

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

---

Scuola di Scienze  
Dipartimento di Fisica e Astronomia  
Corso di Laurea in Fisica

# LA TERAPIA IPERtermica PER LA CURA DEI TUMORI

**Relatore:**  
Prof. Tiziano Rovelli

**Presentata da:**  
Alessandro Colavecchia

Anno Accademico 2017/2018

## Abstract

L'ipertermia oncologica è una terapia sviluppata negli ultimi decenni volta alla cura dei tumori. Essa si basa sul riscaldamento dei tessuti malati: poiché la riproduzione e l'organizzazione delle cellule tumorali sono caotiche esse sono più vulnerabili agli shock termici.

L'ipertermia può essere utilizzata sia come procedura indipendente per danneggiare direttamente il tumore che associata ad altre terapie: è stato dimostrato infatti che essa può potenziare gli effetti di chemioterapia e radioterapia. Per questo motivo recenti studi stanno esaminando le potenzialità e i limiti di tale terapia.

Al giorno d'oggi l'ipertermia fa parte delle procedure standard nella cura dei tumori solo in determinati paesi, in quanto essa richiede sia personale qualificato che risorse computazionali ben precise. Numerose ricerche vengono tuttora fatte per elaborare nuovi modelli matematici che richiedano meno risorse, in modo da poter includere questa terapia nei trattamenti clinici ordinari.

Lo scopo di questa tesi è offrire una panoramica sull'ipertermia soffermandosi sulla sua storia, sul suo funzionamento e sui progressi che sono stati ottenuti per migliorarla.

# Indice

<b>1</b>	<b>La storia dell'ipertermia</b>	<b>5</b>
1.1	L'ipertermia prima del 2000 . . . . .	5
1.2	L'ipertermia dal 2000 a oggi . . . . .	9
<b>2</b>	<b>Funzionamento e modalità di esecuzione</b>	<b>11</b>
2.1	Informazioni generali . . . . .	11
2.2	Ipertermia e chemioterapia . . . . .	12
2.3	Ipertermia e radioterapia . . . . .	15
2.4	Trattamenti ipertermici . . . . .	17
2.4.1	Uso delle radiofrequenze nell'ipertermia locale . . . . .	18
2.4.2	Uso degli ultrasuoni nell'ipertermia locale . . . . .	18
<b>3</b>	<b>Limiti e tossicità dell'ipertermia</b>	<b>21</b>
3.1	Danni dell'ipertermia locale . . . . .	21
3.2	Ipertermia sistemica e regionale . . . . .	23
3.3	Termotolleranza . . . . .	23
<b>4</b>	<b>Simulazione e pianificazione</b>	<b>25</b>
4.1	Propagazione delle radiofrequenze . . . . .	26
4.2	Propagazione degli ultrasuoni . . . . .	27
4.3	Calcolo della temperatura . . . . .	28
<b>5</b>	<b>L'ipertermia in Italia e in Europa</b>	<b>30</b>
5.1	Italia . . . . .	30
5.2	Olanda . . . . .	31
5.3	Germania . . . . .	31
<b>6</b>	<b>Future ricerche</b>	<b>33</b>
6.1	Ipertermia magnetica . . . . .	33
6.2	Trattamenti trimodali . . . . .	33
6.3	Proteine da shock termico . . . . .	34

**7 Conclusione**

**36**

**Bibliografia**

**37**

## Introduzione

Con il nome *ipertermia oncologica* si intende un insieme di procedure e strumenti volto alla cura dei tumori mediante il riscaldamento dei tessuti malati. Il range di temperature in cui opera tale terapia va normalmente dai 42 °C ai 45 °C.

L'ipertermia può essere utilizzata sia come procedura indipendente che come terapia combinata ad altri trattamenti.

Da sola l'ipertermia gode di un effetto citotossico in grado di danneggiare e ridurre la massa tumorale.

Applicandola in combinazione con chemioterapia e radioterapia è possibile sensibilizzare i tessuti malati, incrementando i danni inflitti al cancro sia dai farmaci che dalle radiazioni. Anche i tessuti sani vengono sensibilizzati, tuttavia giocando su durata dei trattamenti, temperature raggiunte e lasso temporale presente fra le varie procedure è possibile rendere i danni aggiuntivi portati dall'ipertermia trascurabili.

I trattamenti ipertermici vengono classificati in base alla dimensione della zona da riscaldare e alla modalità di applicazione del calore. A seconda del tipo di trattamento servono più o meno risorse computazionali per programmare l'intera procedura.

Per pianificare accuratamente l'esecuzione clinica è infatti necessario ricostruire graficamente il tessuto bersaglio e le sue proprietà termiche in modo da poter determinare con quanta più precisione possibile la distribuzione della temperatura. Il modello deve inoltre includere i meccanismi fisiologici volti a dissipare il calore, come ad esempio l'aumento della perfusione sanguigna.

Poiché le risorse necessarie rimangono comunque elevate indipendentemente dal tipo di trattamento, sia in termini di personale qualificato che di software disponibili, l'ipertermia rimane una terapia sperimentale in molti paesi, ovvero non fa parte delle terapie cliniche ordinarie.

Numerose ricerche vengono tuttavia portate avanti sia per sviluppare nuovi modelli matematici che richiedano meno risorse sia per studiare potenzialità e limiti dell'ipertermia stessa, in modo da renderla una terapia standard nella cura dei tumori.

Lo scopo di questa tesi è offrire una panoramica sul mondo dell'ipertermia oncologica. I primi capitoli si soffermeranno sulla storia della sua elaborazione, sul suo funzionamento e sui suoi limiti di applicazione. In seguito verrà approfondito l'uso della simulazione nella pianificazione del trattamento. Infine gli ultimi capitoli parleranno delle ricerche legate all'ipertermia e del suo utilizzo sia in Italia che in Europa.

# Capitolo 1

## La storia dell'ipertermia

### 1.1 L'ipertermia prima del 2000

Questa sezione è basata sull'analisi storica dell'uso del calore nella cura dei tumori elaborata da Sergey Roussakow. Quanto riportato è in gran parte un riassunto della parte inerente all'ipertermia contenuta negli atti della conferenza da lui tenuta nel 2012 ([33]).

Le origini dell'ipertermia si possono individuare nel XVIII secolo. Stando a quanto scritto da Roussakow, in questo periodo si osservò che i pazienti affetti da tumore esibivano miglioramenti in seguito a contrazione di malattie febbrili.

De Kizowitz nella Francia del 1779 descrisse come l'alta febbre causata dalla malaria bloccasse la crescita del cancro. In seguito Busch nel 1866 in Germania documentò la remissione completa di un sarcoma nel volto storicamente confermato dopo la contrazione da parte del paziente dell'erisipela, un'infezione della pelle che ha come sintomo più frequente la febbre elevata, e della sua recidiva.

Nella seconda metà dell' '800 in Francia, Germania e Russia i medici cominciarono dunque a curare i malati di cancro infettandoli con malattie i cui sintomi prevedevano febbre alta. L'infezione più usata era proprio l'erisipela.

Questo modus operandi fu chiamato inizialmente **terapia febbrile**. Verso la fine del XIX secolo sorsero varie scuole legate a tale terapia.

Uno dei ricercatori più famosi dell'epoca fu William Coley. Egli fu chirurgo del New York Hospital; dopo la morte di una sua paziente a causa di un sarcoma Coley cominciò a studiare come le infezioni potessero aiutare a curare i tumori. Nel 1893 egli iniziò a combinare batteri diversi, finendo così per produrre la cosiddetta *tossina di Coley*, una miscela di *Streptococcus pyogenes*, il batterio responsabile dell'erisipela, e di *Serratia marcescens*, un batterio che può causare infezioni al tratto urinario e a quello respiratorio. Coley pubblicò i risultati delle sue ricerche e ricevette sia attenzioni che scetticismo.

Da una parte diverse aziende cominciarono a produrre e commercializzare la tossina di Coley; dall'altra l'American Cancer Society e l'American Medical Association si opposero

al trattamento. In particolare l'AMA pubblicò un articolo in cui dichiarò che la tossina di Coley era un finto rimedio e che l'intera terapia era un completo fallimento ([37]).

Nello stesso periodo cominciò a svilupparsi la radioterapia. Benché gli scienziati si dimostrarono scettici nei suoi confronti la preferirono comunque al metodo di Coley, il quale finì per essere utilizzato in pochi centri. Pochi anni dopo con lo svilupparsi della chemioterapia le sue ricerche furono quasi del tutto abbandonate.

L'ipertermia come terapia a sé stante cominciò a svilupparsi poco dopo la nascita della tossina di Coley.

Nel 1898 il ginecologo svedese Westmark pubblicò un rapporto in cui spiegò che riscaldando per periodi pari o superiori a 48 ore circa determinate zone infette si ottenevano miglioramenti nel trattamento di varie malattie ginecologiche. In seguito egli stesso mostrò come tale pratica potesse danneggiare i tessuti tumorali senza deteriorare significativamente quelli sani. Ricerche successive dimostrarono che effettivamente era possibile ridurre la massa tumorale, e in alcuni casi debellarla totalmente, portando i tessuti a temperature maggiori di 42 °C.

Nella prima metà del '900 si riaccese l'interesse verso la terapia febbrile. Ci si accorse inoltre che era possibile ottenere gli stessi risultati sia provocando infezioni che provocando iperpiressia, ovvero l'aumento della temperatura corporea fino a temperature intorno ai 40 °C ([1]). In questo modo si capì che l'iperpiressia è un fattore curativo indipendente.

Il primo vero e proprio dispositivo per il trattamento ipertermico fu sviluppato nel 1931. Ai tempi esso fu definito come una macchina destinata alla terapia febbrile. Il suo funzionamento permetteva per la prima volta di riscaldare il corpo dall'esterno tramite onde elettromagnetiche a radiofrequenza, senza introdurre alcun oggetto nel paziente; proprio per questo motivo tale dispositivo si può considerare il precursore di tutte le macchine ipertermiche.

Cominciarono così le prime ricerche sull'ipertermia: nel 1935 erano già stati prodotti più di cento articoli e nel 1937 a Manhattan si tenne la prima conferenza internazionale sull'ipertermia.

In realtà oltre a questi studi ne cominciarono altri sugli effetti non termici dell'esposizione ai campi elettromagnetici, in particolare alle radiofrequenze.

Dagli anni '20 ai '30 vi fu un vero e proprio scontro intellettuale fra ricercatori. Questi si divisero in due fazioni: la prima sosteneva che ogni effetto dell'esposizione a onde EM andasse ricondotto a un riscaldamento dei tessuti, la seconda che vi fossero anche effetti non termici.

Alla fine degli anni '30 il riscaldamento dei tessuti fu riconosciuto come l'unico effetto biologicamente rilevante dell'esposizione a radiazioni elettromagnetiche; l'ipertermia divenne così una terapia a sé stante, dotata inoltre della propria specifica tecnologia.

Con l'avvicinarsi della Prima Guerra Mondiale ovviamente terminarono tutte le ricerche, in quanto ogni fondo disponibile venne indirizzato verso gli armamenti; gli unici studi relativi alle onde elettromagnetiche portati avanti in quel periodo erano volti allo sviluppo dei radar.

Dopo il 1950 ripresero gli studi sull'ipertermia, la quale cominciò inoltre a essere usata e testata. Furono sviluppati metodi che usavano sia onde a radiofrequenza che microonde e infrarossi; i primi esperimenti furono fatti sui tumori di animali, in seguito si passò ai tumori umani.

Nello stesso periodo fu sviluppata la chemioterapia; poiché sia quest'ultima che l'ipertermia venivano usate soprattutto a livello regionale, gli scienziati iniziarono subito a sperimentare trattamenti combinati.

Schwan cominciò a studiare l'interazione fra tessuti e microonde nel 1953; scoprì che l'assorbimento da parte dei tessuti delle microonde non è uniforme, bensì dipende dalle proprietà e dalle componenti dei tessuti stessi ([19, 33]).

L'ipertermia basata su microonde cominciò ad essere applicata solo nel 1985: ci vollero anni infatti perché venissero sviluppati i macchinari adeguati e venissero esaminate le proprietà dielettriche dei tessuti più importanti.

Nel 1957 Selawry *et al* ([36, 33]) esaminarono il comportamento delle cellule riscaldate in acqua. Essi dimostrarono che sotto i 39 °C vi è un aumento della crescita cellulare, con un picco a 38 °C. In base ai loro risultati inoltre si può dire che dai 39 °C ai 40 °C la mitosi viene bloccata nella metafase, ovvero la fase in cui i cromosomi si allineano al centro della cellula, pronti per essere separati. Infine, dai 42 °C ai 46 °C l'alta temperatura provoca la morte cellulare.

Selawry dimostrò inoltre che le cellule sopravvissute all'ipertermia sviluppano una tolleranza alle temperature sopra i 39 °C; queste cellule inoltre per un lungo periodo, pari massimo a tre mesi, godono di una più elevata resistività termica. Guardando i dati si può dire che tali range di temperature hanno validità solo nei trattamenti ipertermici a lungo periodo, ovvero solo in quei trattamenti che durano più giorni.

Colui che poggiò le basi dell'ipertermia oncologica moderna fu Crile Jr. I suoi studi provarono molti dei fattori ritenuti validi ancora oggi nelle procedure cliniche ([8, 9, 10, 33]): la capacità del tumore di trattenere calore a causa della perfusione più bassa, il danneggiamento delle cellule malate oltre i 42 °C, la possibilità di dimezzare il tempo di esposizione per ogni grado in più raggiunto, la sinergia presente fra riscaldamento e irradiazione, e molti altri ancora. Crile eseguì gli esperimenti su tumori innestati nei piedi di cavie da laboratorio e riscaldati in acqua.

Crile Jr. fu anche il primo che pose il problema della tossicità dell'ipertermia: i suoi studi infatti dimostrarono che oltre i 42 °C vengono danneggiati sia i tessuti sani che quelli malati. È più probabile che venga colpito maggiormente il tumore, tuttavia il numero di topi che persero i piedi fu notevolmente alto. Infine, nonostante sia possibile dimezzare le dose irradiata mantenendo i tessuti a 44 °C per 30 minuti, la radiosensibilità dei tessuti sani cresce tanto quanto quella del cancro. Crile dunque determinò che l'ipertermia andava combinata alla radioterapia solo nella cura dei tumori radioresistenti.

Nel 1965 von Ardenne cominciò i suoi studi in oncologia e si soffermò anche sui vantaggi e gli svantaggi dei trattamenti ipertermici e sulle possibili applicazioni combinate di



ipertermia e chemioterapia. In particolare von Arden si soffermò sui trattamenti che coinvolgevano l'intero corpo e sull'uso degli infrarossi nel riscaldamento dei tessuti.

Nello stesso anno con i suoi esperimenti in vitro confermò che i tumori sono più vulnerabili agli shock termici ([3, 33]); in seguito presentò all'Università di Heidelberg una sua terapia basata sulla combinazione di chemioterapia e ipertermia ad alte temperature.

Nonostante in seguito abbia abbandonato l'ipertermia per concentrarsi sulla chemioterapia le sue ricerche spinsero molti altri scienziati e medici a investigare gli effetti del riscaldamento dei tessuti, dando il via a quella che Roussakow chiama "corsa ipertermica".

Le sue ricerche costituiscono la base di molte procedure ancora oggi utilizzate.

Altro autore importante è LeVeen; egli osservò come impiegando fasci di radiofrequenze a 13,56 MHz fosse possibile colpire tumori situati in profondità nel corpo, come ad esempio i tumori ai polmoni ([23, 33]). Molte delle tecnologie a radiofrequenza utilizzate oggi derivano dai suoi studi.

In America furono sviluppate l'ipertermia regionale e quella sistemica; queste sono due tecniche ipertermiche differenti: nell'ipertermia regionale si riscalda una zona circoscritta del corpo riscaldando il sangue di una data arteria, in quella sistemica si aumenta la temperatura dell'intero corpo del paziente. Ulteriori dettagli su queste modalità sono presenti nel prossimo capitolo.

Oltre a tali terapie furono sviluppate anche le relative tecnologie. Si capì inoltre che l'ipertermia sistemica risulta dannosa anche per i tessuti sani quando si superano i 41,8 °C.

Alcune delle prime ricerche sull'ipertermia come terapia a sé stante non diedero risultati incoraggianti: gli esperimenti in vitro e in vivo fornirono infatti risultati molto differenti, caratterizzati in particolare da danni al tumore molto minori nel secondo tipo di procedura.

Le ricerche successive, quelle che furono portate avanti dal '75 all' '85, si concentrarono dunque sulle modifiche che l'ipertermia può portare a chemioterapia e radioterapia. Nello stesso periodo l'ipertermia ottenne una propria struttura organizzativa interna, formata da numerose società e aziende, e inoltre le fu dedicato un apposito giornale.

Riguardo i progressi tecnologici, in questo periodo nacquero le prime macchine per applicazioni locali di onde elettromagnetiche mentre i sistemi alla base dell'ipertermia regionale e sistemica, fra cui quelli che fornivano calore al corpo convettivamente, furono quasi del tutto abbandonati. Si cercò anche di sviluppare macchinari in grado di riscaldare tessuti situati in profondità. A tale scopo furono sviluppati i primi array di trasduttori, utili per ridurre la dose termica fornita ai tessuti sani e per focalizzare il fascio nel tumore.

Uno dei primi sistemi era costituito da due ottagoni contenenti in totale 8 coppie di applicatori; questi ultimi venivano alimentati da amplificatori con frequenze variabili da 50 MHz a 110 MHz. Il nome commerciale di tale macchina fu BSD-1000. Nonostante sui fantocci si riuscisse a ottenere un riscaldamento profondo, tali tecnologie perdevano di efficacia quando usate su pazienti reali.

Dopo gli anni '80 cominciarono i primi studi sull'ipertermia in Giappone. In questo periodo i suoi sostenitori ritenevano che questa terapia potesse essere un potenziale quarto metodo di trattamento in oncologia, dopo le operazioni chirurgiche, la chemioterapia e la radioterapia.

Verso la fine degli anni '80 la corsa ipertermica cominciò a rallentare. Portare la temperatura superficiale di un tumore a 42 °C era difficile, ancora di più portare l'interno del tumore alla stessa temperatura. Molti trattamenti dovettero essere interrotti a causa degli elevati danni causati dalle alte temperature. Sia nell'ipertermia sistemica che in quella locale l'uso di BSD-1000 portava pochi frutti, anche perché con tale tecnologia non era possibile eccedere i 41 °C a causa della tossicità del trattamento.

Per questi motivi, nonostante i giornali scientifici continuassero a pubblicare articoli sull'ipertermia, molti oncologi, radiologi e ricercatori cominciarono a dubitare di questo metodo. Sulla carta l'ipertermia era una terapia promettente che garantiva ottimi risultati, ma nella pratica era di scarsa efficacia nella cura del cancro; al contrario consumava tempo e risorse e provocava danni seri.

Tutto questo portò a una divergenza di opinioni fra gli esperti: gli scienziati ritenevano che tali problemi fossero momentanei e che sarebbero stati risolti con l'avanzare delle tecnologie, gli oncologi invece pensavano che i problemi dell'ipertermia avessero radici più profonde della sola tecnologia.

L'impossibilità di riscaldare selettivamente il tumore riportò in auge l'ipertermia sistemica, che fu ulteriormente sviluppata fino metà degli anni '90. Furono ideati nuovi trattamenti in cui non si forniva più calore tramite fonti dirette, bensì tramite infrarossi. Allo stesso tempo continuarono gli studi sulle combinazioni di ipertermia sistemica e chemioterapia.

America ed Europa cominciarono a ridurre il numero degli studi sull'ipertermia, la quale però attirò l'interesse del Giappone che diventò così il paese leader della ricerca legata all'ipertermia.

Secondo il parere di Datta *et al.* ([12]) dagli anni '90 al 2000 l'interesse nei confronti dell'ipertermia continuò più o meno a scemare a causa di vari fattori.

Innanzitutto le tecnologie del tempo non erano ancora adatte a riscaldare e monitorare selettivamente i tessuti malati, riducendo così l'efficacia dei trattamenti in vivo. In secondo luogo furono redatti alcuni articoli su studi condotti in maniera non opportuna che sollevarono temporaneamente dubbi nella comunità scientifica.

## 1.2 L'ipertermia dal 2000 a oggi

Dagli anni 2000 l'interesse della comunità scientifica nei confronti dell'ipertermia si è riacceso.

Con le recenti tecnologie infatti questo tipo di trattamento è diventato clinicamente fattibile.

I computer e gli elaboratori possono garantire prestazioni maggiori, il che porta a una migliore pianificazione e gestione dell'intera procedura. La strategia più utilizzata consiste nel simulare il trattamento in anticipo; in questo modo si possono ottimizzare sia i parametri legati all'applicatore, come ad esempio l'ampiezza di eccitazione delle antenne, sia i parametri legati al paziente, come ad esempio la sua postura o la sua posizione rispetto l'applicatore.

Anche gli applicatori stessi si sono evoluti e si evolvono ancora, consentendo un riscaldamento più mirato dei tessuti malati.

Al giorno d'oggi vi sono paesi, fra cui l'Italia, che hanno riconosciuto l'ipertermia come terapia efficace nella cura del cancro, mentre altri ancora la considerano una terapia sperimentale. In America ad esempio l'ipertermia è ancora in fase di ricerca, tuttavia la *Food and Drug Administration* ha approvato nel 2011 il suo primo trattamento ipertermico.

Tale trattamento è destinato alla cura del carcinoma della cervice uterina e prevede l'applicazione di ipertermia e radioterapia<sup>1</sup>; più nel dettaglio, il calore viene fornito dalla macchina BSD-2000, la quale riscalda i tessuti tramite microonde.

Le ricerche portate avanti dal 2000 circa ad oggi cercano di sviluppare nuovi metodi per riscaldare i tumori situati in profondità; allo stesso modo gli scienziati stanno sviluppando nuove combinazioni possibili di ipertermia e radioterapia o chemioterapia, nuovi modelli matematici e nuove tecnologie.

Gli ultimi studi sembrano abbastanza promettenti da continuare le ricerche in questo ambito. In particolare l'utilizzo degli ultrasuoni nell'ipertermia ha aperto le porte a nuove possibilità per questo tipo di trattamento. Sulla carta infatti gli ultrasuoni sono maggiormente in grado di riscaldare selettivamente i tumori situati in profondità, garantendo così anche una maggiore efficacia di chemioterapia e radioterapia.

---

<sup>1</sup><https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/HDEApprovals/ucm161827.htm>

# Capitolo 2

## Funzionamento e modalità di esecuzione

### 2.1 Informazioni generali

L'ipertermia è in grado di colpire selettivamente le aree tumorali del paziente, infliggendo danni normalmente trascurabili ai tessuti sani ([42]).

Una delle principali ragioni di questo fatto si può comprendere studiando attentamente le proprietà dei tessuti malati.

È bene sapere che una cellula tumorale non è altro che il risultato di un errore nel processo di mitosi, ovvero nella duplicazione asessuata di una cellula progenitrice. Può capitare infatti che durante la mitosi il DNA della cellula progenitrice non venga copiato correttamente, dando vita a una cellula malfunzionante a causa del codice genetico modificato. In una cellula tumorale la parte del DNA danneggiata è proprio quella legata alla mitosi: il processo di duplicazione, non più sottoposto ai normali processi genetici e biochimici che regolano la progressione del ciclo cellulare, viene ripetuto spontaneamente e senza freni.

È esattamente questa caratteristica a rendere il cancro vulnerabile allo shock termico: poiché la riproduzione cellulare avviene senza controllo il cancro si sviluppa in maniera disorganizzata, causando così una perfusione sanguigna distorta e la creazione di zone a basso pH e affette da ipossia ([42]). Tale ambiente favorisce la morte cellulare in condizioni di shock termico.

I tessuti sani vengono risparmiati in quanto difficilmente si trovano in condizioni di ipossia e di elevata acidità.

In tutti i tipi di trattamento i tessuti vengono portati a temperature superiori ai 41-43 °C. È stato dimostrato che sopra i 43 °C per ogni grado in più raggiunto è possibile dimezzare il tempo di esposizione necessario per ottenere un'equivalente morte

cellulare ([42]). Nel capitolo relativo ai danni causati dall'ipertermia verranno poi esposti i limiti di sopportazione dei tessuti.

L'ipertermia può essere applicata sia da sola che in combinazione con chemioterapia e radioterapia.

Quando viene applicata da sola essa danneggia le cellule tumorali denaturando le loro proteine; quando queste infatti vengono portate a temperature superiori a 40 °C cominciano a denaturarsi, il che comporta conseguenze fatali per la cellula, come danni a strutture come la membrana cellulare e modifiche nel DNA ([42]).

È bene notare che le modifiche al DNA non sono dirette in questo caso: esso infatti non viene danneggiato quando la temperatura varia da 39 °C a 45 °C. Gli enzimi sintetasi e polimerasi, necessari alla produzione di nuovi filamenti di DNA, sono invece più sensibili alla temperatura, per cui vengono denaturati. Ciò porta a errori nella produzione di nuovi filamenti di DNA e nella sua duplicazione, il che può causare la morte della cellula ([35]).

È stato dimostrato che il numero di morti cellulari in funzione della durata del trattamento ottenuto mantenendo la temperatura costante appare lineare in un grafico in scala logaritmica ([13]). Più nel dettaglio, le curve di sopravvivenza mostrano un plateau iniziale seguito da un andamento esponenziale (il quale per l'appunto appare lineare se si utilizza una scala logaritmica). Il plateau iniziale indica che l'apoptosi o la necrosi delle cellule non inizia subito dopo l'inizio del trattamento, ma solo passato un certo periodo: questo implica che le cellule muoiono solo quando hanno accumulato sufficienti danni ([13]).

In alcune circostanze tuttavia il trattamento può portare le cellule a sviluppare una certa resistenza a successivi shock termici; è bene dunque pianificare adeguatamente la procedura ipertermica in modo da ridurre il più possibile questa eventualità. Ulteriori dettagli e problemi saranno esposti nel capitolo "Limiti e tossicità dell'ipertermia".

## 2.2 Ipertermia e chemioterapia

Per quanto riguarda la chemioterapia, un aumento della temperatura comporta un aumento della perfusione sanguigna, il quale consente a una maggior dose di farmaco di raggiungere il tumore, toccando anche quelle zone caratterizzate da una scarsa perfusione ([42]).

Le alte temperature inoltre modificano il comportamento dei farmaci, rendendoli più o meno citotossici ([20]); un farmaco o un agente chimico si dice citotossico se uno dei suoi effetti è il danneggiamento delle cellule.

Per poter determinare come e quanto un farmaco viene potenziato (o inibito) spesso vengono condotti studi clonogenici; in questo tipo di studi gli scienziati applicano un certo trattamento alle cellule tumorali, dopodiché le impiantano in tessuti campione e studiano la loro crescita. Negli esami clonogenici in questione il gruppo di controllo viene sottoposto alla sola chemioterapia, l'altro viene sottoposto a chemioterapia combinata a ipertermia.

Gli esperimenti clonogenici e quelli eseguiti in vivo hanno permesso di determinare che il comportamento citotossico di molti agenti chemioterapici viene massimizzato a temperature che vanno da 40,5 °C a 43 °C.

La Tabella 2.1 nella pagina successiva, presa dall'articolo [20] di Rolf D. Issels, riporta gli effetti dell'ipertermia sui diversi farmaci utilizzati nella chemioterapia.

Più nel dettaglio, è ormai stato dimostrato che la citotossicità di molti agenti alchilanti, derivati del platino e azotipriti varia linearmente con la temperatura quando questa si trova nel range 37-40 °C. Per farmaci come la Doxorubicina vi sono miglioramenti solo dopo temperature di soglia, pari o poco superiori a 42 °C, mentre medicinali come gli alcaloidi della Vinca non mostrano particolari effetti derivanti da sinergia.

Fra i principali effetti termici che migliorano l'efficacia dei farmaci uno dei più importanti è sicuramente l'aumento della alchilazione. L'alchilazione è definita come il trasferimento di un gruppo alcalino, ovvero di una parte di molecola con formula generale  $C_nH_{2n+1}$ , da una molecola a un'altra. Nella chemioterapia questo processo viene indotto selettivamente in modo da danneggiare la struttura del DNA delle cellule malate modificandone la composizione chimica.

Altri effetti importanti sono un aumento della quantità di farmaco assorbita dal cancro e l'inibizione dei meccanismi di riparazione del DNA.

La maggior parte dei medicinali risulta essere più efficace quando il trattamento ipertermico viene applicato subito dopo la loro assunzione; vi sono tuttavia alcune eccezioni: come mostrato in Tabella 2.1, ad esempio, farmaci come la gemcitabina danneggiano maggiormente i tessuti malati quando fra i due trattamenti è presente uno specifico lasso di tempo.

Una caratteristica negativa degli agenti chimici utilizzati nella chemioterapia è il loro essere cancerogeni: distruggono sì i tumori primari, tuttavia esiste una probabilità più o meno piccola di indurre lo sviluppo di tumori secondari; ciò è vero soprattutto per gli agenti alchilanti.

Essi agiscono direttamente sul DNA per cui possono in rari casi indurre la stessa mutazione che genera il cancro. È stato dimostrato ad esempio che la ciclofosfamida ha una probabilità che varia da 0,01 % a 0,1% di indurre leucemia acuta o cancro alla vescica; essa può inoltre generare linfoma non-Hodgkin, sarcoma, carcinoma delle cellule renali, cancro della pelvi renale e cancro alla tiroide [2], ma tuttora non si sa con quale probabilità.

I derivati del platino possono a loro volta indurre la formazione di cancro secondari, tuttavia vi sono meno possibilità che ciò accada [25].

L'ipertermia in determinate circostanze potenzia gli effetti citotossici dei farmaci, tuttavia non si può escludere a priori la possibilità che potenzi anche quelli cancerogeni. Per capire se e quanto l'ipertermia fomente la formazione di tumori secondari sono state fatte alcune ricerche; secondo i risultati il numero di cellule che da sane diventano tumorali cala quando alla chemioterapia viene affiancata l'ipertermia ([20]).

Classe di agenti	Farmaci	Interazione	Note
Derivati del platino	Cisplatino, Carboplatino	Più che additiva	Incremento generale dell'efficacia con aumento della temperatura; tale incremento è massimo quando i trattamenti sono simultanei.
Agenti alchilanti e Azotiprivi	Ciclofosfamida, Ifosfamida, Melfalan, Mitomicina	Più che additiva	Incremento generale dell'efficacia con aumento della temperatura; tale incremento è massimo quando i trattamenti sono simultanei.
Agenti alchilanti e Azotiprivi	Carbustina (BCNU), Lomustina (CCNU)	Più che additiva	L'incremento è massimo quando i trattamenti sono simultanei.
Antibiotici	Bleomicina	Più che additiva	È vero solo a temperature maggiori di 42 °C; l'incremento è maggiore quando i trattamenti sono simultanei.
Antibiotici	Doxorubicina, Actinomomicina D	Complessa	Quando il calore viene fornito prima del farmaco l'efficacia dei trattamenti è meno che additiva.
Antagonisti pirimidinici	Fluoro-uracile (5-FU), Citarabina (Ara C)	Indipendente	Non vi è interazione.
Alcaloidi della Vinca	Vincristina, Vinblastina	Indipendente	Non vi è interazione.
Derivati della pianta del tasso	Paclitaxel	Complessa	Dipende dal tipo di cellula; i trattamenti vanno eseguiti nel range 41,5-43,0 °C.
Analoghi dei nucleosidi	Gemcitabina	Additiva	Solo se il farmaco viene applicato 24 ore prima o dopo il trattamento ipertermico.

Tabella 2.1: Reazioni dei farmaci chemioterapici all'ipertermia

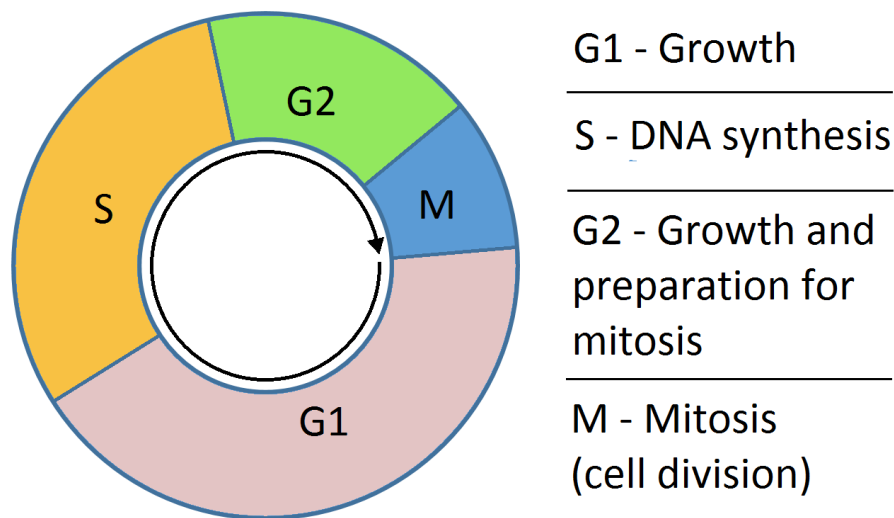


Figura 2.1: Fasi del ciclo cellulare

Secondo uno studio di J. McCormick e S. Bertram ([21]) le cellule sane sottoposte ai farmaci antineoplastici mutano in cellule tumorali poco dopo l'inizio della fase S.

Questa è una delle quattro fasi in cui è diviso il ciclo cellulare, visibili graficamente nell'Immagine 2.1. Più nel dettaglio, nella fase G1 la cellula raddoppia le proprie dimensioni e aumenta il numero di enzimi ed organuli, nella S duplica il proprio codice genetico, nella G2 la cellula si prepara alla riproduzione cellulare e nella M, tramite mitosi e citodieresi, dà vita a due nuove cellule figlie.

Alle temperature raggiunte durante il trattamento ipertermico le proteine si denaturano, anche quelle coinvolte nella duplicazione del DNA. In altre parole l'ipertermia influenza soprattutto le cellule che durante il trattamento si trovano nella fase S. Poiché queste sono le stesse che più facilmente mutano dopo la somministrazione dei farmaci della chemioterapia, l'ipertermia aiuta a inibire la formazione di tumori secondari.

## 2.3 Ipertermia e radioterapia

Sicuramente l'ipertermia aumenta la radiosensibilità delle cellule: il riscaldamento dei tessuti come già detto inibisce i meccanismi di riparazione del DNA cellulare e favorisce la denaturazione delle proteine, rendendo così irreparabili i danni inflitti dalla radioterapia ai tessuti ([42]).

È bene però esaminare più nel dettaglio tale aumento nella radiosensibilità.

Esperimenti compiuti in vitro hanno dimostrato che aumentando la temperatura delle cellule queste diventano più sensibili alla radiazione, qualunque esse siano. In altre parole



negli esperimenti in vitro cellule sane e malate diventano ugualmente più suscettibili alle radiazioni ([17]).

Questa vulnerabilità può essere più o meno marcata a seconda di vari fattori, come temperatura raggiunta, tempo di riscaldamento e ordine temporale dei due trattamenti ([17]); generalmente maggiori temperature e tempo implicano una maggiore risposta. Allo stesso modo i danni inflitti a cellule sane e malate sono maggiori quando ipertermia e radioterapia vengono applicate contemporaneamente o una immediatamente dopo l'altra.

Negli esperimenti in vivo i danni inflitti dalle radiazioni si possono invece ricondurre a due fattori principali ([17]).

Il primo è un aumento diretto della radiosensibilità, il quale segue le stesse regole valide per gli esperimenti in vitro.

Il secondo è invece un fattore indiretto, ovvero la morte delle cellule radioresistenti in stato di ipossia; tali cellule infatti sono tre volte più resistenti alle radiazioni rispetto alle cellule normali ([13]).

Come già detto la crescita del tumore è caotica, così come la perfusione interna derivante da tale disorganizzazione. Come risultato molte cellule tumorali ricevono una quantità di nutrienti e ossigeno inferiori al normale e assumono un pH basso. Tali cellule sono quindi in uno stato di ipossia, ovvero uno stato che riduce la radiosensibilità ma aumenta la termosensibilità.

"Giocando" su questo secondo fattore indiretto è possibile danneggiare selettivamente i tessuti malati.

L'articolo [17] riporta un esame dettagliato degli effetti di ipertermia e radioterapia combinate sia sul tumore che sui tessuti sani.

Nei tumori vi è un picco nei danni delle radiazioni quando i due trattamenti sono applicati simultaneamente. Se vi è un intervallo di tempo fra le due procedure i danni diminuiscono; tale riduzione raggiunge un massimo quando il calore viene fornito quattro ore dopo la radioterapia. Se invece è il calore ad essere fornito per primo, la riduzione è massima quando l'intervallo temporale è di poco superiore alle quattro ore. A differenza di quanto avviene in vitro applicando i due trattamenti uno immediatamente dopo l'altro si ha una diminuzione significativa della radiosensibilità.

I tessuti sani si comportano pressapoco nello stesso modo: essi vengono danneggiati maggiormente quando i due trattamenti sono applicati contemporaneamente; inoltre se il calore viene fornito prima delle radiazioni l'aumento dei danni diventa minimo quando fra le due terapie vi è un intervallo di quattro/sei ore.

Vi è tuttavia una differenza fondamentale rispetto alle cellule tumorali: quando il calore viene somministrato dopo quattro ore dalla radioterapia i danni subiti dalle cellule sane sono pari a quelli dovuti alle sole radiazioni. Poiché i tessuti normali generalmente non sono in condizioni di ipossia l'ipertermia li lascia quasi inalterati.

In altre parole applicando l'ipertermia quattro ore dopo la radioterapia i tessuti sani non subiscono danni aggiuntivi ma quelli malati sì. Ciò è dovuto al fatto che l'ipertermia colpisce anche le cellule in stato di ipossia sopravvissute alla radioterapia.

In ogni caso più la temperatura raggiunta è alta e più è lungo il periodo di riscaldamento, più sono elevati i danni; ciò è vero sia per le cellule sane che per quelle malate. È evidente dunque che non c'è alcun vantaggio clinico nell'applicare simultaneamente ipertermia e radioterapia quando cancro e tessuti sani vengono portati alla stessa temperatura.

Quando le due procedure vengono applicate sequenzialmente vi è un cambiamento: i danni nei tumori non aumentano più illimitatamente all'aumentare di temperatura e tempo di esposizione, ma raggiungono un livello di saturazione ([17]). Anche nei tessuti sani i danni aumentano, ma comunque in maniera poco significativa.

Si può quindi concludere che applicare prima la radioterapia e dopo l'ipertermia è la strategia migliore, in quanto questa procedura infligge meno danni ai tessuti sani pur aumentando quelli inflitti al cancro.

## 2.4 Trattamenti ipertermici

I diversi tipi di trattamento ipertermico sono classificati in base alla dimensione del volume bersaglio, la quale influisce anche sul modo in cui si cede calore al tumore.

Se i tumori sono disseminati nell'intero organismo è necessario ricorrere alla cosiddetta ipertermia sistemica, detta anche a corpo intero. In questa procedura viene aumentata la temperatura dell'intero corpo del paziente; spesso a tale scopo si immerge il paziente nella cera liquida, lo si avvolge in coperte preriscaldate, lo si irradia con onde infrarosse o microonde o si riscalda il suo sangue tramite circolazione extracorporea ([1]).

Nell'ipertermia sistemica il corpo viene normalmente portato a temperature pari a  $41,8/42$  °C; in ogni caso si tende a non superare i  $42$  °C in modo da non provocare danni all'organismo.

Innalzare la temperatura corporea a livelli così elevati è causa di disagio per il paziente, per cui questi viene di norma sedato.

Quando la zona da riscaldare è di dimensioni minori si parla di ipertermia regionale; questo trattamento ipertermico viene effettuato isolando l'arteria che alimenta i tessuti e riscaldandone il sangue ([1]).

Quando il tumore ha dimensioni molto ridotte si parla di ipertermia locale; esistono vari modi di effettuare un trattamento ipertermico locale.

Una tecnica che rientra nelle procedure dell'ipertermia locale è l'ablazione termica. Questa tecnica prevede l'inserimento di sonde all'interno delle cavità del corpo umano; tali sonde emettono microonde oppure onde a radiofrequenza a seconda del tessuto circostante, il quale viene rapidamente portato a temperature molto più elevate di  $45$  °C ([35]). Il tumore con questa terapia viene letteralmente bruciato.

Le tecniche che più spesso vengono utilizzate nell'ipertermia locale sono quelle che sfruttano radiofrequenze e ultrasuoni. Le seguenti sottosezioni spiegheranno più in dettaglio i meccanismi alla base di tali tecniche.

### 2.4.1 Uso delle radiofrequenze nell'ipertermia locale

Quando il tessuto viene immerso in un campo elettrico a radiofrequenza al suo interno si generano delle correnti; a causa della resistenza esercitata dal tessuto parte dell'energia viene persa, causando il riscaldamento della zona interessata. In particolare la potenza depositata dipende dalla conduttività elettrica della struttura riscaldata e dal quadrato dell'intensità media del campo elettrico ([13]).

I tessuti caratterizzati da una conduttività elettrica maggiore sono quelli ad alto contenuto d'acqua, come ad esempio muscoli e organi interni ([13]).

In teoria la potenza depositata è maggiore quando si usano campi con una bassa frequenza e un'elevata lunghezza d'onda, tuttavia in questo caso le dimensioni del fuoco sono eccessive ([13]). Usando invece onde ad alta frequenza è possibile ridurre le dimensioni del fuoco; questo nella pianificazione del trattamento si traduce in una mappatura dei tessuti più fine, ovvero nell'uso di maggiori risorse computazionali.

Secondo Edward Halperin *et al.* [13] vi sono principalmente tre tecniche che sfruttano le radiofrequenze nel riscaldamento dei tumori situati in profondità: riscaldamento da induzione magnetica, riscaldamento da corrente a radiofrequenza accoppiata capacitivamente e riscaldamento da array a radiofrequenza in fase.

La prima tecnica è ancora oggetto di ricerca, motivo per cui verrà esaminata nel capitolo "Future ricerche".

Nella seconda tecnica degli elettrodi a cuscinetti d'acqua salata vengono posizionati sul paziente; tali elettrodi generano campi a radiofrequenza che variano da 5 MHz a 30 MHz, i quali causano delle correnti nei tessuti. Poiché la potenza depositata dipende dalla resistenza i tessuti caratterizzati dalla resistenza più alta, ovvero quelli a basso contenuto d'acqua come grasso ed ossa ad esempio, sono quelli che accumulano più calore. Per prevenire bruciature superficiali gli elettrodi vengono mantenuti a temperature non troppo elevate con opportuni sistemi di raffreddamento.

In alternativa è anche possibile impiantare una piccola antenna nelle cavità del corpo umano, come ad esempio la vescica, e posizionare un elettrodo più grande all'esterno.

Infine nella tecnica ad array a radiofrequenza in fase le onde vengono focalizzate mediante antenne a dipolo. Queste vengono posizionate in opportuni array, la cui geometria dipende dal tipo di tumore da trattare e dalla sua posizione nel corpo del paziente. La posizione effettiva del fuoco viene stabilita dalla differenza di fase fra le antenne. Fra le tre tecniche, quest'ultima è quella che consente una gestione più flessibile della distribuzione di potenza assorbita dal paziente.

### 2.4.2 Uso degli ultrasuoni nell'ipertermia locale

Una seconda metodologia sfrutta invece gli ultrasuoni, i quali, sempre grazie alla loro elevata frequenza, sono molto adatti a depositare calore nei tumori situati in profondità.

L'assorbimento di energia da parte dei tessuti deriva dalle perdite meccaniche subite dalle onde acustiche.

Come per le onde elettromagnetiche, più la frequenza aumenta più cala la penetrazione all'interno dei tessuti. Il motivo per cui gli ultrasuoni sono più adatti a riscaldare i tumori situati in profondità sta nel fatto che per ottenere la stessa penetrazione di una onda EM con una data frequenza basta un'onda acustica con una frequenza minore di diversi ordini di grandezza ([13]).

Anche nei trattamenti ipertermici basati sugli ultrasuoni si usano generalmente array di trasduttori. Le frequenze utilizzate vanno da 20 kHz ([5]) a 5 kHz ([13]) a seconda del metodo utilizzato nel calcolo della propagazione dell'onda. I metodi più utilizzati sono esposti nel capitolo "Simulazione e pianificazione".

Durante l'utilizzo delle onde acustiche se possibile si immergono sia trasduttori che zona bersaglio in acqua. Come tutte le onde nel passaggio da un mezzo all'altro una parte dell'energia totale dell'onda viene riflessa, una parte viene invece trasmessa. Tale fenomeno è governato dalla differenza fra le impedenze acustiche dei mezzi, le quali sono definite come il prodotto della densità del mezzo e della velocità di propagazione del suono nello stesso ([40]). Più la differenza fra impedenze acustiche è alta, più energia viene riflessa. Aria e tessuti molli hanno impedenze che differiscono di diversi ordini di grandezza; tessuti molli e acqua hanno invece impedenze molto più simili fra loro, le quali consentono il passaggio di maggior energia. Immergendo dunque la parte del corpo da trattare e il trasduttore in acqua è possibile ottenere un riscaldamento maggiore.

La tabella 2.2 riporta i valori della densità, della velocità di propagazione del suono e dell'impedenza acustica per i principali tessuti, permettendo un confronto diretto. I valori delle varie impedenze sono stati presi dall'Appendice A del libro "Basics of Biomedical Ultrasound for Engineers" [4]; fa eccezione l'impedenza dell'aria, la quale è stata calcolata in base ai valori presenti nel libro "Fisica 1" ([32]).

Come si può vedere dalla tabella i principali tessuti hanno un'impedenza acustica sensibilmente diversa sia da quella dell'aria che da quella delle ossa; per questo motivo nella pianificazione di un trattamento ipertermico a ultrasuoni è necessario prestare particolare attenzione alla posizione delle ossa rispetto ai fasci di onde, altrimenti si rischia di non riscaldare a sufficienza il tumore.

Materiale	$\rho$ ( $\frac{kg}{m^3}$ )	$v_{suono}$ ( $\frac{m}{s}$ )	$Z$ ( $\frac{kg}{m^2s} \cdot 10^6$ )
Aria	1,21	343	0,000415
Acqua	1000	1575	1,48
Grasso	950	1450	1,38
Fegato	1060	1590	1,69
Cervello	1030	1550	1,60
Cuore	1045	1570	1,64
Muscolo	1065	1590	1,69
Osso (onde longitudinali)	1900	4080	7,75

Tabella 2.2: Valori di densità, velocità di propagazione del suono e impedenza acustica dei principali tessuti, dell'acqua e dell'aria; questi numeri sono solo rappresentativi e di norma variano in base a fattori come la temperatura.

## Capitolo 3

# Limiti e tossicità dell'ipertermia

Nonostante l'ipertermia goda di un indubbio potenziale citotossico, essa non è ancora molto diffusa nei centri ospedalieri. Principalmente ciò è dovuto ad alcuni problemi relativi alle applicazioni di tale procedura.

Oltre alle notevoli risorse computazionali necessarie a monitorare e/o simulare il trattamento, vi sono relativamente pochi standard nelle procedura: i medici spesso devono gestire le applicazioni ipertermiche basandosi sulla loro esperienza nel settore.

Inoltre le macchine adibite al riscaldamento dei tessuti in alcuni casi non riescono ad aumentare uniformemente la temperatura del tumore.

Tuttavia i risultati, come si può vedere nel capitolo precedente, sono promettenti: l'ipertermia ha il potenziale per diventare una pratica clinica effettiva sia quando utilizzata in maniera indipendente che quando combinata a chemioterapia e radioterapia.

Proprio per questo ancora oggi continuano le ricerche volte a superare questi limiti.

Nelle prossime sezioni verranno esposti i principali fattori che possono ridurre l'efficacia di un trattamento ipertermico: questi sono i danni causati dal trattamento stesso e lo sviluppo della termotolleranza.

### 3.1 Danni dell'ipertermia locale

Le informazioni presenti in questa sezione sono state prese da uno studio di Luis Felipe Fajardo ([14]), il quale ha raccolto da vari articoli i dati riguardanti i danni causati dall'ipertermia. I risultati presi da altri articoli sono riconoscibili dalle citazioni.

Questa sezione studia i danni causati dall'ipertermia locale; questa terapia viene sfruttata per curare tumori di dimensioni ridotte: i più comuni sono quelli al fegato, ai polmoni e ai reni.

Se il tumore è superficiale il trattamento può causare bruciature sulla pelle; per questo motivo quando possibile si cerca di raffreddare il tessuto mettendolo a contatto con una sostanza fredda.

Nel caso di tumori situati più in profondità ovviamente non è possibile raffreddare direttamente il tessuto sano coinvolto nel riscaldamento. I tessuti adiposi sono quelli più facilmente colpiti: questi assorbono calore in quantità significativa e lo trattengono per periodo di tempo relativamente più lunghi rispetto gli altri tessuti.

Il grasso corporeo infatti è caratterizzato da una più bassa perfusione, il che si traduce in una minore perdita di calore. Inoltre le superfici grasso-muscolo a causa della diversa impedenza provocano una maggiore riflessione delle onde, la quale causa un picco di assorbimento nei tessuti adiposi a certe frequenze.

Per studiare i danni causati dall'ipertermia sono stati fatti vari studi sui tessuti adiposi e muscolari dei maiali. Tali studi hanno mostrato che nel periodo immediatamente successivo al trattamento, a seconda della temperatura raggiunta e del tempo di esposizione, possono verificarsi edemi, emorragie localizzate e necrosi dei tessuti stessi. Dopo circa un mese nei campioni sono state rilevate tracce di necrosi avanzata, di ascessi e di fibrosi. Secondo i dati tali danni risultano significativi solo se durante il trattamento vengono superati i 46 °C di temperatura. In altre parole arrivando massimo a 45 °C l'ipertermia locale non dovrebbe creare danni significativi nelle zone ricche di grasso e muscolo.

Un'altra potenziale area a rischio è il fegato. Wills *et al* [41] hanno esaminato biopsie del fegato umano prima ed entro due giorni dal trattamento ipertermico. In tale trattamento i tessuti sono stati portati a temperature pari a 40-42 °C per un tempo che andava da 65 a 495 minuti.

Immediatamente dopo la terapia sono stati rilevati danni alla struttura microscopica dei tessuti, i quali sono progressivamente peggiorati nei giorni successivi. Ancora non è noto se tali danni microscopici possano peggiorare al punto da generare vere e proprie patologie nel lungo periodo.

Le possibili patologie derivanti dall'ipertermia nell'intestino, polmoni e altri organi e apparati sono tutt'ora oggetto di ricerca. Fa eccezione il sistema nervoso: a causa della sua importanza e della sua vulnerabilità sono già state eseguite alcune ricerche sia sul sistema nervoso centrale che su quello periferico.

Il sistema nervoso centrale è particolarmente delicato. La maggior parte dei tessuti sani umani può sopravvivere a trattamenti ipertermici della durata di un'ora in cui la temperatura viene portata massimo a 44 °C; il sistema nervoso centrale invece subisce danni irreversibili quando portato a temperature fra i 42 °C e i 42,5 °C per 50-60 minuti ([42], [14]).

Il sistema nervoso periferico è invece più resistente: in base agli esperimenti i nervi periferici cominciano a deteriorarsi irrimediabilmente quando vengono riscaldati per 30 minuti o più a temperature pari o superiori a 44 °C ([6]).

Il feedback dei pazienti molto spesso non è d'aiuto nel gestire i danni: una temperatura troppo elevata nei tessuti sottocutanei porta a una sensazione di pressione, la quale può non essere riconosciuta dal soggetto ([42]). I problemi legati ai tessuti nervosi si manifestano come una insensibilità in determinate parti del corpo, ma tali problemi sorgono generalmente solo dopo il trattamento ipertermico.

Poiché l'ipertermia locale può essere simulata digitalmente in anticipo è più semplice prevedere e prevenire il rovinarsi dei tessuti. Proprio per questo motivo questa procedura è anche più flessibile: finché le zone sane circostanti il tumore non vengono portate a temperature troppo elevate il trattamento può procedere e le zone tumorali possono essere portate a temperature anche superiori a 45 °C.

## 3.2 Ipertermia sistemica e regionale

L'ipertermia sistemica è ben più difficile da gestire: mappare finemente l'intero corpo umano richiede molte più ore di lavoro e risorse computazionali, il che rende la simulazione della procedura molto più difficile.

Inoltre poiché viene riscaldato l'intero corpo non è possibile superare la soglia limite di 42 °C, pena il verificarsi di patologie irreversibili al sistema nervoso centrale.

Proprio perché le temperature raggiunte sono relativamente basse i danni ai tessuti sono limitati e spesso irrilevanti. I problemi causati generalmente dall'ipertermia sistemica sono nausea, vomito e diarrea ([22]).

L'ipertermia regionale richiede meno risorse, tuttavia non sempre si ricorre alla simulazione: talvolta si ricorre a un monitoraggio in tempo reale eseguito tramite CT ed MR.

I danni causati da questa procedura variano a seconda della zona interessata, tuttavia i sintomi più comuni sono gli stessi dell'ipertermia sistemica.

## 3.3 Termotolleranza

Come già accennato nel capitolo “Funzionamento e modalità di esecuzione”, uno degli svantaggi portati dall'ipertermia è lo sviluppo da parte delle cellule sopravvissute al trattamento di una certa resistenza a successivi shock termici. A questa caratteristica è stato dato il nome di **termotolleranza**.

La termotolleranza dipende principalmente dal tipo di cellula, dalla temperatura raggiunta durante il trattamento, dal tempo di esposizione e anche dalla distanza temporale fra due trattamenti successivi ([17]).

Normalmente la termotolleranza non subentra subito: dopo l'applicazione della procedura ipertermica vi è un lasso di tempo dalla durata variabile in cui le cellule mantengono pressapoco le loro normali caratteristiche; finito questo lasso di tempo le cellule cominciano a sviluppare la resistenza al trattamento, la quale raggiunge un picco dopo circa un giorno. In seguito la termotolleranza comincia a scemare.

Il ritorno delle cellule alle loro condizioni normali può impiegare poche ore così come diversi giorni; la durata precisa dipende dall'entità del danno iniziale e dal tempo trascorso da tale danno iniziale ([26]).



Una delle cause di questo particolare effetto dei trattamenti ipertermici è la produzione di proteine da shock termico. Queste possono attivare il sistema immunitario e possono guidare un'azione mirata contro le cellule tumorali, tuttavia ostacolano la denaturazione delle proteine nei trattamenti successivi.

Negli studi sulla termotolleranza i tessuti del gruppo di controllo subiscono un normale trattamento ipertermico, mentre quelli del gruppo sperimentale vengono riscaldanti anche prima del trattamento effettivo.

È stato dimostrato che la termotolleranza agisce anche quando si combinano ipertermia e radioterapia: riscaldando in anticipo i tessuti bersaglio, sia applicando prima la radioterapia che l'ipertermia, sia applicandole simultaneamente, l'entità dei danni inflitti cala rispetto a quella ottenuta senza preriscaldamento ([17]).

Ripetendo il trattamento ipertermico inoltre si assiste a una minore vasodilatazione ([26]). La termotolleranza dunque ostacola l'aumento della perfusione sanguigna causato normalmente dall'aumento della temperatura corporea, riducendo ulteriormente l'efficacia della procedura.

# Capitolo 4

## Simulazione e pianificazione

Quando si parla di simulazione nell'ambito dell'ipertermia ci si riferisce principalmente all'ipertermia locale; in alcuni casi è possibile fare simulazione nell'ambito dell'ipertermia regionale, ma quasi mai in quella sistemica. Se non è possibile pianificare il trattamento e prevederne i risultati tramite simulazione è necessario monitorare in tempo reale il paziente durante il riscaldamento utilizzando ad esempio la risonanza magnetica.

Vi sono molteplici fattori che influiscono sulla possibilità o meno di utilizzare la simulazione. Ovviamente più la zona da rappresentare digitalmente è grande, più risorse computazionali sono necessarie; inoltre molte delle proprietà termiche, elettriche e acustiche dei tessuti sia a riposo che sotto shock termico sono ancora soggette a incertezze ([28]), motivo per cui in alcuni casi non è possibile prevedere il comportamento di tali tessuti.

Simulare i trattamenti ipertermici locali è più semplice poiché si riscalda il corpo utilizzando le onde. Calcolare la loro propagazione e il calore da loro fornito è relativamente poco complesso; è ben più difficile calcolare la diffusione del calore fornito direttamente da una sorgente termica calda, come accade appunto nell'ipertermia sistemica.

Le numerose ricerche sperimentali portate avanti negli ultimi anni hanno permesso di stabilire alcuni punti fermi nelle simulazioni dell'ipertermia.

Primo fra tutti è l'utilizzo del **surface modeling** ([28]). Questa pratica consiste nel rappresentare ogni organo o tessuto rilevante come un'unica struttura dalle proprietà omogenee. In passato si cercava di determinare la disomogeneità all'interno di organi e tessuti tramite CT ed MR, tuttavia studi recenti hanno dimostrato che l'utilizzo del surface modeling porta a risultati più vicini a quelli sperimentali ([15]).

Altro punto fermo è lo schema generale della simulazione: innanzitutto si ricostruisce graficamente la porzione di tessuto bersaglio sfruttando il surface modeling, poi si calcola la propagazione delle onde all'interno dello stesso. Determinata la propagazione è possibile ottenere la distribuzione del SAR (*Specific Absorption Rate*) [28].

Il SAR, o tasso di assorbimento specifico, è una grandezza fisica che misura la quantità di energia assorbita dal corpo, in  $\frac{W}{kg}$ , quando questo è esposto a un campo elettromagnetico

o ultrasonico.

Tramite il SAR è possibile infine calcolare la distribuzione della temperatura.

I sottoparagrafi sottostanti approfondiranno tali procedure.

## 4.1 Propagazione delle radiofrequenze

Il calcolo della propagazione delle onde a radiofrequenza si basa normalmente sul **metodo FDTD**, dove la sigla sta per *Finite Difference Time Domain*.

Questo metodo fu elaborato da Kane Yee nel 1966; esso prevede una discretizzazione completa delle equazioni di Maxwell, la quale viene ottenuta sostituendo differenze temporali e spaziali finite al posto delle derivate normalmente presenti nelle equazioni.

L'algoritmo di Yee alla base di questa procedura è il seguente: innanzitutto si discretizzano tempo e spazio, il che porta alla generazione di incertezze nel campo elettrico e in quello magnetico; successivamente si risolvono le equazioni di Maxwell con le differenze finite in modo da trovare le equazioni che descrivono il comportamento futuro dei due campi. Infine si calcolano i valori futuri di campo elettrico e magnetico nel dominio finché non viene coperta l'intera durata del trattamento ([34]).

Il dominio spaziale normalmente non comprende solo il tumore bersaglio ma anche l'applicatore stesso e una parte delle zone circostanti, in cui sono compresi i tessuti sani più vicini e l'acqua fra paziente e applicatore, o eventualmente l'aria se non è possibile immergere questi ultimi ([28]).

I modelli delle zone bersaglio vengono costruiti utilizzando immagini CT ed MR; queste vengono segmentate e inserite in una griglia adeguata, dopodiché si procede con il surface modeling.

Bisogna prestare particolare attenzione al bordo dei tessuti, sia perché questi delimitano le varie zone omogenee, sia perché le pareti di separazione diventano fondamentali nella risoluzione della quarta legge di Maxwell.

Inoltre, postura e posizione del paziente rispetto l'applicatore sono entrambi rilevanti ([28]).

Infine, uno dei fattori fondamentali è costituito dalle proprietà dielettriche dei tessuti.

L'energia assorbita dai tessuti dipende infatti dalle loro permittività relative e conduttività elettriche rispetto a una data frequenza ([30]).

Le equazioni che governano una simulazione basata sulla propagazione delle radiofrequenze sono le seguenti ([30, 18]):

$$\nabla(-\epsilon\nabla\phi) = 0, \quad E = -\nabla\phi \quad (4.1)$$

$$SAR = \frac{\sigma}{2\rho}|E|^2 \quad (4.2)$$

In queste equazioni  $\epsilon$  è la permittività,  $\phi$  è il potenziale elettrico,  $\sigma$  è la conduttività elettrica e  $\rho$  è la densità di massa del tessuto; la prima equazione non è altro che la prima legge di Maxwell, la seconda deriva dalla definizione di SAR. Ottenuto quest'ultimo è poi possibile calcolare la temperatura e la sua distribuzione all'interno dei tessuti.

L'equazione che determina la distribuzione di temperatura è l'equazione di Pennes, la quale verrà illustrata nella sezione "Calcolo della temperatura". A seconda del modello matematico alla base della simulazione questa può venire impiegata nella sua forma originale o in forma alterata.

Spesso infatti gli scienziati omettono, modificano o aggiungono dei termini. Nel primo caso l'equazione viene resa meno complessa, di solito per ridurre le risorse computazionali utilizzate o per fare una semplice stima dei risultati. Quando invece i ricercatori modificano i termini preesistenti o ne aggiungono altri cercano di rendere il modello matematico ancora più accurato, includendo aspetti normalmente non considerati dall'equazione.

Ulteriori dettagli saranno forniti nella sopracitata sezione dedicata al calcolo della distribuzione della temperatura.

## 4.2 Propagazione degli ultrasuoni

Un passo fondamentale nella simulazione del trattamento a ultrasuoni è la determinazione del campo acustico. Questo spesso viene individuato tramite un confronto con il campo acustico in acqua in condizioni di *campo libero*. La condizione di campo libero consiste nel non avere nel dominio tracce di ostacoli o confini. È necessario determinare il campo in acqua proprio perché, come già detto, per ridurre la parte di onda riflessa bersaglio e trasduttori vengono entrambi immersi nell'acqua.

Normalmente la ricostruzione 3D si esegue segmentando immagini CT o MR. Durante la ricostruzione grafica dei tessuti è fondamentale stabilire la posizione di grasso, ossa e aria: questi infatti modificano in maniera rilevante il campo acustico in quanto danno luogo a scattering dell'onda.

Nel calcolo del campo acustico frequentemente si trascurano le onde trasversali e si considerano solo quelle longitudinali. Le equazioni usate nel calcolo numerico della propagazione dell'onda infatti non tengono conto delle onde trasversali. L'unica eccezione è rappresentata dalla propagazione all'interno delle ossa, in quanto queste sono composte da materiale rigido.

Ciò detto, vi sono principalmente tre metodi utilizzati nel calcolo delle onde ultrasuoniche nei tessuti molli: il **metodo del campo incidente**, il **metodo dello spettro angolare**, che può essere tradizionale o ibrido, e il **metodo dell'onda totale**.

Il primo sfrutta la sovrapposizione sorgente-punto per calcolare e proiettare i campi acustici incidenti emessi da trasduttori dalla geometria semplice in volumi omogenei.

Nel secondo il campo di pressione acustica viene separato in una serie di componenti le quali, tramite la trasformata rapida di Fourier, vengono convertite in uno spettro

di onde piane acustiche; dopo aver calcolato la propagazione di tali onde nel dominio delle frequenze spaziali, tramite l'antitrasformata rapida di Fourier si ottiene il campo di pressione acustica finale ([40]).

Nel terzo metodo si calcola invece la propagazione dell'intera onda, senza trascurare alcuna parte. Normalmente tale procedura è sconsigliata a causa delle immense risorse computazionali necessarie al calcolo del trattamento: l'alta frequenza degli ultrasuoni, di norma sopra gli 1 MHz, si traduce in una mappatura molto fine dei tessuti, inferiore al millimetro; quando però la frequenza è più ridotta, ad esempio inferiore ai 100 kHz, la mappatura è meno fine, il che comporta un consumo minore di risorse computazionali. Il metodo fullwave è dunque applicabile solo quando si lavora con frequenze che vanno dai 20 kHz, frequenza che convenzionalmente segna l'ingresso nella fascia delle onde ultrasoniche, ai 100 kHz circa ([5]).

### 4.3 Calcolo della temperatura

Fra tutte le fasi del trattamento ipertermico il calcolo della distribuzione della temperatura è senza dubbio l'operazione più complessa.

Occorre infatti elaborare un metodo matematico che tenga conto delle incertezze nelle proprietà dei tessuti e della perfusione sanguigna.

Un primo passo nel calcolo della temperatura è fornito dai **metodi PBHE**, dove tale sigla sta per *Pennes Bio-Heat Equation*. Essi sono modelli che agiscono nel continuo e considerano la perfusione come un dissipatore di calore isotropico.

L'equazione alle base dei calcoli è l'equazione del biocalore, sviluppata da Pennes nel 1948 ([16]). Tale equazione è

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla(k \nabla T) + \rho Q + \rho S - \rho_b c_b \rho \omega (T - T_b) \quad (4.3)$$

$T$  è la temperatura,  $t$  il tempo,  $\rho$  è la densità di massa,  $c$  è la capacità termica specifica,  $k$  è la conduttività termica,  $\omega$  è il tasso di perfusione sanguigna volumetrica,  $Q$  è il tasso di generazione metabolica del calore,  $S$  è il SAR, e il pedice  $b$  indica una proprietà del sangue. I termini con  $Q$  ed  $S$  rappresentano rispettivamente il calore prodotto dal metabolismo e dalle sorgenti esterne, mentre l'ultimo termine rappresenta il raffreddamento convettivo dovuto alla perfusione. Quest'ultimo è visto come un dissipatore termico non direzionale. Le condizioni al contorno di tale equazione consentono di tener conto anche della sudorazione e del raffreddamento superficiale.

Più nel dettaglio, l'equazione di Pennes pone che gli scambi di calore avvengano esclusivamente nei capillari. L'ipertermia porta al riscaldamento del tessuto e a causa della differenza di temperatura fra questo e il sangue nel tessuto stesso viene a crearsi un pozzo di calore. Esso ha una forza proporzionale all'energia necessaria a portare il sangue alla stessa temperatura del tessuto.

L'equazione del biocalore fornisce un'ottima base nel calcolo della distribuzione della temperatura, tuttavia è innegabile che durante il trattamento fattori come la temperatura del sangue arterioso o la perfusione sanguigna non possano rimanere costanti. Per questo motivo negli ultimi tempi sono stati sviluppati nuovi modelli matematici chiamati **DIVA** (*DIScrete VASculature*).

I metodi DIVA nascono da uno studio più attento della vascolarizzazione. Essi usano una equazione di Pennes modificata in modo da tener conto della direzionabilità del sangue, della velocità della perfusione e/o della variabilità della temperatura sanguigna ([28, 39, 31]).

Per implementare correttamente i metodi DIVA è ovviamente necessario ricostruire la vascolarizzazione.

Poiché con l'imaging odierno non è possibile vedere vasi con un diametro minore di 0,6 mm e poiché tutti i vasi con diametro maggiore di 0,2 mm sono termicamente rilevanti si cerca di generare tramite simulazione un sistema di vasi sanguigni artificiale che sia il più realistico possibile ([39, 31]).

Non è necessario ricostruire ogni singolo vaso: studi recenti hanno mostrato che in realtà solo i vasi sanguigni più larghi si comportano come dissipatori. L'effetto dei vasi più piccoli è un aumento della conducibilità termica del tessuto. Per quanto riguarda i vasi intermedi, essi vanno descritti integralmente.

Un buon metodo DIVA deve quindi o ricostruire il sistema vascolare il più dettagliatamente possibile o generare solo i vasi più larghi tenendo conto però di una più elevata conducibilità termica efficace.

# Capitolo 5

## L'ipertermia in Italia e in Europa

### 5.1 Italia

In Italia l'ipertermia è una terapia ufficialmente riconosciuta: il Decreto Ministeriale 22 luglio 1996 sancisce infatti che essa possa essere utilizzata nella cura dei tumori e che i costi siano coperti dal Sistema Sanitario Nazionale italiano.

Nonostante ciò gli ospedali e i centri convenzionati che applicano trattamenti ipertermici non sono tanti. In Italia la maggior parte dei centri offre trattamenti di ipertermia combinati a radioterapia; tali trattamenti normalmente sono specializzati nella cura di un numero ristretto di patologie.

La Tabella 5.1 mostra i principali centri convenzionati con il SSN e riporta i tumori che tali aziende curano con trattamenti ipertermici.

Centri convenzionati	Patologie trattate con ipertermia
Istituto Oncologico Veneto Ospedale San Giuseppe Moscati Istituto di Candiolo IRCCS	Carcinosi peritoneale Tumori primitivi e secondari del fegato Melanomi, sarcomi metastatici, recidive dell'addome e dei linfonodi superficiali
Istituto Neurotraumatologico Italiano di Grottaferrata Centro AKTIS	Tumore all'utero, alla prostata e al retto Tumori grossi della zona addominale e pelvica

Tabella 5.1: Elenco dei principali centri convenzionati con il SSN e delle patologie trattate con ipertermia.

## 5.2 Olanda

In Olanda il principale centro di ricerche sull'ipertermia è l'Erasmus Medical Center. Varie tesi di dottorato redatte in tale istituto hanno infatti come argomento particolari trattamenti basati sul riscaldamento dei tessuti; a titolo di esempio è possibile citare due tesi redatte nel 2013.

La prima tesi, scritta da Li Li [24], studia la combinazione fra ipertermia a medie temperature (39–43 °C) e chemioterapia. In particolare questa esamina come il trattamento ipertermico possa aumentare l'efficacia e il trasporto all'interno del tumore di liposomi portatori di farmaci chemioterapici.

La seconda, redatta da Canters [7], è una ricerca legata ai trattamenti ipertermici per i tumori situati in profondità; più nel dettaglio questa tesi descrive come migliorare il trattamento dall'ottimizzazione del SAR e della potenza depositata nei tessuti alla postura del paziente durante la procedura.

Due progetti sono tutt'ora in corso in questo istituto: il primo (<https://www.erasmusmc.nl/radiotherapie/research2/intervention/projects/exp-chir-onc/?lang=en>) ha come obiettivi capire nel dettaglio come l'ipertermia influenzi la vascolarizzazione e stabilire un protocollo medico che combini ipertermia e chemioterapia; il secondo invece (<https://www.erasmusmc.nl/radiotherapie/research2/intervention/projects/sht/?lang=en>) è un progetto volto a esaminare l'efficacia delle previsioni del SAR nei trattamenti ipertermici superficiali; l'obiettivo ultimo è implementare tali previsioni nella prognosi dei pazienti.

## 5.3 Germania

La Germania è il paese europeo che più di tutti investe nella ricerca sull'ipertermia. Vi sono infatti numerosi centri che offrono trattamenti oncologici o che attuano progetti di ricerca nel settore.

Il Klinikum der Universität München è uno dei principali istituti, insieme alla Carité Universitätsmedizin Berlin e all'Helmholtz Zentrum München.

Le ricerche a cui partecipa il Klinikum spesso sono legate a trattamenti clinici che includono chemioterapia e radioterapia.

Uno dei primi studi completati risale al 2010 ([11]). Questo aveva come obiettivo studiare gli effetti dell'ipertermia regionale combinata con la chemioterapia nella cura del sarcoma dei tessuti molli. Il fattore principale osservato nella ricerca è stato il PFS (*Progression-Free Survival*) locale, ovvero il tempo in cui il tumore rimaneva stabile, senza mostrare peggioramenti.

I pazienti sono stati divisi in due gruppi. I membri del primo gruppo hanno ricevuto quattro cicli di chemioterapia, seguiti da un intervento locale (radioterapia oppure operazione chirurgia) e da altri quattro cicli di chemioterapia; tutti i cicli di chemio



prevedevano la somministrazione di etoposide, ifosfamide e doxorubicina. I membri del secondo gruppo sono stati sottoposti anche a ipertermia durante i cicli di chemioterapia; più nel dettaglio, i tessuti dei pazienti venivano portati a temperature di 42 °C per 60 minuti per due volte durante ogni ciclo di chemio.

Dai dati è emerso che l'ipertermia migliora i risultati: i pazienti che hanno mostrato peggioramenti nello stato del tumore nel gruppo sperimentale erano 56 contro i 76 del gruppo di controllo. Il rapporto di rischio relativo fra i due gruppi era 0,58 a favore di quello sperimentale. Il numero di morti avvenute dopo il completamento delle procedure mediche è stato pressapoco lo stesso; il tasso di risposta dopo il trattamento nel gruppo sperimentale era 12,7 %, mentre in quello sperimentale era 28,8 %, più del doppio dell'altro.

Al momento sono in corso due studi clinici in fase II.

Il primo è rivolto alla cura del carcinoma pancreatico: ai pazienti nell'arco di quattro mesi vengono somministrati otto cicli di chemioterapia, costituita da cisplatino e gemcitabina, combinati con trattamenti di ipertermia regionale ([38]) <sup>1</sup>.

Il secondo invece è rivolto al carcinoma del retto e alla sua recidiva. La terapia consiste nella somministrazione di chemioterapia a base di oxaliplatino, fluoro-uracile e capecitabina, insieme a varie sessioni di radioterapia e ipertermia regionale <sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup>[http : //www.klinikum.uni - muenchen.de/Medizinische - Klinik - und - Poliklinik - III/de/klinik/hyperthermie - start/3\\_klinische\\_studien/aktuelle - studien/pankreas/phase - 2/index.html](http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Medizinische-Klinik-und-Poliklinik-III/de/klinik/hyperthermie-start/3_klinische_studien/aktuelle-studien/pankreas/phase-2/index.html)

<sup>2</sup>[http : //www.klinikum.uni - muenchen.de/Medizinische - Klinik - und - Poliklinik - III/de/klinik/hyperthermie - start/3\\_klinische\\_studien/aktuelle - studien/rektum/hyrec/index.html](http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Medizinische-Klinik-und-Poliklinik-III/de/klinik/hyperthermie-start/3_klinische_studien/aktuelle-studien/rektum/hyrec/index.html)

# Capitolo 6

## Future ricerche

Negli scorsi capitoli sono già stati esposti alcuni temi di ricerca: ottimizzazione dei trattamenti, elaborazione di nuovi modelli matematici, sperimentazione di nuove tecniche ne sono un esempio.

In questo capitolo verranno invece trattati i settori di ricerca più particolari: questi vertono su una particolare combinazione di ipertermia e altre terapie o su specifiche risposte del metabolismo.

Si tratta in altre parole di settori di ricerca più selettivi.

### 6.1 Ipertermia magnetica

L'**ipertermia magnetica** è una nuova terapia che sfrutta i campi magnetici alternati e le nanoparticelle magnetiche.

Quando queste nanoparticelle interagiscono con un campo magnetico alternato esse rilasciano calore tramite vari meccanismi ([29]). Uno di questi è dato dalle correnti parassite, le quali però non sono adatte a riscaldare le masse tumorali in quanto non possono essere controllate esternamente ([13]). Ben più efficaci sono invece il moto Browniano e l'isteresi magnetica delle nanoparticelle ([29]).

Per questi motivi alcune ricerche degli ultimi anni vogliono verificare se è possibile riscaldare la massa tumorale immettendo queste particelle magnetiche nei tessuti malati e generando un campo magnetico alternato.

### 6.2 Trattamenti trimodali

I **trattamenti trimodali** sono particolari procedure cliniche caratterizzate dall'uso combinato di ipertermia, chemioterapia e radioterapia.

Alcuni studi sono già stati fatti in questo campo; secondo tali studi queste combinazioni di terapie producono effetti nel lungo periodo, aumentando il tasso di sopravvivenza dei pazienti.

Shinji Ohno *et al* ([27]) hanno sperimentato il trattamento trimodale nella cura del carcinoma del retto. I pazienti sono stati divisi in due gruppi: ai membri del gruppo di controllo sono state applicate le sole operazioni chirurgiche, mentre al gruppo sperimentale sono state applicate ipertermia, chemioterapia e radioterapia preoperatoriali per due settimane.

La procedura ipertermica è stata eseguita con una coppia di elettrodi a radiofrequenza. Il primo, lungo e sottile, è stato inserito nel retto insieme a un sensore di temperatura; il secondo, più largo, era poggiato esternamente sul paziente. Insieme questi garantivano una più corretta focalizzazione delle onde. Il primo elettrodo inoltre era dotato di un sistema di raffreddamento ad acqua, in modo da non danneggiare le pareti del retto. I trattamenti ipertermici venivano forniti due volte a settimana, per un totale di quattro trattamenti; essi avevano inizio entro un'ora dalla radioterapia e duravano 40 minuti, anche se secondo gli scienziati l'effettivo tempo di riscaldamento era 30 minuti.

La radioterapia comprendeva una dose irradiata totale di 30 Gy; questa è stata divisa in sessioni di 3 Gy per cinque volte a settimana.

Per quanto riguarda la chemioterapia, ai pazienti venivano somministrati oralmente 300 g di Carmoful ogni giorno; tale farmaco è stato scelto in quanto la sua citotossicità aumenta quando combinato con l'ipertermia.

In base ai risultati da loro ottenuti nel breve periodo non sono state rilevate differenze fra i due gruppi, ma nel lungo periodo sì: i tassi di sopravvivenza dopo cinque anni erano 91,3 % e 64 % rispettivamente, dove il valore più alto apparteneva al gruppo sperimentale. Quando poi i tumori dei pazienti invadevano i tessuti al di fuori del muscolo o coinvolgevano linfonodi, la differenza era ancora più marcata: 86,5 % contro 50,9 % nel primo caso, 92,9 % contro 51,7 % nel secondo.

Questa ricerca è solo un esempio fra tutte quelle eseguite fin'ora. I risultati di queste ricerche sono senza dubbio incoraggianti, tuttavia ancora non sono stati eseguiti studi clinici in fase III ([13]). Poiché questo tipo di studi è necessario per valutare l'efficacia della terapia, al momento questo tipo di procedura rimane sperimentale.

## 6.3 Proteine da shock termico

Quando le cellule raggiungono temperature critiche e le loro proteine cominciano a denaturarsi, il metabolismo come risposta produce HSP, o **proteine da shock termico**. Queste, dopo essere state espulse da una generica cellula a causa della sua necrosi, stimolano la risposta immunitaria dell'organismo.

È stato osservato infatti che dopo uno shock termico non letale le HSP si depositano soprattutto sulle pareti delle cellule tumorali, segnalando la presenza di queste ultime alle cellule NK ([20], [42]).

Le cellule NK, o natural killer, sono particolari linfociti in grado di riconoscere cellule tumorali o affette da virus; una volta riconosciute possono inoltre causare la lisi o l'apoptosi di tali cellule.

Segnalando la presenza di cellule tumorali alle cellule NK le HSP possono innescare una risposta immunitaria mirata da parte del metabolismo.

Le proteine HSP fuoriuscite da cellule tumorali possono inoltre trasportare particolari antigeni che, una volta riconosciuti dalle cellule dendritiche, possono incrementare la risposta immunitaria mirata.

Vi sono tuttavia HSP che ostacolano il trattamento: alcune innescano un aumento della resistenza termica delle cellule, altre interagiscono con le proteine che forzano l'apoptosi delle cellule tumorali e le bloccano ([35]). L'effetto delle HSP dunque dipende da quale effetto è preponderante.

Al momento non è possibile controllare né la produzione di HSP né la risposta immunitaria che esse provocano, tuttavia se fosse possibile farlo si potrebbe sviluppare una terapia ipertermica in grado di attivare il sistema immunitario del paziente.

# Capitolo 7

## Conclusione

L'ipertermia è una terapia che sta attirando sempre più l'interesse di oncologi e radiologi. È infatti innegabile il suo potenziale come nuova tecnica nella cura del cancro.

La sua citotossicità intrinseca permette di danneggiare selettivamente il tumore, e i suoi effetti sulla vascolarizzazione e sulle proteine le consentono di incrementare l'efficacia di chemioterapia e radioterapia. Grazie a queste combinazioni tumori che normalmente non sono trattabili oppure operabili possono essere indeboliti, facilitando così una regressione della massa tumorale e aumentando le possibilità di sopravvivenza, soprattutto nel lungo periodo.

Ancora mancano precise norme nell'applicazione dei trattamenti, i quali sono spesso gestiti in base all'esperienza dei medici; inoltre alcune forme di tumore ancora non possono essere riscaldate uniformemente, vuoi per la dimensione della massa tumorale troppo elevata, vuoi per la posizione sfavorevole all'interno del corpo del paziente.

In compenso i danni portati dall'ipertermia sono molto ridotti. Quando poi l'ipertermia viene combinata a chemioterapia e radioterapia, i danni ulteriori che essa porta sono trascurabili.

Per tutti questi motivi molte ricerche sono già state fatte e ancora vengono portate avanti, tutte con lo scopo di rendere tale procedura uno standard nella cura del cancro.

# Bibliografia

- [1] De Agostini, cur. *Enciclopedia medica*. Vol. 2. 2005.
- [2] AHFS, cur. *Cyclophosphamide*. 2018. URL: <https://www.drugs.com/monograph/cyclophosphamide.html>.
- [3] M. von Ardenne e P. G. Reitnauer. «On the effect of hyperthermia on Ehrlich mouse ascites cancer cells». In: *Archiv fur Geschwulstforschung* 26.3 (1965), pp. 184–185.
- [4] Haim Azhari. *Basics of Biomedical Ultrasound for Engineers*. Appendix A. 2010, pp. 313–314.
- [5] J F Bakker et al. «An ultrasound cylindrical phased array for deep heating in the breast: theoretical design using heterogeneous models». In: *Physics in Medicine & Biology* 54.10 (2009), p. 3201. URL: <http://stacks.iop.org/0031-9155/54/i=10/a=016>.
- [6] Shoshana Burke e Menachem Hanani. «The actions of hyperthermia on the autonomic nervous system: Central and peripheral mechanisms and clinical implications». In: *Autonomic Neuroscience* 168.1 (2012), pp. 4–13. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1566070212000379>.
- [7] R. A. M. Canters. *Optimization and Control in Deep Hyperthermia*. PhD thesis. Erasmus MC: University Medical Center Rotterdam, 2013. URL: <https://repub.eur.nl/pub/40113>.
- [8] G. Jr Crile. «Heat as an adjunct to the treatment of cancer; experimental studies». In: *Cleveland Clinic Quarterly* 28 (1961), pp. 75–89.
- [9] G. Jr Crile. «Selective destruction of cancers after exposure to heat». In: *Annals of Surgery* 156 (1962), pp. 404–407.
- [10] G. Jr Crile. «The effects of heat and radiation on cancers implanted on the feet of mice». In: *Cancer Research* 23 (1963), pp. 372–380.
- [11] Rolf D Issels et al. «Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multi-centre study». In: *The Lancet Oncology* 11.6 (2010), pp. 561–570. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204510700711>.

- [12] N. R. Datta et al. «Local hyperthermia combined with radiotherapy and-/or chemotherapy: Recent advances and promises for the future». In: *Cancer Treatment Reviews* 41.9 (2015), pp. 742–753. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.05.009>.
- [13] Halperin C. Edward et al. *Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. 2013.
- [14] Luis Felipe Fajardo L-G. «Pathological Effects of Hyperthermia in Normal Tissues». In: *Cancer research* 44.10 Supplement (1984), 4826s–4835s. URL: [http://cancerres.aacrjournals.org/content/44/10\\_Supplement/4826s](http://cancerres.aacrjournals.org/content/44/10_Supplement/4826s).
- [15] Johanna Gellermann et al. «Clinical Evaluation and Verification of the Hyperthermia Treatment Planning System Hyperplan». In: *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics* 47.4 (2000), pp. 1145–1156. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301600004259>.
- [16] Harry H. Pennes. «Analysis of Tissue Temperatures in the Resting Human Forearm». In: *Journal of Applied Physiology* 85.1 (1998), pp. 5–34.
- [17] M. R. Horsman e J. Overgaard. «Hyperthermia: a Potent Enhancer of Radiotherapy». In: *Clinical Oncology* 19.6 (2007), pp. 418–426. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0936655507005870>.
- [18] M. Tamim Hossain et al. «Simulation and experimental evaluation of selective heating characteristics of 13.56 MHz radiofrequency hyperthermia in phantom models». In: *International Journal of Precision Engineering and Manufacturing* 17.2 (2016), pp. 253–256. URL: <https://doi.org/10.1007/s12541-016-0033-9>.
- [19] Schwan HP e Piersol GM. «The absorption of electromagnetic energy in body tissues». In: *American Journal of Physical Medicine* (1954).
- [20] Rolf D. Issels. «Hyperthermia adds to chemotherapy». In: *European Journal of Cancer* 44.17 (2008), pp. 2546–2554. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804908005832>.
- [21] Patrick J. McCormick e S. Bertam John. «Differential cell cycle phase specificity for neoplastic transformation and mutation to ouabain resistance induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in synchronized C3H10T $\frac{1}{2}$  Cl8 cells». In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 79.17 (2008), pp. 2546–2554. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804908005832>.
- [22] Sheetal Jha, Pramod Kumar Sharma e Rishabha Malviya. «Hyperthermia: Role and Risk Factor for Cancer Treatment». In: *Achievements in the Life Sciences* 10.2 (2016), pp. 161–167. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2078152016300724>.

- [23] H. H. LeVeen et al. «Tumor eradication by radiofrequency therapy. Responses in 21 patients». In: *Journal of the American Medical Association* 235.20 (1976), pp. 2198–2200.
- [24] Li Li. *Mild Hyperthermia and Thermosensitive Liposomes for Chemotherapy*. PhD thesis. Erasmus MC: University Medical Center Rotterdam, 2013. URL: <https://repub.eur.nl/pub/39341>.
- [25] The American Cancer Society medical e editorial content team, cur. *How does chemotherapy affect the risk of second cancers?* 2014. URL: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/physical-side-effects/second-cancers-in-adults/chemotherapy.html>.
- [26] Dewhirst MW et al. «Basic principles of thermal dosimetry and thermal thresholds for tissue damage from hyperthermia». In: *International Journal of Hyperthermia* 19.3 (2009), pp. 267–294.
- [27] Shinji Ohno et al. «Improved surgical results after combining preoperative hyperthermia with chemotherapy and radiotherapy for patients with carcinoma of the rectum». In: *Diseases of the Colon & Rectum* 40 (1997), pp. 401–406. URL: <https://doi.org/10.1007/BF02258383>.
- [28] M M Paulides et al. «Simulation techniques in hyperthermia treatment planning». In: *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group* 29.4 (2013), pp. 346–357.
- [29] Alicia A. Petryk et al. «Comparison of magnetic nanoparticle and microwave hyperthermia cancer treatment methodology and treatment effect in a rodent breast cancer model». In: *International Journal of Hyperthermia* 29.8 (2013), pp. 819–827.
- [30] Bibin Prasad et al. «Effect of tumor properties on energy absorption, temperature mapping, and thermal dose in 13.56-MHz radiofrequency hyperthermia». In: *Journal of Thermal Biology* 74 (2018), pp. 281–289. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030645651830010X>.
- [31] Mikheil Prishvin et al. «Improved numerical modelling of heat transfer in human tissue exposed to RF energy». In: *Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine* 33.4 (2010), pp. 307–317. URL: <https://doi.org/10.1007/s13246-010-0041-5>.
- [32] Resnick Robert, Halliday David e Krane S. Kenneth. *Fisica 1*. 5<sup>a</sup> edizione. 2003.
- [33] Sergey Roussakow. «The History of Hyperthermia Rise and Decline». In: *Conference Papers in Medicine in 2013*. A cura di Hindawi Publishing Corporation. 2013.
- [34] John B. Schneider. *Understanding the Finite-Difference Time-Domain Method*. 2017. URL: <https://www.eecs.wsu.edu/~schneidj/ufdtd/ufdtd.pdf>.



- [35] Toraya-Brown Seiko e Fiering Steven. «Local tumour hyperthermia as immunotherapy for metastatic cancer». In: *International Journal of Hyperthermia* 30.8 (2014), pp. 531–539.
- [36] Oleg S. Selawry, Milton N. Goldstein e Terence McCormick. «Hyperthermia in Tissue-cultured Cells of Malignant Origin». In: *Cancer Research* (1957).
- [37] «The failure of the erysipelas toxins.» In: *Journal of the American Medical Association* XXIII.24 (1894), p. 919. URL: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1894.02421290035005>.
- [38] Klinikum der Universität München – Campus Grosshadern, cur. *Gemcitabin/Cisplatin in Kombination mit Hyperthermie für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder abdominell metastasiertem Pankreaskarzinom als Zweitlinientherapie nach adjuvanter oder firstline Chemotherapie mit Gemcitabin oder Gemcitabin-Kombination*. 2005. URL: [http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Medizinische-Klinik-und-Poliklinik-III/download/inhalt/hyperthermie/7\\_servicebereich/phase-2/Phase-II-Studienbeschreibung.pdf#Phase-II-Studienbeschreibung](http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Medizinische-Klinik-und-Poliklinik-III/download/inhalt/hyperthermie/7_servicebereich/phase-2/Phase-II-Studienbeschreibung.pdf#Phase-II-Studienbeschreibung).
- [39] G M J Van Leeuwen et al. «Temperature simulations in tissue with a realistic computer generated vessel network». In: *Physics in Medicine & Biology* 45.4 (2000), p. 1035. URL: <http://stacks.iop.org/0031-9155/45/i=4/a=317>.
- [40] Urvi Vyas e Douglas Christensen. «Ultrasound Beam Simulations in Inhomogeneous Tissue Geometries Using the Hybrid Angular Spectrum Method». In: *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 59.6 (2012), pp. 1093–1100.
- [41] E. J. Wills, J. M. Findlay e J. P. A. McManus. «Effects of hyperthermia therapy on the liver II Morphological observations». In: *Journal of Clinical Pathology* 29.1 (1976), pp. 1–10.
- [42] J van deer Zee. «Heating the patient: a promising approach?» In: *Annals of oncology* 13.8 (2002), pp. 1173–1184. URL: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdf280>.