersaglio. Ognuna di queste tecniche è adatta per l'ablazione di tumori con una determinata grandezza e con una diversa posizione all'interno dell'organo bersaglio. Questo è dovuto al fatto che ogni procedura presenta svantaggi e vantaggi specifici che le permettono di essere più adatta a particolari scopi. Per valutare queste capacità sono stati compiuti diversi esperimenti in vivo o ex vivo, utilizzando solitamente organi animali. Tuttavia, la tecnologia ha permesso di sostituire parte di questi esperimenti con modelli predittivi. I modelli più utilizzati sono i modelli FEM (modelli ad elementi finiti), che ricreano la geometria e le proprietà del tessuto bersaglio in modo semplificato. All'interno di questi modelli per regolare i fenomeni termici ed elettrici viene utilizzata l'equazione di Pennes, ricavata da un bilancio di energia che tiene conto dei fattori metabolici e di perfusione che si possono trovare all'interno del nostro corpo.

Nonostante i passi in avanti fatti in questi ultimi decenni, le diverse terapie (HIFU, RFA, MWA, LITT e crioablazione) possono essere migliorate ovviando ai problemi di efficienza che caratterizzano le apparecchiature, ma anche utilizzando terapie adiuvanti che permettano maggiori zone di ablazione e minori complicazioni legate al trattamento.

BIBLIOGRAFIA:

- [1] wen-jei yang, “*biothermal-fluid sciences principles and application*”, second edition New York, HEMISPHERE PUBLISHING CORPORATION, 1989
- [2] Ashim K. Datta, “*Heat and Mass transfer A Biological Context*”, CRC Press, 2017
- [3] Teerapot Wessapan, Phadungsak Rattanadecho, “*Temperature induced in human organs due to near-field and far-field*”, International Journal of Heat and Mass Transfer 119 (2018) 65-76
- [4] Praveen Kumar Gupta, Jitendra Singh, K.N. Rai, “*A numerical study on heat transfer in tissues during hyperthermia*”, Mathematical and Computer Modelling 57 (2013) 1018-1037
- [5] Teerapot Wessapan, Phadungsak Rattanadecho, “*Temperature induced in human organs due to near-field and far-field*”, International Journal of Heat and Mass Transfer 97 (2016) 174-184
- [6] Schwan, H.P., Cartensen, E.L., and Li, K., (1953) “*Heating of fat-muscle layers if electromagnetic and ultrasonic diathermy*”, Proc. AIEE, p. 483-488
- [7] Pasquale , D. (1981) “*Cryosurgery: The Present and the future*”. ASME Paper No. 81-WA/HT-22, 1981
- [8] Supan Tungjitkusolmun, Member, IEEE, S. Tyler Staelin, Dieter Haemmerich, Student Member, IEEE, Jang-Zern Tsai, Student Member, IEEE, Hong Cao, Student Member, IEEE, John G. Webster*, Life Fellow, IEEE, Fred T. Lee, Jr., David M. Mahvi, and Vicken R. Vorperian, “*Three-Dimensional Finite-Element Analyses for Radio-Frequency Hepatic Tumor Ablation*”, IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, VOL. 49, NO. 1, JANUARY 2002
- [9] Meghan G. Lubner, MD, Christopher L. Brace, PhD, J. Louis Hinshaw, MD, and Fred T. Lee, Jr, MD, “*Microwave Tumor Ablation: Mechanism of Action, Clinical Results, and Devices*”, J Vasc Interv Radiol 2010; 21: S192–S203,

- [10] A. Carbonari , IUAV Corsi di Fisica Tecnica A.A. 2001-2002
- [11] T.Peter Kingham and Michael I.D'Angelica, “*Cryoablation for liver tumors*”, SECTION II NEOPLASTIC D. Treatment: Nonresectable Chapter 85B
- [12] Joseph P. Erinjeri, MD, PhD, and Timothy W.I. Clark, MD, FSIR, “*Cryoablation: Mechanism of Action and Devices*”, J Vasc Interv Radiol 2010; 21: S187–S191
- [13] Somayeh Gharloghi¹, Mehrdad Gholami, Abbas Haghparast, Vahab Dehlaghi, “*Numerical Study for Optimizing Parameters of High-Intensity Focused Ultrasound Induced Thermal Field during Liver Tumor Ablation: HIFU Simulator*”, Iranian Journal of Medical Physics Vol. 14, No. 1, March 2017, 15-22
- [14] <http://www.fegatochirurgia.com/index.php/terapie-offerte/tecniche-termoablative/item/333-tecniche-termoablative>
- [15] <http://www.centropiaggio.unipi.it/sites/default/files/course/material/7.pdf>
- [16] FLORIAN PRIMAVESI, STEFAN SWIERCZYNSKI, ECKHARD KLIESER, TOBIAS KIESSLICH⁴,TARKAN JÄGER, ROMANA URBAS, JÖRG HUTTER, DANIEL NEUREITER,DIETMAR ÖFNER and STEFAN STÄTTNER¹, “*Thermographic real-time-monitoring of surgical radiofrequency and microwave ablation in a perfused porcine liver model*”, ONCOLOGY LETTERS 15: 2913-2920, 2018
- [17] John P. McGahan, e Gerald D. Dodd, “*Radiofrequency Ablation of the Liver: Current Status*”, AJR:176, January 2001
- [18] Cheolkyun Kim, Ann P. O'Rourke, David M. Mahvi, and John G. Webster, Life Fellow, IEEE, “*Finite-Element Analysis of Ex Vivo and In Vivo Hepatic Cryoablation*”, IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, VOL. 54, NO. 7, JULY 2007
- [19] Pattarapong Phasukkit, Member, IEEE, Supan Tungjitkusolmun*, Member, IEEE, and Manas Sangworasil, “*Finite-Element Analysis and In Vitro Experiments of Placement Configurations Using Triple Antennas in Microwave Hepatic Ablation*”, IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL

- [20] N. Bhardwaj, A.D. Strickland, F. Ahmad, M. El-Abassy, B. Morgan, G.S.M. Robertson, D.M. Lloyd, “*Microwave ablation for unresectable hepatic tumours: Clinical results using a novel microwave probe and generator*”, *EJSO* 36 (2010) 264-268
- [21] Yohan Kerbage, Nacim Betrouni, Pierre Collinet, Henri Azais, Serge Mordon, Anne-Sophie Dewalle-Vignion, Benjamin Merlot, “*Laser interstitial thermotherapy application for breast surgery: Current situation and new trends*”, *The Breast* 33 (2017) 145e152
- [22] Sean Garrean, M.D., Justin Hering, M.D., W. Scott Helton, M.D., N. Joseph Espat, M.D. ,” *A primer on transarterial, chemical, and thermal ablative therapies for hepatic tumors*”, *The American Journal of Surgery* 194 (2007) 79–88
- [23] J.G. Baust, A.A. Gage, T.E. Bjerklund Johansen, J.M. Baust, “Mechanisms of cryoablation: Clinical consequences on malignant tumors”, *Cryobiology* 68 (2014) 1–11.
- [24] Osama Al-Bataineh, Jürgen Jenne, Peter Huber, “*Clinical and future applications of high intensity focused ultrasound in cancer*”, *Cancer Treatment Reviews* 38 (2012) 346–353
- [25] Yohan Kerbage, Nacim Betrouni, Pierre collinet, Henri Azais, Serge Mordon, Anne-Sophie Dewalle-Vignion, Benjamin Merlot, “*Laser interstitial thermotherapy application for breast surgery: Current situation and new trends*”, Volume 33, June 2017, Pages 145-152
- [26] Qi-Wen, Chen,Hai, FengYing,SongGao,YeHuaShen, ZhiQiangMeng, HaoChen, ZhenChen, WenJinjTeng , “*Radiofrequency ablation plus chemoembolization versus radiofrequency ablation alone for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis*”, Volume 40, Numero 3 ,giugno 2016, Pagine 309-314