POLITECNICO DI TORINO

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica

Il controllo dello scambio termico nei tumori pediatrici: dalla modellazione matematico-numerica alle applicazioni emergenti dell'intelligenza artificiale e della tecnologia Digital Twin

Relatrice

Prof.ssa Giulia Grisolia

Correlatore

Prof. Umberto Lucia

Candidato

Christian Marmo

Anno Accademico 2025/2026

A nonna Miranda e a nonno Armando.
A Samuele.

So che, in qualche modo, mi avete accompagnato lungo questo percorso.

Questo traguardo è anche vostro.

Vi voglio bene.

Abstract

Le neoplasie pediatriche rappresentano una delle principali cause di mortalità in età infantile e adolescenziale. Sebbene i progressi clinici abbiano significativamente incrementato i tassi di sopravvivenza, le terapie convenzionali comportano importanti effetti collaterali e sequele a lungo termine, rendendo prioritario lo sviluppo di trattamenti selettivi e mini-invasivi. In tale contesto, il controllo dello scambio termico nei tessuti biologici assume un ruolo centrale nell'ottimizzazione delle terapie termiche oncologiche, consentendo di massimizzare l'efficacia terapeutica, di assicurare un'adeguata copertura del volume bersaglio con opportuni margini di sicurezza e di limitare il danno ai tessuti sani circostanti.

Il presente lavoro analizza il controllo dello scambio termico nei tumori pediatrici attraverso un approccio multidisciplinare che integra aspetti biologici, clinici e ingegneristici, approfondendo il microambiente tumorale e i meccanismi di trasferimento del calore nelle principali terapie termiche impiegate in ambito oncologico.

Per investigare quantitativamente tali fenomeni è stato sviluppato in ambiente COMSOL Multiphysics® un modello numerico multifisico 3D basato su un caso clinico reale descritto in letteratura, relativo a una metastasi epatica da tumore di Wilms trattata mediante ablazione a radiofrequenza in una paziente di 36 mesi. Il modello integra la distribuzione del campo elettrico, il trasferimento di calore descritto dall'equazione bio-termica di Pennes, la dipendenza dalla temperatura delle proprietà elettriche e termiche del tessuto e la quantificazione del danno termico mediante il modello di Arrhenius.

La simulazione numerica ha permesso di ricostruire la distribuzione spazio-temporale della temperatura, di analizzare l'estensione della lesione termica e di evidenziare come l'effetto di raffreddamento indotto dal flusso ematico nei vasi adiacenti (heat sink effect) influenzi la distribuzione del calore e l'estensione della zona di necrosi.

L'analisi del danno termico ha confermato il raggiungimento della soglia di necrosi coagulativa nel volume bersaglio individuando le zone marginali potenzialmente soggette a sotto-trattamento. Il comportamento termo-fisico previsto dal modello è risultato coerente con le evidenze riportate nel caso clinico di riferimento, supportando la capacità della modellazione numerica di descrivere i principali fenomeni fisici coinvolti.

Infine, vengono discusse le applicazioni emergenti dell'Intelligenza Artificiale e della tecnologia Digital Twin, evidenziando come la modellazione matematico-numerica costituisca il fondamento per lo sviluppo di strumenti digitali avanzati a supporto della medicina di precisione. In tale prospettiva, l'integrazione di dati clinici e dell'imaging diagnostico in modelli patient-specific consentirà la realizzazione di gemelli digitali del paziente in grado di supportare, di ottimizzare la pianificazione terapeutica e di migliorare il processo decisionale clinico, contribuendo allo sviluppo di trattamenti sempre più efficaci, sicuri e personalizzati in oncologia pediatrica.

Indice

Capitolo 1 Introduzione 1

1.1 Cenni generali sul tumore 1

1.1.1 Meccanismi che favoriscono la progressione del tumore 2

1.2 I tumori pediatrici 4

1.2.1 Classificazione e principali tipologie di tumori pediatrici 4

1.2.2 Incidenza e sopravvivenza dei tumori pediatrici 8

1.2.3 Aspetti biologici: Oncogenesi Pediatrica 10

1.2.4 Eterogeneità dei tumori pediatrici 12

1.2.5 La riprogrammazione metabolica nei tumori pediatrici: l'asse Fattore HIF-Effetto Warburg 13

1.2.6 Il microambiente tumorale: ruolo nella crescita del tumore pediatrico 15

1.2.6.1 Microambiente stromale, immunitario e meccanico 17

1.2.6.2 Microambiente vascolare: l'angiogenesi tumorale 19

1.2.7 Microambiente tumorale negli adulti 21

1.2.8 Resistenza alle terapie nei tumori pediatrici e dell'adulto 22

Capitolo 2 Aspetti clinici dei tumori pediatrici 24

2.1 Diagnosi, sintomi e approccio multidisciplinare 24

2.1.1 Evoluzione storica delle principali strategie terapeutiche 25

2.2 Terapie attuali 26

2.2.1 Chemioterapia 26

2.2.2 Radioterapia 29

2.2.3 Chirurgia 33

2.2.4 Immunoterapia 34

2.3 Limiti delle terapie attuali nei pazienti pediatrici 36

2.3.1 Limiti della chemioterapia 37

2.3.2 Limiti della radioterapia 39

2.3.3 Limiti della chirurgia 40

2.3.4 Limiti dell'immunoterapia 41

2.4 Necessità di approcci terapeutici innovativi 42

Capitolo 3 Lo scambio termico nei tessuti biologici 43

3.1 Cenni generali 43

3.2 Il trasporto termico biologico 44

3.2.1 La generazione metabolica 45

3.2.1.1 Tumori e generazione metabolica 46
3.2.2 Conduzione termica nei tessuti 47
3.2.3 Convezione biologica o trasporto convettivo 48
3.3 Le proprietà termiche dei tessuti biologici 48
3.4 Il ruolo della perfusione sanguigna: definizione ed effetto termico 50
Capitolo 4 Modellazione matematica del trasferimento di calore biologico 53
4.1 Introduzione all'Equazione di Bioheat di Pennes 53
4.2 Descrizione matematica del trasferimento di calore biologico 54
4.2.1 Principio di conservazione dell'energia ed equazione della diffusione del calore 54
4.2.2 Derivazione e formulazione dell'equazione differenziale di Pennes 58
4.3 Assunzioni e limiti del modello di Pennes 62
4.4 Modelli alternativi all'equazione di Pennes 64
4.5 Adattamento all'oncologia pediatrica 66
4.6 Modello di danno termico: L'equazione di Arrhenius 67
4.6.1 Effetti biologici della temperatura 67
4.6.2 Equazione di Arrhenius e significato fisico 68
4.6.3 Ruolo del modello di Arrhenius nell'oncologia pediatrica 70
Capitolo 5 Le principali terapie termiche in oncologia pediatrica 72
5.1 Ipertermia 73
5.1.1 Cenni generali 73
5.1.2 Ipertermia oncologica: il meccanismo d'azione 74
5.1.3 Principali tecniche terapeutiche di ipertermia oncologica 76
5.1.3.1 Ipertermia locale 76
5.1.3.2 Ipertermia regionale 77
5.1.3.3 Ipertermia infusionale 80
5.1.3.4 Ipertermia total body 81
5.2 Ablazione termica 81
5.2.1 Cenni Generali 81
5.2.2 Ablazione a radiofrequenza 82
5.2.3 Ablazione a microonde 84
5.2.4 Termoablazione laser 86
5.2.5 Ultrasuoni focalizzati ad alta intensità 87
5.3 Evidenze cliniche delle terapie termiche in oncologia pediatrica 89
5.3.1 Ipertermia regionale associata alla chemioterapia: uno studio multicentrico in pazienti pediatrici con tumori solidi 89

5.3.2 L'ablazione a radiofrequenza (RFA) come strategia coadiuvante e conservativa nei tumori epatici pediatrici 92
5.3.3 Strategie combinate non invasive: HIFU e TACE nel trattamento dell'epatoblastoma avanzato 94
5.4 Pianificazione terapeutica e l'importanza della dose termica 97
5.5 Confronto tra terapie termiche e terapie tradizionali 99
5.6 I limiti delle terapie termiche in oncologia pediatrica 101
Capitolo 6 Modellazione numerica per la pianificazione delle terapie termiche 103
6.1 La simulazione numerica nella pianificazione delle terapie termiche 103
6.2 Workflow generale della modellazione numerica delle terapie termiche 104
6.2.1 Definizione della geometria computazionale 105
6.2.2 Assegnazione delle proprietà biofisiche dei tessuti 106
6.2.3 Definizione della sorgente termica e delle condizioni di trattamento 106
6.2.4 Discretizzazione e risoluzione numerica 107
6.2.5 Post-processing e valutazione dei risultati 108
6.3 Tecniche numeriche e principali software per la simulazione delle terapie termiche 108
6.3.1 Principali tecniche numeriche e loro confronto 109
6.3.2 Le principali piattaforme software per la simulazione delle terapie termiche 112
6.4 Caso studio: simulazione numerica dell'ablazione mediante radiofrequenza 115
6.4.1 Scelta del caso studio e obiettivi della simulazione 115
6.4.2 Modellazione geometrica del dominio tridimensionale 116
6.4.3 Proprietà fisiche e termoelettriche dei materiali 119
6.4.3.1 Proprietà termo-elettriche dipendenti dalla temperatura 121
6.4.4 Implementazione del modello multifisico 125
6.4.4.1 Correnti elettriche e riscaldamento Joule (*Electric Currents*) 125
6.4.4.2 Trasferimento di calore nei tessuti biologici (*Bioheat Transfer*) 128
6.4.4.3 Rappresentazione semplificata dei vasi macroscopici e dell'heat-sink effect 131
6.4.4.4 Modello di danno termico di Arrhenius 132
6.4.5 Discretizzazione spaziale del dominio e generazione della mesh 133
6.4.6 Impostazione dello studio e profilo di erogazione della potenza $\boldsymbol{PRFt}$ 135
6.4.7 Analisi dei risultati 141
6.4.7.1 Distribuzione spaziale della densità di corrente elettrica 141
6.4.7.2 Evoluzione e distribuzione della temperatura 144
6.4.7.3 Influenza dei vasi sanguigni sulla distribuzione termica: *heat-sink effect* 150

6.4.7.4 Valutazione del danno termico mediante il modello di Arrhenius 154
6.4.8 Discussione e confronto qualitativo con il caso clinico 166
6.4.9 Limiti del modello 168
Capitolo 7 Prospettive future della ricerca: verso una pianificazione terapeutica personalizzata 174
7.1 Dalla pianificazione convenzionale alla pianificazione terapeutica personalizzata 174
7.2 Il Digital Twin applicato alle terapie oncologiche e termiche 176
7.3 Il ruolo dell'Intelligenza Artificiale nella pianificazione terapeutica 178
7.4 Limiti attuali e prospettive di integrazione nella pratica clinica 182
Capitolo 8 Conclusioni 184
Appendice A 188
Appendice B 191
Bibliografia 192
Ringraziamenti 206

Capitolo 1
Introduzione

1.1 Cenni generali sul tumore

Un tumore, o neoplasia, è una massa anomala di tessuto che cresce in modo eccessivo, disordinato e incontrollato rispetto ai tessuti normali. In base alla loro struttura, all'origine cellulare e alla modalità di diffusione nell'organismo, i tumori si distinguono in tumori solidi e tumori emopoietici (del sangue). I tumori solidi sono costituiti da masse cellulari che si sviluppano all'interno di specifici organi o tessuti, formando dei noduli o delle masse "dure" al tatto e sono caratterizzati da una crescita localizzata che può, poi, generare delle metastasi[1] diffondendosi in altre parti dell'organismo attraverso il sangue o il sistema linfatico. Possono essere dei carcinomi che originano dalle cellule epiteliali (pelle e rivestimenti degli organi interni), dei sarcomi che colpiscono i tessuti molli o di supporto come le ossa, i muscoli, le cartilagini, il grasso, oppure dei melanomi che si sviluppano nei melanociti, cioè le cellule responsabili della pigmentazione della pelle. I tumori emopoietici colpiscono il sangue, il midollo osseo e il sistema linfatico, come nel caso di leucemie, linfomi e mielomi. A differenza di quelli solidi, queste cellule cancerose sono spesso in sospensione (tumori "liquidi") e originano direttamente dalle cellule del sistema immunitario o del sangue. Questi tumori generalmente non presentano metastasi nel senso classico, poiché le cellule maligne sono già diffuse nel sistema circolatorio fin dall'inizio. [1] In base al loro comportamento biologico, i tumori vengono classificati in benigni e maligni. I tumori benigni presentano una velocità di crescita contenuta e non danno origine a metastasi, sono generalmente costituiti da cellule che conservano le caratteristiche morfologiche e funzionali simili a quelle del tessuto di origine. Proliferano formando delle strutture relativamente organizzate, la loro crescita avviene prevalentemente per espansione, senza infiltrazione dei tessuti circostanti. Nella maggior parte dei casi si tratta di lesioni localizzate, che raramente risultano letali, sebbene possano causare effetti clinici rilevanti in relazione alla loro sede. [2] Al contrario, i

[1] Metastasi: processo in cui le cellule del tumore maligno si staccano dalla massa primaria e viaggiano attraverso il sangue o il sistema linfatico e vanno a formare neoplasie in altri organi.

tumori maligni sono caratterizzati da cellule scarsamente differenziate e da una proliferazione rapida e disorganizzata con disseminazione metastatica. [3]

1.1.1 Meccanismi che favoriscono la progressione del tumore

La progressione tumorale è un processo evolutivo complesso attraverso il quale le cellule neoplastiche acquisiscono caratteristiche di maggiore aggressività, capacità proliferativa incontrollata, invasività e resistenza ai trattamenti. [4]Questo processo è guidato da una combinazione di meccanismi:

- *Instabilità genetica e mutazioni*

  Le cellule sane del nostro corpo crescono e si dividono in nuove cellule, quando invecchiano o si danneggiano esse muoiono e vengono sostituite da cellule nuove; nel cancro, invece, le cellule tumorali accumulano mutazioni nel corso del tempo portando alla selezione di cloni più aggressivi e resistenti.
  Per dare origine a un tumore non basta una singola anomalia, ma serve una combinazione di mutazioni che colpisca più classi di geni. Il bersaglio principale è il sistema che controlla la divisione delle cellule: quando questo subisce un danno, l'equilibrio tra crescita e controllo si spezza. Se in quel momento le difese naturali dell'organismo non riescono a intervenire, la cellula sana si trasforma in cellula tumorale. Dal punto di vista genetico, questo interruttore si attiva attraverso due meccanismi simultanei: da un lato l'accensione degli oncogeni, che spingono la cellula a moltiplicarsi senza sosta, e dall'altro lo spegnimento degli oncosoppressori, i geni che normalmente frenano la crescita anomala. [5], [6]

- *Resistenza all'apoptosi (morte cellulare programmata)*

  Le cellule tumorali acquisiscono la capacità di sopravvivere nonostante la presenza di segnali intracellulari o extracellulari che normalmente indurrebbero la morte cellulare programmata, consentendo così, la proliferazione e l'accumulo di cellule geneticamente danneggiate.

- *Riprogrammazione Metabolica (Effetto Warburg)*

  L'effetto Warburg è il fenomeno per cui le cellule tumorali, per sostenere i ritmi di crescita elevati, modificano il loro metabolismo privilegiando la glicolisi anaerobica[2] per ottenere l'energia e i nutrienti necessari alla rapida proliferazione anche in presenza di ossigeno. [7]

- *Invasione e Metastasi*

  Le cellule tumorali acquisiscono la capacità di creare metastasi, staccandosi dal tumore primario per poi diffondersi attraverso il sistema sanguigno o linfatico e formare nuove masse tumorali (tumori secondari) in altri organi o tessuti del corpo.

- *Sollecitazioni Meccaniche*

  Nel microambiente tumorale, la crescita cellulare in condizioni di spazio confinato genera forze compressive che attivano vie di segnalazione meccanosensibili. Questo determina una riprogrammazione delle cellule tumorali, associata a maggiore resistenza alla chemioterapia e a un incremento delle capacità migratorie e invasive, contribuendo alla progressione e all'aggressività della neoplasia. [8]

- *Infiammazione Cronica e Microambiente*

  Un microambiente tumorale (Tumor Microenvironment, TME) ricco di infiammazione e di macrofagi associati al tumore (Tumor-Associated Macrophage, TAM) indica una condizione in cui la zona circostante il tumore è popolata da un alto numero di cellule immunitarie (macrofagi) che invece di combattere il cancro vengono "rieducate" dalle cellule tumorali stesse per favorire la crescita e l'angiogenesi. [9]

[2] Glicolisi anaerobica: via metabolica citoplasmatica che scinde il glucosio in due molecole di piruvato in assenza di ossigeno.

- *Angiogenesi tumorale*

  L'angiogenesi tumorale è il processo con cui i tumori sviluppano nuovi vasi sanguigni per sostenere la propria crescita incontrollata, ma a differenza di quella fisiologica essa produce una rete vascolare disorganizzata e inefficiente che causa una perfusione sanguigna distorta, creando zone a basso pH e affette da ipossia. La vascolarizzazione caotica dei tumori, quindi, crea un punto debole termico: l'irregolarità dei vasi sanguigni rende impossibile per le cellule tumorali dissipare il calore in eccesso. Di conseguenza, le cellule tumorali accumulano energia e diventano vulnerabili a uno shock termico indotto. [10]

1.2 I tumori pediatrici

I tumori pediatrici rappresentano un gruppo eterogeneo di neoplasie ad elevata aggressività che colpiscono i bambini (0-14 anni) e gli adolescenti (15-18 anni).
Essi si distinguono nettamente dalle neoplasie dell'adulto per una grande varietà istologica e per le peculiari caratteristiche biologiche e cliniche, che richiedono competenze e protocolli terapeutici specifici.
I tumori pediatrici comprendono sia i tumori solidi, caratterizzati da una struttura tissutale complessa, sia le neoplasie ematologiche, come le leucemie e i linfomi.
Nell'ambito del presente lavoro di tesi, l'attenzione sarà rivolta principalmente ai tumori solidi, in quanto le strategie terapeutiche basate su approcci termici risultano applicabili ed efficaci in presenza di masse tumorali localizzate, rispetto alle neoplasie ematologiche, che presentano una diffusione sistemica. [11]

1.2.1 Classificazione e principali tipologie di tumori pediatrici

La classificazione dei tumori pediatrici rappresenta un aspetto fondamentale per la diagnosi, la definizione della prognosi e la scelta del trattamento più appropriato. A differenza delle neoplasie dell'adulto che vengono generalmente classificate in base all'organo di origine, i tumori pediatrici presentano caratteristiche biologiche, istologiche e genetiche peculiari che richiedono sistemi classificativi specifici.
Uno dei sistemi di classificazione più utilizzati a livello internazionale è *l'International Classification of Childhood Cancer, Third Edition (ICCC-3)*, aggiornata nel 2017

dall'*International Agency for Research on Cancer (IARC)*. Tale classificazione è stata sviluppata per uniformare la raccolta e l'analisi dei dati epidemiologici sui tumori pediatrici e si basa principalmente sui codici morfologici e topografici *dell'International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O-3)*. In particolare, la classificazione utilizza delle informazioni relative al tipo istologico del tumore (morfologia) e alla sua sede anatomica di origine (topografia), consentendo una suddivisione standardizzata delle neoplasie pediatriche in gruppi diagnostici omogenei. [12]

L'ICCC-3 aggiornata al 2017 suddivide i tumori pediatrici in dodici principali categorie diagnostiche:

1. Leucemie, malattie mieloproliferative e sindromi mielodisplastiche;
2. Linfomi e neoplasie reticoloendoteliali;
3. Tumori del sistema nervoso centrale e neoplasie intracraniche e spinali;
4. Neuroblastoma e altri tumori delle cellule nervose periferiche;
5. Retinoblastoma;
6. Tumori renali;
7. Tumori epatici;
8. Tumori maligni dell'osso;
9. Sarcomi dei tessuti molli e altre neoplasie extraossee;
10. Tumori a cellule germinali, tumori trofoblastici e neoplasie gonadiche;
11. Altre neoplasie epiteliali maligne e melanomi;
12. Altre neoplasie maligne non specificate.

La classificazione completa ICCC-3 aggiornata al 2017, comprensiva dei gruppi principali, dei sottogruppi diagnostici e dei relativi codici morfologici e topografici ICD-O-3, è riportata in *Appendice A*. Questa classificazione costituisce tuttora il principale riferimento epidemiologico internazionale per lo studio dell'incidenza e della distribuzione dei tumori pediatrici, consentendo il confronto standardizzato dei dati provenienti da registri tumori e popolazioni differenti.

Negli ultimi anni, tuttavia, la crescente disponibilità di tecniche di biologia molecolare ha profondamente modificato la comprensione della patogenesi dei tumori pediatrici. Per questo motivo *l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO)* ha pubblicato nel 2022 la prima classificazione interamente dedicata ai tumori pediatrici, introducendo un

approccio diagnostico multilivello che integra dati morfologici, immunoistochimici e molecolari.

La nuova classificazione WHO riconosce che molte neoplasie pediatriche differiscono sostanzialmente da quelle dell'adulto per origine cellulare, caratteristiche genetiche e meccanismi biologici. Mentre numerosi tumori dell'adulto derivano dall'accumulo progressivo di alterazioni genetiche nel corso della vita, molti tumori pediatrici sono associati a un limitato numero di eventi genetici che interferiscono con i normali processi di sviluppo e differenziamento cellulare. [13]

L'approccio WHO 2022 si basa sul concetto di diagnosi integrata, che combina l'analisi istopatologica tradizionale con tecniche avanzate quali il sequenziamento di nuova generazione (NGS), il profilo di metilazione del DNA, il sequenziamento dell'RNA e le analisi proteomiche. Tali metodiche consentono di identificare sottotipi tumorali caratterizzati da specifiche alterazioni molecolari, migliorando l'accuratezza diagnostica e favorendo lo sviluppo di strategie terapeutiche personalizzate.

Tra le principali innovazioni introdotte dalla classificazione WHO figurano la definizione di nuove entità tumorali basate su alterazioni genetiche ricorrenti, la migliore caratterizzazione dei sarcomi pediatrici, delle leucemie e dei tumori del sistema nervoso centrale, nonché l'integrazione delle informazioni genomiche nella stratificazione prognostica dei pazienti. Questo passaggio da una classificazione prevalentemente morfologica a una classificazione molecolare rappresenta uno dei più importanti avanzamenti dell'oncologia pediatrica moderna.

Al fine di inquadrare quantitativamente la distribuzione delle principali neoplasie in Italia, risulta utile analizzare i dati epidemiologici disponibili in letteratura. Il Rapporto AIRTUM 2012 fornisce una panoramica dettagliata sui tumori pediatrici e adolescenziali in Italia nel periodo 2003–2008, evidenziando le differenze tra le diverse fasce di età. [14]

CANCER SITES		CASES (No.)		POORLY SPECIFIED DIAGNOSIS (%)		MV (%)	
		0-14 yy	15-19 yy	0-14 yy	15-19 yy	0-14 yy	15-19 yy
I	Leukaemia	928	178	3	4	96	94
Ia	Lymphoid leukaemia	745	91	2	1	97	99
Ib	Acute myeloid leukaemia	120	45	1	4	98	93
II	Lymphoma	454	543	3	2	96	97
IIa	Hodgkin lymphoma	194	388	2	1	98	99
IIb-IIc	Non-Hodgkin lymphoma	200	132	1	2	99	97
III	Malignant tumours of the central nervous system	362	107	9	5	74	86
III	All tumours of the central nervous system (non-malignant included)	637	173	9	10	76	76
IIIc	Intracranial and intraspinal embryonal tumour	110	22	0	0	100	100
IV	Neuroblastoma and other peripheral nervous cell tumours	230	4	1	0	95	100
V	Retinoblastoma	67	0	12	0	70	0
VI	Renal tumour	145	8	6	0	88	88
VII	Hepatic tumour	34	7	0	14	97	86
VIII	Malignant bone tumour	149	74	3	5	95	91
VIIIa	Osteosarcoma	68	37	0	0	99	100
VIIIc	Ewing tumour and related sarcomas of the bone	64	21	0	5	100	95
IX	Soft tissue and other extraosseous sarcomas	187	101	1	0	99	100
IXa	Rhabdomyosarcoma	80	25	0	0	100	100
X	Germ cell tumour, trophoblastic tumour, and neoplasms of the gonad	90	159	7	0	89	97
XI	Other malignant epithelial neoplasms and melanoma	145	403	0	0	100	100
XIb	Thyroid carcinoma	54	186	0	0	100	100
XId	Melanoma	30	109	0	0	100	99
All malignant tumours		2 855	1 618	4	2	91	96
All malignant tumours and non-malignant of the central nervous system		3 130	1 684	5	3	90	94

Figura.1.1: Casi diagnosticati nel periodo 2003-2008 e percentuale di casi con conferma microscopica (MV).
(Fonte: Figura tratta dal Rapporto AIRTUM 2012 sui tumori infantili, pag. 19)

In particolare, la figura 1.1 mostra un totale di 2.855 tumori maligni nella popolazione pediatrica (0–14 anni) e 1.618 nella popolazione adolescenziale (15–19 anni).

Nella popolazione pediatrica, le leucemie rappresentano la forma più frequente, con 928 casi pari a circa il 32,5% del totale. La maggior parte di questi casi riguarda la leucemia linfoide (di cui la principale tipologia è la leucemia linfoblastica acuta). Seguono i linfomi di Hodgkin e non-Hodgkin (454 casi, ~15,9%) e i tumori del sistema nervoso centrale come, ad esempio, il medulloblastoma (362 casi, ~12,7%), confermando il ruolo predominante delle neoplasie ematologiche e dei tumori cerebrali in età infantile. Altre categorie rilevanti includono i tumori renali come il tumore di Wilms (145 casi, ~ 5%), i tumori ossei maligni come l'osteosarcoma e il sarcoma di Ewing (~ 5,2%), i tumori a cellule germinali (~ 3.2%) e i sarcomi dei tessuti molli come il Rabdomiosarcoma (~ 6,5%).

Nella popolazione adolescenziale si osserva un cambiamento significativo nella distribuzione: i linfomi costituiscono la categoria più rappresentata (543 casi, ~33,6%), seguiti dalle neoplasie epiteliali e dai melanomi (403 casi, ~24,9%). Le leucemie risultano meno frequenti rispetto all'età pediatrica (178 casi, ~11%), mentre assumono maggiore rilevanza i tumori a cellule germinali (~ 10%) e i tumori tipici dell'età più avanzata, come il carcinoma tiroideo (186 casi, ~ 11.5%).

Questi dati evidenziano come l'epidemiologia dei tumori in età evolutiva vari significativamente con l'età, riflettendo differenze biologiche e patogenetiche tra infanzia e adolescenza, con implicazioni rilevanti sia per la diagnosi sia per l'approccio terapeutico.

1.2.2 Incidenza e sopravvivenza dei tumori pediatrici

L'incidenza dei tumori presenta una marcata dipendenza dall'età, configurandosi come un fenomeno epidemiologico prevalentemente associato alla popolazione adulta. Nonostante ciò, le neoplasie rappresentano una delle principali cause di mortalità correlata a malattia in età pediatrica e adolescenziale.

A livello mondiale, ogni anno viene diagnosticato un tumore maligno a oltre 400.000 bambini e adolescenti di età inferiore ai 20 anni. Tale dato evidenzia come, pur trattandosi di patologie relativamente rare rispetto all'età adulta, i tumori pediatrici costituiscano un importante problema di salute pubblica a livello globale. [15]

Per quanto riguarda l'Italia, l'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM) ha stimato che nel quinquennio 2016-2020 siano state diagnosticate circa 7.000 neoplasie tra i bambini di età compresa tra 0 e 14 anni e circa 4.000 tra gli adolescenti di età compresa tra 15 e 19 anni, valori sostanzialmente in linea con quelli osservati nel quinquennio precedente. La media annuale stimata corrisponde a circa 1.500 nuovi casi nella fascia d'età 0-14 anni e a circa 800 nuovi casi nella fascia 15-19 anni.[16], [17]

Nei Paesi a basso e medio reddito la stima dell'incidenza risulta frequentemente sottostimata a causa della limitata disponibilità di registri tumori, della carenza di sistemi di sorveglianza epidemiologica e delle difficoltà di accesso a strumenti diagnostici adeguati. Di conseguenza, il numero reale di casi potrebbe essere significativamente superiore rispetto a quello riportato dalle statistiche ufficiali.

Parallelamente all'incidenza, un aspetto di fondamentale importanza è rappresentato dalla sopravvivenza, che mostra profonde disuguaglianze tra le diverse aree geografiche del mondo. Come evidenziato nella Figura 1.2 [18], la sopravvivenza a cinque anni dalla diagnosi supera l'80% nei Paesi ad alto reddito (High-Income Countries, HIC), mentre si riduce al 50-60% nei Paesi a reddito medio-alto e scende al di sotto del 25% nei Paesi a basso reddito (Low-Income Countries, LIC). Tale distribuzione riflette le significative

differenze esistenti nell'accesso alla diagnosi precoce, ai trattamenti oncologici avanzati e alle infrastrutture sanitarie specializzate.

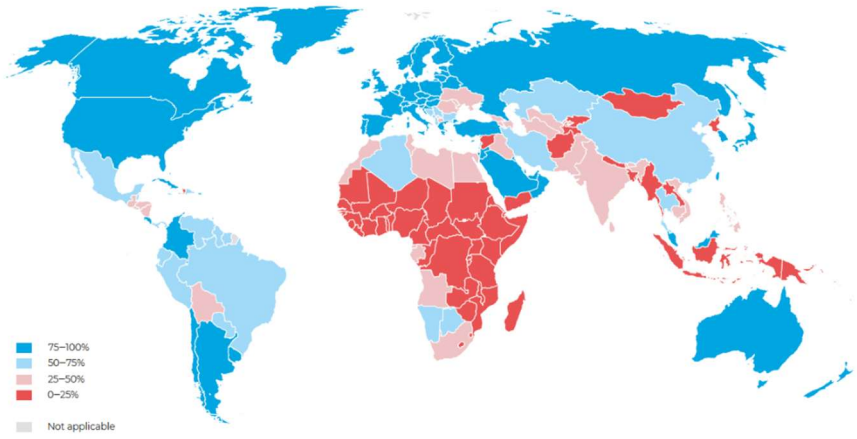


Figura 1.2: Mappa raffigurante per ogni stato la sopravvivenza stimata a 5 anni per il cancro infantile nel periodo 2015-2019.

(Fonte: Tratta dal catalogo "CureAll Framework: WHO Global Initiative for Childhood Cancer", pag. 12)

Nei Paesi ad alto reddito, infatti, i progressi della ricerca scientifica, l'introduzione di protocolli terapeutici standardizzati e la disponibilità di percorsi assistenziali multidisciplinari hanno determinato un notevole miglioramento della prognosi. Negli Stati Uniti, ad esempio, la sopravvivenza a cinque anni è passata da circa il 58% negli anni Settanta a valori prossimi all'85% negli ultimi decenni. Al contrario, nei Paesi a basso e medio reddito i tassi di sopravvivenza rimangono sensibilmente inferiori, principalmente a causa delle limitazioni nell'accesso alle cure e della diagnosi spesso tardiva della malattia.

Inoltre, la scarsità di dati epidemiologici affidabili in molte regioni del mondo ostacola una valutazione accurata del reale carico globale della malattia, contribuendo a sottostimare sia il numero dei nuovi casi sia quello dei decessi correlati ai tumori pediatrici.

Nel complesso, l'analisi congiunta dei dati di incidenza e sopravvivenza evidenzia come i tumori pediatrici rappresentino una sfida globale non soltanto dal punto di vista clinico, ma anche sotto il profilo dell'equità sanitaria. Risulta pertanto necessario promuovere un approccio integrato che combini ricerca scientifica, innovazione terapeutica, diagnosi precoce e rafforzamento dei sistemi sanitari, al fine di garantire a tutti i pazienti pediatrici

pari opportunità di cura indipendentemente dal contesto geografico ed economico di appartenenza.

In tale contesto si inserisce la *World Health Organization's Global Initiative for Childhood Cancer (GICC)*, lanciata nel 2018 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, il cui obiettivo è raggiungere entro il 2030 una sopravvivenza di almeno il 60% per tutti i bambini con diagnosi di tumore a livello globale. [19]

1.2.3 Aspetti biologici: Oncogenesi Pediatrica

I processi di oncogenesi nei tumori pediatrici, sia ematologici sia solidi, sono il risultato di complessi meccanismi molecolari che, pur presentando caratteristiche specifiche, condividono numerosi aspetti biologici comuni.

A differenza di quanto avviene nella maggior parte delle neoplasie dell'adulto, i tumori pediatrici sono raramente associati a fattori di rischio legati allo stile di vita o a esposizioni cumulative protratte nel tempo. [20] Tuttavia, l'esposizione precoce, anche durante la vita intrauterina, a sostanze chimiche, inquinanti ambientali o altre tossine può interferire con i delicati processi che regolano lo sviluppo embrionale e fetale, contribuendo all'insorgenza della malattia.

Nella maggior parte dei casi, le neoplasie pediatriche originano da alterazioni genetiche che si verificano durante le fasi dello sviluppo embrionale. [21] Durante la vita fetale, infatti, gli organi e i tessuti derivano da cellule staminali o progenitrici ancora immature, caratterizzate da un'elevata capacità proliferativa e differenziativa. Mutazioni genetiche sporadiche, e più raramente ereditarie, possono interrompere i normali programmi di maturazione cellulare, impedendo a queste cellule di completare il proprio processo di differenziamento. [22]

Di conseguenza, cellule immature o parzialmente differenziate, spesso identificate come cellule staminali tumorali (CSC), continuano a proliferare in maniera incontrollata, dando origine a tumori tipici dell'età pediatrica, come il neuroblastoma, il nefroblastoma (tumore di Wilms), il medulloblastoma e altre neoplasie embrionali. Per questo motivo molti tumori pediatrici vengono definiti tumori dello sviluppo o tumori embrionali. [23]

Queste cellule CSC sono situate all'interno del microambiente che agisce come una nicchia protettiva e favorevole alla loro sopravvivenza. [24]

L’oncogenesi pediatrica, tuttavia, non è riconducibile esclusivamente ad alterazioni genetiche. Accanto alle mutazioni del DNA, svolgono un ruolo importante anche i meccanismi epigenetici, ossia quei processi che regolano l’espressione genica senza modificare la sequenza nucleotidica del genoma.

Mentre le alterazioni genetiche determinano cambiamenti permanenti del DNA, come mutazioni puntiformi, delezioni, amplificazioni o fusioni geniche, le modificazioni epigenetiche influenzano l’attività dei geni attraverso meccanismi quali la metilazione del DNA, le modificazioni degli istoni e il rimodellamento della cromatina.

Tali processi agiscono regolando l’attivazione o il silenziamento di specifici geni coinvolti nella proliferazione, nel differenziamento e nella sopravvivenza cellulare. Durante lo sviluppo fetale, fattori ambientali quali sostanze tossiche, farmaci o agenti inquinanti possono alterare questi delicati meccanismi di regolazione, favorendo l’insorgenza di anomalie cellulari che contribuiscono allo sviluppo tumorale o influenzano la risposta ai trattamenti. [25]

Le alterazioni genetiche ed epigenetiche non rappresentano processi indipendenti, ma spesso cooperano tra loro nel promuovere la trasformazione neoplastica. Ad esempio, il silenziamento epigenetico di un gene oncosoppressore può eliminare importanti meccanismi di controllo della crescita cellulare, favorendo la sopravvivenza e la proliferazione di cellule immature già portatrici di alterazioni genetiche. L’interazione tra predisposizione genetica, regolazione epigenetica e ambiente rappresenta pertanto uno degli elementi chiave per comprendere l’origine e la progressione dei tumori pediatrici, il cui decorso biologico sequenziale è schematizzato nella Figura 1.3. [26]

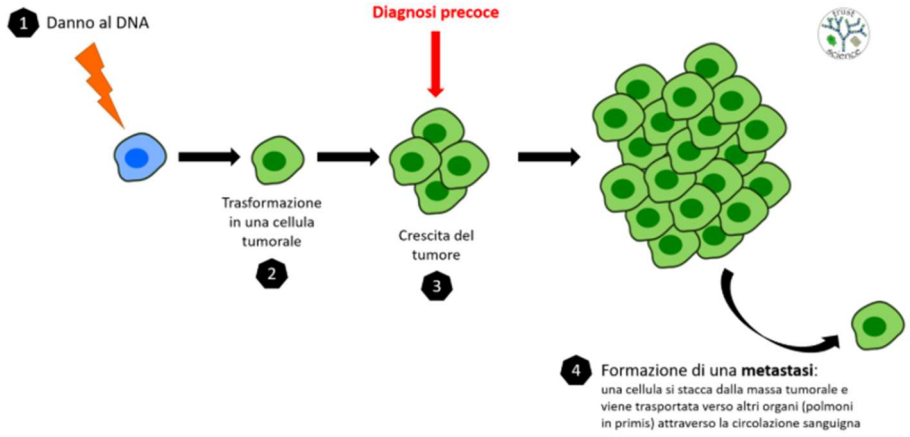


Figura 1.3: Rappresentazione schematica delle fasi della progressione tumorale: dal danno iniziale al DNA fino alla formazione di metastasi.

(Fonte: Tratta da D. G. Berta, "La genetica è un Allowed alleato nella diagnosi dei tumori", Trust in Science, 2020)

1.2.4 Eterogeneità dei tumori pediatrici

Il basso TMB dei tumori pediatrici non implica una ridotta complessità biologica, al contrario, queste neoplasie sono caratterizzate da un'architettura molecolare e da dinamiche di sviluppo altamente complesse, che differiscono sostanzialmente dall'instabilità genetica tipica dei tumori dell'adulto.

Un aspetto distintivo è rappresentato dall'elevata eterogeneità intratumorale, ovvero la presenza di popolazioni cellulari differenti all'interno dello stesso tumore.

Tale eterogeneità è in larga parte riconducibile a variazioni di natura epigenetica: pur in presenza di un patrimonio genetico simile, le cellule tumorali possono differire significativamente nel profilo di espressione genica, determinando comportamenti biologici diversi.

Un ulteriore contributo deriva dai processi di differenziamento cellulare. Le cellule di origine embrionale, non completamente differenziate, possono evolvere in modi differenti, generando sottopopolazioni cellulari distinte all'interno della stessa massa tumorale.

Inoltre, i tumori pediatrici sono caratterizzati da specifiche alterazioni strutturali del genoma, quali riarrangiamenti cromosomici, traslocazioni e fusioni geniche. Sebbene numericamente limitate, queste alterazioni svolgono un ruolo determinante nella guida

del processo tumorale e contribuiscono alla diversificazione fenotipica delle cellule neoplastiche.
Infine, l'eterogeneità si manifesta anche a livello spaziale e temporale: le cellule tumorali possono differenziarsi in modo variabile all'interno della massa e nel corso della progressione della malattia, dando origine a cloni con caratteristiche differenti. Questo aspetto rappresenta una delle principali criticità per la diagnosi e il trattamento, contribuendo alla variabilità della risposta terapeutica. [27], [28]

1.2.5 La riprogrammazione metabolica nei tumori pediatrici: l'asse Fattore HIF-Effetto Warburg

Una delle caratteristiche biologiche più rilevanti delle cellule tumorali è la capacità di andare incontro a una profonda riprogrammazione metabolica. Nei tumori pediatrici questo fenomeno consente alle cellule neoplastiche di adattare il proprio metabolismo alle elevate richieste energetiche imposte dalla rapida proliferazione, garantendo la sopravvivenza anche in condizioni ambientali sfavorevoli, quali l'ipossia e la limitata disponibilità di nutrienti, tipiche dei tumori solidi.
Alla base di tale adattamento vi è il cosiddetto *effetto Warburg*, descritto dal fisiologo tedesco Otto Warburg, premio Nobel per la Medicina nel 1931. Questo fenomeno consiste nella tendenza delle cellule tumorali a privilegiare la glicolisi come principale fonte di energia anche in presenza di adeguate concentrazioni di ossigeno. Di conseguenza, grandi quantità di glucosio vengono convertite in lattato anziché essere completamente ossidate nei mitocondri attraverso la respirazione cellulare. [29]
Sebbene per lungo tempo il lattato sia stato considerato esclusivamente un prodotto terminale della glicolisi aerobica, numerose evidenze hanno dimostrato il suo ruolo attivo nella biologia tumorale. Esso può essere utilizzato come substrato energetico da diverse popolazioni cellulari presenti nel microambiente neoplastico e contribuisce inoltre all'acidificazione tissutale, alla neoangiogenesi, alla progressione metastatica e all'immunosoppressione. [30], [31]

Le principali funzioni biologiche del lattato nel contesto tumorale sono riportate in Figura 1.4.

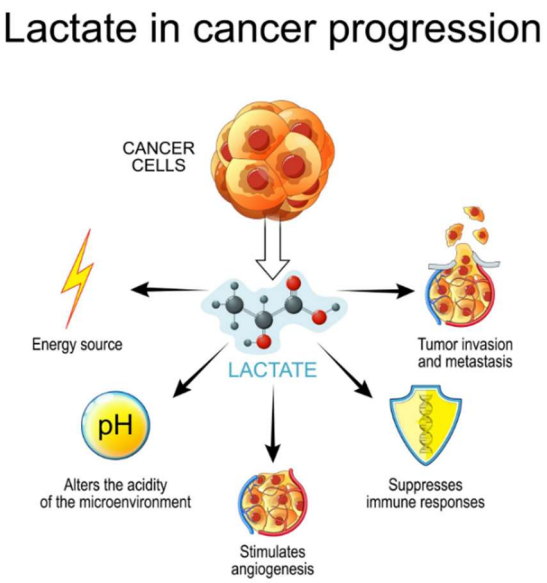


Figura 1.4: Principali effetti biologici associati all'accumulo di lattato nel microambiente tumorale. Il diagramma sintetizza il ruolo multifunzionale del metabolita nel supportare la progressione neoplastica attraverso il sostentamento energetico, l'alterazione del pH extracellulare, lo stimolo dell'angiogenesi, la soppressione immunitaria e la promozione di invasività e metastasi.

(Fonte: BioRender.com)

Numerose evidenze scientifiche hanno dimostrato che il principale regolatore di questo processo è il fattore inducibile dall'ipossia **(***Hypoxia-Inducible Factor***,** HIF**)**. In particolare, lo studio condotto da Papale et al. (2018) evidenzia il ruolo centrale dell'asse HIF nel rimodellamento metabolico delle cellule tumorali pediatriche. Tale meccanismo assume particolare importanza nelle neoplasie dello sviluppo, caratterizzate da una rapida crescita e dalla presenza di estese aree ipossiche. [32]

Il complesso HIF è costituito dalle subunità regolatorie HIF-1α e HIF-2α associate alla subunità stabile HIF-1β. In condizioni di ridotta disponibilità di ossigeno, HIF si lega a specifiche sequenze del DNA denominate Hypoxia Response Elements (HRE), promuovendo l'espressione di numerosi geni coinvolti nell'adattamento metabolico della cellula. [9]

L'attivazione di HIF determina innanzitutto un aumento dell'espressione dei trasportatori del glucosio, in particolare GLUT1, favorendo un maggiore ingresso di glucosio nella cellula. Parallelamente viene stimolata la sintesi di enzimi chiave della glicolisi, tra cui esochinasi e fosfofruttochinasi, accelerando la degradazione del glucosio. Inoltre, HIF induce l'espressione della piruvato deidrogenasi chinasi 1 (PDK1), enzima che inibisce il complesso della piruvato deidrogenasi e impedisce l'ingresso del piruvato nel ciclo di

Krebs. Il piruvato viene così, deviato verso la produzione di lattato attraverso l'enzima lattato deidrogenasi A (LDHA), anch'esso regolato positivamente da HIF.

Nei tumori pediatrici la riprogrammazione metabolica associata all'effetto Warburg risulta spesso particolarmente marcata. A differenza di molte neoplasie dell'adulto i tumori dell'età evolutiva derivano da cellule in rapida proliferazione e necessitano di elevate quantità di intermedi metabolici per sostenere la sintesi di nuove strutture cellulari. La glicolisi aerobica non rappresenta quindi, soltanto una fonte di ATP, ma fornisce anche i precursori indispensabili per la crescita tumorale.

L'intensa dipendenza dal glucosio può manifestarsi clinicamente con alterazioni metaboliche significative: come descritto da Permtawee et al. (2023). [33], in alcuni casi di leucemia e linfoma pediatrici sono stati riportati episodi di ipoglicemia e acidosi lattica, conseguenti all'elevato consumo di glucosio e alla massiccia produzione di lattato.

L'asse HIF–Warburg svolge inoltre un ruolo determinante nella progressione e nell'aggressività di numerose neoplasie pediatriche. Nei gliomi pediatrici ad alto grado e nei medulloblastomi, la rapida crescita tumorale genera estese aree ipossiche che favoriscono l'attivazione di HIF-1α e HIF-2α. Ciò permette alle cellule staminali tumorali di sopravvivere e proliferare sfruttando la glicolisi come fonte energetica alternativa.

Anche nell'osteosarcoma e nel sarcoma di Ewing, caratterizzati da un microambiente fortemente ipossico, l'iperespressione di HIF-1α è stata associata a una maggiore aggressività biologica, a un aumentato potenziale metastatico e a una prognosi meno favorevole.

Nel neuroblastoma, invece, l'attivazione cronica dell'asse ipossia-HIF contribuisce a mantenere le cellule tumorali in uno stato indifferenziato e altamente proliferativo, ostacolando i normali processi di maturazione cellulare.

1.2.6 Il microambiente tumorale: ruolo nella crescita del tumore pediatrico

La trasformazione di una cellula da sana a tumorale, come descritto in precedenza, è innescata da alterazioni genetiche che avviano un processo di proliferazione incontrollata. Tuttavia è ormai ampiamente riconosciuto che la crescita e la progressione tumorale non dipendono esclusivamente da eventi intracellulari, ma sono fortemente influenzate dal contesto in cui le cellule neoplastiche si sviluppano.

In questo ambito, il microambiente tumorale riveste un ruolo fondamentale. Come evidenziato da Douglas Hanahan e Robert Weinberg nel modello degli *hallmarks of cancer (2011)*, la comprensione della biologia tumorale richiede un approccio integrato che consideri non solo le caratteristiche intrinseche delle cellule tumorali, ma anche le interazioni con l'ambiente circostante. Il tumore non si sviluppa in isolamento, ma instaura un dialogo dinamico e continuo con le componenti cellulari e molecolari del microambiente.[34]

Le cellule tumorali sono in grado di modulare attivamente il microambiente attraverso il rilascio di segnali biochimici che ne alterano la composizione e la funzione, favorendo condizioni sempre più "permissive" alla crescita neoplastica. A loro volta, le componenti del microambiente contribuiscono a sostenere la proliferazione, la sopravvivenza e la capacità invasiva del tumore, oltre a influenzarne la risposta alle terapie.

Nel contesto pediatrico, il microambiente tumorale assume caratteristiche peculiari, configurandosi come un sistema complesso, dinamico e in continua evoluzione nel corso della malattia. Esso è costituito da una rete articolata di componenti cellulari, tra cui fibroblasti, cellule immunitarie (come macrofagi e linfociti) e cellule endoteliali, e da componenti non cellulari, quali matrice extracellulare, citochine, chemochine, fattori di crescita ed enzimi (Figura 1.5).

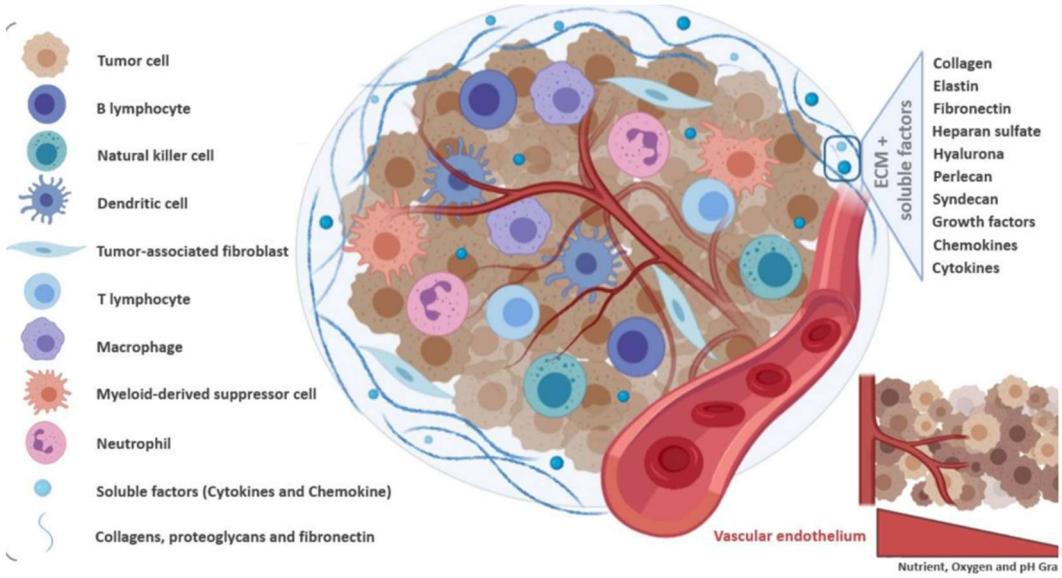


Figura 1.5: Rappresentazione schematica delle principali componenti cellulari e acellulari che costituiscono il microambiente tumorale (TME). Si evidenzia l'eterogeneità del contesto peri-tumorale, caratterizzato dall'interazione dinamica tra cellule neoplastiche, endotelio vascolare, infiltrato immunitario e componenti della matrice extracellulare (ECM) associata a fattori solubili.
(Fonte: facellitate.com)

In funzione della composizione e delle interazioni tra queste componenti, è possibile identificare specifici sotto-microambienti funzionali all'interno della massa tumorale, ciascuno caratterizzato da proprietà biologiche distinte. Questa organizzazione contribuisce ulteriormente alla complessità del tumore e rappresenta un elemento chiave nella comprensione dei meccanismi di progressione e risposta terapeutica. [9], [35]

1.2.6.1 Microambiente stromale, immunitario e meccanico

Il microambiente stromale rappresenta il tessuto di supporto che circonda le cellule tumorali e, pur non essendo neoplastico, svolge un ruolo attivo nella progressione del tumore, poiché viene modulato dalle cellule cancerose per favorire crescita, invasione e metastatizzazione.
Lo stroma contribuisce alla formazione dei vasi sanguigni e alla riorganizzazione della matrice extracellulare, creando un ambiente favorevole allo sviluppo tumorale e, al contempo, una barriera che può limitare la penetrazione dei farmaci.
Dal punto di vista compositivo, il microambiente stromale include cellule endoteliali, cellule immunitarie, fibroblasti associati al tumore e la matrice extracellulare, che funge

sia da supporto strutturale sia da riserva di fattori di crescita in grado di modulare il comportamento delle cellule tumorali.

Il microambiente immunitario dei tumori pediatrici rappresenta un ecosistema complesso, generalmente caratterizzato da una condizione di immunosoppressione che favorisce la progressione tumorale. In particolare, si osserva una predominanza di cellule con funzione immunoregolatoria o pro-tumorale, come i macrofagi, rispetto ai linfociti T, che risultano spesso poco presenti o funzionalmente inattivi.

Molti tumori pediatrici, in particolare quelli cerebrali e il neuroblastoma, presentano un microambiente cosiddetto "freddo" o immunologicamente silente, in cui la risposta immunitaria è limitata. In questo contesto, le cellule tumorali sono in grado di modulare e "riprogrammare" cellule del compartimento mieloide, come macrofagi e cellule della microglia, inducendo fenotipi che supportano la crescita tumorale, l'angiogenesi e la disseminazione metastatica. [36]

Parallelamente, i linfociti T, che svolgerebbero un ruolo chiave nell'eliminazione delle cellule neoplastiche, risultano spesso esclusi dal tessuto tumorale o incapaci di mantenere un'attività efficace, a causa di segnali inibitori e di un microambiente non favorevole al loro reclutamento e alla loro persistenza. [37]

Nel complesso, la risposta immunitaria nei tumori pediatrici appare meno attiva rispetto a quella osservata nelle neoplasie dell'adulto.

Studi recenti condotti presso l'Astrid Lindgren Children's Hospital hanno evidenziato come i tumori infantili inducano una minore attivazione del sistema immunitario, probabilmente in relazione a un ridotto stato infiammatorio e a un basso carico mutazionale, che limita il riconoscimento delle cellule tumorali. [38]

Il microambiente meccanico rappresenta una componente rilevante nella progressione dei tumori solidi pediatrici. Sebbene tali neoplasie originino spesso in tessuti relativamente morbidi rispetto a quelli dell'adulto, le proprietà fisiche e meccaniche del microambiente possono evolvere nel tempo, determinando un aumento della rigidità del tessuto tumorale.[35]

La rigidità tissutale svolge un ruolo cruciale come segnale meccano-biologico: le cellule tumorali sono in grado di percepire le variazioni delle proprietà meccaniche dell'ambiente circostante e di tradurle in segnali intracellulari che modulano l'espressione genica.

Questo processo contribuisce all'attivazione o alla repressione di geni coinvolti nella progressione tumorale, influenzando il comportamento maligno delle cellule.
Un microambiente più rigido è inoltre associato a modificazioni funzionali rilevanti. Le cellule tumorali possono, ad esempio, aumentare i processi di autofagia[3], favorendo la sopravvivenza in condizioni di stress e contribuendo alla resistenza alle terapie. Allo stesso tempo, le proprietà meccaniche del tessuto influenzano anche le altre componenti del microambiente: le cellule immunitarie tendono a localizzarsi nelle regioni più invasive e rigide, mentre i fibroblasti mostrano un'aumentata attività proliferativa e una ridotta apoptosi.
Infine, la rigidità del microambiente può promuovere l'espressione di fattori pro-angiogenici, come il VEGF, contribuendo ulteriormente alla formazione di nuovi vasi sanguigni e alla progressione del tumore. [8]

1.2.6.2 Microambiente vascolare: l'angiogenesi tumorale

Il microambiente vascolare dei tumori pediatrici è una rete dinamica che lavora in sinergia con le cellule tumorali per garantirne la sopravvivenza.
La rapida crescita tumorale pediatrica presuppone la necessità che i tumori stessi sviluppino una rete vascolare in grado di fornire nutrimento e ossigeno alle cellule neoplastiche.
A differenza dell'angiogenesi fisiologica, che genera una rete vascolare organizzata ed efficiente, l'angiogenesi tumorale dà origine a vasi strutturalmente e funzionalmente anomali: queste alterazioni ostacolano la distribuzione dei farmaci e contribuiscono alla progressione maligna dei tumori solidi.
Nel corso dello sviluppo tumorale si distingue una fase iniziale in cui la massa è caratterizzata da piccole lesioni (circa 1-2 mm di diametro) che sfruttano la rete dei vasi sanguigni preesistenti acquisendo ossigeno e nutrimenti per diffusione. Segue una seconda fase in cui il tumore aumenta di dimensioni e diventa dipendente dalla formazione di nuovi vasi sanguigni.

[3] Autofagia: processo catabolico di sopravvivenza cellulare con cui le cellule tumorali degradano una parte di sé, se danneggiata o non più utile.

Il passaggio alla seconda fase, noto come *switch angiogenico*, è mediato principalmente dal Fattore di Crescita dell'Endotelio Vascolare (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF), un fattore rilasciato dalle cellule tumorali. Il VEGF agisce legandosi ai recettori presenti sulle cellule endoteliali, attivando così, la formazione di una vascolarizzazione nuova ma immatura, caratterizzata da anomalie sia strutturali sia funzionali. [39]
I vasi tumorali risultano dilatati, tortuosi, con ramificazioni irregolari e difetti nella parete endoteliale. Inoltre, la produzione di VEGF da parte del tumore instaura un circuito di feedback positivo: l'angiogenesi indotta favorisce un'ulteriore crescita tumorale, che a sua volta stimola una maggiore produzione di VEGF (Figura 1.6).

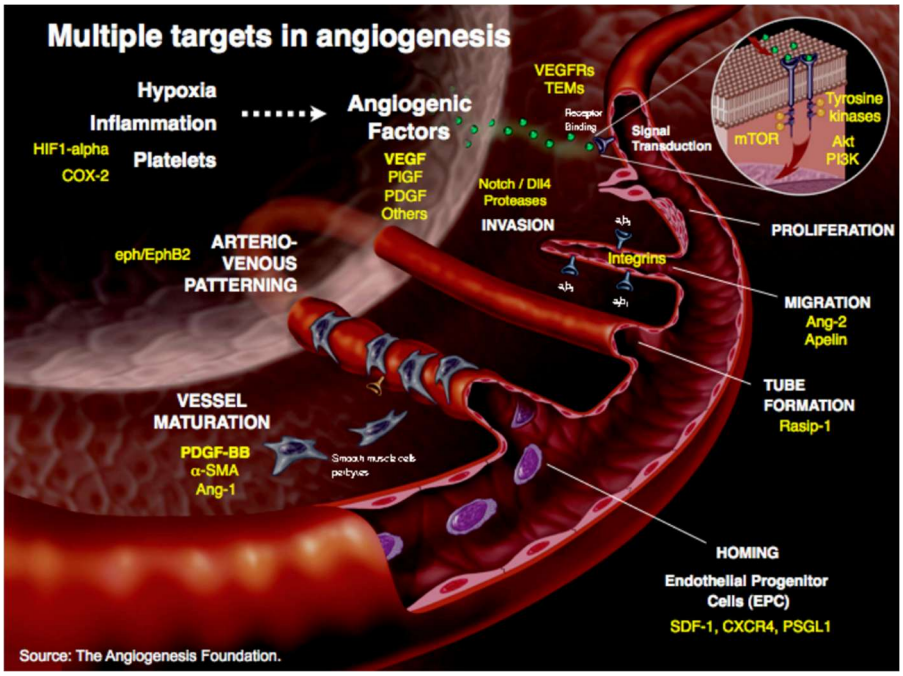


Figura 1.6: Rappresentazione schematica delle principali fasi biologiche e dei bersagli molecolari coinvolti nel processo di angiogenesi tumorale. Lo schema illustra la cascata di eventi che, a partire da stimoli microambientali quali ipossia e infiammazione, guida la proliferazione, la migrazione endoteliale e la successiva maturazione di una rete vascolare a supporto della massa neoplastica.
(Fonte: The Angiogenesis Foundation)

Con l'aumento della massa tumorale, la vascolarizzazione diventa insufficiente: il flusso sanguigno risulta disomogeneo, rallentato o talvolta assente, determinando la formazione di aree di ipossia, questa condizione stimola ulteriormente la produzione di VEGF, perpetuando il processo angiogenico. [10]

Lo studio pubblicato da Bender et al. (2011) illustra come i tumori solidi pediatrici, in particolare il neuroblastoma, il tumore di Wilms e il sarcoma di Ewing, abbiano un'elevata dipendenza dall'angiogenesi con dei livelli di VEGF circolante significativamente più alti alla diagnosi rispetto a quanto osservato nella maggior parte dei tumori solidi dell'adulto. [40]

L'attenzione sulla forte sovraespressione del VEGF associata a un'intensa neoangiogenesi mostrata dal nefroblastoma pediatrico è posta anche da Astigarraga e Ibáñez (2021). [41]

Il VEGF contribuisce anche ad aumentare la permeabilità vascolare, inducendo la formazione di fenestrazioni nella parete dei vasi e rendendoli più "porosi"; ciò consente la fuoriuscita di macromolecole plasmatiche, come il fibrinogeno e altre proteine della coagulazione, che si depositano nel tessuto circostante formando una matrice provvisoria simile alla fibrina. Questo ambiente modifica la matrice extracellulare, trasformandola da anti-angiogenica a pro-angiogenica.

Le conseguenze di tali alterazioni includono una scarsa perfusione dei farmaci e una maggiore facilità di diffusione delle cellule tumorali, favorendo così la crescita neoplastica e la formazione di metastasi. Inoltre, l'aumento della permeabilità vascolare determina un incremento della pressione interstiziale, con conseguente inversione dei normali gradienti di pressione, un fenomeno che ostacola ulteriormente la penetrazione delle molecole nei tessuti, inclusi gli agenti chemioterapici.

L'angiogenesi caotica sostiene la crescita tumorale sia nei bambini, sia negli adulti, ma i tumori pediatrici crescendo più rapidamente e con una maggiore malignità nei confronti di quelli degli adulti necessitano di un'angiogenesi altrettanto rapida e intensa. [42]

Le alterazioni vascolari caratteristiche dell'angiogenesi tumorale rappresentano un elemento di interesse terapeutico, poiché degli approcci basati sull'impiego del calore, come l'ipertermia oncologica, possono sfruttare la disorganizzazione del microcircolo tumorale per aumentare l'efficacia del danno indotto alle cellule neoplastiche. Questo aspetto verrà approfondito nei capitoli 3 e 4 inerenti agli aspetti termici dei tessuti biologici e alle terapie termiche.

1.2.7 Microambiente tumorale negli adulti

Il microambiente tumorale negli adulti presenta caratteristiche significativamente diverse rispetto a quello dei pazienti pediatrici, in quanto interagisce con tessuti maturi e soggetti

a processi di invecchiamento. Queste differenze influenzano in modo rilevante la crescita tumorale, il grado di aggressività e la risposta alle terapie.

Una delle principali variazioni riguarda il sistema immunitario. Con l'avanzare dell'età, si osserva una riduzione dell'efficienza della risposta immunitaria, caratterizzata da una diminuzione dell'attività dei linfociti T helper e delle cellule Natural Killer (NK), fondamentali per il controllo delle cellule tumorali. Parallelamente, si riscontra un aumento dei linfociti B della memoria e uno stato infiammatorio più marcato. [43]

Anche il compartimento stromale e la matrice extracellulare subiscono modificazioni significative. Nei tessuti adulti è frequente l'accumulo di cellule senescenti, le quali secernono un insieme di fattori pro-infiammatori e di crescita noto come *senescence-associated secretory phenotype* (SASP). Questo contribuisce a creare un ambiente favorevole alla progressione tumorale e alla diffusione metastatica. [44]

Al contrario, nei soggetti più giovani la matrice extracellulare presenta caratteristiche differenti, spesso con una maggiore organizzazione strutturale del collagene e una minore componente infiammatoria. Con l'invecchiamento, infatti, il microambiente tende a evolvere verso uno stato di infiammazione cronica, noto come *inflammaging*, che favorisce ulteriormente lo sviluppo e la progressione delle neoplasie.[45]

1.2.8 Resistenza alle terapie nei tumori pediatrici e dell'adulto

Le differenze biologiche tra tumori pediatrici e dell'adulto si riflettono in modo significativo nella risposta alle terapie e nei meccanismi di resistenza. Nei tumori dell'adulto, l'elevato carico mutazionale e l'eterogeneità genetica favoriscono l'emergere di cloni resistenti, rendendo spesso necessario l'impiego di trattamenti combinati e strategie mirate. Al contrario, i tumori pediatrici, pur presentando un basso carico mutazionale, non risultano necessariamente più sensibili alle terapie.

La resistenza nei tumori pediatrici è strettamente legata a fattori non esclusivamente genetici, ma anche al microambiente tumorale e alla sua complessa organizzazione. Elementi quali l'eterogeneità epigenetica, la presenza di nicchie cellulari protettive, le condizioni immunosoppressive e le caratteristiche meccaniche del tessuto contribuiscono a limitare l'efficacia dei trattamenti. In particolare, il microambiente stromale e vascolare può ostacolare la distribuzione dei farmaci, mentre la scarsa attivazione del sistema immunitario riduce l'efficacia delle risposte antitumorali.

Ulteriori meccanismi, come l'adattamento metabolico, permette alle cellule tumorali pediatriche di sopravvivere anche in condizioni di stress terapeutico.

In oncologia pediatrica la riprogrammazione metabolica rappresenta spesso la conseguenza di alterazioni genetiche ed epigenetiche che modificano l'espressione di enzimi e trasportatori coinvolti nella glicolisi. A tal riguardo, uno studio scientifico (Issaq e Heske, 2020) ha evidenziato come molti tumori pediatrici, pur presentando un carico mutazionale relativamente basso, mostrino una marcata dipendenza dai processi glicolitici. [46]

In diverse neoplasie pediatriche è stata osservata una sovraespressione dei trasportatori di glucosio GLUT1, GLUT3 e GLUT4, in particolare nel medulloblastoma, nel neuroblastoma ad alto rischio, nell'epatoblastoma e nel tumore di Wilms.

Un ulteriore esempio è rappresentato dall'esochinasi 2 (HK2), isoforma dell'enzima che catalizza il primo passaggio della glicolisi. Livelli elevati di HK2 sono stati identificati nel sottotipo SHH del medulloblastoma e nel linfoma diffuso a grandi cellule B, risultando associati a una prognosi più sfavorevole. [47]

L'effetto Warburg contribuisce inoltre allo sviluppo della chemioresistenza attraverso differenti meccanismi. Innanzitutto, l'elevata attività glicolitica favorisce l'inibizione delle vie apoptotiche, riducendo l'efficacia dei farmaci che inducono danno al DNA. In secondo luogo, l'ATP prodotto dalla glicolisi alimenta le pompe di efflusso di membrana, come la glicoproteina P, che espellono i farmaci antitumorali dalla cellula prima che possano esercitare la loro azione citotossica. Infine, l'accumulo di lattato determina l'acidificazione del microambiente tumorale, condizione che può ridurre l'efficacia di diversi agenti chemioterapici, come è stato approfondito nello studio condotto da Liu et al. (2021). [48]

Nel complesso, l'asse HIF–effetto Warburg rappresenta uno dei principali meccanismi di adattamento biologico dei tumori pediatrici, contribuendo alla crescita, alla sopravvivenza e alla resistenza terapeutica delle cellule neoplastiche.

Le varie considerazioni fatte evidenziano la necessità di approcci terapeutici specifici e differenziati, che tengano conto non solo delle caratteristiche genetiche del tumore, ma anche del ruolo determinante del microambiente. In questo contesto si inseriscono le principali strategie cliniche attualmente impiegate, quali chirurgia, chemioterapia e radioterapia, che verranno analizzate nel capitolo successivo.

Capitolo 2
Aspetti clinici dei tumori pediatrici

2.1 Diagnosi, sintomi e approccio multidisciplinare

La gestione clinica dei tumori pediatrici rappresenta una sfida complessa che richiede un approccio altamente specializzato e integrato. Le peculiarità biologiche delle neoplasie infantili, unite alla giovane età dei pazienti, impongono strategie diagnostiche e terapeutiche specifiche, finalizzate non solo al controllo della malattia, ma anche alla riduzione degli effetti a lungo termine dei trattamenti.

Un elemento cruciale è rappresentato dalla diagnosi precoce che, tuttavia, risulta spesso complessa a causa della natura aspecifica dei sintomi iniziali. I tumori pediatrici possono manifestarsi con segni clinici comuni e facilmente attribuibili ad altre condizioni, come febbre persistente inspiegabile, pallore estremo, perdita di peso, dolore osseo-articolare senza causa apparente, gonfiore addominale o al collo e mal di testa frequenti. Di conseguenza, diventa fondamentale l'impiego di tecniche diagnostiche avanzate tra cui l'ecotomografia, la risonanza magnetica nucleare, la tomografia assiale computerizzata e le nuove tecniche di valutazione istopatologica delle cellule tumorali con l'impiego di indagini citogenetiche e biomolecolari. Una diagnosi accurata e tempestiva consente di definire correttamente il tipo di tumore, lo stadio della malattia e le sue caratteristiche biologiche, elementi essenziali per l'impostazione del percorso terapeutico dei giovani pazienti già in sofferenza per le alterazioni metaboliche dovute alla presenza della neoplasia. [49]

Alla luce della complessità della patologia, il trattamento dei tumori pediatrici si basa su un approccio multidisciplinare, che coinvolge diverse figure professionali, tra cui oncologi pediatrici, chirurghi, radioterapisti, radiologi, anatomopatologi e specialisti in discipline di supporto. Questo modello organizzativo consente di integrare competenze diverse, ottimizzando le decisioni cliniche e personalizzando il trattamento in base alle caratteristiche del paziente e della neoplasia.

I protocolli terapeutici adottati in ambito pediatrico sono generalmente intensivi e standardizzati, spesso sviluppati nell'ambito di studi clinici cooperativi internazionali. Le principali strategie terapeutiche includono chirurgia, chemioterapia,radioterapia e l'immunoterapia oncologica utilizzate singolarmente o in combinazione. L'elevata intensità dei trattamenti è finalizzata a massimizzare le probabilità di guarigione, ma richiede un attento bilanciamento con il rischio di tossicità acute e a lungo termine, particolarmente rilevanti in pazienti in fase di crescita e sviluppo. [50], [51]

2.1.1 Evoluzione storica delle principali strategie terapeutiche

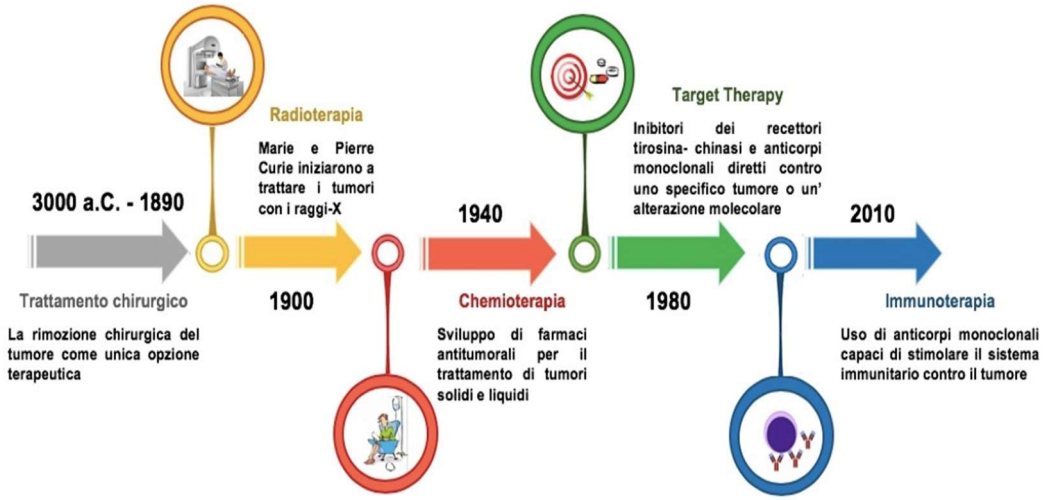


Figura 2.1: Evoluzione storica delle principali strategie terapeutiche in oncologia, dalla chirurgia tradizionale alle moderne terapie mirate e immunoterapiche.
(Fonte: "Evolution of Cancer Pharmacological Treatments at the Turn of the Third Millennium" di Falzone et al. 2018 pag.6)

Come illustrato nella Figura 2.1, l'evoluzione delle strategie terapeutiche oncologiche è stata caratterizzata da una progressiva integrazione di approcci sempre più sofisticati e selettivi. Fino alla fine del XIX secolo la chirurgia rappresentava l'unica opzione disponibile per il trattamento dei tumori. Con la scoperta dei raggi X e della radioattività nacque, agli inizi del Novecento, la radioterapia, che rese possibile il trattamento locale delle neoplasie mediante radiazioni ionizzanti. Negli anni Quaranta furono introdotti i primi farmaci chemioterapici, aprendo la strada alle terapie sistemiche. Successivamente, i progressi della biologia molecolare permisero lo sviluppo delle terapie a bersaglio molecolare (*target therapy*), progettate per colpire specifiche alterazioni genetiche delle cellule tumorali. Infine, a partire dagli anni Duemila, l'immunoterapia ha introdotto un

nuovo paradigma terapeutico basato sull'attivazione del sistema immunitario contro il tumore. Oggi queste strategie non sono considerate alternative tra loro, ma vengono frequentemente integrate nell'ambito di un approccio terapeutico multidisciplinare e personalizzato. [52]

2.2 Terapie attuali

2.2.1 Chemioterapia

La chemioterapia è una delle principali strategie terapeutiche impiegate nel trattamento dei tumori pediatrici e consiste nella somministrazione di farmaci citotossici, detti anche antiblastici, in grado di distruggere le cellule tumorali o di inibirne la proliferazione.
In funzione del tipo di neoplasia e dello stadio di malattia, la chemioterapia può essere utilizzata con finalità curative, per rallentare la progressione tumorale o per prevenire la diffusione metastatica.
A differenza di approcci localizzati come chirurgia e radioterapia, la chemioterapia agisce in maniera sistemica, infatti, i farmaci vengono distribuiti attraverso il circolo sanguigno, permettendo di raggiungere anche cellule tumorali residue o micrometastasi non rilevabili clinicamente. Per questo motivo, il trattamento chemioterapico viene spesso associato ad altre strategie terapeutiche nell'ambito di protocolli multimodali.
La somministrazione dei farmaci può avvenire per via orale oppure per via parenterale, principalmente endovenosa, ma anche intramuscolare, sottocutanea, arteriosa o intratecale, a seconda delle caratteristiche del tumore e del farmaco utilizzato. La durata della singola somministrazione può variare da pochi minuti a diverse ore, mentre il trattamento complessivo si articola generalmente in più cicli distribuiti nell'arco di alcuni mesi.
La chemioterapia non viene somministrata in modo continuo, ma secondo intervalli programmati, al fine di consentire il recupero dei tessuti sani e aumentare l'efficacia terapeutica. Questo approccio è legato al fatto che molti farmaci chemioterapici agiscono principalmente sulle cellule in fase di divisione. Poiché non tutte le cellule tumorali si replicano simultaneamente, alcune possono trovarsi in una fase quiescente e risultare temporaneamente meno sensibili al trattamento. La ripetizione ciclica della terapia,

quindi, permette di colpire progressivamente una quota maggiore di cellule neoplastiche. [53], [54]

Il principio alla base della maggior parte dei chemioterapici tradizionali consiste nell'interferire con processi cellulari essenziali per la replicazione, come la sintesi del DNA o la funzione dei microtubuli durante la mitosi. L'elevata velocità proliferativa delle cellule tumorali le rende generalmente più vulnerabili rispetto alle cellule sane, sebbene anche i tessuti fisiologicamente caratterizzati da rapido turnover possano essere coinvolti, determinando effetti collaterali significativi.

I farmaci chemioterapici possono essere classificati in diverse categorie in base al loro meccanismo d'azione. Gli agenti alchilanti inducono danni diretti al DNA, impedendo la replicazione cellulare e favorendo l'apoptosi. Gli antimetaboliti, invece, interferiscono con la sintesi dei nucleotidi, bloccando la duplicazione del DNA e arrestando la crescita tumorale. Gli antibiotici citotossici alterano i processi di trascrizione e replicazione del DNA attraverso l'inibizione di enzimi fondamentali. Gli agenti antimitotici, tra cui alcaloidi della vinca e taxani, interferiscono con la funzione dei microtubuli, bloccando la mitosi cellulare. Infine, gli inibitori delle topoisomerasi I e II impediscono il corretto avvolgimento e svolgimento della doppia elica del DNA durante i processi replicativi e trascrizionali, compromettendo la sopravvivenza cellulare. [55]

Nel trattamento dei tumori pediatrici viene frequentemente adottato un approccio di multichemioterapia, basato sulla combinazione di più farmaci antitumorali con differenti meccanismi d'azione, al fine di massimizzare l'efficacia terapeutica e ridurre il rischio di resistenza cellulare. I tumori pediatrici mostrano generalmente una migliore risposta ai protocolli combinati rispetto all'impiego di un singolo agente chemioterapico.

I protocolli terapeutici includono sia farmaci chemioterapici tradizionali sia terapie a bersaglio molecolare. Tra i principali farmaci utilizzati rientra il carboplatino, un composto a base di platino che induce danni al DNA delle cellule tumorali compromettendone la sopravvivenza. [56] L'actinomicina D appartiene alla categoria degli antibiotici citotossici e agisce inibendo la sintesi dell'RNA e l'attività della topoisomerasi II. Un ruolo importante è svolto anche dall'asparaginasi, impiegata soprattutto nelle leucemie pediatriche: questo enzima degrada l'asparagina circolante, aminoacido essenziale per la sopravvivenza delle cellule leucemiche, che non sono in grado di sintetizzarlo autonomamente. [57] Tra gli altri farmaci utilizzati vi sono la

bleomicina, che provoca rotture del DNA, e il busulfano, agente alchilante utilizzato in particolare nei protocolli di condizionamento precedenti al trapianto di cellule staminali emopoietiche. [58], [59]

Negli ultimi anni si è inoltre sviluppato l'approccio della medicina di precisione, basato su terapie a bersaglio molecolare (*target therapy*), progettate per colpire selettivamente specifiche alterazioni cellulari presenti nelle cellule tumorali. Questi trattamenti utilizzano farmaci biologici ottenuti mediante tecniche biotecnologiche e possono essere somministrati per via orale, endovenosa o sottocutanea. Un esempio emblematico è rappresentato dall'Imatinib (Glivec), inibitore della tirosin-chinasi utilizzato nel trattamento della leucemia mieloide cronica Philadelphia-positiva. Il farmaco blocca l'attività della proteina di fusione BCR-ABL e di altri recettori tirosin-chinasici, come KIT, impedendo la proliferazione delle cellule neoplastiche.

Accanto alla terapia antitumorale vera e propria, nei pazienti pediatrici riveste grande importanza anche il supporto terapeutico, volto a ridurre gli effetti collaterali e le complicanze associate ai trattamenti. In questo contesto vengono frequentemente utilizzati farmaci antiemetici, come gli antiserotoninergici, e antibiotici per prevenire infezioni e batteriemie nei pazienti immunodepressi. [60]

La chemioterapia può essere impiegata con differenti finalità cliniche. La chemioterapia neoadiuvante viene somministrata prima della chirurgia o della radioterapia per ridurre le dimensioni del tumore e facilitare i trattamenti successivi. La chemioterapia adiuvante, invece, viene eseguita dopo il trattamento locale per eliminare eventuali cellule tumorali residue e diminuire il rischio di recidiva. Grazie alla sua azione sistemica, la chemioterapia è inoltre fondamentale nel trattamento delle metastasi, mentre nei casi non guaribili può essere utilizzata con finalità palliative per controllare i sintomi e migliorare la qualità della vita del paziente.

In ambito pediatrico, la chemioterapia rappresenta uno dei principali approcci terapeutici per numerose neoplasie, tra cui linfomi di Hodgkin e non-Hodgkin, leucemie, neuroblastoma e tumore di Wilms. Inoltre, viene frequentemente impiegata come trattamento neoadiuvante o adiuvante nei sarcomi ossei e nel rabdomiosarcoma, nonché dopo l'asportazione chirurgica dei gliomi ad alto grado (III e IV grado), al fine di ridurre il rischio di progressione o recidiva della malattia.[61]

La pianificazione terapeutica deve tenere conto della necessità di preservare il più possibile l'organismo in crescita. I farmaci vengono somministrati prevalentemente per via endovenosa, orale, intramuscolare o intratecale e spesso si ricorre all'impiego di cateteri venosi centrali, che consentono infusioni ripetute riducendo il disagio per il paziente. I trattamenti sono organizzati in cicli intervallati da periodi di pausa, generalmente di alcune settimane, durante i quali vengono monitorate attentamente le principali funzioni organiche e le condizioni cliniche del bambino.[62]

2.2.2 Radioterapia

La radioterapia è una terapia localizzata, non invasiva e generalmente indolore, che utilizza radiazioni ionizzanti ad alta energia per distruggere le cellule tumorali o impedirne la proliferazione.

Le radiazioni vengono dirette con precisione verso la massa neoplastica, provocando danni al DNA delle cellule tumorali e compromettendone la capacità replicativa. Di conseguenza, il tumore perde progressivamente la capacità di crescere e può ridursi nel tempo. Sebbene anche le cellule sane circostanti possano essere esposte alle radiazioni, esse possiedono generalmente una maggiore capacità di riparazione del danno rispetto alle cellule tumorali.

Le radiazioni ionizzanti sono prodotte principalmente mediante acceleratori lineari (*Linear Accelerator*, LINAC) e possono essere di natura elettromagnetica, come raggi X e raggi gamma, oppure corpuscolata, come elettroni, protoni e ioni carbonio. In Figura 2.2 si mostra un modello di LICAC.

La radioterapia può essere somministrata attraverso due modalità principali: radioterapia esterna e radioterapia interna o brachiterapia. Nella radioterapia esterna, la sorgente di radiazioni è collocata all'esterno del corpo del paziente e i fasci vengono indirizzati verso il tumore con elevata precisione. Questa modalità è la più utilizzata nel trattamento delle neoplasie solide di dimensioni medio-grandi. La brachiterapia prevede il posizionamento diretto delle sorgenti radioattive all'interno o in prossimità della massa tumorale mediante appositi applicatori, risultando particolarmente indicata per tumori di piccole dimensioni o localizzati.

Accanto a queste tecniche trova applicazione anche la radioterapia metabolica, che utilizza sostanze radioattive non sigillate in grado di accumularsi selettivamente in specifici tessuti tumorali, come avviene nel trattamento di alcune neoplasie tiroidee.



Figura 2.2: Acceleratore lineare (LINAC) modello TrueBeam STx 2.0 impiegato per trattamenti di radioterapia esterna avanzata. Il sistema consente di erogare fasci di radiazioni ad alta energia con elevata precisione geometrica e conformazionale sul bersaglio tumorale.
(Fonte: tecnicaospedaliera.it)

Per quanto riguarda la radioterapia esterna, le moderne tecniche sono strettamente integrate con sistemi di imaging medico, che consentono di verificare la posizione del bersaglio immediatamente prima o durante il trattamento, migliorando accuratezza e sicurezza terapeutica.
Tra le principali tecniche di radioterapia esterna rientra la radioterapia conformazionale tridimensionale (3D-CRT), nella quale il fascio di radiazioni viene modellato sulla forma del tumore mediante immagini ottenute tramite tomografia computerizzata. Un'evoluzione di questa metodica è rappresentata dalla radioterapia a intensità modulata (IMRT), che permette di modulare l'intensità dei singoli fasci per distribuire la dose in modo ancora più selettivo, riducendo l'esposizione dei tessuti sani.

La radioterapia 4D, invece, tiene conto dei movimenti fisiologici degli organi, come quelli respiratori o intestinali, introducendo la variabile temporale nella pianificazione del trattamento. Più avanzata è la radioterapia adattativa, nella quale il piano terapeutico viene aggiornato in base alle variazioni anatomiche del paziente durante il percorso terapeutico; una delle applicazioni più innovative è rappresentata dalla radioterapia guidata mediante risonanza magnetica.

Un'altra tecnica altamente precisa è la radioterapia stereotassica (SRS/SBRT), che consente di somministrare dosi elevate di radiazioni su lesioni di piccole dimensioni, come metastasi cerebrali o tumori localizzati, minimizzando il danno ai tessuti circostanti.

Particolare rilevanza riveste infine l'adroterapia, una forma avanzata di radioterapia che utilizza protoni o ioni carbonio al posto dei tradizionali raggi X. Queste particelle rilasciano la maggior parte della loro energia direttamente all'interno della massa tumorale, limitando l'irradiazione dei tessuti sani attraversati. Grazie a questa caratteristica, l'adroterapia trova applicazione soprattutto nei tumori radioresistenti o localizzati in sedi anatomiche particolarmente critiche.

La brachiterapia consiste nel posizionamento di sorgenti radioattive direttamente all'interno del tumore o nelle sue immediate vicinanze, consentendo di concentrare elevate dosi di radiazioni sul bersaglio con un ridotto coinvolgimento dei tessuti sani circostanti. Le sorgenti radioattive più utilizzate comprendono isotopi come iridio, rutenio e palladio.

In base alla modalità di applicazione, la brachiterapia può essere distinta in differenti forme. Nella brachiterapia interstiziale le sorgenti vengono impiantate direttamente nel tessuto tumorale mediante procedure mini-invasive; nella brachiterapia endocavitaria il materiale radioattivo viene introdotto all'interno di cavità anatomiche tramite apposite sonde; nella brachiterapia di contatto gli applicatori radioattivi vengono posizionati sulla superficie cutanea; infine, la brachiterapia episclerale utilizza placche radioattive applicate a livello oculare, principalmente nel trattamento di alcune neoplasie oculari. [63], [64], [65]

La radioterapia può essere impiegata con differenti finalità terapeutiche, in funzione del tipo di tumore, dello stadio di malattia e delle condizioni cliniche del paziente.

La radioterapia curativa o radicale ha l'obiettivo di eliminare completamente la neoplasia attraverso l'erogazione di dosi terapeutiche mirate sul tumore. In altri casi, la radioterapia

viene utilizzata come trattamento neoadiuvante o preoperatorio, prima dell'intervento chirurgico, al fine di ridurre le dimensioni della massa tumorale e facilitare l'asportazione chirurgica, diminuendo al contempo il rischio di diffusione delle cellule neoplastiche durante la procedura.

La radioterapia postoperatoria o adiuvante viene eseguita dopo l'intervento chirurgico per distruggere eventuali cellule tumorali residue e ridurre il rischio di recidiva locale. In alcuni casi specifici può essere utilizzata la radioterapia intraoperatoria, che prevede la somministrazione di radiazioni direttamente durante l'intervento chirurgico, concentrando il trattamento sull'area tumorale appena esposta.

Quando la guarigione completa non è possibile, la radioterapia può essere impiegata con finalità palliative, per rallentare la progressione della malattia, controllare i sintomi e migliorare la qualità di vita del paziente. Un'applicazione particolare è rappresentata dalla radioterapia total body (TBI, *Total Body Irradiation*), nella quale l'intero organismo viene irradiato prima di un trapianto di midollo osseo o di cellule staminali emopoietiche, soprattutto nel trattamento di neoplasie ematologiche.[66]

La pianificazione radioterapica è altamente personalizzata e dipende da numerosi fattori, tra cui il tipo di tumore, le sue dimensioni, la localizzazione anatomica e le condizioni cliniche del paziente. Sulla base di questi parametri vengono definiti il tipo di tecnica radioterapica da utilizzare, la dose totale di radiazioni, il frazionamento della dose e la durata complessiva del trattamento. [67]

Nel contesto pediatrico, la radioterapia richiede particolare attenzione a causa dell'elevata sensibilità dei tessuti in crescita agli effetti delle radiazioni ionizzanti. L'obiettivo terapeutico consiste nel colpire il tumore con la massima precisione possibile, minimizzando l'esposizione dei tessuti sani circostanti e riducendo il rischio di effetti collaterali a lungo termine.

Per questo motivo, il trattamento radioterapico nei bambini viene gestito da team multidisciplinari altamente specializzati e in ambienti ospedalieri progettati per ridurre l'impatto psicologico della terapia. Durante le sedute vengono spesso utilizzati sistemi di immobilizzazione personalizzati, come maschere termoplastiche, che consentono di mantenere il paziente nella posizione corretta e garantire l'accuratezza del trattamento. [68]

2.2.3 Chirurgia

La chirurgia oncologica pediatrica rappresenta una disciplina altamente specializzata e costituisce uno dei principali approcci terapeutici per il trattamento dei tumori solidi infantili. L'obiettivo primario dell'intervento chirurgico è l'asportazione completa della massa tumorale, preservando il più possibile la funzionalità degli organi e dei tessuti in crescita.

Nella maggior parte dei casi, la chirurgia si inserisce all'interno di un approccio multidisciplinare integrato con chemioterapia e radioterapia, al fine di aumentare l'efficacia terapeutica e ridurre il rischio di recidiva. L'intervento può essere eseguito inizialmente a scopo diagnostico, mediante biopsia, oppure successivamente ai cicli di chemioterapia neoadiuvante, che consentono di ridurre il volume tumorale e facilitare la resezione chirurgica. [69]

Negli ultimi anni si è assistito a un crescente impiego di tecniche mini-invasive, che permettono di ridurre il trauma chirurgico, il dolore post-operatorio e i tempi di recupero. Tra queste rientra la laparoscopia, utilizzata per interventi a livello addominale attraverso piccole incisioni e strumenti dedicati dotati di telecamera, e la toracoscopia, che consente l'accesso alla cavità toracica mediante strumenti inseriti tra le coste.[70], [71], [72]

Particolare interesse riveste inoltre la chirurgia robotica pediatrica, che impiega sistemi avanzati, come la piattaforma da Vinci Surgical System[4], per eseguire procedure mini-invasive ad elevata precisione (Figura 2.3). Questa tecnologia offre una visione tridimensionale ingrandita del campo operatorio e permette movimenti estremamente accurati e miniaturizzati.[73]

Nel complesso, la chirurgia pediatrica mira non solo alla radicalità oncologica, ma anche alla riduzione delle complicanze, del rischio di disseminazione tumorale intraoperatoria e dell'impatto fisico e psicologico del trattamento sul giovane paziente.

[4] Sistema "da Vinci": sistema robotico che traduce i movimenti del chirurgo eliminando tremori e garantendo massima sicurezza.

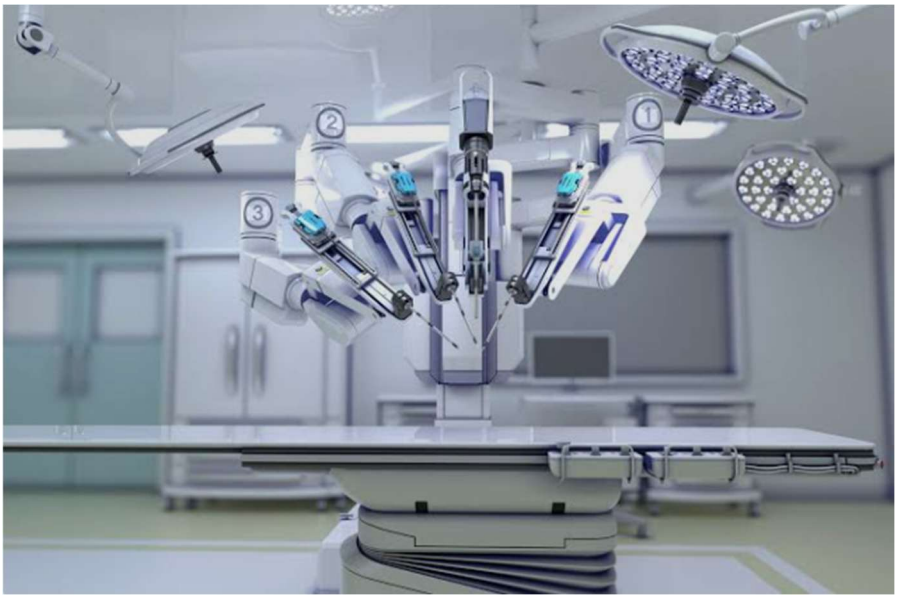


Figura 2.3: Componenti principali della piattaforma di chirurgia robotica da Vinci®. Il sistema include la console chirurgica per il controllo operatore a distanza con visione tridimensionale e il carrello paziente dotato di bracci meccanici multi-snodati per l'esecuzione di procedure mini-invasive ad elevata precisione. (Fonte: humanitas-sanpiox.it)

2.2.4 Immunoterapia

L'immunoterapia è considerata il quarto pilastro della terapia oncologica, accanto a chirurgia, chemioterapia e radioterapia. Questo approccio terapeutico mira a contrastare il tumore stimolando o potenziando la risposta del sistema immunitario contro le cellule neoplastiche.

In condizioni fisiologiche, il sistema immunitario è in grado di riconoscere ed eliminare cellule anomale attraverso complessi meccanismi di sorveglianza immunitaria. Tuttavia, le cellule tumorali possono sviluppare strategie di evasione immunitaria, sfruttando particolari meccanismi regolatori, noti come checkpoint immunitari, che inattivano la risposta dei linfociti T e consentono al tumore di proliferare indisturbato. [74]

L'immunoterapia agisce contrastando questi meccanismi di immunosoppressione e riattivando le difese dell'organismo contro il tumore. Un'importante svolta in questo ambito è derivata dalla scoperta dei checkpoint immunitari da parte di James P. Allison e Tasuku Honjo, premiati con il Nobel per la Medicina nel 2018. [75]

Da queste scoperte sono stati sviluppati gli inibitori dei checkpoint immunitari, farmaci costituiti prevalentemente da anticorpi monoclonali somministrati per via endovenosa.

Tra i principali vi sono Nivolumab, Pembrolizumab e Ipilimumab, che agiscono bloccando le proteine responsabili dell'inibizione dei linfociti T, favorendo così il ripristino della risposta immunitaria antitumorale.

Una delle applicazioni più innovative dell'immunoterapia è rappresentata dalla terapia genica CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy*). Questa strategia prevede il prelievo dei linfociti T del paziente, la loro modificazione genetica in laboratorio per esprimere recettori CAR specifici e la successiva reinfusione nell'organismo (Figura 2.4). Le cellule CAR-T sono così in grado di riconoscere selettivamente antigeni tumorali, come CD19 o BCMA, presenti soprattutto nelle neoplasie ematologiche, attivando una risposta immunitaria altamente mirata contro le cellule maligne.[51], [76], [77]

In oncologia pediatrica, l'immunoterapia viene utilizzata principalmente nella cura delle leucemie (in particolare la Leucemia Linfoblastica Acuta) tramite l'uso delle innovative cellule CAR-T, e nel trattamento di alcuni tumori solidi come il neuroblastoma. [78]

L'immunoterapia rappresenta oggi uno dei settori più promettenti, grazie alla possibilità di sviluppare trattamenti sempre più selettivi e personalizzati, con l'obiettivo di aumentare l'efficacia terapeutica riducendo gli effetti collaterali sistemici.

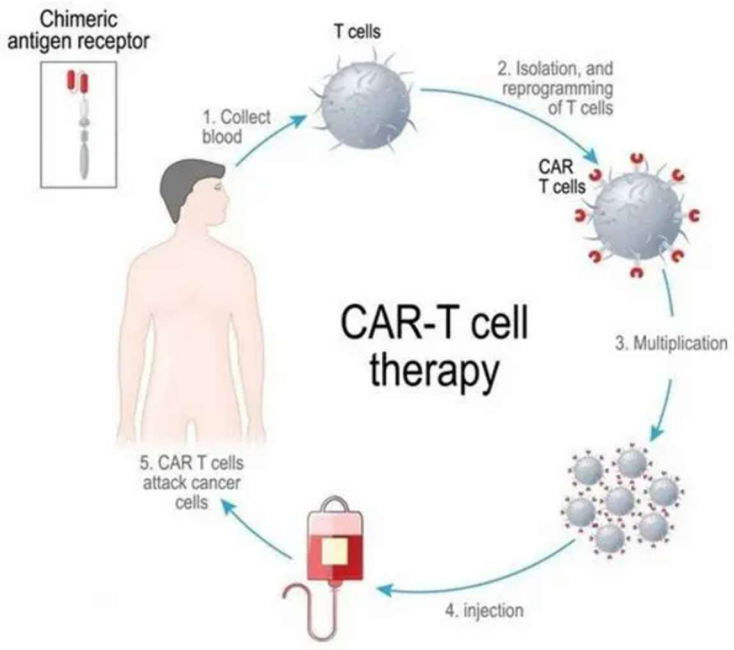


Figura 2.4: Rappresentazione schematica delle fasi principali della terapia con cellule CAR-T. Il diagramma illustra il processo ciclico che comprende il prelievo ematico dal paziente, l'isolamento e la successiva ingegnerizzazione genetica dei linfociti T, la loro proliferazione in laboratorio e la reinfusione finale per il riconoscimento e la distruzione selettiva delle cellule tumorali.

(Fonte: microbiologiaitalia.it)

2.3 Limiti delle terapie attuali nei pazienti pediatrici

Nonostante i notevoli progressi compiuti negli ultimi decenni nel trattamento dei tumori pediatrici, le terapie oncologiche continuano a essere associate a numerose complicanze acute e croniche, che possono compromettere significativamente la qualità di vita dei pazienti nel lungo termine.

Gli effetti collaterali derivano principalmente dal fatto che i trattamenti antitumorali non agiscono esclusivamente sulle cellule neoplastiche, ma coinvolgono, seppur in misura variabile, anche cellule e tessuti sani. Questo fenomeno è particolarmente rilevante nei pazienti pediatrici, il cui organismo è ancora in fase di crescita e sviluppo, risultando quindi, maggiormente vulnerabile agli effetti tossici delle terapie.

I meccanismi responsabili delle tossicità terapeutiche sono molteplici. Alcuni trattamenti, come la radioterapia e diversi agenti chemioterapici, inducono danni diretti al DNA cellulare; altri possono determinare stress ossidativo, alterazioni vascolari, endocrine, immunitarie e neurologiche, oltre a modificazioni del metabolismo cellulare e

dell'architettura tissutale. In alcuni casi, tali effetti possono manifestarsi anche a distanza di molti anni dalla conclusione delle cure, aumentando il rischio di complicanze tardive e di neoplasie secondarie.

Nel paziente pediatrico queste problematiche assumono un'importanza ancora maggiore rispetto all'adulto, poiché la lunga aspettativa di vita comporta una prolungata esposizione alle conseguenze dei trattamenti oncologici. Inoltre, molti bambini presentano già al momento della diagnosi condizioni di fragilità metabolica e nutrizionale. Lo stato infiammatorio cronico indotto dal tumore altera il metabolismo energetico, favorendo ipermetabolismo, perdita di massa muscolare e malnutrizione, in una fase della vita caratterizzata da elevate richieste energetiche necessarie per la crescita e lo sviluppo. [49], [79], [80], [81]

Per questo motivo, uno degli obiettivi principali dell'oncologia pediatrica moderna consiste nello sviluppo di strategie terapeutiche sempre più efficaci ma al tempo stesso meno tossiche, più selettive e in grado di preservare il più possibile la qualità di vita dei giovani pazienti nel lungo periodo.

2.3.1 Limiti della chemioterapia

La chemioterapia pediatrica ha contribuito in maniera determinante al miglioramento della sopravvivenza di numerose neoplasie infantili, tuttavia, il suo impiego presenta importanti limitazioni legate sia alla tossicità sistemica dei farmaci sia alla particolare vulnerabilità dell'organismo in crescita.

I farmaci chemioterapici agiscono prevalentemente sulle cellule a rapida proliferazione e, oltre alle cellule tumorali, colpiscono inevitabilmente anche cellule sane caratterizzate da un elevato turnover cellulare, come quelle del midollo osseo, dei follicoli piliferi e della mucosa gastrointestinale. Tra gli effetti collaterali più frequenti vi sono mielosoppressione, anemia, neutropenia, trombocitopenia, alopecia, nausea, vomito e disturbi gastrointestinali.

Accanto agli effetti acuti, le cure chemioterapiche possono determinare complicanze croniche anche a distanza di anni dal trattamento. Nei pazienti pediatrici, tali effetti tardivi assumono particolare rilevanza e comprendono cardiotossicità, nefrotossicità,

fibrosi polmonare, alterazioni della crescita ossea, deficit cognitivi e neurologici, disturbi della fertilità e un aumentato rischio di sviluppare neoplasie secondarie. [82]
Un ulteriore limite della chemioterapia è rappresentato dalla chemioresistenza. Alcuni tumori pediatrici, in particolare determinate neoplasie cerebrali, le leucemie recidivanti e i neuroblastomi ad alto rischio, possono mostrare una ridotta sensibilità ai farmaci o sviluppare meccanismi di resistenza durante il trattamento, rendendo necessari protocolli terapeutici più aggressivi e spesso meno efficaci.
Nel contesto pediatrico, inoltre, la gestione del dosaggio risulta particolarmente complessa. La dose dei farmaci deve essere adattata non solo al peso corporeo, ma anche alla maturità metabolica del paziente, che varia significativamente tra neonato, bambino e adolescente. Questa variabilità rende necessaria una stretta personalizzazione terapeutica e un monitoraggio continuo delle funzioni organiche.[80], [83], [84]
Un'altra criticità riguarda la limitata disponibilità di farmaci specificamente sviluppati e autorizzati per l'età pediatrica, a causa della scarsità di studi clinici dedicati ai bambini. In Unione Europea nel periodo compreso tra il 2007 e il 2024 sono stati introdotti sul mercato 35 nuovi farmaci chemioterapici per uso pediatrico. [85]
Per quanto riguarda le terapie a bersaglio molecolare (*target therapies*), la loro applicazione in oncologia pediatrica è ancora limitata a specifici sottotipi tumorali caratterizzati da particolari alterazioni molecolari. Questi farmaci agiscono in maniera più selettiva rispetto alla chemioterapia tradizionale, interferendo con specifici bersagli cellulari coinvolti nella crescita tumorale. Di conseguenza, gli effetti collaterali risultano generalmente differenti e meno diffusi sui tessuti sani, pur comprendendo manifestazioni quali astenia, anemia, alterazioni cutanee, cefalea, crampi muscolari, ritenzione idrica, nausea e vomito. [86]

2.3.2 Limiti della radioterapia

Nonostante i notevoli progressi tecnologici che hanno migliorato la precisione dei trattamenti radioterapici, la radioterapia presenta ancora importanti limitazioni, soprattutto in ambito pediatrico, dove i tessuti in crescita risultano particolarmente sensibili alle radiazioni ionizzanti.

Gli effetti collaterali derivano principalmente dall'esposizione dei tessuti sani circostanti il tumore alle radiazioni. Tali effetti si manifestano prevalentemente nell'area irradiata e possono comparire sia durante il trattamento sia a distanza di tempo dalla sua conclusione. Tra gli effetti acuti più frequenti si osservano alterazioni cutanee, come eritema, secchezza e iperpigmentazione della pelle, oltre a mielosoppressione[5] nei casi in cui il trattamento coinvolga regioni contenenti midollo osseo.

L'irradiazione del distretto cranico può provocare alopecia temporanea o parzialmente reversibile, cefalea e vomito, mentre il trattamento di testa, collo e torace può determinare mucositi del cavo orale e dell'esofago. Analogamente, l'irradiazione addominale può causare infiammazione della mucosa intestinale e disturbi gastrointestinali.

Particolare rilevanza assumono gli effetti tardivi della radioterapia nei pazienti pediatrici. Tra questi rientrano alterazioni endocrine e ormonali, infertilità, deficit dello sviluppo e neoplasie secondarie. Inoltre, l'esposizione del cuore alle radiazioni può aumentare il rischio di complicanze cardiovascolari croniche, tra cui insufficienza cardiaca, coronaropatie, aritmie, pericardite costrittiva e patologie valvolari.

Un altro vincolo biologico per la radioterapia è legato all'ipossia tumorale. Come già descritto, l'architettura vascolare caotica del tumore compromette il corretto apporto di ossigeno, generando aree scarsamente ossigenate. Di conseguenza, poiché l'effetto delle radiazioni ionizzanti è strettamente legato alla disponibilità di ossigeno, le cellule tumorali che risiedono in queste zone ipossiche sviluppano una maggiore radioresistenza.

Infine, alcuni tumori pediatrici possono presentare una resistenza intrinseca alla radioterapia oppure sviluppare radioresistenza durante il trattamento. Per questo motivo, la ricerca oncologica sta studiando nuove strategie terapeutiche, tra cui l'impiego di

[5] Mielosoppressione o mielotossicità: indica la ridotta produzione di cellule del sangue (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine) da parte del midollo osseo

radiosensibilizzanti, farmaci in grado di aumentare selettivamente la sensibilità delle cellule tumorali alle radiazioni e migliorare l'efficacia terapeutica riducendo al contempo la dose irradiata ai tessuti sani. [80], [87], [88], [89]

2.3.3 Limiti della chirurgia

La chirurgia oncologica pediatrica rappresenta un trattamento fondamentale per numerosi tumori solidi, tuttavia, la sua applicazione può essere limitata da diversi fattori anatomici, biologici e funzionali.

Uno dei principali limiti è rappresentato dal rapporto del tumore con strutture anatomiche vitali: neoplasie che coinvolgono o avvolgono importanti strutture vascolari, oppure organi critici come cervello, cuore, polmoni, fegato o reni, possono rendere impossibile una resezione completa senza compromettere funzioni essenziali.

Nel paziente pediatrico assume inoltre particolare importanza la necessità di preservare i tessuti e gli organi in crescita. Il chirurgo deve trovare un equilibrio tra radicalità oncologica e chirurgia conservativa, cercando di ottenere margini di resezione adeguati minimizzando al tempo stesso le conseguenze funzionali ed estetiche a lungo termine.[69], [90]

Anche la localizzazione anatomica del tumore può costituire un limite significativo, infatti, le neoplasie localizzate in sedi profonde o difficilmente accessibili, come il sistema nervoso centrale o le regioni paravertebrali, richiedono procedure altamente complesse e aumentano il rischio di complicanze intraoperatorie.

In alcune forme tumorali pediatriche, come il neuroblastoma, la manipolazione chirurgica può inoltre comportare il rischio di rottura della massa tumorale (*tumor spillage*), con conseguente disseminazione di cellule neoplastiche e possibile peggioramento della prognosi.[91]

Infine, la rarità di molte neoplasie pediatriche rappresenta un'ulteriore criticità. La bassa incidenza di alcuni tumori, in particolare dei sarcomi pediatrici, rende difficile standardizzare le procedure chirurgiche e richiede il coinvolgimento di centri altamente specializzati con competenze multidisciplinari dedicate.

2.3.4 Limiti dell'immunoterapia

L'immunoterapia rappresenta una delle strategie più innovative dell'oncologia moderna, tuttavia, il suo impiego in ambito pediatrico presenta ancora numerose limitazioni biologiche, cliniche ed economiche.

A differenza delle terapie antitumorali tradizionali, i farmaci immuno-oncologici non agiscono direttamente sulle cellule tumorali, ma stimolano il sistema immunitario del paziente affinché riconosca e distrugga il tumore. Per questo motivo, la risposta terapeutica può non essere immediata e anche la comparsa degli effetti collaterali segue dinamiche differenti rispetto a chemioterapia e radioterapia.

Gli effetti indesiderati a breve termine comprendono principalmente reazioni cutanee, febbre, brividi, nausea, vomito, ipotensione e reazioni allergiche associate alla somministrazione dei farmaci. A distanza di settimane o mesi dall'inizio della terapia possono manifestarsi tossicità dovute all'eccessiva attivazione del sistema immunitario, tra cui gravi manifestazioni dermatologiche, disturbi gastrointestinali, alterazioni ematologiche, epatotossicità, problematiche osteo-articolari e disfunzioni endocrine.

Nel contesto pediatrico, uno dei principali limiti dell'immunoterapia è rappresentato dalla bassa immunogenicità dei tumori infantili. Come discusso nel capitolo precedente, le neoplasie pediatriche presentano generalmente un basso carico mutazionale e producono un numero ridotto di antigeni riconoscibili dal sistema immunitario, rendendo più difficile l'attivazione di una risposta immunitaria efficace. [27]

Un ulteriore ostacolo è costituito dal microambiente tumorale immunosoppressivo, che ostacola l'attività dei linfociti T e favorisce la sopravvivenza delle cellule tumorali. Per questo motivo, l'immunoterapia viene spesso associata ad altri trattamenti, come la radioterapia o la chemioterapia, nel tentativo di aumentare la risposta antitumorale.

Anche la resistenza terapeutica rappresenta una criticità rilevante, non tutti i pazienti, infatti, rispondono ai trattamenti immunoterapici e alcuni tumori possono sviluppare meccanismi di evasione immunitaria che ne riducono progressivamente l'efficacia.

Particolari limitazioni riguardano la terapia CAR-T dove la produzione delle cellule CAR-T richiede delle procedure altamente complesse, tempi di preparazione prolungati e costi molto elevati. Questa terapia può inoltre essere associata a effetti collaterali severi, tra cui la sindrome da rilascio di citochine (*Cytokine Release Syndrome*, CRS) e tossicità neurologiche potenzialmente gravi.

In alcuni casi, le cellule CAR-T possono andare incontro a esaurimento funzionale prima dell'eliminazione completa della malattia, limitando la persistenza della risposta immunitaria nel lungo termine. [92], [93]

2.4 Necessità di approcci terapeutici innovativi

Negli ultimi decenni i progressi della chemioterapia, della radioterapia, della chirurgia e dell'immunoterapia hanno migliorato significativamente la prognosi di molte neoplasie pediatriche, in particolare delle leucemie e dei linfomi. Nonostante questi importanti risultati, persistono ancora numerose criticità cliniche e terapeutiche.

Oltre ai problemi legati alla tossicità acuta e agli effetti collaterali a lungo termine delle cure esistono dei tumori pediatrici definiti "ad alta sfida terapeutica", caratterizzati da un'elevata aggressività biologica, una frequente presenza di metastasi già alla diagnosi, un'alta probabilità di recidiva e una marcata resistenza ai protocolli terapeutici convenzionali. In tali contesti, le probabilità di guarigione rimangono ancora limitate.

Tra le principali neoplasie a prognosi sfavorevole rientrano il neuroblastoma recidivante ad alto rischio, i sarcomi metastatici — come osteosarcoma e sarcoma di Ewing — il rabdomiosarcoma avanzato e alcuni tumori del sistema nervoso centrale, tra cui i gliomi diffusi della linea mediana di alto grado, ancora non operabili chirurgicamente. [94], [95]

Risulta, quindi, necessario sviluppare degli approcci terapeutici innovativi, capaci non solo di aumentare l'efficacia antitumorale, ma anche di ridurre l'impatto tossico delle terapie sull'organismo in crescita. L'obiettivo della moderna oncologia pediatrica non è soltanto migliorare la sopravvivenza, ma garantire ai giovani pazienti una migliore qualità di vita nel lungo termine, limitando le complicanze permanenti associate ai trattamenti.

In questo scenario, le terapie termiche rappresentano una promettente strategia complementare o alternativa ai trattamenti tradizionali. Grazie alla loro capacità di colpire selettivamente il tessuto tumorale e di potenziare l'efficacia di chemioterapia e radioterapia, esse stanno suscitando un crescente interesse anche in ambito oncologico pediatrico.

Nel capitolo successivo verranno analizzati i principi fisici e biofisici alla base dell'interazione tra calore e tessuti biologici e si approfondiranno le leggi della termodinamica e i principali modelli matematici che costituiscono il fondamento teorico delle moderne terapie termiche applicate all'oncologia. [96], [97], [98], [99]

Capitolo 3
Lo scambio termico nei tessuti biologici

3.1 Cenni generali

La crescente necessità di sviluppare delle strategie terapeutiche innovative, efficaci e meno invasive in oncologia pediatrica ha portato, negli ultimi anni, a un interesse sempre maggiore verso le terapie termiche. L'efficacia biologica di tali trattamenti dipende strettamente dalle modalità con cui il calore viene trasferito, distribuito e dissipato all'interno dei tessuti biologici.

La risposta di un tessuto tumorale all'aumento della temperatura, infatti, è influenzata da numerosi fattori fisici e fisiologici, tra cui le proprietà termiche del tessuto, la perfusione sanguigna e le caratteristiche della vascolarizzazione neoplastica. In particolare, il sangue svolge un ruolo fondamentale nel trasporto del calore, agendo come un meccanismo di regolazione termica capace sia di distribuire sia di dissipare l'energia termica all'interno del tessuto.

Nel caso dei tumori pediatrici, tali fenomeni assumono un'importanza ancora maggiore, in quanto essi presentano un microambiente vascolare spesso disorganizzato ed eterogeneo, caratterizzato da una distribuzione non uniforme dei vasi sanguigni e da differenti livelli di perfusione. Questa condizione modifica significativamente gli scambi termici locali, e influenza la capacità del tessuto tumorale di accumulare o dissipare calore durante un trattamento termico. [100]

Inoltre, rispetto agli adulti, i pazienti pediatrici presentano delle caratteristiche fisiologiche differenti, tra cui un metabolismo più elevato, una maggiore attività cardiovascolare e una diversa risposta vascolare, aspetti che possono alterare la distribuzione della temperatura nei tessuti biologici. La comprensione di tali fenomeni risulta, quindi, fondamentale per descrivere il comportamento termico dei tumori pediatrici e per ottimizzare l'efficacia delle terapie basate sul calore. [101]

Dal punto di vista fisico, lo scambio termico rappresenta il processo di trasferimento dell'energia termica tra sistemi a temperatura differente. Nei tessuti biologici tale

trasferimento avviene principalmente mediante fenomeni di conduzione termica, trasporto convettivo legato alla perfusione sanguigna e generazione metabolica interna.
Nello studio del ruolo dello scambio termico in oncologia pediatrica, gli aspetti bio-termici si concentrano, quindi, sull'interazione tra le proprietà termofisiche del tumore, il flusso sanguigno e i trattamenti termici applicati. La comprensione quantitativa di questi fenomeni costituisce la base teorica necessaria per descrivere e modellare matematicamente la distribuzione della temperatura nei tessuti biologici.
Nel presente capitolo verranno pertanto analizzati i principali fondamenti biofisici e matematici che regolano il trasporto di calore nei tessuti biologici, con particolare attenzione al ruolo della perfusione sanguigna, ai modelli bio-termici e ai meccanismi di danno termico coinvolti nelle applicazioni oncologiche pediatriche.

3.2 Il trasporto termico biologico

I tessuti biologici costituiscono un sistema dinamico e altamente eterogeneo, nel quale il calore si distribuisce in modo non uniforme a causa della disomogeneità strutturale dei tessuti e della continua influenza esercitata dal flusso sanguigno.
La diffusione di molecole e ioni all'interno delle cellule guida le reazioni metaboliche responsabili della produzione di energia termica, mentre il sangue svolge la funzione di principale sistema di trasporto e scambio del calore, modificando costantemente la distribuzione della temperatura nei diversi distretti corporei. [102]
Il trasporto termico biologico comprende l'insieme dei meccanismi attraverso cui gli organismi viventi producono, distribuiscono e dissipano il calore, al fine di mantenere stabile la temperatura corporea interna, una condizione fondamentale per il corretto funzionamento cellulare e per la sopravvivenza dell'organismo.
Nei tessuti biologici il trasporto del calore è regolato principalmente da tre fenomeni fondamentali: la generazione metabolica interna, la conduzione termica attraverso i tessuti e la convezione biologica mediata dal flusso sanguigno.[101]

3.2.1 La generazione metabolica

La generazione metabolica rappresenta l'insieme di tutte le reazioni biochimiche di catabolismo e anabolismo che avvengono continuamente a livello cellulare per il mantenimento dell'omeostasi sistemica.

Quando i tessuti ad alto tasso metabolico (principalmente il muscolo scheletrico, il fegato e il tessuto adiposo) convertono i substrati energetici (quali glucosio e acidi grassi) in adenosina trifosfato (ATP), l'efficienza della conversione termodinamica è inferiore all'unità. Di conseguenza, in accordo con il secondo principio della termodinamica, una quota consistente dell'energia libera originaria non viene convertita in lavoro cellulare, ma viene dissipata nel microambiente circostante sotto forma di energia termica.

Il risultato diretto del metabolismo cellulare è la produzione di calore che è legata a diversi processi fisiologici, tra cui:

- *attività muscolare*: durante la contrazione muscolare una parte significativa dell'energia chimica viene convertita in calore;
- *digestione*: i processi di digestione, assorbimento e assimilazione degli alimenti generano il cosiddetto effetto termico del cibo;
- *brividi*: in condizioni di freddo intenso i muscoli si contraggono involontariamente e ritmicamente, producendo rapidamente calore.

La produzione di calore legata alla generazione metabolica è lo strumento principale che il corpo usa per mantenere l'omeostasi, cioè la capacità dell'organismo di mantenere stabile il proprio ambiente interno.[102]

Si tratta di un processo continuo di autoregolazione che permette di preservare delle condizioni fisiologiche compatibili con la vita, nonostante le variazioni dell'ambiente esterno.

L'omeostasi controlla costantemente numerosi parametri vitali, tra cui la temperatura corporea, la glicemia, la pressione sanguigna, il pH ematico e il bilancio idrico-elettrolitico. Quando tali parametri vengono mantenuti entro intervalli fisiologici, l'organismo si trova in una condizione di equilibrio e benessere; al contrario, alterazioni persistenti possono favorire l'insorgenza di disturbi o patologie. [103], [104]

Per mantenere la temperatura corporea intorno ai 37°C, il sistema cardiovascolare e il sistema nervoso centrale lavorano in stretta sinergia. In particolare, l'ipotalamo svolge il

ruolo di centro di regolazione termica, comportandosi come un vero e proprio "termostato biologico". Questa struttura cerebrale confronta continuamente la temperatura del sangue che la attraversa con un valore di riferimento fisiologico (circa 37°C) e attiva specifiche risposte correttive quando vengono rilevate variazioni significative. [105] [106]
I principali meccanismi di termoregolazione attivati dall'ipotalamo comprendono:

- *vasodilatazione*: in condizioni di surriscaldamento il metabolismo rallenta, i vasi sanguigni superficiali si dilatano, aumentando il flusso di sangue verso la cute. In questo modo il calore viene dissipato nell'ambiente attraverso irraggiamento, conduzione, convezione ed evaporazione del sudore;
- *vasocostrizione*: in condizioni di freddo il corpo aumenta l'attività metabolica, i vasi sanguigni periferici si restringono, riducendo la dispersione termica e mantenendo il sangue caldo nelle regioni profonde del corpo, a protezione degli organi vitali. [107]

3.2.1.1 Tumori e generazione metabolica

La generazione di calore metabolico nei tumori è strettamente correlata all'elevata attività proliferativa delle cellule neoplastiche e varia significativamente in funzione del tipo di tessuto e dello stato fisiopatologico locale.[108]
Le cellule tumorali caratterizzate da una crescita incontrollata presentano tassi metabolici nettamente superiori rispetto ai tessuti sani circostanti, una iperattività metabolica sostenuta principalmente dall'effetto Warburg. Sebbene questo processo sia meno efficiente dal punto di vista energetico rispetto alla fosforilazione ossidativa, esso consente una rapida produzione di metaboliti necessari alla proliferazione cellulare. Tale metabolismo comporta un elevato consumo di glucosio e determina un aumento della produzione di calore e di acido lattico, contribuendo all'acidificazione del microambiente tumorale. [109], [110]
Un ulteriore elemento caratteristico è rappresentato dall'anomala angiogenesi tumorale, per cui la perfusione sanguigna all'interno della massa neoplastica è irregolare e poco efficace nel dissipare il calore prodotto metabolicamente.
Questa alterata capacità di termoregolazione favorisce l'accumulo locale di energia termica e rappresenta uno dei principali presupposti biologici sfruttati nelle terapie

termiche oncologiche, come l'ipertermia, per danneggiare selettivamente le cellule tumorali.[111]

3.2.2 Conduzione termica nei tessuti

La conduzione termica nei tessuti biologici descrive il trasferimento di calore per contatto molecolare diretto. In questo processo le particelle caratterizzate da una maggiore energia cinetica trasferiscono parte della propria energia alle particelle adiacenti a temperatura inferiore, determinando il passaggio del calore dalle zone più calde a quelle più fredde.
Dal punto di vista storico, la descrizione quantitativa di questo fenomeno si deve al matematico e fisico francese Joseph Fourier. Prima dei suoi studi, il calore era comunemente interpretato come una sorta di fluido invisibile capace di fluire da un corpo caldo a uno freddo e non esisteva una formulazione matematica in grado di descriverne rigorosamente la propagazione. [112]
Nel 1822, nella celebre opera *Théorie analytique de la chaleur*, Fourier dimostrò che il trasferimento di calore è governato dalle differenze di temperatura presenti all'interno di un materiale e formulò la legge fondamentale della conduzione termica, che costituisce ancora oggi la base teorica dei modelli di trasferimento di calore nei sistemi fisici e biologici. [113]
Il fenomeno è descritto dalla legge di Fourier, adattata ai tessuti biologici:

$$q = -k\nabla T \tag{3.1}$$

dove:

- q rappresenta il flusso termico $\left(\frac{W}{m^2}\right)$;
- k è la conducibilità termica del tessuto, cioè la capacità intrinseca di condurre calore $\left(\frac{W}{m \cdot K}\right)$;
- ∇T indica il gradiente di temperatura, ovvero la variazione spaziale della temperatura all'interno del tessuto $\left(\frac{K}{m}\right)$.

Il segno negativo indica che il calore si propaga spontaneamente nella direzione opposta all'aumento della temperatura, quindi dalle regioni più calde verso quelle più fredde.[114]

3.2.3 Convezione biologica o trasporto convettivo

Nei sistemi biologici la convezione termica è legata principalmente al trasporto di calore operato dal sangue attraverso il microcircolo, un fenomeno che prende il nome di convezione biologica o trasporto convettivo.

A differenza della conduzione, che avviene per contatto diretto tra molecole, la convezione comporta il trasferimento di energia termica mediante il movimento di un fluido. Nel corpo umano il sangue rappresenta il principale fluido termovettore e assorbe il calore prodotto dal metabolismo cellulare degli organi e dei muscoli e lo trasporta attraverso il sistema circolatorio verso le diverse regioni corporee. In questo modo il sangue caldo distribuisce energia termica ai tessuti più freddi.

Oltre al calore, il flusso sanguigno trasporta anche ossigeno, nutrienti, farmaci e altre sostanze disciolte, che vengono convogliate ai tessuti mediante un meccanismo di trascinamento dovuto al movimento stesso del sangue all'interno dei vasi. [115]

L'organismo può modulare il trasporto convettivo attraverso variazioni della portata sanguigna, regolate principalmente dall'ipotalamo mediante processi di vasodilatazione e vasocostrizione. L'aumento del flusso ematico favorisce la dissipazione del calore, mentre la sua riduzione contribuisce a limitarne la dispersione e a conservare energia termica nelle regioni profonde del corpo. [107], [116]

3.3 Le proprietà termiche dei tessuti biologici

La distribuzione della temperatura all'interno dei tessuti biologici dipende fortemente dalle proprietà termofisiche del materiale biologico considerato, ogni tessuto presenta delle caratteristiche differenti in termini di composizione, contenuto d'acqua, densità cellulare, vascolarizzazione e attività metabolica, fattori che influenzano significativamente il modo in cui il calore viene assorbito, trasportato e dissipato.

Dal punto di vista biofisico i tessuti biologici non possono essere considerati dei mezzi termicamente uniformi, infatti tessuti differenti come muscolo, grasso, osso o tessuto tumorale, mostrano dei comportamenti termici molto diversi tra loro. [114]

Ad esempio, i tessuti maggiormente vascolarizzati tendono a dissipare il calore più rapidamente grazie all'azione della perfusione sanguigna, mentre tessuti meno perfusi o

ricchi di componente adiposa presentano generalmente una minore capacità di raffreddamento.

Nel caso dei tumori tali differenze risultano ancora più evidenti: il tessuto tumorale presenta delle caratteristiche come la vascolarizzazione anomala e disorganizzata, accompagnata da un metabolismo cellulare elevato, che modificano le proprietà termiche locali e influenzano significativamente la risposta del tumore ai trattamenti termici. [117]

Nei tumori pediatrici, inoltre, la maggiore attività metabolica e le differenti condizioni fisiologiche rispetto agli adulti possono alterare ulteriormente il comportamento termico del tessuto biologico.

Di seguito si introducono alcuni parametri termofisici fondamentali per descrivere matematicamente il trasporto di calore nei tessuti biologici.

- *Conducibilità termica (k)*

  La conducibilità termica descrive la capacità di un materiale di trasmettere il calore per conduzione.

  Essa, quindi, rappresenta l'attitudine del tessuto a trasferire energia termica dalle regioni a temperatura maggiore verso quelle a temperatura minore.

  Tessuti differenti possiedono valori diversi di conducibilità termica, ad esempio il tessuto muscolare, ricco di acqua, presenta generalmente una conducibilità relativamente elevata, mentre il tessuto adiposo, caratterizzato da una minore quantità d'acqua, tende ad essere più isolante.

  Nei tumori la conducibilità termica può variare in funzione della composizione cellulare, della necrosi interna e della vascolarizzazione. [118]

- *Calore specifico (c)*

  Il calore specifico rappresenta la quantità di energia necessaria per aumentare di un grado la temperatura di una unità di massa del tessuto.

  Questo parametro determina la capacità del tessuto di accumulare energia termica.

  Tessuti con elevato contenuto d'acqua presentano generalmente valori di calore specifico più elevati e richiedono una maggiore energia per produrre delle variazioni di temperatura.

  Il calore specifico influenza direttamente la rapidità con cui un tessuto si riscalda o si raffredda durante una terapia termica. [119]

- *Densità (ρ)*

La densità rappresenta la massa del tessuto per unità di volume ed è un parametro importante nella descrizione dell'inerzia termica del materiale biologico.

La densità insieme al calore specifico, determina la capacità del tessuto di immagazzinare energia termica: tessuti con maggiore densità tendono a mostrare una risposta termica più lenta alle variazioni di temperatura. [120]

- *Generazione metabolica interna (Q_{met})*

Il termine rappresenta il calore generato internamente dal metabolismo cellulare.

Tutte le cellule biologiche producono energia attraverso delle reazioni metaboliche che rilasciano una parte dell'energia sotto forma di calore.

Nei tessuti tumorali il metabolismo risulta spesso significativamente aumentato rispetto ai tessuti sani a causa della rapida proliferazione cellulare e dell'elevata attività biochimica, di conseguenza il valore di Q_{met} nei tumori può essere maggiore rispetto ai tessuti circostanti.

Questo fenomeno contribuisce alla formazione di gradienti termici locali e può influenzare la risposta ai trattamenti termici. [121]

- *Perfusione sanguigna (ω)*

La perfusione sanguigna descrive il flusso di sangue che attraversa il tessuto biologico per unità di volume e tempo.

Essa rappresenta uno dei parametri più importanti nel trasporto termico biologico, poiché il sangue agisce come un mezzo di trasporto del calore: attraverso la perfusione, il sangue può trasferire energia termica, distribuire il calore nei tessuti e dissipare il calore accumulato. [122]

3.4 Il ruolo della perfusione sanguigna: definizione ed effetto termico

La perfusione sanguigna rappresenta il processo di irrorazione dei tessuti biologici attraverso il microcircolo capillare. Dal punto di vista fisiologico, essa garantisce l'apporto di ossigeno e nutrienti alle cellule e la rimozione dei prodotti di scarto del metabolismo. La perfusione svolge anche un ruolo fondamentale nel trasporto termico

biologico, contribuendo in modo significativo alla distribuzione e alla dissipazione del calore all'interno dei tessuti.

Nei modelli bio-termici, e in particolare nell'equazione di trasferimento di calore di Pennes che verrà discussa nel prossimo paragrafo, la perfusione rappresenta il flusso ematico che attraversa la rete capillare di un organo. Essa non si riferisce al sangue che scorre nei grandi vasi arteriosi e venosi, bensì agli scambi di massa ed energia che avvengono a livello del microcircolo, dove il sangue entra in stretto contatto con il tessuto circostante. [123]

Dal punto di vista termico, il sangue può essere considerato un efficace sistema di trasporto del calore, in quanto grazie alla continua circolazione tra il centro e la periferia del corpo, esso contribuisce al mantenimento dell'omeostasi termica trasferendo energia tra regioni caratterizzate da temperature differenti. In condizioni fisiologiche, il sangue arterioso raggiunge i tessuti a una temperatura prossima a quella corporea centrale e tende a compensare eventuali squilibri termici locali. [101]

L'effetto della perfusione sul bilancio energetico di un tessuto dipende dalla differenza di temperatura tra il sangue e il tessuto stesso. Quando un tessuto si trova a una temperatura inferiore rispetto a quella del sangue arterioso, quest'ultimo cede energia termica contribuendo al suo riscaldamento. Al contrario, quando il tessuto presenta una temperatura più elevata, come avviene durante l'attività muscolare intensa o nei processi infiammatori, il sangue assorbe parte del calore prodotto e lo trasporta verso altre regioni dell'organismo, favorendone la dissipazione. Per questo motivo la perfusione viene spesso descritta come un meccanismo di raffreddamento biologico, capace di limitare gli aumenti locali di temperatura.

Nel contesto oncologico, il ruolo della perfusione assume un'importanza ancora maggiore, infatti, la crescita tumorale richiede un costante apporto di ossigeno e di nutrienti che viene garantito attraverso la formazione di nuovi vasi sanguigni mediante il processo di angiogenesi. Tuttavia, a differenza dei tessuti sani, la vascolarizzazione tumorale risulta generalmente disorganizzata e inefficiente, con dei vasi neoformati che presentano spesso un andamento tortuoso, ramificazioni irregolari, diametri variabili e pareti caratterizzate da elevata permeabilità. Tali anomalie determinano una distribuzione non uniforme del flusso sanguigno all'interno della massa tumorale.

Di conseguenza, alcune regioni del tumore risultano altamente perfuse, mentre altre presentano un flusso sanguigno ridotto o addirittura assente. Questa eterogeneità porta alla formazione di aree ipossiche e necrotiche, oltre a influenzare significativamente la distribuzione della temperatura all'interno del tessuto neoplastico.

Nei tumori pediatrici tali aspetti possono risultare ancora più marcati. Numerosi studi hanno evidenziato come molte neoplasie infantili presentino elevati livelli di attività angiogenica, associati a una significativa espressione del VEGF e a un'elevata densità di microvasi. Un esempio significativo è rappresentato dai tumori epatici pediatrici, nei quali sono stati osservati livelli di espressione del VEGF e densità microvascolare superiori rispetto a quelli riscontrati nel carcinoma epatocellulare dell'adulto. [124]

Per sostenere la rapida proliferazione cellulare e l'elevata attività metabolica, il tumore pediatrico tende a sviluppare una rete vascolare particolarmente estesa ma funzionalmente inefficiente. Sebbene la perfusione complessiva possa risultare elevata, la distribuzione del flusso sanguigno rimane fortemente disomogenea, generando regioni ben irrorate alternate a zone scarsamente perfuse o ipossiche.

Questa caratteristica riveste una notevole importanza dal punto di vista termico: l'elevato metabolismo delle cellule tumorali comporta una maggiore produzione di calore rispetto ai tessuti sani circostanti, tuttavia, l'irregolarità della rete vascolare limita la capacità del tumore di dissipare efficacemente tale energia termica. Ne deriva una distribuzione della temperatura fortemente eterogenea, nella quale coesistono regioni caratterizzate da differenti condizioni di perfusione e scambio termico. [125]

La comprensione del ruolo della perfusione nel trasporto di calore risulta quindi, essenziale per descrivere il comportamento termico dei tumori e per prevedere la loro risposta ai trattamenti basati sull'impiego del calore. Proprio per quantificare l'influenza della perfusione sanguigna sulla distribuzione della temperatura nei tessuti biologici sono stati sviluppati specifici modelli matematici, tra cui l'equazione bio-termica di Pennes, che rappresenta ancora oggi il riferimento principale per lo studio delle terapie termiche oncologiche.

Capitolo 4
Modellazione matematica del trasferimento di calore biologico

4.1 Introduzione all'Equazione di Bioheat di Pennes

L'equazione di Pennes, nota anche come *equazione del bio-calore (Bioheat Equation)*, fu introdotta nel 1948 dal medico e ricercatore statunitense Harry H. Pennes e rappresenta uno dei modelli fondamentali per lo studio del trasferimento di calore nei tessuti biologici. [126]

Nel suo storico lavoro, Pennes analizzò sperimentalmente la distribuzione della temperatura nell'avambraccio umano, e osservò che la dinamica termica dei tessuti non dipende esclusivamente dalla conduzione del calore, ma è influenzata anche dalla produzione metabolica e dalla perfusione sanguigna.

Con l'obiettivo di descrivere i gradienti termici presenti in profondità nei tessuti, egli rilevò che il sangue arterioso proveniente dall'arteria brachiale presentava una temperatura superiore rispetto a quella dei tessuti circostanti. Sulla base di tale osservazione, modellò il flusso sanguigno arterioso come una sorgente di calore in grado di trasferire energia termica ai tessuti attraverso la rete capillare.

Pennes descrisse, quindi, il contributo della perfusione sanguigna al trasporto termico come proporzionale alla differenza di temperatura tra il sangue arterioso e il tessuto locale, introducendo un termine che rappresenta lo scambio di calore tra il sistema circolatorio e il tessuto biologico. Questo contributo, insieme alla conduzione termica e alla generazione metabolica di calore, costituisce la base dell'equazione del bio-calore, ancora oggi ampiamente utilizzata nella modellazione delle terapie termiche e dei processi fisiologici di termoregolazione.

Per comprendere la formulazione matematica dell'equazione di Pennes è necessario partire dall'equazione generale della diffusione del calore, ottenuta applicando il principio di conservazione dell'energia a un volume di controllo infinitesimo e descrivendo il trasporto termico mediante la legge di Fourier. L'equazione del bio-calore può essere interpretata come un'estensione dell'equazione classica della conduzione termica, alla

quale vengono aggiunti i contributi dovuti al metabolismo cellulare e alla perfusione sanguigna.

4.2 Descrizione matematica del trasferimento di calore biologico

4.2.1 Principio di conservazione dell'energia ed equazione della diffusione del calore

Per descrivere matematicamente la distribuzione della temperatura nei tessuti biologici è necessario partire dai principi fondamentali del trasferimento di calore. In particolare, l'equazione del bio-calore di Pennes può essere ottenuta applicando il principio di conservazione dell'energia a un elemento infinitesimo di tessuto e utilizzando la legge di Fourier per modellare il trasporto termico per conduzione.

L'obiettivo è determinare il campo di temperatura all'interno di un tessuto biologico, ovvero la variazione della temperatura nello spazio, in modo da poter prevedere come il calore si diffonda durante processi fisiologici o durante trattamenti termici come l'ipertermia e la termoablazione.

La temperatura all'interno del tessuto può essere descritta come una funzione delle coordinate cartesiane spaziali:

$$T_t = T(x, y, z)$$

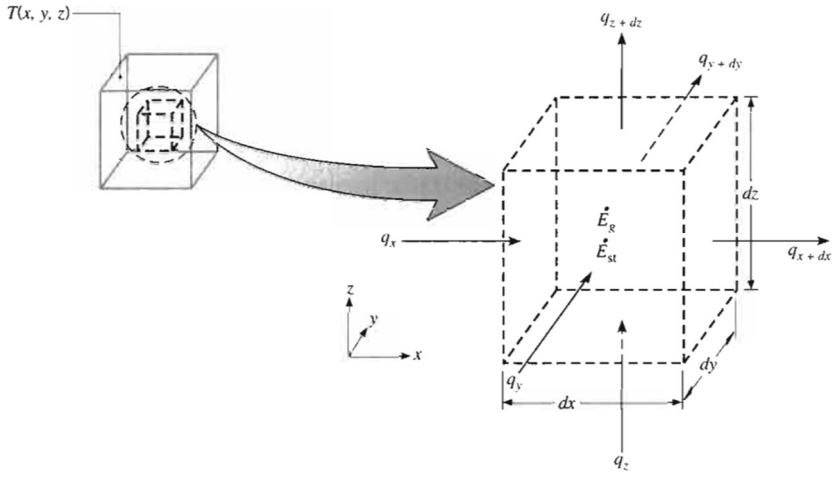


Figura 4.1: Volume di controllo differenziale dx,dy,dz per l'analisi di conduzione in coordinate cartesiane. (Fonte: Immagine tratta dal libro " Fundamentals of Heat and Mass Transfer", Pag. 70)

In figura 4.1[6] [127] si considera, quindi, un volume di controllo differenziale di dimensioni $dx \times dy \times dz$, appartenente a un tessuto omogeneo e privo di moti macroscopici di massa. In tale elemento il trasferimento di energia avviene principalmente per conduzione termica, mentre possono essere presenti sorgenti interne di calore dovute al metabolismo cellulare.

Secondo la legge di Fourier, il flusso di calore attraversa le superfici del volume di controllo in funzione del gradiente di temperatura. Indicando con q_x, q_ye q_zi tassi di trasferimento di calore nelle tre direzioni cartesiane, i corrispondenti valori sulle superfici opposte del volume possono essere espressi mediante uno sviluppo di Taylor al primo ordine:

$$q_{x+dx} = q_x + \frac{\partial q_x}{\partial x} dx \tag{4.1a}$$

$$q_{y+dy} = q_y + \frac{\partial q_y}{\partial y} dy \tag{4.1b}$$

$$q_{z+dz} = q_z + \frac{\partial q_z}{\partial z} dz \tag{4.1c}$$

Tali relazioni descrivono la variazione spaziale del flusso termico all'interno del mezzo. Oltre al trasporto per conduzione, all'interno del volume di controllo può essere presente una generazione volumetrica di energia termica. Questo contributo rappresenta il calore prodotto localmente dai processi metabolici e può essere espresso come:

$$\dot{E}_g = \dot{q}\, dx\, dy\, dz \tag{4.2}$$

dove $\dot{q}$ rappresenta il tasso di generazione di calore per unità di volume $\left(\frac{W}{m^3}\right)$.

[6] Per la seguente dimostrazione si è stato fatto riferimento al libro "Fundamentals of Heat and Mass Transfer" sesta edizione, degli autori Incropera, De Witt, Bergman e Lavine.

Un ulteriore contributo è rappresentato dall'energia accumulata nel tessuto. Se non si verificano cambiamenti di fase, la variazione temporale dell'energia interna può essere descritta da:

$$\dot{E}_{st} = \rho_t \cdot c_t \cdot \frac{\partial T_t}{\partial t} dx\, dy\, dz \tag{4.3}$$

dove:

- ρ_t è la densità del tessuto $\left(\frac{kg}{m^3}\right)$;
- c_t è il calore specifico $\left(\frac{J}{kg \cdot K}\right)$;
- T_t è la temperatura locale del tessuto (K);
- $\frac{\partial T_t}{\partial t}$ rappresenta la variazione temporale della temperatura del tessuto.

Il termine di generazione $\dot{E}_g$e quello di accumulo $\dot{E}_{st}$descrivono fenomeni fisici differenti. Il primo rappresenta la conversione di altre forme di energia in energia termica, come avviene nel metabolismo cellulare, mentre il secondo esprime la quantità di energia termica che viene immagazzinata o rilasciata dal tessuto in seguito a una variazione di temperatura.
Applicando il principio di conservazione dell'energia al volume di controllo si ottiene:

$$\dot{E}_{in} + \dot{E}_g - \dot{E}_{out} = \dot{E}_{st} \tag{4.4}$$

che descrive la variazione dell'energia accumulata $\dot{E}_{st}$ come somma dell'energia entrante $\dot{E}_{in}$ e dell'energia generata $\dot{E}_g$, a cui si sottrae l'energia uscente $\dot{E}_{out}$.
Con riferimento sempre alla figura 4.1 si osserva che i termini di energia entrante sono q_x, q_y e q_z , mentre i termini di energia uscente sono q_{x+dx}, q_{y+dy} e q_{z+dz}.
Per tanto, tenendo a mente quanto appena detto e sostituendo le Equazioni 4.4 e 4.5 si ottiene:

$$q_x + q_y + q_z + \dot{q}\, dx\, dy\, dz - q_{x+dx} - q_{y+dy} - q_{z+dz} = \rho_t \cdot c_t \cdot \frac{\partial T_t}{\partial t}\, dx\, dy\, dz \tag{4.5}$$

Sostituendo le Equazioni $4.1a, 4.1b\ e\ 4.1c$ ne consegue che:

$$-\frac{\partial q_x}{\partial x}dx - \frac{\partial q_y}{\partial y}dy - \frac{\partial q_z}{\partial z}dz + \dot{q}\,dx\,dy\,dz = \rho_t \cdot c_t \cdot \frac{\partial T_t}{\partial t}\,dx\,dy\,dz \qquad (4.6)$$

A partire dalla legge di Fourier espressa dall'Equazione 3.1, proiettandola lungo i tre assi spaziali e moltiplicando il flusso termico specifico per l'area della rispettiva superficie infinitesima attraversata, si possono riscrivere i tassi di calore per conduzione:

$$q_x = -\,k_t \cdot\, dy\,dz\frac{\partial T_t}{\partial x} \qquad (4.7a)$$

$$q_y = -\,k_t \cdot\, dx\,dz\frac{\partial T_t}{\partial y} \qquad (4.7b)$$

$$q_z = -\,k_t \cdot\, dx\,dy\frac{\partial T_t}{\partial z} \qquad (4.7c)$$

Dove k_t rappresenta la conducibilità termica del tessuto $\left(\frac{W}{m \cdot K}\right)$.

Di conseguenza sostituendo le tre equazioni appena citate nella 4.6 e dividendo per le dimensioni del volume di controllo ($dx\ dy\ dz$) si ottiene:

$$\frac{\partial}{\partial x}\left(k_t \cdot \frac{\partial T_t}{\partial x}\right) + \frac{\partial}{\partial y}\left(k_t \cdot \frac{\partial T_t}{\partial y}\right) + \frac{\partial}{\partial z}\left(k_t \cdot \frac{\partial T_t}{\partial z}\right) + \dot{q} = \rho_t \cdot c_t \cdot \frac{\partial T_t}{\partial t} \qquad (4.8)$$

Oppure in forma compatta:

$$\nabla(k_t \cdot \nabla T_t) + \ \dot{q} = \rho_t \cdot c_t \cdot \frac{\partial T_t}{\partial t} \qquad (4.9)$$

L'Equazione 4.8, nota come *equazione della diffusione del calore* o *equazione del calore*, rappresenta la formulazione matematica del principio di conservazione dell'energia applicato al trasferimento termico per conduzione. Essa descrive l'evoluzione della temperatura all'interno di un mezzo in funzione del tempo e della posizione spaziale. I primi tre termini del membro di sinistra rappresentano il contributo del trasporto di calore per conduzione lungo le tre direzioni dello spazio, mentre il termine $\dot{q}$ tiene conto

dell'eventuale generazione interna di energia termica. Il membro destro dell'equazione descrive, invece, la variazione temporale dell'energia termica accumulata nel materiale. In altre parole, l'equazione afferma che il calore trasferito e generato all'interno di un volume di controllo deve essere uguale alla variazione dell'energia termica immagazzinata nello stesso volume.
A partire dall'Equazione 4.8 si possono ottenere diverse versioni semplificate in base al contesto:

- Se la conducibilità termica k è costante, l'equazione del calore diventa:

$$\frac{\partial^2 T_t}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 T_t}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 T_t}{\partial z^2} + \frac{\dot{q}}{k_t} = \frac{1}{\alpha}\frac{\partial T_t}{\partial t} \tag{4.10}$$

  Dove $\alpha = \frac{k_t}{\rho_t \cdot c_t}$ rappresenta la diffusività termica del tessuto $\left(\frac{m^2}{s}\right)$ e misura la rapidità con cui una variazione di temperatura si propaga all'interno del tessuto per effetto della conduzione termica. [128]

- Se si considerano condizioni stazionarie (*steady state conditions*) non può esserci alcuna variazione nella quantità di energia immagazzinata, per tanto l'Equazione 4.8 diventa:

$$\frac{\partial}{\partial x}\left(k_t \cdot \frac{\partial T_t}{\partial x}\right) + \frac{\partial}{\partial y}\left(k_t \cdot \frac{\partial T_t}{\partial y}\right) + \frac{\partial}{\partial z}\left(k_t \cdot \frac{\partial T_t}{\partial z}\right) + \dot{q} = 0 \tag{4.11}$$

- Infine, se si considera il trasferimento di calore in condizioni monodimensionali e di regime stazionario, senza generazione di energia, il flusso termico diventa una costante nell'unica direzione valutata; ad esempio, in direzione x si ottiene:

$$\frac{d}{dx}\left(k_t \cdot \frac{dT_t}{dx}\right) = 0 \tag{4.12}$$

4.2.2 Derivazione e formulazione dell'equazione differenziale di Pennes

L'equazione del calore ottenuta dalla conservazione dell'energia e dalla legge di Fourier (Equazione 4.8) descrive il trasferimento termico nei materiali solidi, considerando esclusivamente la conduzione e le eventuali sorgenti interne di calore. Tuttavia, i tessuti biologici presentano caratteristiche aggiuntive che non possono essere trascurate. In particolare, il trasferimento di calore all'interno dell'organismo è influenzato dalla

produzione metabolica di calore e dalla perfusione sanguigna, ovvero dallo scambio termico continuo tra il sangue circolante e i tessuti.

Per descrivere tali fenomeni, Pennes introdusse nell'equazione del calore due termini sorgente aggiuntivi: un termine metabolico $\dot{q}_m$e un termine di perfusione $\dot{q}_p$.

Quindi nel caso semplificato di regime stazionario, unidimensionale e conducibilità termica costante, l'equazione del calore può essere riscritta come:

$$\frac{\partial^2 T_t}{\partial x^2} + \frac{\dot{q}_m + \dot{q}_p}{k_t} = 0 \tag{4.13}$$

dove $T_t = T_t(x)$ indica la temperatura del tessuto in funzione della posizione spaziale (cioè la variabile incognita che si vuole determinare e di interesse biomedico), $\dot{q}_m$ rappresenta la generazione metabolica di calore per unità di volume, mentre $\dot{q}_p$ descrive il contributo termico dovuto allo scambio di calore tra sangue e tessuto (termine di perfusione).

Per modellare il termine relativo alla perfusione sanguigna, Pennes considerò un volume unitario di tessuto attraversato da un flusso sanguigno V. Il trasferimento di energia termica dal sangue al tessuto può essere descritto mediante il principio di Fick nella forma:

$$\dot{q}_p = V \cdot s \cdot (T_a - T_v) \tag{4.14}$$

dove s rappresenta la capacità termica volumetrica del sangue, mentre T_a e T_v indicano rispettivamente la temperatura del sangue arterioso in ingresso e quella del sangue venoso in uscita dal letto capillare.[7]

Questa relazione esprime il fatto che il calore ceduto al tessuto è proporzionale sia alla quantità di sangue che attraversa il volume considerato sia alla differenza di temperatura

[7] Nel modello originale di Pennes, $T_a$era associata alla temperatura del sangue arterioso misurata nell'arteria brachiale; nella formulazione moderna dell'equazione indica più in generale la temperatura del sangue arterioso che irrora il volume di tessuto considerato.

tra il sangue entrante e quello uscente. In altre parole, il sangue agisce come un mezzo di trasporto convettivo capace di trasferire energia termica all'interno dell'organismo.
Poiché la temperatura venosa locale non è direttamente misurabile, Pennes ipotizzò che, durante il passaggio attraverso la microcircolazione, il sangue tendesse progressivamente a raggiungere l'equilibrio termico con il tessuto circostante. Per descrivere tale fenomeno introdusse la relazione:

$$T_v = T_t + k \cdot (T_a - T_t) \tag{4.15}$$

dove T_t rappresenta la temperatura locale del tessuto e k un coefficiente, introdotto da Pennes e compreso tra 0 e 1, che descrive il grado di equilibrio termico tra sangue e tessuto.
Nel caso limite di equilibrio termico completo ($k = 0$), il sangue venoso lascia la microcircolazione alla stessa temperatura del tessuto locale, per cui $T_v = T_t$.
Il termine di perfusione, pertanto, diventa:

$$\dot{q}_p = V \cdot s \cdot (T_a - T_t) \tag{4.16}$$

Tale espressione evidenzia come il sangue possa comportarsi sia come una sorgente sia come un pozzo termico: quando la temperatura arteriosa risulta superiore a quella del tessuto, il sangue cede calore al mezzo circostante; viceversa, quando il tessuto è più caldo del sangue, il flusso ematico contribuisce alla rimozione dell'energia termica.
Nella formulazione originaria proposta da Pennes il contributo della perfusione includeva il prodotto $V \cdot s$; tuttavia sapendo che $\dot{q}_p$ è una potenza termica generata per unità di volume, l'Equazione 4.16 può essere riscritta come:

$$\dot{q}_p = \rho_b \cdot c_b \cdot \left(\frac{\dot{V}_b}{V}\right) \cdot (T_a - T_t) \tag{4.17}$$

Dove ρ_b e c_b sono rispettivamente la densità $\left(\frac{kg}{m^3}\right)$ e il calore specifico $\left(\frac{J}{kg \cdot K}\right)$ del sangue, mentre $\frac{\dot{V}_b}{V} = \omega_b$ è il tasso di perfusione sanguigna per unità di volume di tessuto $\left(\frac{1}{s}\right)$.

In questo modo il contributo della perfusione può essere espresso come una potenza termica volumetrica:

$$\dot{q}_p = \rho_b \cdot c_b \cdot \omega_b \cdot (T_a - T_t) \tag{4.18}$$

che rappresenta, quindi, lo scambio convettivo di calore tra il sangue arterioso in ingresso e il tessuto locale.

È importante osservare che il termine di perfusione introdotto da Pennes descrive un fenomeno di trasporto termico locale associato alla microcircolazione. Il modello assume che lo scambio di calore avvenga tra il sangue e il tessuto circostante all'interno del microcircolo, senza rappresentare esplicitamente la geometria della rete vascolare o il trasporto termico lungo i vasi sanguigni di maggiori dimensioni. Questi aspetti saranno approfonditi nel paragrafo successivo.

Sostituendo l'espressione 4.18 nell'Equazione 4.13 si ottiene:

$$\frac{\partial^2 T_t}{\partial x^2} + \frac{\dot{q}_m + \omega_b \cdot \rho_b \cdot c_b \cdot (T_a - T_t)}{k_t} = 0 \tag{4.19}$$

che rappresenta la forma stazionaria unidimensionale dell'equazione del bio-calore di Pennes.

Generalizzando il risultato al caso tridimensionale e transitorio, si ottiene la formulazione completa *dell'Equazione del Bio-Calore di Pennes*:

$$\rho_t \cdot c_t \cdot \frac{\partial T_t}{\partial t} = \nabla \cdot (k_t \cdot \nabla T_t) + \omega_b \cdot \rho_b \cdot c_b \cdot (T_a - T_t) + \dot{q}_m \tag{4.20}$$

Dove, per riassumere, ρ_t e $c_t$rappresentano rispettivamente la densità $\left(\frac{kg}{m^3}\right)$ e il calore specifico del tessuto $\left(\frac{J}{kg \cdot K}\right)$, k_t la conducibilità termica del tessuto $\left(\frac{W}{m \cdot K}\right)$, ω_b il tasso di perfusione sanguigna $\left(\frac{1}{s}\right)$, ρ_be $c_b$la densità $\left(\frac{kg}{m^3}\right)$ e il calore specifico $\left(\frac{J}{kg \cdot K}\right)$ del sangue, T_a la temperatura del sangue arterioso (K), T_t la temperatura locale del tessuto (K) e $\dot{q}_m$ il calore generato dal metabolismo cellulare per unità di volume $\left(\frac{W}{m^3}\right)$.

Il termine a primo membro dell'equazione, $\rho_t \cdot c_t \cdot \frac{\partial T_t}{\partial t}$, rappresenta la variazione temporale dell'energia termica immagazzinata nel tessuto e descrive quindi, la capacità del sistema biologico di accumulare o rilasciare calore nel tempo. Nel membro destro dell'equazione, il primo termine descrive il trasferimento di calore per conduzione all'interno dei tessuti, il secondo rappresenta lo scambio termico associato alla perfusione sanguigna, mentre il terzo tiene conto della produzione di calore dovuta all'attività metabolica cellulare. [122], [127]

L'equazione del bio-calore di Pennes rappresenta ancora oggi il modello matematico di riferimento per la descrizione del trasporto di calore nei tessuti biologici. La sua struttura costituisce la base teorica sulla quale vengono sviluppati i modelli utilizzati nelle moderne terapie termiche; come verrà discusso nei capitoli successivi, l'introduzione di opportuni termini sorgente consente di descrivere l'energia fornita dall'esterno durante procedure di ipertermia e termoablazione, rendendo possibile la simulazione numerica della distribuzione di temperatura e del conseguente danno biologico.

4.3 Assunzioni e limiti del modello di Pennes

Nonostante l'equazione del bio-calore di Pennes rappresenti ancora oggi il modello più utilizzato per la simulazione del trasferimento termico nei tessuti biologici, essa si basa su una serie di ipotesi semplificative che ne limitano l'accuratezza nella descrizione dei fenomeni fisiologici reali.

Il principale vantaggio del modello risiede nella sua semplicità matematica e computazionale che ne ha favorito l'ampia diffusione nello studio delle terapie termiche, dell'ipertermia oncologica e della termoablazione. Tuttavia, proprio tale semplicità richiede l'introduzione di assunzioni che non sempre riflettono il comportamento effettivo dei tessuti biologici e della circolazione sanguigna. [129]

Una prima limitazione riguarda il modo in cui viene rappresentata la perfusione sanguigna: nel modello di Pennes il sangue è trattato come una sorgente o un pozzo di calore distribuito uniformemente nel tessuto e lo scambio termico viene considerato proporzionale alla differenza tra la temperatura arteriosa e quella locale del tessuto. In realtà, il trasferimento di energia tra sangue e tessuti non avviene esclusivamente a livello

capillare, come ipotizzato da Pennes, ma coinvolge anche arteriole e venule di dimensioni maggiori, nelle quali si verifica una parte significativa dello scambio termico.

Un secondo limite è rappresentato dall'ipotesi di isotropia della perfusione. Il modello assume che il flusso sanguigno sia distribuito uniformemente in tutte le direzioni e che il trasporto di calore associato alla circolazione non presenti una direzione preferenziale. Nei tessuti reali il sangue segue percorsi ben definiti all'interno della rete vascolare e il trasporto convettivo di energia presenta una marcata direzionalità che può influenzare significativamente la distribuzione della temperatura.

L'equazione di Pennes trascura, inoltre, la geometria dettagliata del sistema vascolare. I vasi sanguigni di grande calibro non vengono modellati esplicitamente e il loro effetto viene incorporato all'interno di un unico parametro medio di perfusione. Tale approssimazione non consente di descrivere fenomeni locali di particolare rilevanza clinica, come lo scambio termico tra arterie e vene adiacenti, la ramificazione vascolare o l'influenza dei grandi vasi sanguigni sulla distribuzione della temperatura.

Questo aspetto assume particolare importanza nelle applicazioni oncologiche, poiché la presenza di vasi di grosso calibro nelle vicinanze della regione trattata può determinare una significativa dissipazione del calore. Tale fenomeno, noto come *heat sink effect*, può ridurre l'efficacia delle terapie termiche limitando il raggiungimento delle temperature terapeutiche desiderate all'interno del tumore.

Un'ulteriore semplificazione riguarda la temperatura del sangue arterioso: nel modello originale si assume che il sangue raggiunga il tessuto sempre alla temperatura corporea interna e che entri immediatamente in equilibrio termico con il tessuto circostante. In realtà, la temperatura del sangue varia progressivamente lungo l'albero vascolare e il raggiungimento dell'equilibrio termico è un processo graduale. Di conseguenza, il modello tende spesso a sovrastimare il contributo della perfusione sanguigna allo scambio termico.

Anche la generazione metabolica di calore viene trattata come una sorgente uniforme e costante, tuttavia, nei tessuti reali il metabolismo può variare notevolmente da una regione all'altra e risultare particolarmente elevato nelle aree tumorali caratterizzate da intensa proliferazione cellulare. L'eterogeneità metabolica viene pertanto trascurata dal modello.

Ulteriori limitazioni emergono quando il modello viene applicato ai tumori solidi visto che le neoplasie presentano una vascolarizzazione altamente disorganizzata, con regioni caratterizzate da perfusione elevata alternate a zone ipossiche o scarsamente irrorate. L'assunzione di parametri termici uniformi e costanti non consente di rappresentare completamente tale eterogeneità biologica, che può influenzare in modo significativo la distribuzione della temperatura durante i trattamenti termici.

Nonostante queste limitazioni, il modello di Pennes continua a rappresentare il riferimento più utilizzato nello studio del trasferimento di calore nei tessuti biologici, grazie al buon compromesso tra accuratezza, semplicità computazionale e disponibilità dei parametri fisiologici necessari. Tuttavia, la necessità di rappresentare in modo più realistico il contributo della perfusione sanguigna e della geometria vascolare ha stimolato lo sviluppo di modelli alternativi più sofisticati.

4.4 Modelli alternativi all'equazione di Pennes

A partire dagli anni successivi alla formulazione dell'equazione bio-termica di Pennes, numerosi ricercatori hanno proposto modelli alternativi con l'obiettivo di superarne alcune limitazioni fisiologiche e matematiche. Tra questi assumono particolare rilevanza il modello di Wulff e il modello di Weinbaum-Jiji, che introducono una descrizione più dettagliata del ruolo della circolazione sanguigna nel trasporto di calore e degli effetti della struttura vascolare sulla distribuzione della temperatura nei tessuti biologici.

Uno dei primi studiosi a mettere in discussione il modello di Pennes fu l'ingegnere e ricercatore Wolfgang Wulff, il quale evidenziò come il termine di perfusione introdotto da Pennes trattasse il sangue come una sorgente termica distribuita uniformemente all'interno del tessuto. Secondo Wulff, tale rappresentazione non descrive in modo realistico il comportamento del sangue che si muove lungo direzioni ben definite all'interno della rete vascolare e contribuisce al trasporto di calore attraverso un vero e proprio fenomeno convettivo. [130]

Un'ulteriore critica riguardava la natura del termine di perfusione stesso, infatti, nel modello di Pennes dei fenomeni macroscopici quali la conduzione termica e la generazione metabolica vengono descritti insieme a un termine che rappresenta processi microscopici legati alla circolazione sanguigna, senza una chiara distinzione tra le diverse scale fisiche coinvolte. Inoltre, il modello assume implicitamente che il sangue e il tessuto

raggiungano un equilibrio termico locale istantaneo e che il sangue arterioso entri nel dominio a temperatura costante, trascurando gli effetti legati alla reale dinamica del flusso ematico e agli scambi termici tra arterie e vene. [131]

Per superare tali limitazioni, nel 1974 Wulff propose il *Wulff Continuum Model (WCM)*. In questo approccio il termine di perfusione di Pennes viene sostituito da un termine convettivo vettoriale che tiene conto della velocità media locale del sangue e della direzione del suo moto. Il trasporto di calore associato alla circolazione ematica, quindi, viene descritto come un fenomeno convettivo orientato, fornendo una rappresentazione fisicamente più coerente del contributo del sangue agli scambi termici tissutali.

Un ulteriore sviluppo fu introdotto nel 1985 da Weinbaum e Jiji, i quali proposero un modello basato sulla microvascolarizzazione dei tessuti e sulla geometria della rete vascolare. Gli autori osservarono che il modello di Pennes attribuisce il trasferimento di calore principalmente ai capillari, mentre una parte significativa degli scambi termici avviene già a livello di arteriole e venule.

Particolare importanza assume, inoltre, il fenomeno dello *scambio termico controcorrente*: in molti distretti anatomici arterie e vene decorrono parallelamente e a breve distanza l'una dall'altra, consentendo un trasferimento diretto di calore tra i due vasi. In tali condizioni il sangue arterioso può cedere parte della propria energia termica al sangue venoso prima ancora di raggiungere il tessuto circostante. Questo meccanismo modifica significativamente la distribuzione della temperatura e non viene considerato nella formulazione originale di Pennes. [132], [133]

Nonostante i numerosi modelli sviluppati nel corso degli anni, l'equazione di Pennes continua a rappresentare il modello di riferimento nel campo del bioheat transfer. La sua ampia diffusione è dovuta principalmente alla semplicità matematica, al numero relativamente ridotto di parametri richiesti e alla capacità di fornire risultati sufficientemente accurati in molte applicazioni biomediche. Ancora oggi essa viene ampiamente utilizzata nello studio delle terapie termiche oncologiche, dell'ipertermia terapeutica, della termoablazione e nella simulazione numerica dei campi di temperatura nei tessuti biologici.

Per tali ragioni, pur riconoscendone i limiti, l'equazione di Pennes costituisce ancora il punto di partenza della maggior parte degli studi teorici e computazionali dedicati al trasferimento di calore nei sistemi biologici.

4.5 Adattamento all'oncologia pediatrica

Nel contesto dell'oncologia, l'equazione di Pennes rappresenta uno strumento fondamentale per la pianificazione e l'ottimizzazione delle terapie termiche. Grazie alla sua capacità di descrivere la distribuzione della temperatura all'interno dei tessuti biologici, essa consente di prevedere l'evoluzione del campo termico sia nelle regioni tumorali sia nei tessuti sani circostanti. Un aspetto particolarmente rilevante è la possibilità di tenere conto dell'effetto della perfusione sanguigna che agisce come un meccanismo naturale di dissipazione del calore e influenza in modo significativo l'efficacia del trattamento. [134]

Nei tessuti neoplastici, la vascolarizzazione è spesso disorganizzata, inefficiente e caratterizzata da una ridotta capacità di termoregolazione rispetto ai tessuti sani, di conseguenza in presenza di una sorgente di energia esterna il calore tende ad accumularsi più facilmente all'interno della massa tumorale. L'equazione di Pennes permette, quindi, di stimare le condizioni necessarie per raggiungere e mantenere le temperature terapeutiche adeguate, generalmente comprese tra 41 °C e 45 °C nel caso dell'ipertermia, favorendo il danno selettivo delle cellule tumorali e limitando al contempo gli effetti indesiderati sui tessuti circostanti.

In ambito pediatrico l'applicazione del modello richiede un opportuno adattamento dei parametri fisiologici utilizzati nella simulazione. I bambini presentano delle caratteristiche anatomiche e funzionali differenti rispetto agli adulti, tra cui valori di perfusione sanguigna, attività metabolica e proprietà termiche dei tessuti che possono variare significativamente in funzione dell'età e dello stadio di sviluppo. Per ottenere previsioni realistiche della distribuzione termica, quindi, è necessario utilizzare parametri specifici per la popolazione pediatrica.

Sebbene l'equazione di Pennes consenta di descrivere con efficacia l'andamento della temperatura nel tempo e nello spazio, essa non fornisce informazioni dirette sull'entità del danno biologico indotto dal calore. Il modello permette di determinare come il calore si propaghi nei tessuti, ma non di stabilire se le condizioni termiche raggiunte siano sufficienti a provocare alterazioni cellulari irreversibili. Per questo motivo, nelle applicazioni oncologiche l'equazione di Pennes viene frequentemente associata a modelli matematici di danno termico, tra cui il più diffuso è il modello cinetico di Arrhenius che

consente di correlare la storia termica del tessuto alla probabilità di morte cellulare e all'entità del danno biologico accumulato. [135]

4.6 Modello di danno termico: L'equazione di Arrhenius

4.6.1 Effetti biologici della temperatura

L'aumento della temperatura all'interno del microambiente tumorale induce una serie di effetti biologici che possono culminare nella morte cellulare. Tra i principali meccanismi coinvolti vi sono l'apoptosi, la necrosi e la denaturazione delle proteine, fenomeni la cui entità dipende strettamente sia dalla temperatura raggiunta sia dal tempo di esposizione al calore.

L'apoptosi, o morte cellulare programmata, è un processo fisiologico caratterizzato dalla progressiva eliminazione della cellula senza il rilascio del contenuto intracellulare nell'ambiente circostante e, pertanto, senza una significativa risposta infiammatoria. L'esposizione a temperature ipertermiche può indurre stress del reticolo endoplasmatico e alterazioni della funzionalità mitocondriale, favorendo il rilascio di fattori pro-apoptotici, come il citocromo c, e l'attivazione di specifiche proteasi intracellulari denominate caspasi. Questi eventi conducono alla frammentazione del DNA e alla formazione dei cosiddetti corpi apoptotici, successivamente eliminati dal sistema immunitario. In ambito pediatrico, diversi tumori presentano alterazioni delle vie apoptotiche che contribuiscono alla resistenza terapeutica; in tali condizioni il calore può favorire la riattivazione dei meccanismi di morte cellulare programmata. [136] [100]

Quando l'intensità dello stress termico supera la capacità di adattamento e riparazione della cellula, prevalgono fenomeni di necrosi. A differenza dell'apoptosi, la necrosi rappresenta una forma di morte cellulare non programmata, associata alla perdita dell'integrità della membrana plasmatica, al rigonfiamento cellulare e al rilascio del contenuto intracellulare nei tessuti circostanti, con conseguente attivazione di una risposta infiammatoria locale. Nelle applicazioni oncologiche si osserva frequentemente la cosiddetta necrosi coagulativa, caratterizzata dalla distruzione irreversibile delle strutture cellulari e dalla denaturazione massiva delle proteine. [137]

La denaturazione proteica costituisce uno dei principali bersagli biologici del danno termico. Le proteine mantengono la propria funzionalità grazie a una specifica conformazione tridimensionale stabilizzata da legami deboli. Quando la temperatura supera determinate soglie, generalmente comprese tra 41 °C e 42 °C, l'aumento dell'energia cinetica può alterare tali legami, determinando la perdita della struttura nativa delle proteine. Le molecole denaturate tendono ad aggregarsi e a perdere la propria funzione biologica, compromettendo processi cellulari essenziali fino a causare la morte della cellula. [138]

Dal punto di vista terapeutico, il danno cellulare non dipende esclusivamente dalla temperatura raggiunta, ma anche dalla durata dell'esposizione. Temperature moderate mantenute per tempi prolungati possono produrre effetti biologici analoghi a quelli ottenuti mediante temperature più elevate applicate per intervalli di tempo più brevi. In generale, temperature comprese tra 41 °C e 43 °C favoriscono prevalentemente l'attivazione dei processi apoptotici, mentre temperature superiori a 45 °C tendono a provocare danni irreversibili e necrosi cellulare.

4.6.2 Equazione di Arrhenius e significato fisico

Per descrivere quantitativamente la relazione tra temperatura, tempo di esposizione e danno biologico, viene comunemente impiegato il modello cinetico di Arrhenius. Originariamente formulata dal chimico svedese Svante August Arrhenius nel 1889 per descrivere la velocità delle reazioni chimiche, questa legge è stata successivamente adattata allo studio del danno termico nei tessuti biologici. Oggi il modello di Arrhenius rappresenta il gold standard matematico per stimare la frazione di sopravvivenza cellulare e l'estensione della necrosi coagulativa durante i trattamenti di ipertermia e termoablazione, costituendo il naturale complemento dell'equazione del bio-calore di Pennes nella pianificazione e simulazione numerica delle terapie termiche oncologiche.

Il modello si basa sull'ipotesi che il danno termico macroscopico sia governato da una cinetica chimica del primo ordine, riconducibile alla progressiva denaturazione delle proteine cellulari e all'alterazioni irreversibili delle strutture biologiche. L'incremento della temperatura accelera tali processi di degradazione secondo una legge di tipo esponenziale, consentendo di mappare l'evoluzione del danno nel dominio temporale. [139]

Matematicamente, questa evoluzione temporale del danno termico cumulativo viene formalizzata attraverso la seguente espressione, nota come integrale di Arrhenius:

$$\Omega(t) = \int_0^t A \cdot e^{-\left(\frac{E_a}{RT(\tau)}\right)} \cdot d\tau \tag{4.21}$$

dove:

- Ω rappresenta il danno termico cumulativo accumulato dal tessuto;
- A è il fattore pre-esponenziale $\left(\frac{1}{s}\right)$, che descrive la frequenza con cui possono verificarsi i processi di denaturazione cellulare;
- E_a è l'energia di attivazione $\left(\frac{J}{mol}\right)$, ovvero l'energia minima necessaria affinché si inneschi il danno biologico;
- R è la costante universale dei gas $\left(8.314\ \frac{J}{mol \cdot K}\right)$;
- T è la temperatura assoluta del tessuto (K);
- t è il tempo di esposizione.

L'integrale di Arrhenius accumula nel tempo gli effetti biofisici dell'esposizione termica, fornendo una misura quantitativa del danno tissutale e correlando direttamente la storia termica locale all'effetto biologico prodotto.
Dal punto di vista della risposta cellulare, il parametro adimensionale Ω descrive l'entità della denaturazione irreversibile delle strutture proteiche. In accordo con la cinetica del primo ordine, la frazione di cellule sopravvissute (S) è espressa dalla relazione 4.22:

$$S = e^{-\Omega} \tag{4.22}$$

Di conseguenza, la frazione di danno tissutale irreversibile (θ_d) è definita in termini complementari come $\theta_d = 1 - S = 1 - e^{-\Omega}$.
Sulla base di questo legame esponenziale, a specifici valori di Ω corrispondono precisi stadi di alterazione biologica, validati sperimentalmente in letteratura [140]:

- $\Omega = 0 \Longrightarrow S = 1\ (100\%\ di\ sopravvivenza)$: indica la totale assenza di danno termico o alterazione strutturale.

- $\Omega < 1 \Longrightarrow S > 0.37$: individua uno stato di stress termico limitato, in cui le modificazioni cellulari risultano potenzialmente reversibili.

- $\Omega = 1 \Longrightarrow S \approx 0.37$ ($\approx 63.2\%\ di\ danno\ irreversibile$): rappresenta la soglia critica ($\theta_d \geq 0.632$) in cui la frazione di cellule sopravvissute scende al 37%. Questo valore viene comunemente assunto come punto di innesco della necrosi coagulativa e costituisce lo standard di riferimento per delimitare il confine geometrico primario della lesione ablativa.

- $\Omega \geq 4 \Longrightarrow S \leq 0.018$ ($< 2\%\ di\ sopravvivenza$): indica una frazione di cellule sopravvissute virtualmente nulla, associata a una necrosi superiore al 98%. I valori di Ω compresi tra 4 e 5 costituiscono il gold standard ingegneristico nei modelli più conservativi per definire l'area di ablazione termica completa e priva di residui vitali.[141], [142]

Un aspetto particolarmente importante del modello di Arrhenius è la sua capacità di tenere conto simultaneamente dell'intensità del riscaldamento e della durata dell'esposizione. Il danno biologico, infatti, dipende dall'effetto combinato di questi due fattori: temperature più elevate producono lo stesso livello di danno in tempi più brevi, mentre temperature inferiori richiedono esposizioni più prolungate. Tale relazione costituisce il fondamento della pianificazione delle terapie termiche moderne, consentendo di definire la cosiddetta dose termica necessaria per ottenere la distruzione selettiva del tessuto tumorale minimizzando il rischio di danni ai tessuti sani circostanti. [143], [144]

4.6.3 Ruolo del modello di Arrhenius nell'oncologia pediatrica

Il modello di Arrhenius trova ampia applicazione nello studio e nella pianificazione delle terapie termiche impiegate in oncologia. Nell'ipertermia terapeutica, dove le temperature vengono generalmente mantenute tra 41 °C e 45 °C, esso consente di stimare il danno cellulare accumulato durante l'esposizione al calore e di ottimizzare la durata del trattamento. Nella termoablazione, invece, le temperature raggiungono frequentemente valori superiori a 60 °C; in tali condizioni il danno biologico si sviluppa molto

rapidamente e il modello permette di prevedere l'estensione della regione necrotica indotta dal trattamento.

Nel contesto dell'oncologia pediatrica, la valutazione accurata del danno termico assume un'importanza ancora maggiore a causa della particolare sensibilità dei tessuti in accrescimento. L'obiettivo delle terapie termiche non consiste esclusivamente nell'eliminazione del tessuto neoplastico, ma anche nella preservazione delle strutture sane circostanti, al fine di ridurre il rischio di effetti collaterali permanenti sullo sviluppo del paziente. [144], [145]

La possibilità di prevedere preventivamente sia la distribuzione della temperatura sia l'estensione del danno cellulare rappresenta un elemento fondamentale nella progettazione di trattamenti sicuri, efficaci e personalizzati. L'utilizzo combinato dell'equazione di Pennes e del modello di Arrhenius costituisce, oggi, uno dei principali strumenti teorici e computazionali per l'ottimizzazione delle moderne terapie termiche.

I concetti introdotti in questo capitolo rappresentano il fondamento fisico e biologico necessario per comprendere il funzionamento delle principali tecniche di ipertermia e termoablazione che saranno descritte nel capitolo successivo. [141]

Capitolo 5
Le principali terapie termiche in oncologia pediatrica

Le terapie termiche rappresentano una delle strategie più innovative e promettenti nel trattamento dei tumori pediatrici. In questo lavoro verranno approfondite in particolare l'ipertermia oncologica e la termoablazione, due approcci terapeutici basati sull'impiego controllato del calore e distinti principalmente in funzione dell'entità del danno cellulare, descritto mediante il modello cinetico di Arrhenius.

Non verrà, invece, trattata la crioterapia: sebbene tale metodica, basata sull'utilizzo di temperature estremamente basse per distruggere le cellule tumorali, trovi ampio spazio in contesti oncologici adulti, il suo impiego in oncologia pediatrica risulta attualmente molto limitato rispetto alle principali terapie termiche basate sull'utilizzo del calore. Questa scelta è motivata sia dai maggiori rischi di complicanze legati ai ridotti volumi anatomici dei pazienti pediatrici, sia dalla consolidata efficacia e versatilità delle metodiche ipertermiche nel cooperare sinergicamente con i protocolli chemio- e radioterapici standard. [146], [147]

L'interesse verso le tecniche basate sulla somministrazione di calore deriva, al contrario, dalla possibilità di sfruttare l'ipertermia come trattamento complementare o, in alcuni casi, alternativo alle terapie oncologiche convenzionali. Nel contesto pediatrico tale aspetto assume una rilevanza particolare, poiché i giovani pazienti presentano una maggiore sensibilità agli effetti tossici a lungo termine di chemioterapia, radioterapia e chirurgia. Diventa, quindi, fondamentale sviluppare approcci terapeutici meno invasivi, in grado di ridurre il trauma chirurgico, limitare il danno ai tessuti sani e garantire un controllo più selettivo dell'azione terapeutica.

Queste metodiche sfruttano gli effetti biologici del calore per danneggiare selettivamente il tessuto neoplastico: l'aumento controllato della temperatura tumorale altera il metabolismo cellulare, compromette l'integrità delle membrane biologiche e induce meccanismi di morte cellulare. [148]

Sebbene entrambe utilizzino il calore come agente terapeutico, ipertermia e termoablazione differiscono per temperature raggiunte, finalità cliniche e meccanismi fisico-biologici coinvolti.
Nell'ipertermia moderata il tessuto tumorale viene portato e mantenuto a temperature comprese tra 41°C e 45°C, con l'obiettivo principale di aumentare la sensibilità delle cellule neoplastiche alla chemioterapia e alla radioterapia, senza provocare un'immediata necrosi termica. [149]
La termoablazione appartiene a un regime termico distruttivo e prevede il raggiungimento di temperature molto più elevate, generalmente comprese tra i 50°C e i100-130°C, per tempi relativamente brevi. In queste condizioni il danno cellulare diventa irreversibile e conduce rapidamente alla necrosi coagulativa della massa tumorale. [100], [150], [151]

5.1 Ipertermia

5.1.1 Cenni generali

L'ipertermia, come tecnica medica, affonda le proprie origini nell'antichità. Già nei secoli passati erano stati osservati gli effetti benefici della febbre in alcune patologie e i primi tentativi di sfruttarne l'azione antitumorale consistevano nella somministrazione di sostanze pirogene, capaci cioè di indurre delle reazioni febbrili nei pazienti oncologici.
Lo sviluppo moderno dell'ipertermia oncologica iniziò negli anni Settanta negli Stati Uniti, grazie agli studi del chirurgo Harry Le Veen, che approfondì i meccanismi fisiologici indotti dal calore e contribuì alla realizzazione dei primi dispositivi a radiofrequenza (RF) per il riscaldamento loco-regionale profondo. [152]
Questi sistemi utilizzavano correnti ad alta frequenza per tagliare e coagulare i tessuti in modo controllato, riducendo al minimo il danno termico ai tessuti circostanti.
Successivamente, Le Veen sviluppò anche degli elettrodi specifici e delle tecniche di ablazione bimodale, nelle quali le radiofrequenze venivano associate alla perfusione di liquidi per aumentare l'estensione della necrosi termica e il volume di coagulazione del tessuto trattato.

A partire dagli anni Ottanta, l'ipertermia iniziò a diffondersi in modo più scientifico e standardizzato in ambito oncologico, grazie ai progressi tecnologici nei sistemi di riscaldamento, nel monitoraggio della temperatura e nelle metodiche di imaging.
Negli ultimi decenni numerosi studi clinici hanno confermato l'efficacia dell'ipertermia oncologica, sia come trattamento complementare sia in associazione con chemioterapia e radioterapia. Tra questi, particolare rilievo assume lo studio condotto tra il 2015 e il 2016 presso l'Ospedale Universitario di Düsseldorf che ha valutato l'impiego dell'ipertermia profonda associata alla chemioterapia in pazienti con recidive tumorali o masse non operabili. I risultati hanno evidenziato elevati tassi di risposta terapeutica, con remissione completa in una significativa percentuale di pazienti ad alto rischio. [153], [154]
Anche in ambito pediatrico l'interesse verso l'ipertermia è progressivamente aumentato. La letteratura scientifica suggerisce, ad esempio, che questa metodica possa potenziare l'efficacia terapeutica nei gliomi pediatrici ad alto grado, agendo come trattamento sinergico capace di sensibilizzare le cellule tumorali e di modulare il microambiente neoplastico, con un danno relativamente limitato ai tessuti sani circostanti. In particolare, uno studio pubblicato nel 2020 sull'*International Journal of Hyperthermia* ha analizzato l'impiego dell'ipertermia laser nei gliomi pediatrici, evidenziando dei risultati promettenti in termini di miglioramento della sopravvivenza e riduzione dei tempi di degenza ospedaliera, proponendo una possibile alternativa mini-invasiva per il trattamento di tumori altrimenti difficilmente operabili. [155]

5.1.2 Ipertermia oncologica: il meccanismo d'azione

Nell'ipertermia oncologica i tessuti tumorali vengono portati a temperature generalmente comprese tra 41°C e 45°C. In questo intervallo termico le cellule neoplastiche mostrano una maggiore sensibilità allo stress da calore rispetto ai tessuti sani, sviluppando alterazioni biologiche e strutturali che possono condurre alla morte cellulare. [156]
Come visto nei capitoli precedenti, le cellule tumorali localizzate nelle regioni ipossiche risultano spesso resistenti sia alle radiazioni ionizzanti sia a numerosi farmaci chemioterapici. Tuttavia, proprio l'ipossia, associata all'acidosi e al deficit nutritivo

tipici delle aree scarsamente vascolarizzate, rappresenta uno dei principali punti di vulnerabilità sfruttati dall'ipertermia.

L'ipertermia oncologica agisce facendo leva sulle caratteristiche dell'angiogenesi tumorale. La rete vascolare neoplastica è caotica, disorganizzata e funzionalmente inefficiente: i vasi sanguigni tumorali presentano anomalie strutturali, ridotta elasticità e una limitata capacità di vasodilatazione. Di conseguenza, ampie regioni della massa tumorale, soprattutto quelle centrali, risultano scarsamente perfuse e ipossigenate, con una ridotta capacità di dissipare il calore.

Questa condizione favorisce l'accumulo termico selettivo all'interno del tumore, permettendo il raggiungimento di temperature citotossiche principalmente nelle cellule neoplastiche. Nei tessuti sani, al contrario, il sangue svolge un'efficace funzione di termoregolazione e raffreddamento, consentendo una più efficiente dissipazione del calore. [157]

L'aumento controllato della temperatura determina inoltre una vasodilatazione locale e un incremento della perfusione sanguigna nelle aree periferiche e parzialmente vascolarizzate della neoplasia. Questo fenomeno favorisce una migliore ossigenazione dei tessuti e facilita il trasporto dei farmaci chemioterapici anche nelle regioni tumorali meno raggiungibili.

La riossigenazione assume un ruolo particolarmente importante poiché l'ossigeno incrementa la formazione di radicali liberi, rendendo le cellule tumorali maggiormente sensibili ai trattamenti antitumorali, in particolare alla radioterapia.[115]

Parallelamente, il calore esercita anche un effetto diretto sulle cellule neoplastiche. Alle temperature ipertermiche vengono danneggiati gli enzimi coinvolti nei meccanismi di riparazione del DNA, con conseguente accumulo di lesioni cellulari. Si verificano inoltre fenomeni di denaturazione proteica, alterazioni del citoscheletro e attivazione delle caspasi, proteine fondamentali nei processi di apoptosi.

Nel complesso, l'ipertermia determina sia un danno cellulare diretto sia un potenziamento dell'efficacia di chemioterapia e radioterapia, configurandosi come una strategia terapeutica sinergica particolarmente interessante nel trattamento oncologico. [158]

5.1.3 Principali tecniche terapeutiche di ipertermia oncologica

Le principali forme di ipertermia utilizzate in oncologia possono essere suddivise in ipertermia locale, regionale, total body e infusionale, in base all'estensione del riscaldamento applicato. [156]

5.1.3.1 Ipertermia locale

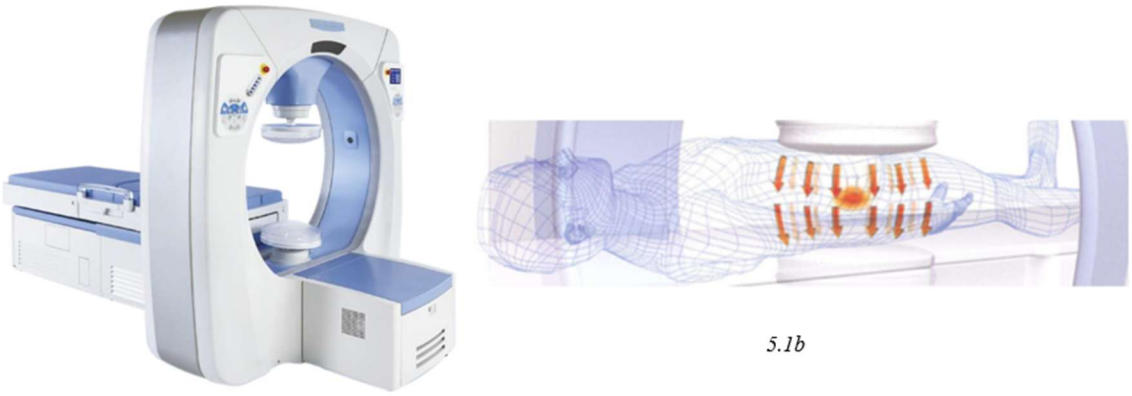
L'ipertermia locale rappresenta la modalità più selettiva e consiste nel riscaldamento diretto della massa tumorale mediante sorgenti energetiche focalizzate; tale approccio è particolarmente indicato per tumori solidi superficiali o ben localizzati.
Il calore può essere generato attraverso differenti dispositivi di erogazione, tra cui radiofrequenze, microonde, ultrasuoni focalizzati ad alta intensità e laser.
Le radiofrequenze sfruttano correnti alternate ad alta frequenza che inducono agitazione ionica e riscaldamento resistivo del tessuto, mentre le microonde producono oscillazioni delle molecole d'acqua generando calore per effetto dielettrico. Gli ultrasuoni focalizzati ad alta intensità (*High Intensity Focused Ultrasound*, HIFU) consentono di concentrare l'energia acustica in regioni molto circoscritte, ottenendo incrementi termici altamente localizzati senza la necessità di incisioni chirurgiche.[159]
In base alla profondità del tumore, l'ipertermia locale può essere distinta in ipertermia superficiale esterna e ipertermia profonda esterna.[97]
L'ipertermia superficiale esterna è impiegata per il trattamento di lesioni localizzate nei primi centimetri sotto la cute, generalmente fino a una profondità di 3–4 cm. Il riscaldamento viene ottenuto tramite microonde o radiazione infrarossa ed è utilizzato, ad esempio, nel trattamento di linfonodi superficiali o melanomi cutanei.
I sistemi a infrarossi utilizzano radiazione termica focalizzata, un esempio clinico è rappresentato dal sistema *Hydrosun*, che impiega lampade ad acqua in grado di trasferire energia termica senza contatto diretto con il paziente. [160]
I dispositivi a microonde sfruttano frequenze generalmente comprese tra 434 e 915 MHz per riscaldare selettivamente i tessuti superficiali e vengono spesso associati alla radioterapia nel trattamento delle recidive superficiali.
L'ipertermia profonda esterna, invece, è utilizzata per raggiungere organi interni o masse tumorali localizzate in profondità, questa tecnica impiega onde elettromagnetiche

o radiofrequenze focalizzate capaci di penetrare nei tessuti profondi minimizzando il danno ai tessuti sani circostanti.
Rappresenta una delle metodiche più utilizzate nei sarcomi pediatrici dei tessuti molli e nei tumori germinali maligni.
I sistemi capacitivi a radiofrequenza utilizzano elettrodi contrapposti che generano campi elettromagnetici a basse frequenze, generalmente pari a 13,56 MHz. Tra i principali dispositivi clinici rientra il sistema *Oncotherm EHY-2030*, impiegato per trattamenti locoregionali, mentre il sistema *HY-Deep 600WM* consente una modulazione controllata dell'energia termica in funzione dell'organo bersaglio. [161], [162]
Un'altra tecnologia largamente utilizzata è costituita dai sistemi ad antenne elettromagnetiche *phased array*, nei quali più antenne disposte ad anello attorno al paziente focalizzano il calore in profondità. Un esempio è il sistema *BSD-2000*, capace di adattare la distribuzione termica sulla base delle immagini della Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) del paziente.
Rientrano, inoltre, nell'ipertermia locale anche l'ipertermia interstiziale interna e l'ipertermia intracavitaria interna, tecniche che consentono un riscaldamento estremamente selettivo della regione tumorale.[163], [164]
L'ipertermia interstiziale interna è una metodica invasiva che prevede l'inserimento diretto di sonde, aghi o antenne all'interno del tumore o nelle sue immediate vicinanze. Tale approccio permette di raggiungere temperature più elevate rispetto alle tecniche esterne ed è spesso associato alla brachiterapia nel trattamento di tumori profondi, come alcune neoplasie cerebrali.
L'ipertermia intracavitaria interna viene utilizzata per tumori localizzati all'interno o in prossimità di cavità anatomiche naturali, come l'esofago o la cavità addominale. In questo caso il calore viene trasferito mediante specifici applicatori, palloncini o fluidi termici inseriti direttamente nella cavità interessata. [97], [165]

5.1.3.2 Ipertermia regionale

L'ipertermia regionale consiste nel riscaldamento controllato di una specifica regione anatomica come un arto, il bacino o una cavità corporea.
Questa tecnica utilizza dispositivi di dimensioni maggiori rispetto all'ipertermia locale,

costituiti da anelli o grandi applicatori elettromagnetici esterni a radiofrequenza, progettati per innalzare selettivamente la temperatura dei tessuti bersaglio.
L'aumento termico esercita un effetto citotossico diretto sulle cellule tumorali e, allo stesso tempo, potenzia l'efficacia della chemioterapia e della radioterapia. Il riscaldamento avviene mediante onde elettromagnetiche, generalmente comprese tra 8 MHz e 434 MHz, generate da anelli, fasce o piastre contrapposte applicate esternamente al corpo.
Dal punto di vista tecnologico, gli applicatori esterni per l'ipertermia regionale si suddividono principalmente in due categorie: sistemi capacitivi e sistemi radianti ad antenne.
Negli applicatori a radiofrequenza capacitivi gli elettrodi fungono da condensatori e il corpo del paziente viene inserito all'interno di un circuito elettrico. La corrente attraversa i tessuti producendo calore per effetto Joule, che tende a concentrarsi nelle aree a maggiore resistenza elettrica, come quelle tumorali.
Uno dei principali sistemi clinici è il *Thermotron RF-8*, che utilizza due grandi elettrodi contrapposti, posizionati sopra e sotto la regione anatomica da trattare, operando a una frequenza di circa 8 MHz (Figura 5.1a). [166], [167]
Le dimensioni degli elettrodi, spesso superiori ai 25-30 cm, consentono il riscaldamento di aree profonde ed estese, rendendo questa metodica indicata soprattutto per i tumori profondi del bacino e degli organi interni (Figura 5.1b).
Per proteggere la cute dal surriscaldamento vengono frequentemente utilizzati degli speciali cuscinetti ad acqua refrigerata, chiamati *bolus*, che riducono il rischio di ustioni superficiali. [97]



5.1a

5.1b

Figura 5.1: Sistema per ipertermia oncologica profonda a radiofrequenza THERMOTRON-RF8. (a) Configurazione del macchinario clinico con lettino di posizionamento del paziente e gantry per gli elettrodi; (b) Rappresentazione schematica del principio di riscaldamento dielettrico capacitivo, in cui la corrente a radiofrequenza (8 MHz) viene applicata tramite due elettrodi contrapposti per generare calore endogeno selettivo (effetto Joule) in corrispondenza della lesione tumorale.
(Fonte: modificata da sito ufficiale Yamamoto Vinita Co., Ltd.)

Gli applicatori radianti ad anello (*Annular Phased Array*) sono costituiti da più antenne disposte attorno al paziente in configurazione cilindrica.
Queste antenne emettono delle onde elettromagnetiche non ionizzanti che possono essere focalizzate in profondità modulando fase e intensità dell'energia irradiata.
Tra i sistemi più utilizzati vi è il *SIGMA-Eye BSD-2000 (Figura 5.2)*, composto da un anello contenente numerose antenne, opera a frequenze comprese tra 60 e 150 MHz e permette di concentrare il calore sulla massa tumorale profonda con elevata precisione.[168]
Questa tecnologia è particolarmente adatta per il trattamento di regioni anatomiche ampie e profonde come l'addome e le pelvi, garantendo una distribuzione termica più uniforme.[97]
L'ipertermia regionale può essere realizzata anche mediante tecniche di perfusione extracorporea riscaldata, nelle quali il sangue della regione interessata viene isolato temporaneamente dalla circolazione sistemica e viene fatto circolare in un circuito esterno.



5.2a 5.2b

Figura 5.2: Sistemi avanzati per ipertermia regionale profonda BSD-2000. (a) Configurazione del sistema BSD-2000 3D MR, progettato per essere inserito all'interno del tunnel di un tomografo a risonanza magnetica al fine di monitorare la mappa termica e i tessuti in tempo reale; (b) Applicazione clinica del trattamento regionale mediante l'applicatore ad anello (Sigma Eye), i cui array di antenne a radiofrequenza permettono di concentrare il calore tridimensionale nelle masse tumorali profonde del distretto addominale e pelvico.

(Fonte: 5.2a Pyrexar Medical; 5.2b Dr. Sennewald Medizintechnik GmbH)

Durante la procedura, il sangue viene riscaldato a temperature superiori ai 41,5-42°C e viene arricchito con elevate concentrazioni di farmaci chemioterapici che vengono, così, distribuiti esclusivamente nell'area malata.

Un esempio tipico è rappresentato dalla perfusione isolata di un arto, utilizzata nel trattamento di alcuni sarcomi pediatrici, dove la circolazione sanguigna dell'arto viene separata dal resto dell'organismo mediante un sistema extracorporeo.

Tale approccio consente di somministrare delle dosi molto elevate di chemioterapici direttamente nel distretto tumorale e aumenta l'efficacia terapeutica, riducendo gli effetti collaterali sistemici sul resto. [169]

5.1.3.3 Ipertermia infusionale

L'ipertermia infusionale è una tecnica che non prevede l'utilizzo di sistemi extracorporei per la circolazione del sangue, ma consiste nell'infusione o nel lavaggio di cavità corporee mediante soluzioni riscaldate.

Questa metodica trova applicazione soprattutto a livello addominale, generalmente dopo la rimozione chirurgica macroscopica delle lesioni tumorali. Una soluzione sterile contenente farmaci chemioterapici viene riscaldata a temperature comprese tra 42°C e

43°C e fatta circolare direttamente all'interno della cavità peritoneale per un determinato intervallo di tempo.
L'ipertermia infusionale è utile nel trattamento delle carcinosi peritoneali e delle neoplasie diffuse sulla superficie degli organi addominali e permette un'azione terapeutica mirata con una ridotta esposizione sistemica ai farmaci.[151]

5.1.3.4 Ipertermia total body

L'ipertermia total body consiste nel riscaldamento controllato dell'intero organismo fino a temperature comprese tra 39°C e 41°C.
Il riscaldamento viene ottenuto principalmente mediante delle camere termiche a infrarossi ad acqua, capaci di trasferire il calore in modo graduale e uniforme al corpo del paziente; più raramente possono essere utilizzati dei sistemi di perfusione extracorporea con sangue riscaldato.[151]
Questa tecnica è applicata soprattutto nel trattamento delle neoplasie metastatiche diffuse, con l'obiettivo di indurre una risposta sistemica antitumorale e aumentare la sensibilità delle cellule neoplastiche alla chemioterapia e alla radioterapia.[97], [151]

5.2 Ablazione termica

5.2.1 Cenni Generali

Il termine *termoablazione* significa letteralmente "distruzione attraverso il calore" e, in ambito medico, identifica un trattamento a finalità radicale.
La termoablazione oncologica sfrutta gli effetti terapeutici dell'energia termica, ma il suo meccanismo d'azione si distingue dal concetto tradizionale di ipertermia moderata. Questo approccio terapeutico ha l'obiettivo di distruggere completamente il tessuto tumorale mediante l'impiego di temperature molto elevate, generalmente comprese tra oltre 50°C fino a 100-130°C. A tali valori termici si verifica una necrosi coagulativa immediata: le proteine cellulari subiscono una rapida denaturazione, le membrane biologiche vengono danneggiate irreversibilmente e i vasi sanguigni locali collassano, determinando la morte istantanea della massa neoplastica. [150]

Dal punto di vista procedurale, la termoablazione rappresenta una tecnica mini-invasiva che sostituisce l'approccio chirurgico tradizionale con l'inserimento percutaneo di aghi-antenna direttamente all'interno del tumore, sotto guida di metodiche di imaging quali TAC, ecografia o risonanza magnetica. Attraverso tali dispositivi viene erogata energia termica mediante radiofrequenze, microonde, laser o ultrasuoni focalizzati ad alta intensità.[170]
A differenza dell'ipertermia oncologica, che sfrutta la vulnerabilità biologica associata all'angiogenesi caotica e alle regioni ipossiche del tumore, la termoablazione non dipende dall'inefficienza della vascolarizzazione tumorale. L'energia, infatti, viene rilasciata direttamente all'interno della lesione, producendo un danno termico immediato e localizzato che conduce alla necrosi dell'intera area bersaglio.
Nell'oncologia sia dell'adulto sia pediatrica, le metodiche maggiormente diffuse sono l'ablazione a radiofrequenza e l'ablazione a microonde, tuttavia trovano impiego anche la termoablazione laser e gli ultrasuoni focalizzati ad alta intensità (HIFU). La scelta della tecnica più appropriata dipende da numerosi fattori, tra cui il tipo di tumore, la sede anatomica della lesione, le dimensioni della massa neoplastica e le condizioni cliniche del paziente.
Di seguito verranno analizzate le principali tecniche di termoablazione attualmente impiegate in oncologia pediatrica.

5.2.2 Ablazione a radiofrequenza

L'ablazione a radiofrequenza (*Radiofrequency Ablation, RFA*) è una delle tecniche ablative più diffuse in oncologia interventistica.
Essa utilizza delle correnti alternate ad alta frequenza trasmesse attraverso un elettrodo inserito direttamente all'interno della massa tumorale. Il passaggio della corrente nel tessuto provoca agitazione ionica e produzione di calore per effetto Joule, determinando la necrosi coagulativa delle cellule tumorali circostanti.
La tecnica è particolarmente indicata per i tumori di piccole dimensioni e ben localizzati ed è considerata una procedura mini-invasiva guidata mediante sistemi di imaging, come l'ecografia, la tomografia computerizzata o la risonanza magnetica (Figura 5.3).
Durante il trattamento si raggiungono generalmente temperature superiori ai 60°C, sufficienti a provocare un danno cellulare irreversibile.[171], [172]

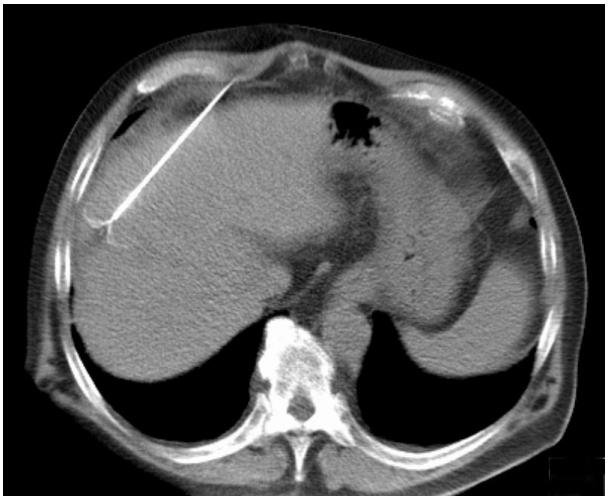


Figura 5.3: Immagine di tomografia computerizzata (TC) dell'addome durante una procedura di ablazione a radiofrequenza (RFA) di una lesione epatica. Nel lobo epatico sinistro (visibile a sinistra nell'immagine) è chiaramente riconoscibile la linea iperdensa lineare corrispondente all'ago-elettrico inserito direttamente all'interno del target tumorale.

(Fonte: Wikipedia.org)

Il sistema RFA è costituito principalmente da tre componenti:

- il *generatore*, che produce corrente alternata ad alta frequenza, generalmente compresa tra 350 e 500 kHz; [173]
- l'*ago-elettrodo*, inserito direttamente nella lesione tumorale per trasferire l'energia termica ai tessuti. In molti dispositivi l'elettrodo è dotato di sistemi di raffreddamento interno ad acqua per evitare il surriscaldamento della punta;
- il *sistema di imaging*, indispensabile per guidare con precisione il posizionamento dell'ago all'interno della massa neoplastica.

Tra i principali sistemi utilizzati in ambito clinico vi sono i dispositivi a radiofrequenza prodotti dall'azienda Covidien-Medtronic, progettati per ottenere aree di ablazione sferiche e controllate preservando il più possibile i tessuti sani circostanti.
Un altro esempio, mostrato in Figura 5.4, è rappresentato dal sistema *StarBurst* dell'azienda AngioDynamics, costituito da aghi-elettrodo espandibili "a raggiera", come lo *StarBurst Talon*, in grado di creare volumi ablativi più ampi e uniformi.



Figura 5.4: Elettrodo per RFA StarBurst® Talon con configurazione espandibile "a raggiera". Il dettaglio mette in evidenza i rebi metallici dispiegati per ampliare l'area di trattamento e la punta di taglio affusolata, progettata per facilitare la penetrazione e l'ancoraggio all'interno dei tumori dei tessuti molli. (Fonte: AngioDynamics, Inc.)

Sono, inoltre, ampiamente utilizzati i sistemi prodotti dalla società RF Medical e impiegati soprattutto nel trattamento dei tumori epatici e delle metastasi ossee, così come il dispositivo *SideKick 2* dell'azienda Boston Scientific, progettato per generare lesioni ablative di grandi dimensioni mediante il rilascio laterale dell'energia. [174]

5.2.3 Ablazione a microonde

L'ablazione a microonde (*Microwave Ablation, MWA*) rappresenta un'evoluzione delle tecniche ablative termiche e utilizza dei campi elettromagnetici ad alta frequenza per produrre calore all'interno dei tessuti biologici.
Le microonde inducono l'oscillazione delle molecole d'acqua presenti nel tessuto tumorale e generano rapidamente elevate quantità di energia termica. Rispetto all'ablazione a radiofrequenza, questa tecnica consente generalmente di raggiungere delle temperature più elevate e tempi di riscaldamento più rapidi, risultando, inoltre, meno influenzata dalla perfusione sanguigna e dall'*heat sink effect*.
Anche questa metodica è mini-invasiva e prevede l'inserimento di un'antenna ad ago direttamente nel tumore sotto guida ecografica o della TAC. Le temperature raggiunte possono superare i 100°C e provocano la necrosi coagulativa quasi immediata del tessuto bersaglio.[171]
L'ablazione a microonde trova applicazione soprattutto nel trattamento di tumori primitivi o metastatici del fegato (Figura 5.5), del polmone, del rene e dell'osso, in particolare nei pazienti con neoplasie non operabili con la chirurgia tradizionale.[175]

La procedura di ablazione a microonde richiede:

- un *generatore* di microonde
- delle *antenne* dedicate, spesso dotate di sistemi di raffreddamento interno per prevenire il surriscaldamento dei tessuti superficiali
- *sistemi di guida* per immagini che consentano il corretto posizionamento dell'antenna all'interno della lesione.

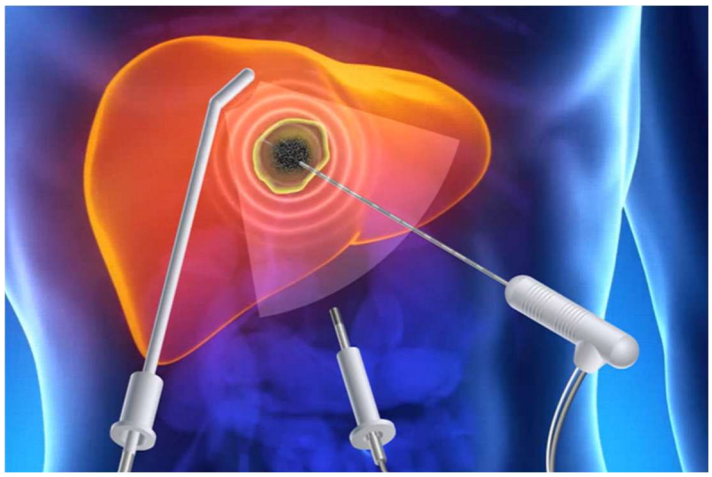


Figura 5.5: Rappresentazione schematica tridimensionale di una procedura di termoablazione epatica guidata. Sulla destra è visibile l'introduzione dell'antenna ad ago per l'ablazione a microonde (MWA) all'interno della lesione target; a sinistra, l'impiego concomitante di una sonda ecografica intraoperatoria per il monitoraggio in tempo reale dei margini di necrosi e del corretto posizionamento dell'ago.

(Fonte: rielaborazione da video "Termoablazione videolaparoscopica con microonde", canale Prof. E. Gringeri)

Tra le principali piattaforme utilizzate in ambito clinico vi sono i sistemi *Emprint* della società Medtronic con la tecnologia *Thermosphere*, progettati per ottenere delle aree di ablazione prevedibili e di forma sferica indipendentemente dalle caratteristiche del tessuto trattato. Un altro esempio è rappresentato dai dispositivi *TATOpro* dell'azienda italiana Biomedical, degli strumenti costituiti da antenne di diverso calibro e sviluppati per il trattamento di lesioni localizzate in differenti organi.

Come nelle altre tecniche ablative, il posizionamento delle antenne avviene tramite guida ecografica, della TAC o della risonanza magnetica e garantisce un'elevata precisione terapeutica.

5.2.4 Termoablazione laser

Un'ulteriore metodica di termoablazione è rappresentata dalla termoablazione laser (*Laser Ablation Therapy, LAT*), che utilizza le fibre ottiche per trasportare energia luminosa direttamente all'interno del tumore. L'assorbimento della radiazione laser da parte dei tessuti genera un incremento termico locale capace di provocare necrosi coagulativa delle cellule neoplastiche.

Questa tecnica consente un'elevata precisione spaziale ed è particolarmente indicata nelle regioni anatomiche delicate, grazie alla sua natura mini-invasiva. La luce laser, infatti, viene utilizzata per distruggere selettivamente il tessuto tumorale, preservando il più possibile le strutture sane circostanti.

La procedura viene eseguita mediante guida ecografica o della TAC e generalmente in anestesia. Sottili aghi contenenti fibre ottiche vengono inseriti direttamente nella massa tumorale per veicolare l'energia termica.

Le principali applicazioni oncologiche comprendono il trattamento di tumori epatici, noduli tiroidei (Figura 5.6), neoplasie renali e polmonari, oltre ad alcune metastasi ossee. [172], [176]

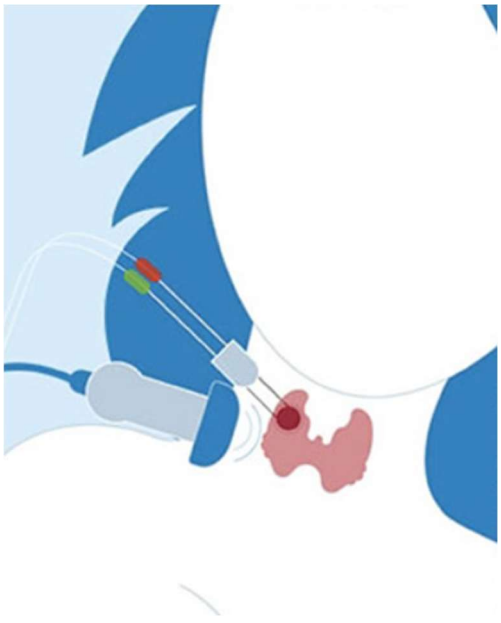


Figura 5.6: Rappresentazione grafica dell'approccio mini-invasivo per la termoablazione laser (LAT) di un nodulo tiroideo. Lo schema evidenzia il posizionamento degli aghi contenenti le fibre ottiche all'interno della lesione e l'utilizzo combinato di una sonda ecografica lineare per la guida e il monitoraggio continuo delle strutture vascolari e nervose del collo.

(Fonte: Tiroide.org)

I principali componenti del sistema comprendono:

- *fibre ottiche al quarzo*, estremamente sottili e flessibili, spesso con diametro inferiore al millimetro;
- *sistemi di raffreddamento ad acqua* che riducono il rischio di carbonizzazione dei tessuti attorno alla punta della fibra e favoriscono una diffusione più uniforme del calore;
- *generatori laser e sistemi di controllo* che consentono di regolare la potenza ed l'esposizione termica in funzione delle dimensioni della lesione.

5.2.5 Ultrasuoni focalizzati ad alta intensità

Un'altra tecnica di crescente interesse nel panorama delle terapie termo-ablative è rappresentata dagli ultrasuoni focalizzati ad alta intensità (*High Intensity Focused Ultrasound,* HIFU) che permettono di concentrare l'energia acustica in una regione estremamente limitata del tessuto senza la necessità di un accesso chirurgico diretto.
Dal punto di vista bioingegneristico, il principio di funzionamento dei sistemi HIFU si basa sul fenomeno della trasduzione meccano-elettrica e, nello specifico, sull'effetto piezoelettrico inverso (o indiretto). Il cuore del dispositivo è costituito da un trasduttore contenente uno o più elementi in materiale piezoelettrico; tra le ceramiche sintetiche maggiormente impiegate per applicazioni terapeutiche spicca il *titanato zirconato di piombo di tipo 4 (PZT-4)*, ampiamente utilizzato per la sua elevata efficienza nel gestire alte potenze e cicli operativi prolungati. Quando questo materiale viene investito da un segnale elettrico alternato ad alta frequenza, esso subisce delle repentine e microscopiche variazioni dimensionali. Questa oscillazione meccanica del reticolo cristallino genera onde elastiche di compressione e rarefazione che si propagano attraverso i mezzi biologici sotto forma di onde ultrasonore. [177]
I range di frequenza tipicamente utilizzati variano da un minimo di *0.02 MHz fino a circa 20 MHz*. La scelta della frequenza operativa rappresenta un fondamentale compromesso ingegneristico e clinico: frequenze più basse consentono un'elevata penetrazione in profondità nei tessuti da trattare, mentre frequenze più elevate massimizzano l'assorbimento dell'energia ultrasonica all'interno del target, garantendo un riscaldamento locale più rapido ed efficiente.

Come mostrato in figura 5.7 si tratta di una metodica completamente non invasiva e priva di radiazioni ionizzanti, in cui gli ultrasuoni così generati attraversano i tessuti superficiali senza danneggiarli significativamente e convergono selettivamente sul bersaglio tumorale profondo grazie alla geometria concava del trasduttore o all'ausilio di lenti acustiche.

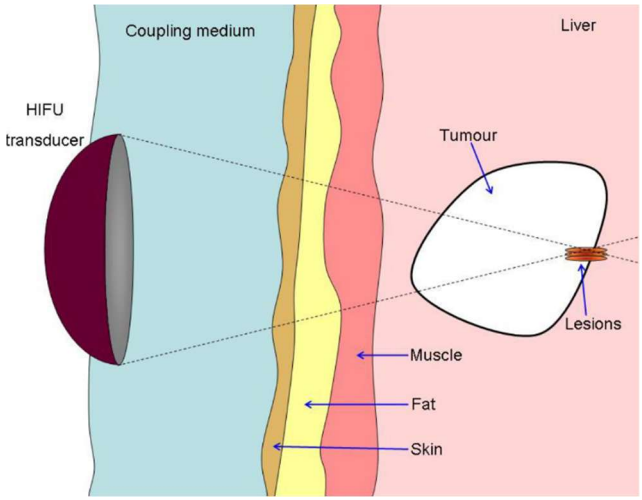


Figura 5.7: Rappresentazione schematica del principio di funzionamento degli ultrasuoni focalizzati ad alta intensità (HIFU) nel trattamento di una lesione tumorale profonda (es. epatica). Il trasduttore fa convergere i fasci ultrasonici attraverso il mezzo di accoppiamento (coupling medium) e gli strati tissutali superficiali (cute, tessuto adiposo e muscolo) senza causare danni macroscopici, concentrando l'energia termo-meccanica esclusivamente nel punto focale bersaglio.

(Fonte: clinicamagnasalud.es)

Nel punto focale l'energia meccanica dell'onda pressoria subisce un fenomeno di forte attenuazione e assorbimento da parte del mezzo biologico, venendo trasformata in energia termica. Ciò determina un rapido incremento della temperatura locale fino a circa 80°C, inducendo una necrosi coagulativa immediata del tessuto trattato e la conseguente morte cellulare termica.

Gli HIFU trovano un'applicazione consolidata soprattutto in alcune neoplasie dell'adulto e nel trattamento palliativo del dolore oncologico, ad esempio per il controllo delle metastasi ossee dolenti o per la distruzione di terminazioni nervose responsabili della sintomatologia dolorosa.[178], [179]

Negli ultimi anni lo scenario clinico si è notevolmente ampliato verso l'oncologia viscerale per il trattamento di tumori solidi addominali profondi, inclusi i carcinomi pancreatici e le lesioni epatiche primarie o secondarie.

Di particolare rilievo è la recente estensione di questa metodica extracorporea all'oncologia pediatrica per il trattamento di masse epatiche ad alto rischio, come l'epatoblastoma avanzato o metastatico (Stadi III e IV). In questi scenari complessi e su tumori volumetricamente importanti, l'approccio HIFU viene inserito all'interno di protocolli terapeutici multimodali in combinazione sequenziale con la chemioembolizzazione transarteriosa (TACE). Questa sinergia consente di ridurre il fenomeno di *heat sink* ematico e ottimizzare l'accumulo dell'energia acustica nel target tumorale, incrementando significativamente i tassi di resettabilità chirurgica secondaria e riducendo drasticamente le tossicità sistemiche rispetto ai trattamenti chemioterapici convenzionali. Un esempio di utilizzo di questa specifica strategia combinata verrà analizzato nel paragrafo 5.3.3, attraverso la disamina di uno studio clinico controllato. [180], [181]

5.3 Evidenze cliniche delle terapie termiche in oncologia pediatrica

5.3.1 Ipertermia regionale associata alla chemioterapia: uno studio multicentrico in pazienti pediatrici con tumori solidi

Tra le esperienze cliniche più significative riguardanti l'impiego dell'ipertermia profonda regionale in oncologia pediatrica, particolare rilievo assume lo studio multicentrico prospettico condotto da *Wessalowski et al.*, pubblicato nel 2013 su *The Lancet Oncology*. [153] Tale studio rappresenta una delle principali evidenze disponibili in letteratura sull'efficacia dell'associazione tra ipertermia regionale e chemioterapia nei bambini, negli adolescenti e nei giovani adulti affetti da tumori solidi recidivanti o refrattari ai trattamenti convenzionali.

Lo studio nasce dalla necessità di individuare delle nuove strategie terapeutiche per pazienti caratterizzati da una prognosi particolarmente sfavorevole: l'obiettivo principale era quello di valutare se l'aggiunta dell'ipertermia regionale al protocollo chemioterapico PEI (cisplatino, etoposide e ifosfamide – somministrati per via endovenosa) fosse in grado di migliorare la risposta tumorale senza incrementare in modo significativo la tossicità del trattamento.

Sono stati analizzati 44 pazienti, di età compresa tra i 7 mesi e 20 anni (con mediana 2 anni e 7 mesi), affetti prevalentemente da tumori germinali recidivanti o resistenti alle precedenti cure terapeutiche. L'ipertermia regionale è stata eseguita mediante degli applicatori elettromagnetici capaci di riscaldare selettivamente la regione anatomica interessata, mantenendo la temperatura del tumore nell'intervallo terapeutico compreso tra *41 e 43 °C* per circa *60 minuti*, in concomitanza con la somministrazione del trattamento chemioterapico PEI.

Dal punto di vista biologico alla base di questa metodica risiede la capacità del calore di aumentare la sensibilità delle cellule tumorali all'azione dei farmaci citotossici. Temperature comprese tra 41°C e 43 °C determinano un incremento della perfusione e della permeabilità vascolare del tessuto neoplastico, favorendo una maggiore penetrazione dei farmaci all'interno della massa tumorale. Parallelamente, il calore altera i meccanismi di riparazione del DNA e interferisce con numerosi processi metabolici cellulari, rendendo le cellule neoplastiche maggiormente vulnerabili all'azione della chemioterapia. Tali fenomeni sono strettamente correlati ai principi biofisici descritti nei capitoli precedenti e dipendono dal controllo della distribuzione della temperatura e della dose termica all'interno del tumore.

I risultati dello studio hanno evidenziato un'elevata efficacia dell'approccio combinato: dei 35 pazienti che disponevano di dati clinici e radiografici sufficienti per la valutazione della risposta, 30 (cioè l’86%) hanno mostrato una risposta obiettiva al trattamento, con 16 remissioni complete e 14 remissioni parziali.

L'andamento della sopravvivenza globale (OS) e della sopravvivenza libera da eventi (EFS) dei pazienti inclusi nello studio è illustrato nella Figura 5.8. Come si osserva dal grafico, dopo una fisiologica riduzione nei primi mesi successivi al trattamento, entrambe le curve tendono a stabilizzarsi nel tempo. Nello specifico, la sopravvivenza globale a cinque anni ha raggiunto circa il 72%, mentre la sopravvivenza libera da eventi a 5 anni è risultata pari a circa il 62%. Si tratta di valori decisamente incoraggianti, che evidenziano un mantenimento dei benefici terapeutici a lungo termine nei pazienti che hanno ottenuto una risposta favorevole, soprattutto considerando la complessità clinica della popolazione studiata e la natura recidivante della malattia.

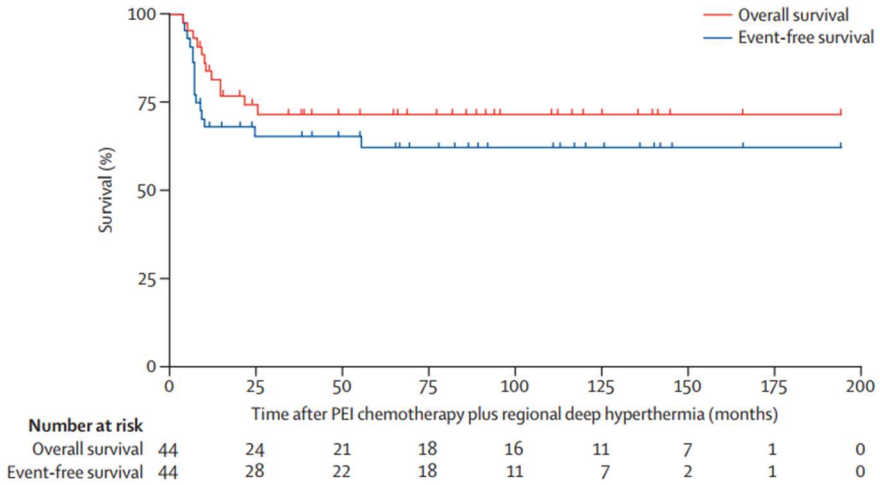


Figura 5.8: Curve di sopravvivenza globale (Overall Survival, OS) e sopravvivenza libera da eventi (Event-Free Survival, EFS) nei pazienti pediatrici e giovani adulti trattati con ipertermia regionale associata al protocollo chemioterapico PEI (cisplatino, etoposide e ifosfamide). Lo studio evidenzia una sopravvivenza globale a cinque anni pari a circa il 72% e una sopravvivenza libera da eventi di circa il 62%, confermando l'efficacia dell'approccio terapeutico combinato.

(Fonte: Adattata da Wessalowski et al., The Lancet Oncology, 2013)

Per quanto riguarda la sicurezza del trattamento, gli autori hanno evidenziato una buona tollerabilità dell'ipertermia regionale: gli effetti indesiderati direttamente correlati al riscaldamento sono risultati generalmente lievi e transitori, comprendendo principalmente dolore locale durante la procedura, modesto eritema cutaneo e, più raramente, ustioni superficiali di basso grado. La tossicità sistemica osservata era attribuibile prevalentemente al protocollo chemioterapico PEI, caratterizzato soprattutto da tossicità ematologica, senza che l'aggiunta dell'ipertermia determinasse un incremento significativo degli eventi avversi. Lo studio di Wessalowski et al. dimostra come l'ipertermia regionale possa rappresentare un'importante strategia coadiuvante nel trattamento dei tumori solidi pediatrici ad alto rischio. Sebbene siano necessari ulteriori studi prospettici e multicentrici per consolidarne definitivamente il ruolo nei protocolli terapeutici internazionali, i risultati ottenuti evidenziano il potenziale dell'ipertermia nel migliorare l'efficacia della chemioterapia mantenendo un favorevole profilo di sicurezza.

5.3.2 L'ablazione a radiofrequenza (RFA) come strategia coadiuvante e conservativa nei tumori epatici pediatrici

Un ulteriore e promettente ambito di applicazione delle terapie termiche in oncologia pediatrica è rappresentato dall'ablazione a radiofrequenza (Radiofrequency Ablation, RFA). Sebbene questa metodica mini-invasiva sia ormai consolidata nel trattamento dei tumori epatici dell'adulto, il suo impiego in età pediatrica rimane tuttora limitato e documentato prevalentemente attraverso studi osservazionali e serie di casi. Un contributo particolarmente significativo è rappresentato dallo studio clinico pubblicato da *Van Laarhoven et al.* nel *Journal of Pediatric Surgery* nel 2012, nel quale gli autori hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dell'integrazione della RFA nei protocolli terapeutici standard per il trattamento di tumori epatici pediatrici complessi o avanzati. Lo studio descrive due casi clinici particolarmente rappresentativi: un epatoblastoma (HB) primitivo e una metastasi epatica solitaria derivante da un tumore di Wilms. [182]

L'obiettivo principale dello studio è stato quello di verificare se l'impiego della RFA potesse superare i limiti della chirurgia tradizionale nei pazienti con lesioni difficilmente resecabili, consentendo al tempo stesso di preservare la maggiore quantità possibile di parenchima epatico sano.

Il primo caso riguarda una bambina di 30 mesi affetta da epatoblastoma avanzato, classificato come *PRETEXT IV*, con coinvolgimento di tutti e quattro i settori epatici, metastasi linfonodali e versamento pleurico maligno. Dopo il trattamento con chemioterapia neoadiuvante secondo il protocollo *SIOPEL-3HR*, la RFA è stata impiegata durante l'intervento chirurgico in associazione a una resezione parziale del fegato, consentendo l'ablazione dei noduli tumorali residui localizzati in prossimità delle principali strutture vascolari.

Il secondo caso clinico, invece, riguarda una bambina di 36 mesi affetta da tumore di Wilms in stadio IV con una metastasi epatica profonda di circa 1,5 cm, localizzata tra la vena epatica destra e la vena cava inferiore. In questo contesto, una resezione epatica maggiore avrebbe comportato una riduzione eccessiva del volume di fegato residuo funzionale (*future liver remnant*), rendendo il trattamento chirurgico particolarmente complesso. Come mostrato nella Figura 5.9, il confronto tra le immagini TC coronali pre- e post-procedura evidenzia l'efficacia dell'ablazione nel trattamento della lesione,

preservando il parenchima epatico sano circostante (*hepatic sparing effect*) ed evitando un intervento chirurgico maggiormente demolitivo.

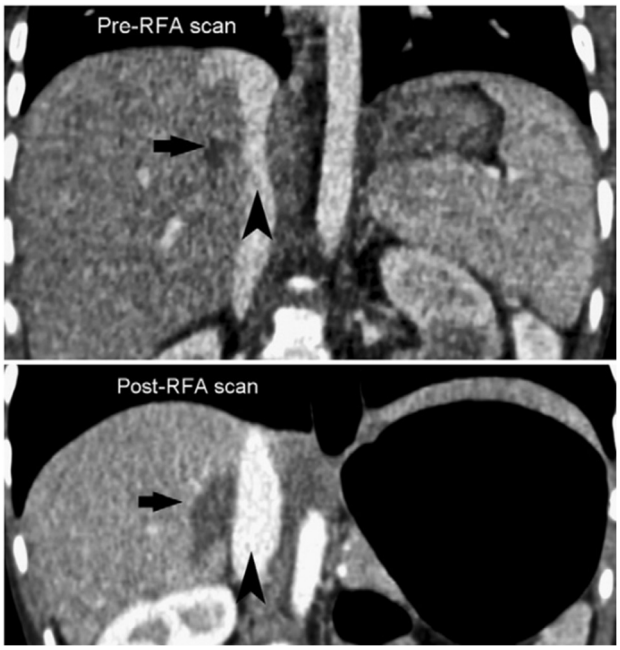


Figura 5.9: Immagini TC coronali pre- e post-trattamento mediante ablazione a radiofrequenza (RFA) di una metastasi epatica da tumore di Wilms (secondo caso clinico analizzato). Nella scansione pre-RFA (in alto) è visibile la lesione metastatica localizzata in prossimità della vena cava inferiore; nella scansione post-RFA (in basso), eseguita a tre mesi dal trattamento, è evidenziata la zona di ablazione senza segni di recidiva locale. La punta di freccia indica la vena cava inferiore.
(Fonte: Adattata da van Laarhoven et al., Journal of Pediatric Surgery, 2012)

La procedura ablativa è stata eseguita mediante un *sistema RF3000* equipaggiato con *elettrodi LeVeen*, introdotti sotto guida ecografica intraoperatoria. In entrambi i casi, il trattamento è stato pianificato in funzione delle dimensioni e della posizione della lesione, consentendo di ottenere una necrosi coagulativa controllata e preservando le principali strutture vascolari e il parenchima epatico sano circostante.
I risultati ottenuti evidenziano un'elevata efficacia terapeutica associata a un favorevole profilo di sicurezza. L'analisi istologica dei campioni operatori ha confermato la presenza di ampie aree di necrosi tumorale con margini di resezione liberi dalla malattia. Inoltre, entrambe le pazienti hanno presentato un decorso postoperatorio regolare, senza complicanze immediate o tardive correlate alla procedura ablativa. Al follow-up a lungo termine, le pazienti risultavano vive, in buone condizioni cliniche e completamente libere

da recidiva rispettivamente a 8 anni (caso dell'epatoblastoma) e a 3 anni (caso della metastasi da tumore di Wilms).
I risultati dello studio condotto da van Laarhoven et al. suggeriscono che, in pazienti accuratamente selezionati, l'associazione tra resezione chirurgica e ablazione a radiofrequenza possa ampliare le possibilità terapeutiche, consentendo il trattamento di lesioni altrimenti difficilmente resecabili e contribuendo, in alcuni casi, a evitare il ricorso al trapianto di fegato (*orthotopic liver transplantation*, OLT). Tale approccio permette, inoltre, di preservare una maggiore quantità di parenchima epatico funzionale e di evitare le possibili complicanze a lungo termine associate alla terapia immunosoppressiva cronica post-trapianto, quali la nefrotossicità e le patologie linfoproliferative.

5.3.3 Strategie combinate non invasive: HIFU e TACE nel trattamento dell'epatoblastoma avanzato

Un'ulteriore applicazione delle terapie termiche in oncologia pediatrica è rappresentata dall'impiego degli ultrasuoni focalizzati ad alta intensità (HIFU) in associazione alla chemioembolizzazione transarteriosa **(***Transarterial Chemoembolization*, TACE). Un importante contributo in questo ambito è fornito dallo studio clinico retrospettivo condotto da Chen et al., pubblicato nel 2014 sulla rivista *Translational Oncology*, che ha valutato l'efficacia di questa strategia combinata in bambini affetti da epatoblastoma avanzato non resecabile o metastatico (stadio III e IV). [180]
Lo studio ha incluso 35 pazienti pediatrici, suddivisi in un gruppo trattato con il protocollo convenzionale basato sulla chemioterapia C5V[8] (23 pazienti) e in un gruppo sottoposto al trattamento sequenziale TACE + HIFU (12 pazienti). L'obiettivo principale era valutare se l'associazione tra una metodica interventistica vascolare (TACE) e una tecnica ablativa completamente non invasiva (HIFU) fosse in grado di aumentare la resecabilità del tumore, ridurre la tossicità del trattamento e migliorare il controllo locale della malattia.
Dal punto di vista procedurale la TACE viene eseguita circa due o tre settimane prima dell'ablazione HIFU e determina l'occlusione selettiva dei vasi arteriosi che alimentano il

[8] Il protocollo C5V è un regime chemioterapico standardizzato dal *Children's Oncology Group* (COG) basato sulla combinazione di tre farmaci antineoplastici: cisplatino, 5-fluorouracile e vincristina.

tumore mediante la somministrazione di un agente embolizzante associato a farmaci chemioterapici. La conseguente riduzione della perfusione sanguigna locale limita il fenomeno dell'*heat-sink effect,* ossia la dissipazione del calore indotta dal flusso ematico, favorendo un maggiore accumulo di energia termica durante la successiva ablazione con gli ultrasuoni focalizzati.

La procedura HIFU è stata eseguita mediante un sistema terapeutico dedicato guidato ecograficamente in tempo reale. Dopo anestesia generale, il volume tumorale veniva ricostruito tridimensionalmente e suddiviso in sezioni successive, consentendo un'ablazione progressiva dell'intera massa neoplastica mediante la focalizzazione controllata degli ultrasuoni ad alta intensità. I parametri di esposizione venivano adattati alle dimensioni della lesione, permettendo un trattamento completamente extracorporeo senza inserimento di aghi o elettrodi all'interno del fegato.

I risultati dello studio evidenziano che il principale beneficio dell'associazione TACE e HIFU consiste nell'aumento della resecabilità chirurgica dei tumori inizialmente considerati non operabili. Nei pazienti affetti da epatoblastoma in stadio avanzato (III e IV) la massa tumorale presenta spesso dimensioni elevate, coinvolge strutture vascolari critiche oppure interessa più segmenti epatici, rendendo impossibile una resezione chirurgica radicale al momento della diagnosi. In questo contesto, il trattamento combinato agisce come una strategia di *downstaging*, ovvero consente di ridurre l'estensione della malattia fino a rendere il tumore suscettibile di trattamento chirurgico.

L'ablazione mediante HIFU induce una necrosi coagulativa estesa all'interno della lesione, determinandone una progressiva riduzione volumetrica nei mesi successivi al trattamento.

Come mostrato in Figura 5.10, i pazienti sottoposti al protocollo combinato TACE + HIFU hanno evidenziato una regressione del volume tumorale significativamente maggiore rispetto ai pazienti trattati con il solo regime chemioterapico di C5V, favorendo il processo di downstaging e la successiva resezione chirurgica.

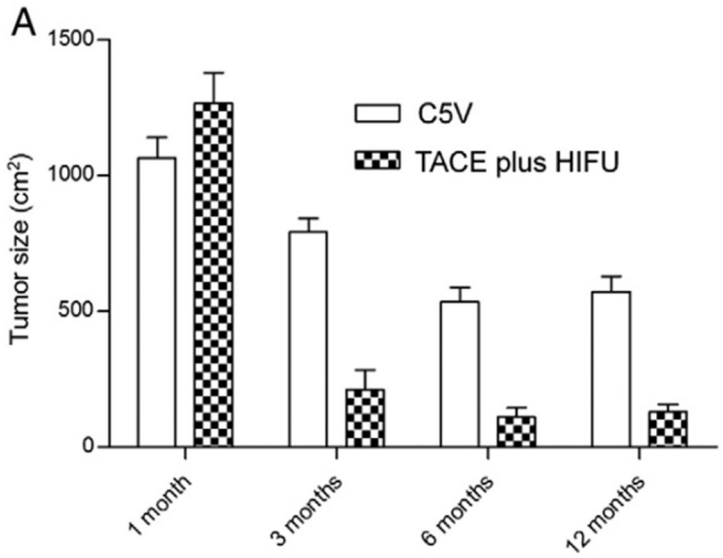


Figura 5.10: Riduzione del volume tumorale nei pazienti pediatrici affetti da epatoblastoma avanzato trattati con l'approccio combinato TACE + HIFU rispetto al gruppo sottoposto al solo protocollo chemioterapico C5V. La maggiore regressione della massa neoplastica osservata con il trattamento sequenziale TACE + HIFU ha favorito il downstaging della malattia, aumentando la percentuale di tumori successivamente resecabili.

(Fonte: Adattata da Chen et al., Translational Oncology, 2014)

La diminuzione delle dimensioni del tumore e il minore coinvolgimento delle principali strutture vascolari aumentano la possibilità di eseguire una resezione completa con margini chirurgici adeguati. I dati dello studio confermano chiaramente questo effetto: l'83,3% dei pazienti trattati con il protocollo combinato TACE e HIFU è risultato successivamente candidabile alla resezione chirurgica, rispetto al 39,1% dei pazienti sottoposti esclusivamente alla chemioterapia convenzionale ($p = 0,02$).

È importante sottolineare che l'HIFU non si propone come alternativa alla chirurgia, bensì come trattamento complementare finalizzato a creare le condizioni necessarie per un successivo intervento radicale. In altre parole, la metodica consente di trasformare un tumore inizialmente non resecabile in una lesione potenzialmente operabile, aumentando così le possibilità di ottenere una guarigione completa mediante l'integrazione delle diverse strategie terapeutiche.

Per quanto riguarda la sicurezza della procedura, il protocollo combinato ha mostrato un profilo favorevole. Gli eventi avversi ematologici di grado severo, quali neutropenia, trombocitopenia e anemia, sono risultati significativamente meno frequenti rispetto al gruppo trattato esclusivamente con chemioterapia. Analogamente, nessun paziente sottoposto a HIFU ha richiesto nutrizione parenterale totale e la durata media

dell'ospedalizzazione è risultata significativamente inferiore. Le alterazioni della funzionalità epatica osservate dopo l'ablazione, comprendenti aumenti transitori della bilirubina e degli enzimi epatici (AST, ALP e LDH), si sono dimostrate modeste e completamente reversibili nell'arco di circa due settimane, risultando compatibili con il limitato danno termico intenzionalmente indotto nel tessuto bersaglio.

Per quanto riguarda gli esiti a lungo termine, la sopravvivenza libera da eventi e la sopravvivenza globale a tre anni non hanno mostrato differenze statisticamente significative tra i due gruppi. Gli autori attribuiscono tale risultato al numero limitato di pazienti inclusi nello studio e alla natura retrospettiva dell'analisi. Nonostante ciò, il protocollo combinato TACE + HIFU ha dimostrato di migliorare il controllo locale della malattia e di ridurre la tossicità correlata ai trattamenti convenzionali, confermandosi una strategia terapeutica sicura e tecnicamente fattibile nei bambini affetti da epatoblastoma avanzato. Gli autori sottolineano la necessità di ulteriori studi prospettici multicentrici, condotti su casistiche più ampie, per confermarne definitivamente l'efficacia clinica.

5.4 Pianificazione terapeutica e l’importanza della dose termica

Le terapie termiche descritte si basano su dei sistemi tecnologici altamente avanzati, fondati sul controllo estremamente preciso della temperatura e del tempo di esposizione, parametri essenziali per indurre il danno irreversibile e la necrosi del tessuto tumorale.

Attraverso l’applicazione dell’equazione di Arrhenius e dell’equazione bio-termica di Pennes, gli specialisti sono in grado di stimare e di pianificare la cosiddetta *dose termica*, ovvero la quantità di energia necessaria a distruggere selettivamente le cellule neoplastiche preservando, per quanto possibile, i tessuti sani circostanti, sia nei tumori dell’adulto sia in quelli pediatrici.[183]

La corretta calibrazione del trattamento termico, mediante la definizione della temperatura target da raggiungere all’interno della massa tumorale e del tempo di esposizione necessario a mantenerla, rappresenta quindi, un elemento fondamentale per garantire l’efficacia terapeutica e la sicurezza della procedura. [184]

In oncologia pediatrica, il calcolo della dose termica assume un’importanza ancora maggiore, poiché strettamente correlato alle caratteristiche di perfusione sanguigna e di diffusione del calore nei tessuti, descritte dall’equazione del bio-calore di Pennes. Nei

bambini e negli adolescenti la geometria corporea, la composizione dei tessuti e la conducibilità termica variano considerevolmente in funzione dell'età e dello sviluppo anatomico. Per questo motivo, i parametri di temperatura e di durata del trattamento vengono definiti preventivamente mediante dei software di pianificazione dedicati che implementano modelli bio-termici e di danno termico, secondo criteri ancora più rigorosi e personalizzati rispetto all'oncologia dell'adulto.

In tale contesto assume un ruolo fondamentale anche la radiologia interventistica pediatrica, che consente di eseguire procedure ablative con elevata accuratezza anatomica e controllo in tempo reale, trasformando i principi fisico-matematici della termoterapia in trattamenti mirati, mini-invasivi e sempre più sicuri. [171]

La definizione della dose termica rappresenta, quindi, uno degli aspetti più critici nella pianificazione delle terapie termiche. La possibilità di prevedere la distribuzione della temperatura all'interno dei tessuti e di stimare il conseguente danno biologico costituisce un elemento essenziale per ottimizzare il trattamento e ridurre il rischio di lesioni ai tessuti sani circostanti. Gli strumenti e i modelli utilizzati a tale scopo saranno approfonditi nel capitolo successivo, dedicato alla modellazione numerica delle terapie termiche.

Le principali applicazioni cliniche comprendono:

- *Tumori del sistema nervoso centrale*, come i gliomi pediatrici ad alto grado, profondi, recidivanti o non operabili, trattati mediante ipertermia interstiziale o tecniche laser. [185]
- *Tumori addominali solidi*, come il neuroblastoma ad alto rischio o con malattia residua dopo terapia standard, nei quali l'ipertermia viene associata alla chemioterapia.
- *Tumori epatici pediatrici*, come l'epatoblastoma e il tumore di Wilms, soprattutto nei casi avanzati,recidivanti o non resecabili, nei quali tecniche ablative quali la radiofrequenza (RFA) e gli ultrasuoni focalizzati ad alta intensità (HIFU), illustrate nei casi clinici precedenti, possono rappresentare valide strategie terapeutiche complementari alla chirurgia.
- *Tumori ossei*, quali l'osteosarcoma e il sarcoma di Ewing metastatici, recidivanti o non operabili, per i quali la termoablazione, soprattutto a radiofrequenza, può rappresentare un'opzione terapeutica o palliativa alternativa alla chirurgia. [186]

- *Tumori dei tessuti molli*, come il rabdomiosarcoma localmente avanzato o localizzato in sedi anatomiche complesse (testa-collo, pelvi), trattati mediante ipertermia in associazione a radioterapia o a chemioterapia.
- *Metastasi polmonari o epatiche isolate*, nelle quali l'ablazione termica a radiofrequenza o a microonde può consentire un trattamento mirato evitando procedure chirurgiche altamente invasive.

Sebbene le terapie termiche siano ancora meno diffuse in oncologia pediatrica rispetto all'ambito dell'adulto, negli ultimi anni esse stanno suscitando un crescente interesse grazie allo sviluppo di tecnologie sempre più precise e minimamente invasive. Le evidenze cliniche attualmente disponibili, comprese quelle discusse nei paragrafi precedenti, suggeriscono infatti che tali metodiche possano rappresentare un valido complemento ai trattamenti convenzionali in pazienti accuratamente selezionati, contribuendo a migliorare il controllo locale della malattia e ad ampliare le possibilità terapeutiche nei casi più complessi.
Le terapie termiche trovano scarso impiego nelle leucemie e nei linfomi diffusi, poiché queste neoplasie non presentano una massa tumorale localizzata suscettibile di trattamento termico diretto, tuttavia, tali patologie risultano oggi frequentemente curabili mediante i protocolli terapeutici convenzionali.

5.5 Confronto tra terapie termiche e terapie tradizionali

L'ipertermia e la termoablazione stanno emergendo come possibili approcci complementari o alternativi alle terapie oncologiche convenzionali, grazie alla loro capacità di colpire selettivamente il tessuto tumorale riducendo, almeno potenzialmente, la tossicità sistemica.
La chirurgia oncologica pediatrica risulta ancora particolarmente complessa a causa delle ridotte dimensioni anatomiche del paziente, della vicinanza delle masse tumorali a strutture vitali in fase di sviluppo e della presenza di neoplasie localizzate in sedi difficilmente accessibili.
In tali contesti, la termoablazione può rappresentare una valida alternativa mini-invasiva, infatti, tecniche quali l'ablazione a radiofrequenza, a microonde o mediante ultrasuoni focalizzati consentono di distruggere selettivamente il tessuto neoplastico senza ricorrere

ad ampie resezioni chirurgiche, riducendo il trauma operatorio e preservando maggiormente il tessuto sano circostante. [100], [163]

Anche la chemioterapia, pur rappresentando un pilastro fondamentale nel trattamento di numerosi tumori pediatrici, in particolare delle leucemie, presenta dei limiti rilevanti legati alla sua scarsa selettività biologica e agli importanti effetti collaterali sistemici nei pazienti in età evolutiva.[145]

In questo ambito, l'ipertermia terapeutica riveste un ruolo di particolare interesse come trattamento adiuvante: l'aumento controllato della temperatura determina una maggiore permeabilità delle membrane cellulari e una vasodilatazione locale favorendo la penetrazione dei farmaci all'interno del tumore.

Parallelamente, il calore può compromettere i meccanismi di riparazione del DNA delle cellule tumorali, incrementando l'efficacia della chemioterapia anche a dosaggi inferiori, questo è un aspetto di particolare rilevanza in oncologia pediatrica, poiché potrebbe consentire una riduzione della tossicità sistemica associata ai protocolli farmacologici intensivi.

La radioterapia, sebbene rappresenti una delle metodiche più efficaci per il controllo locale di numerose neoplasie, può determinare effetti collaterali significativi nei pazienti in crescita, i cui tessuti risultano particolarmente radiosensibili a causa dell'elevata attività proliferativa cellulare.

L'associazione tra radioterapia e ipertermia appare particolarmente vantaggiosa per il loro effetto sinergico e complementare, il danno indotto dalla radioterapia, infatti, risulta maggiore nelle regioni tumorali maggiormente ossigenate e vascolarizzate, tipicamente localizzate nelle porzioni periferiche della massa neoplastica.

Al contrario, l'ipertermia esercita la propria massima efficacia nelle aree centrali ipossiche e scarsamente perfuse del tumore, che presentano una ridotta capacità di dissipazione del calore. Le due metodiche agiscono, quindi, in modo complementare sia dal punto di vista biologico sia in relazione alle diverse fasi del ciclo cellulare su cui esplicano la loro massima azione citotossica, contribuendo complessivamente a un più efficace controllo della malattia neoplastica. [185], [187]

5.6 I limiti delle terapie termiche in oncologia pediatrica

Nei tumori altamente vascolarizzati la perfusione sanguigna può limitare il raggiungimento delle temperature terapeutiche desiderate, visto che il sangue agisce come un sistema naturale di raffreddamento in grado di dissipare il calore accumulato nel tessuto.

Una delle principali criticità delle tecniche ablative è rappresentata dal fenomeno noto come *heat sink effect*, particolarmente evidente in prossimità dei grossi vasi sanguigni, dove il flusso ematico sottrae parte del calore introdotto dal sistema ablativo, riducendo l'estensione della regione necrotica e, di conseguenza, l'efficacia del trattamento.[188]

In oncologia pediatrica tali problematiche assumono una rilevanza ancora maggiore, poiché l'esposizione al calore potrebbe danneggiare le strutture sane circostanti e interferire con lo sviluppo fisiologico di ossa, del sistema nervoso centrale e degli organi interni.

Inoltre, il mantenimento di una distribuzione termica uniforme all'interno della massa tumorale rappresenta una sfida particolarmente complessa: un riscaldamento insufficiente può determinare un sottotrattamento con una persistenza di cellule neoplastiche vitali, mentre un eccessivo incremento della temperatura può provocare dei danni indesiderati ai tessuti sani adiacenti. [151]

Nei pazienti pediatrici, tale equilibrio risulta ancora più delicato a causa delle ridotte dimensioni anatomiche e della maggiore sensibilità biologica dei tessuti.

Rispetto all'oncologia dell'adulto, le evidenze cliniche disponibili risultano inoltre ancora limitate, sia per il numero ridotto di studi pediatrici sia per la mancanza di linee guida consolidate. Anche i dati relativi agli effetti a lungo termine rimangono ancora parziali, soprattutto per quanto riguarda il rischio di danni permanenti o di alterazioni dello sviluppo, aspetti di fondamentale importanza nei pazienti in età evolutiva.[187]

Per tali motivi, nello studio e nella pianificazione delle terapie termiche assumono un ruolo centrale le simulazioni numeriche basate sull'*equazione bio-heat di Pennes*, che consentono di prevedere la distribuzione del calore nei tessuti biologici. [189]

Parallelamente, il modello di danno termico descritto dall'*equazione di Arrhenius* permette di identificare le condizioni termiche necessarie per ottenere la necrosi tumorale

e di minimizzare il rischio di lesioni ai tessuti sani circostanti, contribuendo così allo sviluppo di strategie terapeutiche sempre più sicure, controllate e personalizzate.

Per questo motivo, nelle simulazioni numeriche il modello di Arrhenius viene spesso accoppiato all'equazione del bio-calore di Pennes. In una tipica analisi computazionale, l'equazione di Pennes viene utilizzata per determinare la distribuzione della temperatura all'interno del tessuto, mentre il modello di Arrhenius consente di convertire la storia termica locale in una stima quantitativa del danno biologico accumulato.

Capitolo 6
Modellazione numerica per la pianificazione delle terapie termiche

Nei capitoli precedenti sono stati descritti i principali modelli fisico-matematici alla base dello studio delle terapie termiche. In questo capitolo l'attenzione viene rivolta alla loro implementazione numerica e all'impiego di strumenti computazionali per la simulazione in silico del trattamento. Vengono quindi, descritti il workflow generale di modellazione, le principali tecniche numeriche e alcune delle piattaforme software utilizzate in questo ambito, per poi applicare tali concetti allo sviluppo del caso studio considerato nel presente lavoro.

6.1 La simulazione numerica nella pianificazione delle terapie termiche

La pianificazione delle terapie termiche richiede la valutazione di numerosi fattori legati sia alle caratteristiche del trattamento sia alle proprietà dei tessuti coinvolti. La distribuzione dell'energia erogata, la geometria della regione trattata, le proprietà termiche e la perfusione sanguigna possono influenzare l'evoluzione spazio-temporale della temperatura e, di conseguenza, l'estensione dell'effetto biologico prodotto. In questo contesto, la simulazione numerica consente di studiare in silico l'interazione tra la sorgente terapeutica e i tessuti biologici e di confrontare differenti configurazioni di trattamento prima della loro eventuale applicazione.

I modelli fisico-matematici descritti nei capitoli precedenti possono essere implementati all'interno di ambienti di calcolo per riprodurre i principali fenomeni coinvolti nel trattamento. In particolare, l'equazione bio-termica di Pennes consente di descrivere il trasferimento di calore tenendo conto del contributo della perfusione sanguigna, mentre modelli di danno termico, come quello di Arrhenius, permettono di mettere in relazione la storia termica del tessuto con il conseguente effetto biologico. La loro risoluzione numerica consente di ottenere informazioni quali la distribuzione della temperatura e la sua evoluzione temporale e di stimare l'estensione del danno termico prodotto.

Nell'ambito della pianificazione terapeutica possono, inoltre, essere impiegati sistemi specificamente sviluppati per assistere la definizione del trattamento, indicati come *Treatment Planning Systems (TPS)*. Nelle terapie termiche, tali sistemi possono integrare informazioni anatomiche, parametri di trattamento e modelli biofisici con l'obiettivo di prevedere la distribuzione dell'energia e della temperatura e di valutare differenti configurazioni terapeutiche. Il principio presenta analogie con i sistemi di pianificazione utilizzati in radioterapia, pur differenziandosi per le grandezze fisiche considerate e per i modelli necessari a descrivere l'interazione tra la sorgente e il tessuto.

La modellazione in silico può risultare particolarmente utile nelle procedure di ipertermia e ablazione termica, nelle quali la distribuzione della temperatura deve essere valutata in relazione sia al raggiungimento dell'effetto terapeutico nel volume bersaglio sia al possibile coinvolgimento dei tessuti e delle strutture circostanti. Attraverso la simulazione è possibile studiare l'influenza di differenti condizioni di trattamento e di fenomeni fisiologici, quali la perfusione sanguigna e la presenza di vasi, sulla propagazione del calore. L'impiego di geometrie ricavate da immagini diagnostiche può inoltre consentire di rappresentare con maggiore accuratezza l'anatomia del distretto considerato, costituendo un passaggio verso modelli maggiormente specifici del paziente.

La realizzazione di queste simulazioni richiede, tuttavia, una sequenza di operazioni che comprende la definizione della geometria, l'assegnazione delle proprietà biofisiche, la rappresentazione della sorgente terapeutica, la discretizzazione del dominio e l'elaborazione dei risultati. Tali passaggi costituiscono il *workflow generale della modellazione numerica delle terapie termiche*, descritto nel paragrafo successivo. [190], [191]

6.2 Workflow generale della modellazione numerica delle terapie termiche

La simulazione numerica delle terapie termiche si sviluppa attraverso una sequenza di fasi che consentono di tradurre il problema fisico in un modello computazionale e di analizzarne successivamente i risultati. Sebbene le modalità di implementazione possano variare in funzione della tecnica terapeutica, del software utilizzato e degli obiettivi dello studio, il processo comprende generalmente la definizione della geometria computazionale, l’assegnazione delle proprietà biofisiche dei tessuti, la rappresentazione

della sorgente terapeutica e delle condizioni di trattamento, la discretizzazione e risoluzione numerica del problema e, infine, il post-processing dei risultati.
Ciascuna di queste fasi può influenzare l'accuratezza e l'interpretazione della simulazione. La costruzione del modello richiede, pertanto, di definire in modo coerente sia gli aspetti anatomici e biofisici sia le condizioni attraverso cui viene rappresentato il trattamento. Nei sottoparagrafi successivi vengono descritte le principali fasi di questo workflow, che costituiscono inoltre il riferimento metodologico per la simulazione sviluppata nel presente capitolo.

6.2.1 Definizione della geometria computazionale

La prima fase consiste nella definizione della *geometria computazionale*, ossia del dominio all'interno del quale vengono successivamente risolte le equazioni che descrivono i fenomeni fisici considerati. Il livello di dettaglio geometrico dipende dagli obiettivi dello studio e può influenzare sia la rappresentatività del modello sia la complessità e il costo computazionale della simulazione.
Nei modelli maggiormente specifici del paziente, la geometria può essere ricostruita a partire da immagini diagnostiche, quali tomografia computerizzata (TC) o risonanza magnetica (RM). Attraverso procedure di segmentazione è possibile identificare il tumore, l'organo interessato e le principali strutture anatomiche rilevanti, ottenendo una rappresentazione tridimensionale dell'anatomia considerata. Tale approccio permette di tenere conto dei rapporti spaziali tra il bersaglio terapeutico e le strutture circostanti, aspetto particolarmente importante quando la distribuzione del calore può essere influenzata dalla presenza di vasi o da altri elementi anatomici.
Accanto alle geometrie ricostruite da imaging, negli studi numerici vengono utilizzati anche modelli geometrici semplificati, nei quali tessuti, lesioni e strutture anatomiche sono rappresentati mediante forme idealizzate. Pur non riproducendo integralmente l'anatomia reale, tali modelli consentono di controllare più facilmente i parametri geometrici e fisici e di ridurre la complessità computazionale. La scelta tra una geometria idealizzata e una ricostruzione anatomica dipende, quindi, dalla finalità della simulazione e dal livello di dettaglio richiesto.

6.2.2 Assegnazione delle proprietà biofisiche dei tessuti

Una volta definita la geometria computazionale, a ciascun dominio vengono assegnate le *proprietà biofisiche* necessarie a descrivere il comportamento dei tessuti durante il trattamento. Nel caso della modellazione termica, tra i principali parametri rientrano la densità, il calore specifico, la conducibilità termica e, quando prevista dal modello, la perfusione sanguigna. A questi possono aggiungersi proprietà specifiche della tecnica terapeutica considerata, come la conducibilità elettrica nelle applicazioni a radiofrequenza, le proprietà dielettriche nelle microonde o i parametri acustici negli ultrasuoni focalizzati.

I valori assegnati vengono generalmente ricavati dalla letteratura scientifica o da database dedicati e costituiscono dati di ingresso per le equazioni utilizzate nella simulazione. La loro scelta assume particolare importanza poiché variazioni delle proprietà termiche, elettriche o della perfusione possono modificare la distribuzione dell'energia e della temperatura prevista dal modello.

A seconda del livello di complessità della simulazione, tali proprietà possono essere considerate costanti oppure descritte come funzione di variabili quali la temperatura. Possono inoltre essere differenziate tra tessuto sano e patologico, quando siano disponibili dati sufficienti a giustificare tale distinzione. La definizione delle proprietà biofisiche costituisce pertanto uno degli elementi che determinano il grado di rappresentatività del modello numerico.

6.2.3 Definizione della sorgente termica e delle condizioni di trattamento

La fase successiva riguarda la rappresentazione della *sorgente terapeutica* e delle condizioni attraverso cui l'energia viene trasferita al tessuto. La modalità con cui tale sorgente viene implementata dipende dalla tecnologia considerata e dai fenomeni fisici che devono essere riprodotti nel modello.

Nell'ablazione a radiofrequenza (RFA) il riscaldamento deriva dal passaggio di corrente elettrica attraverso il tessuto in prossimità dell'elettrodo, nell'ablazione a microonde (MWA) l'energia elettromagnetica viene assorbita dai tessuti biologici e convertita in calore, negli ultrasuoni focalizzati ad alta intensità (HIFU), invece, l'energia acustica

viene concentrata nella regione bersaglio. Anche nelle tecniche di ipertermia la rappresentazione della sorgente varia in funzione della modalità di riscaldamento utilizzata.

In questa fase vengono inoltre definiti i principali *parametri di trattamento*, quali la potenza applicata, la durata dell'erogazione e la posizione o configurazione dell'applicatore. La loro implementazione permette di riprodurre il protocollo considerato e, quando previsto dagli obiettivi dello studio, di confrontare differenti condizioni di trattamento. La corretta rappresentazione della sorgente e dei relativi parametri, quindi, è necessaria affinché il modello numerico descriva in modo coerente l'interazione energetica alla base della tecnica simulata.

6.2.4 Discretizzazione e risoluzione numerica

Una volta definiti la geometria, le proprietà biofisiche, la sorgente e le condizioni di trattamento, il problema fisico-matematico deve essere trasformato in una forma risolvibile numericamente. A tale scopo, il dominio computazionale viene *discretizzato* e le equazioni che governano il problema vengono risolte mediante opportune tecniche numeriche.

La scelta del metodo di discretizzazione dipende dalla natura del problema, dalla geometria e dal software utilizzato. Tra gli approcci maggiormente impiegati nella simulazione dei fenomeni termo-fisici rientrano il *Metodo degli Elementi Finiti (FEM)*, il *Metodo dei Volumi Finiti (FVM)* e il *Metodo delle Differenze Finite (FDM)*, le cui caratteristiche e differenze verranno approfondite nel paragrafo 6.3.

La discretizzazione spaziale determina il livello con cui il dominio viene rappresentato numericamente e richiede un compromesso tra accuratezza della soluzione e costo computazionale. Analogamente, nei problemi transitori deve essere definita un'adeguata discretizzazione temporale. Vengono, inoltre, specificate le *condizioni iniziali* e le *condizioni al contorno* necessarie a completare matematicamente il problema.

La successiva risoluzione del sistema discretizzato consente di determinare l'evoluzione delle grandezze fisiche di interesse all'interno del dominio computazionale, fornendo i risultati che verranno analizzati nella fase di post-processing.

6.2.5 Post-processing e valutazione dei risultati

Al termine della simulazione i risultati vengono analizzati nella fase di *post-processing*, durante la quale le grandezze calcolate vengono elaborate e rappresentate in funzione degli obiettivi dello studio. Nelle simulazioni delle terapie termiche, l'analisi può comprendere la distribuzione spaziale della temperatura, la sua evoluzione temporale e la valutazione delle regioni interessate dal trattamento.

Oltre all'analisi del campo termico, la storia temporale della temperatura può essere utilizzata per stimare il *danno biologico* indotto dal calore. A tale scopo può essere impiegato il modello cinetico di Arrhenius, descritto nel Capitolo 4, che consente di correlare l'esposizione termica del tessuto all'accumulo progressivo del danno. La valutazione non si limita quindi, alla temperatura raggiunta in un determinato istante, ma tiene conto dell'effetto combinato dell'intensità e della durata dell'esposizione termica.

Il post-processing permette inoltre di confrontare differenti configurazioni di simulazione mediante grandezze quantitative e rappresentazioni spaziali. In funzione della specifica applicazione possono essere valutati, ad esempio, la copertura del volume bersaglio, l'estensione del danno nel tessuto circostante e l'influenza dei principali parametri di trattamento. Queste informazioni consentono di analizzare criticamente le prestazioni previste dal modello e di individuare eventuali differenze tra gli scenari simulati.

6.3 Tecniche numeriche e principali software per la simulazione delle terapie termiche

La risoluzione dei modelli fisico-matematici impiegati nella simulazione delle terapie termiche richiede l'utilizzo di opportune tecniche numeriche e di ambienti software in grado di implementarle. La scelta del metodo numerico e della piattaforma di simulazione dipende dalla natura dei fenomeni fisici considerati, dalla complessità geometrica del problema, dal livello di accoppiamento tra le diverse fisiche e dagli obiettivi specifici dello studio. Nei paragrafi successivi vengono pertanto descritte le principali tecniche di discretizzazione utilizzate nella modellazione numerica e alcune delle piattaforme software maggiormente impiegate in questo ambito, evidenziandone caratteristiche, potenzialità e principali differenze.

6.3.1 Principali tecniche numeriche e loro confronto

La soluzione numerica delle equazioni differenziali che descrivono il trasferimento di calore e gli altri fenomeni fisici coinvolti nelle terapie termiche richiede la discretizzazione del dominio computazionale e delle equazioni che governano il problema. Tra gli approcci numerici comunemente utilizzati in ambito ingegneristico rientrano il Metodo degli Elementi Finiti (*Finite Element Method*, FEM), il Metodo dei Volumi Finiti (*Finite Volume Method*, FVM) e il Metodo delle Differenze Finite (*Finite Difference Method*, FDM). Pur condividendo l'obiettivo di ottenere una soluzione approssimata del problema continuo, tali metodi si differenziano per la formulazione matematica adottata, le modalità di discretizzazione e la flessibilità nella rappresentazione di geometrie e fenomeni fisici complessi.[192]

Il Metodo degli Elementi Finiti (FEM) si basa sulla suddivisione del dominio computazionale in un insieme di elementi interconnessi, all'interno dei quali la soluzione viene approssimata mediante opportune funzioni di forma. Le equazioni differenziali che descrivono il problema vengono formulate in forma debole e trasformate in un sistema di equazioni algebriche la cui soluzione fornisce un'approssimazione delle grandezze fisiche nei diversi punti del dominio. La possibilità di utilizzare mesh non strutturate e di adattare dimensione e distribuzione degli elementi rende il FEM particolarmente adatto alla rappresentazione di geometrie irregolari e domini tridimensionali complessi, come quelli frequentemente incontrati nella modellazione dei tessuti biologici. Il metodo si presta inoltre all'accoppiamento di differenti fenomeni fisici, caratteristica rilevante nelle simulazioni in cui il trasferimento di calore interagisce, ad esempio, con campi elettrici, elettromagnetici o acustici.[193]

Il Metodo dei Volumi Finiti (FVM) suddivide il dominio in un insieme di volumi di controllo e applica le equazioni di conservazione in forma integrale a ciascuno di essi. I flussi attraverso le superfici dei singoli volumi determinano lo scambio delle grandezze fisiche tra regioni adiacenti, garantendo la conservazione locale delle quantità considerate. Questa caratteristica rende il FVM particolarmente diffuso nell'ambito della fluidodinamica computazionale (CFD) e nei problemi in cui il trasporto convettivo assume un ruolo rilevante. Nell'ambito delle terapie termiche può risultare utile, ad

esempio, quando il modello comprende una descrizione esplicita del flusso sanguigno nei vasi e del conseguente trasporto convettivo di calore.[194]

Il Metodo delle Differenze Finite (FDM) approssima le derivate presenti nelle equazioni differenziali mediante relazioni algebriche definite tra punti discreti del dominio. La formulazione risulta generalmente intuitiva e può essere efficiente quando il problema è rappresentato mediante griglie regolari e geometrie relativamente semplici. La gestione di contorni irregolari, geometrie anatomiche complesse o domini caratterizzati da elevata eterogeneità può tuttavia, richiedere accorgimenti aggiuntivi rispetto a metodi maggiormente flessibili dal punto di vista geometrico.[192]

La scelta tra FEM, FVM e FDM non può pertanto essere ricondotta all'individuazione di un metodo universalmente superiore, ma dipende dalle caratteristiche dello specifico problema. Il FEM offre elevata flessibilità nella gestione di geometrie complesse e nell'accoppiamento tra differenti fenomeni fisici, il FVM presenta particolari vantaggi nei problemi governati da leggi di conservazione e caratterizzati da fenomeni convettivi, invece, il FDM può offrire una formulazione relativamente semplice ed efficiente in presenza di domini regolari. Nel contesto della modellazione delle terapie termiche, tali differenze devono essere considerate in relazione alla geometria anatomica, alla modalità terapeutica simulata e alle fisiche incluse nel modello. [192], [193], [194], [195]

Le principali caratteristiche dei tre metodi numerici descritti sono sintetizzate nella Tabella 6.1, che ne evidenzia i principi di discretizzazione, i principali vantaggi e gli ambiti applicativi di maggiore interesse.

Tabella 6.1: Confronto tra le principali caratteristiche dei metodi FEM, FVM e FDM. (Fonte: Elaborazione dell'autore sulla base dei riferimenti bibliografici citati nel testo.)

Metodo	***Principio di discretizzazione***	***Punti di forza***	***Aspetti da considerare***	***Applicazioni di interesse***
FEM	Suddivisione del dominio in elementi e approssimazione della soluzione mediante funzioni di forma	Elevata flessibilità geometrica, mesh non strutturate, adatto all'accoppiamento di differenti fenomeni fisici	Generazione e qualità della mesh, costo computazionale crescente con la complessità del modello	Trasferimento termico e problemi multifisici in geometrie complesse
FVM	Suddivisione del dominio in volumi di controllo e applicazione delle leggi di conservazione in forma integrale	Conservazione locale delle grandezze, adatto ai fenomeni convettivi	Accuratezza legata alla discretizzazione dei flussi e alla qualità della griglia	CFD, flusso sanguigno e trasporto convettivo di calore
FDM	Approssimazione delle derivate mediante differenze tra valori definiti in punti discreti	Formulazione relativamente semplice, efficienza su griglie regolari	Minore flessibilità nella rappresentazione di geometrie e contorni irregolari	Problemi termici su domini regolari o geometrie semplificate

6.3.2 Le principali piattaforme software per la simulazione delle terapie termiche

I modelli numerici impiegati nello studio delle terapie termiche possono essere implementati mediante differenti piattaforme software, che consentono di rappresentare il trasferimento di calore nei tessuti e, in funzione della tecnica terapeutica considerata, i fenomeni fisici responsabili della deposizione dell'energia. Tali strumenti differiscono per le modalità di costruzione del modello, le fisiche disponibili, le possibilità di accoppiamento tra differenti fenomeni e gli strumenti dedicati alla rappresentazione e all'analisi dei risultati. La scelta della piattaforma dipende pertanto dalla specifica terapia termica considerata, dalle caratteristiche del problema, dal livello di dettaglio richiesto e dagli obiettivi della simulazione.

Tra gli ambienti utilizzati nella modellazione numerica delle terapie termiche rientra *COMSOL Multiphysics*®, piattaforma di simulazione multifisica[9] basata principalmente sul FEM. La possibilità di accoppiare, all'interno dello stesso ambiente, differenti fenomeni fisici consente di integrare il trasferimento di calore con fenomeni elettrici, elettromagnetici, acustici o di trasporto. Nella simulazione delle terapie termiche, tale caratteristica permette di rappresentare differenti modalità di deposizione dell'energia e di studiarne gli effetti sulla distribuzione della temperatura nei tessuti. La possibilità di definire proprietà dei materiali, condizioni al contorno, termini sorgente ed equazioni aggiuntive consente inoltre di costruire modelli biofisici con differenti livelli di complessità.[196], [197]

COMSOL Multiphysics® è stato scelto come ambiente di simulazione per lo sviluppo del caso studio di ablazione mediante radiofrequenza presentato nel paragrafo successivo.

Nell'ambito della simulazione biomedicale e delle terapie basate sulla deposizione di energia nei tessuti, un'ulteriore piattaforma di interesse è *Sim4Life*®, ambiente sviluppato specificamente per la modellazione dell'interazione tra fenomeni fisici e sistemi

[9] Per simulazione multifisica (*multiphysics simulation*) si intende la modellazione numerica di un sistema nel quale due o più fenomeni fisici, descritti mediante equazioni matematiche differenti, vengono considerati simultaneamente e possono risultare reciprocamente accoppiati. Nella simulazione delle terapie termiche tali fenomeni possono comprendere, ad esempio, il trasferimento di calore, il trasporto ematico e l'interazione con campi elettrici, elettromagnetici o acustici, a seconda della tecnica terapeutica considerata.

biologici. La piattaforma integra modelli anatomici e strumenti di simulazione che consentono di studiare, tra gli altri, fenomeni elettromagnetici, termici e acustici in strutture biologiche complesse. La disponibilità di modelli anatomici dettagliati e la possibilità di associare ai diversi tessuti specifiche proprietà fisiche rendono Sim4Life® particolarmente interessante per applicazioni nelle quali la rappresentazione dell'anatomia assume un ruolo rilevante. Tali caratteristiche ne consentono l'impiego anche nello studio computazionale di procedure terapeutiche basate sulla deposizione di energia nei tessuti.[198], [199]

Anche gli strumenti compresi nella piattaforma *ANSYS*® possono essere impiegati nello studio numerico dei fenomeni fisici coinvolti nelle terapie termiche, attraverso ambienti dedicati alla modellazione termica, fluidodinamica, elettromagnetica e strutturale. Questa articolazione permette di analizzare problemi nei quali il trasferimento di calore è associato ad altri fenomeni fisici, come il trasporto convettivo dovuto al moto di un fluido o la deposizione di energia prodotta da campi elettromagnetici. Nell'ambito biomedicale, tali funzionalità possono essere impiegate per la modellazione di tessuti biologici e per lo studio numerico dei fenomeni di trasporto coinvolti nelle procedure terapeutiche, in funzione delle specifiche fisiche e dei moduli considerati. [200], [201]

Le piattaforme considerate presentano caratteristiche differenti e funzionalità parzialmente sovrapposte, che possono essere sfruttate nella modellazione delle terapie termiche in funzione della specifica modalità di trattamento e dei fenomeni fisici che si intende rappresentare. La scelta del software dipende pertanto dal tipo di sorgente energetica, dalle fisiche coinvolte, dalla complessità della geometria e dal livello di personalizzazione richiesto dal modello. Le principali caratteristiche delle piattaforme descritte, con particolare riferimento al loro impiego nella simulazione delle terapie termiche, sono sintetizzate nella Tabella 6.2.

Tabella 6.2: Confronto tra le principali caratteristiche delle piattaforme software considerate nella simulazione delle terapie termiche.
(Fonte: Elaborazione dell'autore sulla base della documentazione tecnica e dei riferimenti bibliografici citati nel testo.)

Software	***Caratteristiche principali***	***Ambiti di interesse***	***Punti di forza***
COMSOL Multiphysics®	Ambiente multifisico modulare, principalmente basato sul FEM	Simulazione delle terapie termiche mediante accoppiamento tra trasferimento di calore e fenomeni elettrici, elettromagnetici o acustici	Elevata flessibilità nella definizione e nell'accoppiamento dei modelli fisici
Sim4Life®	Ambiente orientato alle applicazioni biomedicali e integrato con modelli anatomici	Simulazione di fenomeni elettromagnetici, termici e acustici nei tessuti biologici	Integrazione tra modelli anatomici dettagliati e simulazione biofisica
ANSYS®	Suite di strumenti per simulazioni ingegneristiche multifisiche	Modellazione termica accoppiata ad analisi fluidodinamiche, elettromagnetiche o strutturali	Ampia disponibilità di strumenti e moduli specialistici

6.4 Caso studio: simulazione numerica dell'ablazione mediante radiofrequenza

6.4.1 Scelta del caso studio e obiettivi della simulazione

Come discusso nel paragrafo 5.3.2, tra le applicazioni cliniche dell'ablazione a radiofrequenza in ambito pediatrico assume particolare interesse il caso riportato da Van Laarhoven *et al.*, relativo a una paziente di 36 mesi affetta da tumore di Wilms con metastasi epatica localizzata nel lobo destro. A causa della stretta vicinanza della lesione alla vena epatica destra e alla vena cava inferiore, la resezione chirurgica avrebbe richiesto un'epatectomia destra, non praticabile a causa dell'insufficiente volume di parenchima epatico residuo. La metastasi è stata pertanto trattata con successo mediante ablazione a radiofrequenza, ottenendo un efficace controllo locale della malattia al follow-up. [182]

Tale esperienza clinica costituisce un valido scenario di riferimento per l'applicazione delle metodologie di modellazione computazionale sviluppate nel presente lavoro. A partire da questo contesto, è stato implementato un modello numerico tridimensionale nell'ambiente di simulazione COMSOL Multiphysics®, scelto per la possibilità di gestire all'interno di un unico ambiente integrato l'intero workflow di simulazione, comprendente la costruzione della geometria, l'assegnazione delle proprietà biofisiche dei materiali, l'implementazione dei modelli fisici, la discretizzazione del dominio mediante mesh, la risoluzione numerica del problema e l'analisi dei risultati attraverso gli strumenti di post-processing.

Per l'implementazione del modello si è fatto riferimento alla documentazione tecnica *"Hepatic Tumor Ablation"* fornita da COMSOL Multiphysics®, la cui impostazione metodologica si basa sul lavoro di Tungjitkusolmun *et al.*, tra i primi a sviluppare un modello tridimensionale agli elementi finiti per la simulazione dell'ablazione epatica mediante radiofrequenza. [202]

A partire da tale riferimento sono stati adattati la struttura del modello, le principali impostazioni fisiche e la strategia di simulazione, mantenendo una configurazione geometrica coerente con il contesto clinico considerato.

Pur adottando una rappresentazione semplificata rispetto all'anatomia reale della paziente, il modello è stato sviluppato riproducendo gli elementi essenziali della procedura ablativa, quali il tessuto epatico, la lesione tumorale, l'elettrodo per radiofrequenza e i principali vasi sanguigni adiacenti, così da preservare i fenomeni fisici più rilevanti del trattamento.
L'obiettivo della simulazione non è pertanto quello di riprodurre fedelmente il caso clinico o di validarne quantitativamente i risultati, bensì di dimostrare come le principali fasi della pianificazione numerica possano essere applicate a un contesto realistico, evidenziando il ruolo della modellazione computazionale nella previsione della distribuzione della temperatura e del danno termico biologico durante un trattamento di ablazione mediante radiofrequenza.

6.4.2 Modellazione geometrica del dominio tridimensionale

La geometria del dominio computazionale è stata definita in modo da rappresentare gli elementi anatomici e strumentali maggiormente rilevanti ai fini della simulazione termo-elettrica della procedura. Il modello tridimensionale comprende il parenchima epatico sano, la metastasi tumorale, i principali vasi sanguigni adiacenti, la cannula guida (*trocar*) e una rappresentazione semplificata di un elettrodo ad array espandibile ispirato alla configurazione dei dispositivi di tipo LeVeen™ impiegati nelle procedure di ablazione a radiofrequenza.
La geometria è stata volutamente semplificata rispetto all'anatomia reale della paziente, con l'obiettivo di mantenere una complessità computazionale compatibile con le finalità dello studio e, al tempo stesso, preservare i principali fenomeni fisici coinvolti nel trattamento, quali la distribuzione del campo elettrico, il trasferimento di calore nei tessuti biologici e l'effetto di raffreddamento esercitato dal flusso ematico nei vasi adiacenti.
Il parenchima epatico è stato rappresentato mediante un volume cubico di dimensioni pari a $60 \times 60 \times 60$ mm^3. La scelta di un dominio di calcolo sufficientemente esteso rispetto al volume tumorale è fondamentale per allontanare i confini computazionali dalla sorgente di energia, riducendo così l'influenza delle condizioni al contorno elettriche e termiche sulla regione sottoposta ad ablazione. All'interno del dominio (Figura 6.1) è stata inserita una lesione tumorale di forma sferica, avente un diametro pari a 15 mm, valore

coerente con le dimensioni della metastasi epatica riportate nel caso clinico di Van Laarhoven et al. [182]

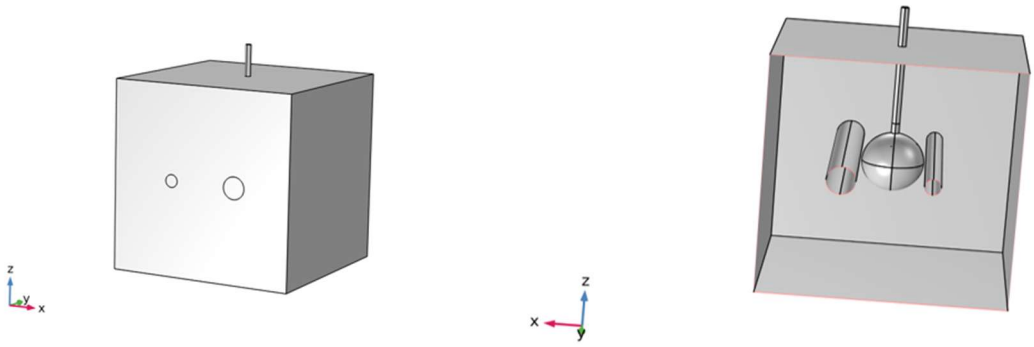


Figura 6.1: Ricostruzione tridimensionale del dominio geometrico implementato in COMSOL Multiphysics®, comprendente il tessuto epatico, la metastasi tumorale, i vasi sanguigni adiacenti e l'elettrodo modellato.
(Fonte: Elaborazione dell'autore mediante COMSOL Multiphysics®)

Sebbene le lesioni epatiche reali possano presentare una morfologia irregolare, la scelta di una geometria sferica rappresenta una semplificazione frequentemente adottata nei modelli numerici di ablazione termica e consente di concentrare l'analisi sui fenomeni termo-elettrici e sul ruolo delle strutture vascolari circostanti, senza introdurre ulteriori variabili associate alla complessità morfologica della lesione.

Al fine di riprodurre una delle principali criticità cliniche della procedura, sono stati inseriti due vasi sanguigni cilindrici in prossimità della lesione tumorale. Il primo, con diametro pari a 7 mm, è stato assimilato a un tratto della vena cava inferiore, mentre il secondo, con diametro pari a 4 mm, rappresenta un segmento della vena epatica destra. Entrambi sono stati posizionati in prossimità della metastasi per considerare l'influenza dell'*heat-sink effect*, attraverso il quale, nella procedura reale, il flusso ematico sottrae calore al tessuto circostante influenzando la distribuzione della temperatura e l'estensione della regione sottoposta a danno termico durante l'erogazione della radiofrequenza.

L'elemento attivo della procedura è stato rappresentato mediante un modello geometrico semplificato ispirato al *LeVeen™ SuperSlim™ Needle Electrode System*. La geometria dell'elettrodo è stata definita sulla base delle informazioni dimensionali e delle caratteristiche generali disponibili nella documentazione tecnica del produttore e nel materiale relativo al caso clinico di riferimento. Essa non rappresenta pertanto una riproduzione geometrica ufficiale o esatta del dispositivo commerciale, bensì una sua

modellazione semplificata finalizzata a riprodurne le principali caratteristiche geometriche e funzionali rilevanti ai fini della simulazione.[182], [203]

Il modello comprende la cannula guida isolata orientata lungo l'asse principale del dominio e quattro rebbi metallici espandibili disposti simmetricamente. Una volta aperti, i rebbi assumono una configurazione assimilabile alla tipica geometria ad array espandibile caratteristica di questa tipologia di elettrodo. L'apertura dell'array presenta un diametro massimo pari a circa 10.5 mm (corrispondente a un raggio di 5.25 mm dal centro dell'elettrodo). Tale dimensione garantisce che la porzione attiva dei rebbi rimanga interamente allocata all'interno del volume della lesione tumorale (avente un raggio pari a 7.5 mm), assicurando una distanza di sicurezza di circa 2.25 mm tra l'estremità dei rebbi e il margine esterno della metastasi (Figura 6.2). Tale configurazione consente di modellare la deposizione dell'energia a radiofrequenza a partire dal nucleo della lesione, affidando alla conduzione termica e all'evoluzione del fronte d'onda la propagazione del calore verso i margini tumorali e il parenchima sano circostante.

Tale configurazione è stata scelta con l'obiettivo di investigare la capacità del trattamento di coinvolgere non solo il volume tumorale, ma anche una porzione di tessuto sano circostante, in accordo con il principio clinico della termoablazione di ottenere un adeguato margine di sicurezza attorno alla lesione.

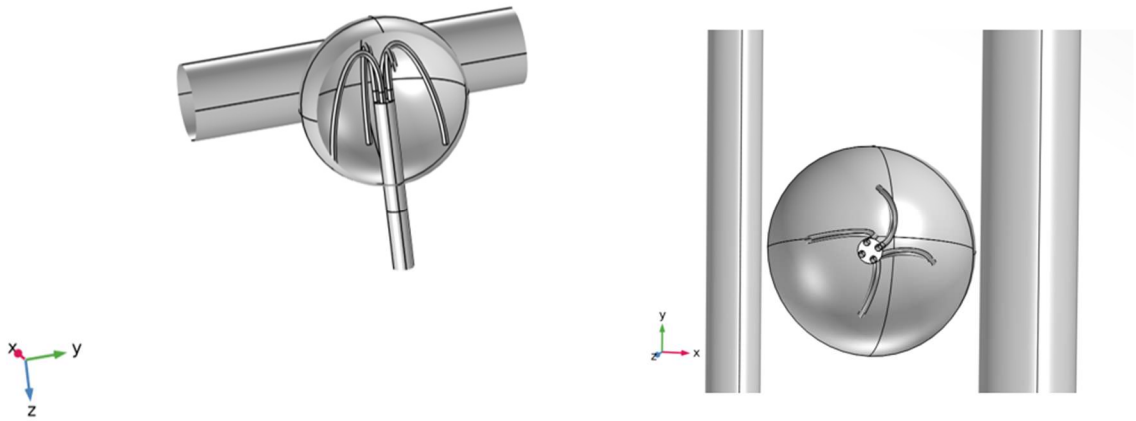


Figura 6.2: Vista dettagliata della regione tumorale, con il posizionamento dell'elettrodo modellato e dei rebbi espandibili rispetto alla metastasi epatica e ai vasi sanguigni adiacenti.
(Fonte: Elaborazione dell'autore mediante COMSOL Multiphysics®)

La geometria così definita costituisce il dominio computazionale sul quale sono state successivamente assegnate le proprietà biofisiche dei diversi materiali e implementati i modelli fisici necessari alla simulazione della procedura di ablazione mediante radiofrequenza.

6.4.3 Proprietà fisiche e termoelettriche dei materiali

La corretta rappresentazione dei fenomeni elettrici e termici coinvolti nell'ablazione mediante radiofrequenza richiede l'assegnazione di proprietà fisiche specifiche ai diversi domini che costituiscono il modello computazionale. Sono pertanto state definite le proprietà del parenchima epatico sano, della lesione tumorale, del sangue presente nei vasi macroscopici e dei componenti dell'elettrodo.

I valori dei parametri utilizzati sono stati definiti sulla base della letteratura scientifica e di modelli numerici relativi alla simulazione dell'ablazione epatica mediante radiofrequenza. In particolare, sono stati assunti come riferimento la documentazione tecnica di COMSOL Multiphysics® e il lavoro scientifico dal quale deriva il modello numerico considerato. [182], [204]

Poiché non erano disponibili misurazioni *in vivo* specifiche della paziente descritta nel caso clinico, tali parametri non devono essere interpretati come valori patient-specific. Ove necessario, i valori di riferimento sono stati adattati sulla base delle evidenze disponibili in letteratura al fine di rappresentare uno scenario pediatrico fisiologicamente plausibile e coerente con gli obiettivi della simulazione.[205], [206], [207]

Per tutti i domini sono state considerate la densità ρ, il calore specifico a pressione costante C_p, la conducibilità termica k, la conducibilità elettrica σ e la permittività relativa ϵ_r. Tali proprietà intervengono rispettivamente nei fenomeni di accumulo e diffusione dell'energia termica e nella determinazione della distribuzione del campo elettrico responsabile della generazione di calore per effetto Joule durante l'applicazione della radiofrequenza.

Le proprietà assegnate ai diversi domini sono state differenziate in funzione del materiale considerato, al fine di distinguere il comportamento del parenchima epatico sano, del tessuto tumorale, del sangue e dei componenti metallici e isolanti dell'elettrodo.

Per il sangue contenuto nei vasi macroscopici sono state assegnate, inoltre, specifiche proprietà termofisiche. Come descritto nel paragrafo 6.4.4.3, i due vasi di maggiore

calibro sono stati rappresentati esplicitamente nella geometria, mentre l'influenza termica associata alla presenza del sangue circolante è stata descritta mediante un approccio semplificato, senza risolvere esplicitamente la fluidodinamica del flusso ematico. Tale contributo viene pertanto trattato separatamente dalla perfusione microvascolare introdotta nell'equazione bio-termica di Pennes per i domini tissutali.

Le proprietà fisiche mantenute costanti durante la simulazione sono riportate nella Tabella 6.3.

Tabella 6.3: Proprietà fisiche assegnate ai diversi domini del modello e considerate costanti durante la simulazione.
(Fonte: Elaborazione dell'autore sulla base della documentazione tecnica e dei riferimenti bibliografici citati nel testo.)

Dominio	**Densità ρ $\left(\frac{kg}{m^3}\right)$**	**Conducibilità termica k $\left(\frac{W}{m \cdot K}\right)$**	**Permittività relativa ε_r**
Parenchima epatico	1050	0.52	1000
Tessuto tumorale	1050	0.55	1200
Sangue	1050	0.52	2000
Ago e rebbi (Acciaio inox)	8000	15	1

6.4.3.1 Proprietà termo-elettriche dipendenti dalla temperatura

Alcune proprietà dei tessuti biologici possono variare in funzione della temperatura, in particolare durante il raggiungimento di temperature prossime o superiori alla soglia di vaporizzazione dell'acqua. Per tenere conto di tali fenomeni e riprodurre in maniera più realistica il comportamento dei tessuti biologici, durante l'aumento di temperatura indotto dalla radiofrequenza, nel modello sono state introdotte specifiche dipendenze non-lineari dalla temperatura per la conducibilità elettrica e per il calore specifico a pressione costante. *[208], [209]*

Le formulazioni implementate, riportate sinteticamente nella Tabella 6.4, sono state introdotte con l'obiettivo di rappresentare in modo continuo le principali variazioni delle proprietà del tessuto alle elevate temperature raggiunte durante il trattamento ablativo.*[207]*

Tabella 6.4: Proprietà termo-elettriche modellate mediante funzioni dipendenti dalla temperatura. (Fonte: Elaborazione dell'autore sulla base della documentazione tecnica e dei riferimenti bibliografici citati nel testo.)

Dominio	**Calore specifico a P cost.** C_P $\left(\frac{J}{kg \cdot K}\right)$	**Conducibilità elettrica** σ $\left(\frac{S}{m}\right)$
Parenchima epatico	$3650 + C_{p,app}(T)$	$0.38 \cdot f(T)$
Tessuto tumorale	$3700 + C_{p,app}(T)$	$0.45 \cdot f(T)$
Sangue	3700	0.75
Ago e rebbi (Acciaio inox)	500	$1.35 \cdot 10^6$

Come mostrato nella Tabella 6.4, la conducibilità elettrica e il calore specifico sono stati espressi mediante funzioni analitiche dipendenti dalla temperatura per i domini del parenchima epatico sano e del tessuto tumorale. Al contrario, per i componenti metallici dell'elettrodo, quali l'ago e i rebbi, sono stati adottati valori costanti, assumendo trascurabili le variazioni delle relative proprietà nell'intervallo di temperatura considerato.

Anche per il sangue presente nei domini vascolari sono state assunte proprietà termofisiche costanti e non sono stati modellati esplicitamente eventuali fenomeni di coagulazione o disidratazione. Tale scelta è coerente con la rappresentazione semplificata adottata per i vasi macroscopici: il moto del sangue non è stato risolto mediante un modello fluidodinamico, mentre il suo continuo ricambio è stato rappresentato indirettamente attraverso l'imposizione della temperatura fisiologica di 37 °C sulle superfici e sulle sezioni di ingresso e di uscita dei domini vascolari, come descritto nel paragrafo 6.4.4.3. Tale condizione consente di approssimare l'azione di raffreddamento associata al sangue circolante senza introdurre una descrizione esplicita del campo di velocità e dello scambio convettivo locale.

Conducibilità elettrica dinamica $\sigma(T)$

La conducibilità elettrica del tessuto sano e del tumore è stata descritta dalla relazione $\sigma(T) = \sigma_0 \cdot f(T)$, dove σ_0 rappresenta il valore di conducibilità elettrica basale del tessuto ($0.38\ \frac{S}{m}$ per il fegato sano e $0.45\ \frac{S}{m}$ per la lesione tumorale) e $f(T)$ è una funzione adimensionale di decadimento sigmoidale definita analiticamente come:

$$f(T) = 1 - 0.8 \cdot \left[0.5 + 0.5 \cdot \tanh\left(\frac{T - 373.15}{15}\right)\right]$$

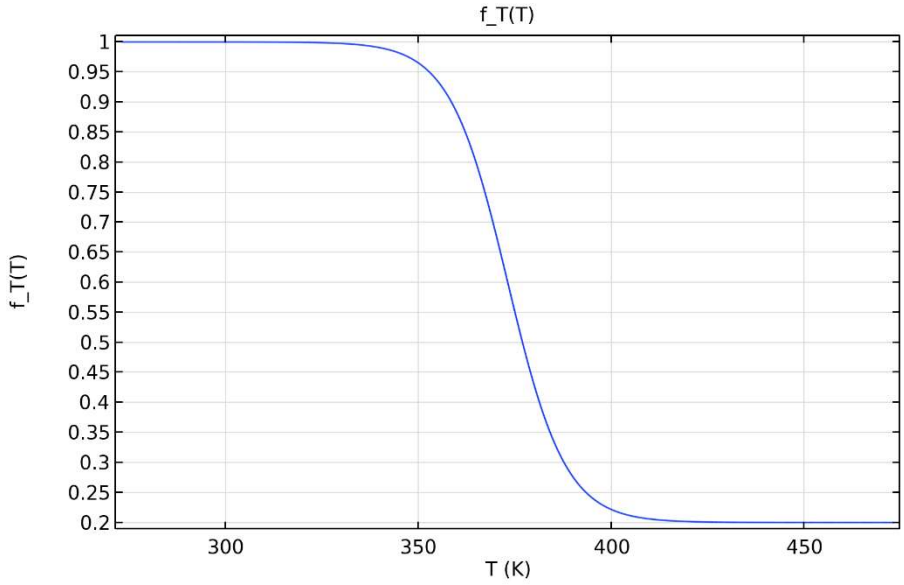


Figura 6.3: Andamento della variabile f(T) in funzione della temperatura.
(Fonte: Elaborazione dell'autore mediante COMSOL Multiphysics®)

La funzione, mostrata graficamente in Figura 6.3, è stata introdotta per descrivere la riduzione della conducibilità elettrica che può verificarsi in prossimità della temperatura di vaporizzazione dell'acqua contenuta nel tessuto. Per temperature inferiori alla regione di transizione, la conducibilità mantiene valori prossimi al valore iniziale σ_0, mentre all'aumentare della temperatura oltre circa 100°C la funzione determina una progressiva riduzione della conducibilità fino a circa il 20% del valore iniziale.
Questa formulazione consente di rappresentare, in forma semplificata e continua, la riduzione della capacità del tessuto disidratato di condurre corrente elettrica. Tale comportamento contribuisce a limitare localmente la generazione di calore per effetto Joule e rappresenta uno dei meccanismi fisici associati all'aumento dell'impedenza osservato durante l'ablazione mediante radiofrequenza.

Calore specifico effettivo $C_{p,eff}(T)$

Per rappresentare in modo semplificato l'elevato assorbimento di energia che si verifica in prossimità della temperatura di vaporizzazione dell'acqua, è stato introdotto un calore specifico effettivo dipendente dalla temperatura secondo la relazione:

$$C_{p,\mathrm{eff}}(T) = C_{p,0} + C_{p,app}(T) = C_{p,0} + 12000 \cdot \exp\left[-\left(\frac{T - 373.15}{20}\right)^2\right]$$

dove $C_{p,0}$ rappresenta il calore specifico basale del dominio (3650 $\frac{J}{kg \cdot K}$ per il parenchima sano e 3700 $\frac{J}{kg \cdot K}$ per il tessuto tumorale).

La formulazione consiste in un valore basale del calore specifico al quale viene sommato una funzione gaussiana centrata in corrispondenza di $T = 373.15$ K (equivalente a 100°C) e mostrata in Figura 6.4.

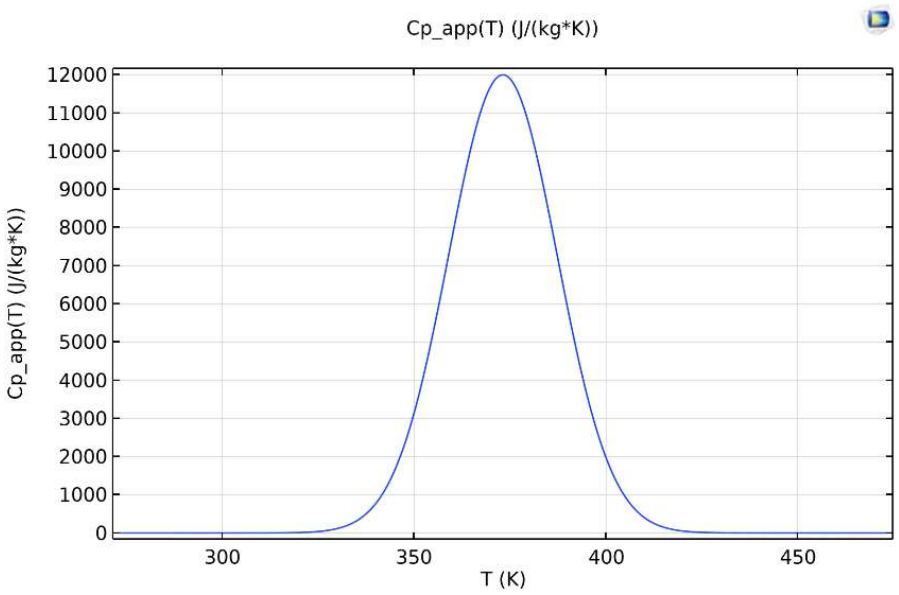


Figura 6.4: Andamento del calore specifico apparente Cp_app in funzione della temperatura T, modellato mediante una funzione gaussiana.
(Fonte: Elaborazione dell'autore mediante COMSOL Multiphysics®)

In prossimità di tale temperatura, la funzione determina un aumento del calore specifico apparente del tessuto, rappresentando in forma distribuita l'energia associata ai fenomeni di vaporizzazione dell'acqua contenuta nel tessuto. L'utilizzo di una funzione continua evita l'introduzione di una discontinuità netta nelle proprietà del materiale e consente di mantenere una maggiore stabilità numerica nella soluzione del problema termo-elettrico.

È importante sottolineare che questa formulazione non costituisce una modellazione multifase esplicita del passaggio liquido-vapore**,** ma rappresenta un'approssimazione semplificata introdotta per tenere conto del comportamento termico del tessuto nell'intorno della temperatura di vaporizzazione.

6.4.4 Implementazione del modello multifisico

La simulazione dell'ablazione mediante radiofrequenza richiede la risoluzione delle equazioni che governano la distribuzione del campo elettrico, la generazione di calore per effetto Joule, il trasporto termico nei tessuti biologici e il trasferimento di calore associato al flusso ematico nei vasi macroscopici. Il sistema di equazioni differenziali alle derivate parziali risultante è stato implementato e risolto in ambiente COMSOL Multiphysics® mediante uno studio dipendente dal tempo (*Time Dependent*), considerando l'accoppiamento tra i diversi fenomeni fisici. In particolare, la conducibilità elettrica dipendente dalla temperatura determina un'interazione reciproca tra il problema elettrico e quello termico: il campo elettrico genera calore per effetto Joule, mentre l'aumento di temperatura modifica a sua volta le proprietà elettriche e termiche dei tessuti. Le impostazioni del modello e le relative interfacce fisiche sono descritte nel dettaglio nelle sezioni seguenti.

6.4.4.1 Correnti elettriche e riscaldamento Joule (*Electric Currents*)

La distribuzione del potenziale elettrico, del campo elettrico e della densità di corrente all'interno del dominio computazionale è stata modellata mediante l'interfaccia *Electric Currents* (EC) di COMSOL Multiphysics®.
La formulazione generale dell'equazione di continuità della corrente e le relative relazioni costitutive possono essere espresse come:

$$\nabla \cdot J = Q_{j,v} \tag{6.1}$$

$$J = \sigma(T)E + \frac{\partial D}{\partial t} + J_e \tag{6.2}$$

$$E = -\nabla V \tag{6.3}$$

dove J rappresenta il vettore densità di corrente totale $\left(\frac{A}{m^2}\right)$, $Q_{j,v}$ una sorgente volumetrica di corrente $\left(\frac{A}{m^3}\right)$, E il campo elettrico $\left(\frac{V}{m}\right)$, V il potenziale elettrico (V), D il vettore di induzione elettrica $\left(\frac{C}{m^2}\right)$, J_e un'eventuale densità di corrente impressa e $\sigma(T)$ la conducibilità elettrica dipendente dalla temperatura $\left(\frac{V}{m}\right)$.

Alla frequenza operativa tipica dei generatori clinici per ablazione a radiofrequenza (generalmente compresa tra 350 kHz e 500 kHz), la lunghezza d'onda del segnale elettromagnetico risulta di diversi ordini di grandezza superiore alle dimensioni caratteristiche del dominio computazionale. Pertanto, il problema elettrico può essere trattato mediante un'approssimazione quasi-stazionaria. In tale regime e per i tessuti biologici conduttivi, la corrente di conduzione risulta ampiamente dominante rispetto alla corrente di spostamento $\left(\frac{\partial D}{\partial t} \approx 0\right)$. In assenza di sorgenti volumetriche interne ($Q_{j,v} = 0$) e di correnti impresse ($J_e = 0$), l'equazione di continuità si riduce alla forma:

$$\nabla \cdot [\sigma(T)\nabla V] = 0 \tag{6.4}$$

La dipendenza della conducibilità elettrica dalla temperatura introduce una non-linearità nel problema elettrico, consentendo di tenere conto delle variazioni delle proprietà conduttive dei tessuti durante il progressivo riscaldamento. [210]

Per rappresentare la configurazione elettrica della procedura di ablazione, sono state definite specifiche condizioni al contorno nell'interfaccia *Electric Currents*. In particolare, alle superfici elettricamente attive dei quattro rebbi metallici dell'array espandibile è stata assegnata la condizione di *Terminal*, con tipologia impostata su *Power*. Tale impostazione consente di imporre direttamente la potenza elettrica fornita al sistema attraverso la funzione temporale:

$$P_0 = P_{\mathrm{RF}}(t)$$

la cui modulazione nel tempo consente di riprodurre il protocollo di erogazione della potenza descritto nel caso clinico di riferimento e conseguentemente implementato nella simulazione.
Su cinque delle sei superfici esterne del dominio di parenchima epatico sano, invece, è stata imposta la condizione di massa (*Ground*), corrispondente a un potenziale elettrico nullo:

$$V = 0$$

Tale scelta consente di rappresentare, in forma semplificata, il percorso di ritorno della corrente verso l'elettrodo dispersivo esterno, senza modellare esplicitamente le piastre di ritorno collocate sulla superficie corporea del paziente. La superficie superiore del dominio, attraversata dalla cannula di inserimento, è stata esclusa dalla condizione di massa.
Infine, sulle superfici esterne della cannula di inserimento (*trocar*) e sulle porzioni dell'elettrodo considerate elettricamente isolate è stata applicata la condizione di *Electric Insulation*, espressa dalla relazione:

$$n \cdot J = 0 \tag{6.5}$$

dove n rappresenta il vettore normale uscente dalla superficie. Tale condizione impone che la componente normale della densità di corrente sia nulla, impedendo il passaggio di corrente attraverso la cannula di inserimento e localizzando la potenza erogata esclusivamente nel target tumorale tramite le superfici attive dell'elettrodo.
Le principali condizioni al contorno elettriche implementate nel modello sono illustrate in Figura 6.5. In particolare, la condizione di *Terminal* è stata assegnata ai quattro rebbi metallici attivi dell'array espandibile (evidenziati in grigio), sui quali viene imposta la funzione di potenza $P_{\mathrm{RF}}(t)$, mentre la condizione di *Electric Insulation* è stata applicata alle superfici della cannula e del corpo dell'elettrodo (evidenziate in blu). Tale configurazione consente di localizzare l'erogazione della corrente elettrica esclusivamente nella regione attiva dell'array e di evitare una dissipazione indotta lungo il tratto di inserimento dell'elettrodo.

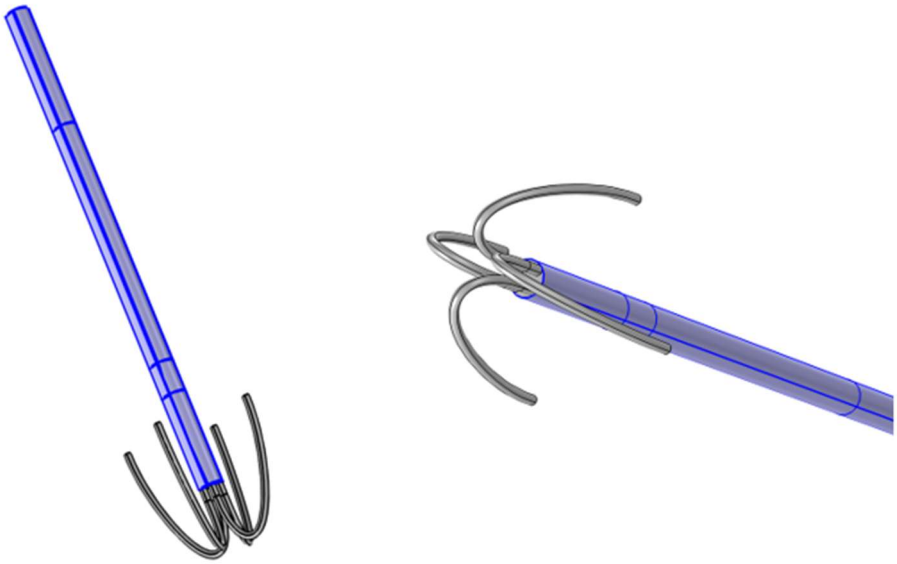


Figura 6.5: Vista complessiva dell'elettrodo (a sinistra) e ingrandimento del dettaglio apicale dell'array (a destra) per l'implementazione delle condizioni al contorno elettriche in COMSOL Multiphysics®, con evidenziate le superfici isolate in blu e i rebbi attivi in grigio.
(Fonte: Elaborazione dell'autore mediante COMSOL Multiphysics®)

La conversione dell'energia elettrica dissipata nei tessuti in energia termica avviene attraverso il riscaldamento resistivo per effetto Joule. La potenza elettrica dissipata per unità di volume costituisce il termine sorgente termico volumetrico Q_{rh} $\left(\frac{W}{m^3}\right)$, formulato nel dominio del tempo come:

$$Q_{\mathrm{rh}} = J \cdot E = \sigma(T)|\nabla V|^2 \tag{6.6}$$

Tale termine rappresenta il principale accoppiamento multifisico tra il problema elettrico e quello termico e, nel modello implementato in COMSOL Multiphysics®, corrisponde alla variabile ec.Qrh. Esso descrive la conversione dell'energia elettrica dissipata per effetto resistivo in una sorgente di calore volumetrica, trasferita all'equazione bio-termica per la determinazione della risposta termica dei tessuti durante la procedura di ablazione.

6.4.4.2 Trasferimento di calore nei tessuti biologici (*Bioheat Transfer*)

Il trasferimento di calore all'interno dei tessuti biologici e l'evoluzione temporale della temperatura durante il trattamento sono stati modellati mediante l'interfaccia *Bioheat*

Transfer (HT) di COMSOL Multiphysics®, utilizzando uno studio dipendente dal tempo (*Time Dependent*).

La distribuzione spaziale e temporale della temperatura $T(x,t)$ nei domini biologici è descritta mediante l'equazione bio-termica di Pennes, che considera simultaneamente l'accumulo di energia termica, la conduzione del calore all'interno del tessuto, lo scambio termico associato alla perfusione ematica microvascolare e la generazione di calore dovuta all'ablazione a radiofrequenza:

$$\rho C_p \frac{\partial T}{\partial t} + \nabla \cdot q = Q_{\mathrm{rh}} + Q_{\mathrm{bio}} \tag{6.7}$$

con

$$q = -k\nabla T \tag{6.8}$$

dove ρ rappresenta la densità del tessuto $\left(\frac{kg}{m^3}\right)$, C_p il calore specifico $\left(\frac{J}{kg \cdot K}\right)$, k la conducibilità termica $\left(\frac{W}{m \cdot K}\right)$, q il vettore di flusso termico conduttivo $\left(\frac{W}{m^2}\right)$ e Q_{rh} il termine di generazione volumetrica di calore per effetto Joule proveniente dall'interfaccia *Electric Currents*. Il termine Q_{bio} rappresenta il contributo termico associato alla perfusione ematica microvascolare e alla produzione di calore metabolico.

Nel modello, il termine bio-termico è espresso come:

$$Q_{\mathrm{bio}} = \rho_b C_{p,b} \omega_b (T_b - T) + Q_{\mathrm{met}} \tag{6.9}$$

dove ρ_b e $C_{p,b}$ rappresentano rispettivamente la densità e il calore specifico del sangue, ω_b il tasso di perfusione ematica del tessuto (s^{-1}), T_b la temperatura del sangue arterioso e Q_{met} la generazione di calore metabolico.

La temperatura del sangue è stata assunta pari alla temperatura fisiologica corporea:

$$T_b = 310.15 \text{ K } (37°\text{C}),$$

mentre sono stati adottati $\rho_b = 1050 \ \frac{kg}{m^3}$ e $C_{p,b} = 3700 \ \frac{J}{kg \cdot K}$, secondo i valori utilizzati nel modello di riferimento.

La perfusione microvascolare è stata distinta tra i due domini biologici. Al parenchima epatico sano è stato assegnato un tasso di perfusione pari a

$$\omega_b = 0.007\ \mathrm{s}^{-1},$$

mentre per il tessuto tumorale è stato utilizzato

$$\omega_b = 0.004\ \mathrm{s}^{-1}.$$

La distinzione tra i due valori consente di rappresentare, in forma semplificata, le differenti caratteristiche della vascolarizzazione del parenchima sano e della lesione tumorale e di valutare il conseguente diverso contributo della perfusione alla dissipazione del calore. In particolare, il valore inferiore assegnato al tessuto tumorale comporta una minore sottrazione di calore per perfusione nel volume della lesione, favorendo un maggiore incremento locale della temperatura durante l'erogazione della radiofrequenza.
Il termine di generazione metabolica è stato posto pari a

$$Q_{\mathrm{met}} = 0\ \frac{W}{m^3},$$

poiché, nell'ambito di un trattamento ablativo caratterizzato da un'intensa generazione di calore per effetto Joule, il contributo metabolico risulta trascurabile rispetto alle altre sorgenti termiche considerate.
Le proprietà termo-fisiche dei tessuti non sono state mantenute completamente costanti durante il trattamento. In particolare, il calore specifico è stato definito mediante la formulazione dipendente dalla temperatura introdotta nel paragrafo 6.4.3, così da rappresentare in maniera continua l'elevato assorbimento energetico associato ai fenomeni di vaporizzazione dell'acqua tissutale. La conducibilità elettrica dipendente dalla temperatura, anch'essa definita nel paragrafo 6.4.3, determina il comportamento non lineare dell'accoppiamento elettrico-termico durante il riscaldamento.

6.4.4.3 Rappresentazione semplificata dei vasi macroscopici e dell'heat-sink effect

La presenza dei principali vasi sanguigni adiacenti alla lesione costituisce un elemento di particolare rilevanza nella simulazione, in quanto il flusso ematico può determinare una significativa sottrazione di calore dalla regione sottoposta ad ablazione, dando origine al cosiddetto *heat-sink effect*.

Nel modello sviluppato, i due vasi sanguigni macroscopici sono stati rappresentati esplicitamente nella geometria tridimensionale come domini cilindrici, corrispondenti alla vena cava inferiore e alla vena epatica destra. Al fine di contenere la complessità computazionale e i conseguenti tempi di calcolo, non sono state risolte esplicitamente le equazioni fluidodinamiche di Navier–Stokes all'interno dei vasi.

I vasi sono stati pertanto modellati nell'interfaccia *Bioheat Transfer* come domini solidi conduttivi, nei quali il trasporto di calore è descritto mediante conduzione. L'effetto del continuo ricambio del sangue all'interno dei vasi è stato rappresentato in maniera semplificata mediante l'imposizione di una temperatura fisiologica costante pari a $T = 310.15\ \mathrm{K}\ (37°\mathrm{C})$ sulle superfici e sulle sezioni di ingresso e di uscita dei due domini vascolari.

Tale condizione al contorno costituisce una rappresentazione semplificata dell'azione di raffreddamento associata alla presenza del sangue circolante, senza descriverne esplicitamente il moto. Il mantenimento delle superfici selezionate alla temperatura fisiologica di 37°C consente, infatti, di introdurre una sottrazione di calore dal tessuto circostante e di riprodurre qualitativamente l'influenza termica esercitata dai grossi vasi sulle regioni adiacenti.[211], [212]

L'approccio adottato non mira, quindi, a descrivere nel dettaglio la distribuzione della velocità, il profilo fluidodinamico o lo scambio convettivo locale all'interno dei vasi, ma a valutare l'effetto macroscopico della loro presenza sulla distribuzione termica prodotta dall'ablazione. La semplificazione, pertanto, risulta adeguata agli obiettivi del presente studio, consentendo di valutare l'influenza della presenza dei grossi vasi sulla propagazione del calore e sull'estensione della regione sottoposta a danno termico senza introdurre l'elevato onere computazionale associato alla soluzione accoppiata termo-fluidodinamica.

In particolare, la presenza dei vasi consente di evidenziare le possibili deviazioni rispetto a una distribuzione termica idealmente simmetrica attorno all'elettrodo, mostrando come la sottrazione locale di calore possa ridurre il raggiungimento delle temperature ablative nelle regioni immediatamente prossime alle strutture vascolari.

6.4.4.4 Modello di danno termico di Arrhenius

L'evoluzione del danno biologico indotto dall'esposizione termica è stata quantificata mediante il modello cinetico di Arrhenius, implementato in COMSOL Multiphysics® attraverso i nodi *Thermal Damage* associati ai domini del parenchima epatico sano e del tessuto tumorale.

Il modello descrive la progressiva denaturazione irreversibile delle strutture biologiche in funzione della temperatura e del tempo di esposizione. Per una cinetica del primo ordine, adottata nel presente modello, l'evoluzione della variabile di danno α è descritta dalla seguente relazione:

$$\frac{\partial \alpha}{\partial t} = (1-\alpha)^n A \exp\left(-\frac{\Delta E}{RT}\right) \tag{6.10}$$

con $n = 1$.

La variabile α rappresenta il grado di danno termico e viene inizializzata a $\alpha_{\text{init}} = 0$.

I parametri cinetici adottati sono:

$$A = 7.39 \times 10^{39}\ \text{s}^{-1}$$

e

$$\Delta E = 2.577 \times 10^{5}\ \frac{\text{J}}{mol},$$

mentre $R = 8.314\ \frac{\text{J}}{mol \cdot K}$ rappresenta la costante universale dei gas.

L'equazione 6.10 evidenzia la forte dipendenza del danno dalla temperatura: anche variazioni relativamente contenute della temperatura possono determinare variazioni molto più marcate nella velocità di accumulo del danno, a causa della dipendenza esponenziale del termine cinetico.

Nel modello, i medesimi parametri cinetici sono stati assegnati al parenchima epatico sano e al tessuto tumorale. Tale scelta deriva dall'adozione di un modello di danno termico

comune ai due domini biologici e consente di concentrare l'analisi sull'influenza delle differenti condizioni termo-elettriche e di perfusione sulla distribuzione del danno, senza introdurre ulteriori parametri specifici per la natura tumorale della lesione.
La variabile di danno ottenuta dalla simulazione costituisce quindi, uno degli indicatori utilizzati nella successiva analisi dei risultati, permettendo di valutare spazialmente l'estensione della regione sottoposta a danno termico e di confrontarla con la posizione della lesione tumorale e dei vasi sanguigni adiacenti.

6.4.5 Discretizzazione spaziale del dominio e generazione della mesh

La risoluzione numerica del modello multifisico richiede la discretizzazione del dominio computazionale mediante una griglia di elementi finiti. A tale scopo, in COMSOL Multiphysics® è stata adottata una strategia di meshing controllata dall'utente (*User-controlled mesh*), utilizzando elementi tetraedrici non strutturati generati mediante l'operazione *Free Tetrahedral*.
La scelta di una mesh tetraedrica consente di rappresentare adeguatamente la geometria tridimensionale del modello e, in particolare, le superfici curve e le geometrie di piccole dimensioni associate all'elettrodo ad array espandibile. Considerata la natura multifisica del problema, la discretizzazione è stata definita adottando una strategia di raffinamento locale nelle regioni caratterizzate dai maggiori gradienti delle grandezze fisiche di interesse, mantenendo invece degli elementi di dimensioni maggiori nelle regioni più distanti dalla zona di ablazione. Tale approccio consente di bilanciare l'accuratezza della soluzione numerica con il contenimento dell'onere computazionale.
Come illustrato nella Figura 6.6, la mesh è stata pertanto strutturata su due differenti livelli di risoluzione. Nelle regioni esterne alla lesione tumorale, comprendenti il parenchima epatico sano e i due vasi sanguigni adiacenti, sono stati utilizzati elementi tetraedrici di dimensioni maggiori. In questi volumi è stata imposta una dimensione massima degli elementi pari a 7 mm e una dimensione minima pari a 1.26 mm, con un tasso massimo di crescita degli elementi (*maximum element growth rate*) pari a 1.5. Tale configurazione consente di ridurre il numero complessivo di elementi nelle zone caratterizzate da variazioni spaziali meno marcate delle grandezze elettriche e termiche.

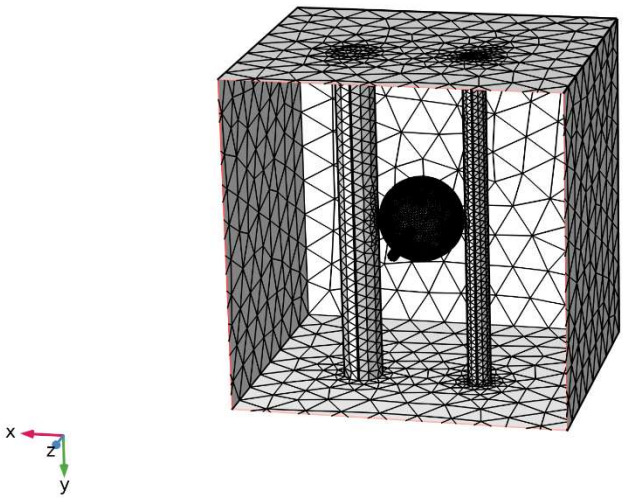


Figura 6.6: Rappresentazione 3D della mesh generata sull' intero dominio di calcolo. Si evidenzia la strutturazione su due livelli: elementi più grossolani nel parenchima sano circostante e nei vasi sanguigni, e un elevato raffinamento locale in corrispondenza del volume tumorale e dell'array dell'elettrodo.
(Fonte: Elaborazione dell'autore mediante COMSOL Multiphysics®)

Un raffinamento locale più elevato è stato applicato nella regione di interesse comprendente la lesione tumorale e le componenti dell'elettrodo. Nei domini corrispondenti al tumore, al fusto dell'elettrodo e all'array dei rebbi espandibili è stata definita una dimensione massima degli elementi pari a 0.5 mm e una dimensione minima pari a 0.05 mm.

Il raffinamento locale in prossimità dell'elettrodo risulta particolarmente importante poiché la geometria dei rebbi e l'interfaccia tra i componenti metallici e il tessuto circostante costituiscono regioni caratterizzate da elevate variazioni spaziali del campo elettrico. Una discretizzazione sufficientemente fine in tali zone consente quindi, di rappresentare con maggiore accuratezza la distribuzione del potenziale elettrico, della densità di corrente e della potenza dissipata per effetto Joule.

In particolare, la presenza di geometrie sottili e curve, associate ai rebbi dell'elettrodo, può determinare concentrazioni locali del campo elettrico e della densità di corrente, soprattutto in prossimità delle estremità e delle regioni caratterizzate da una maggiore curvatura geometrica. Poiché il termine di riscaldamento Joule dipende dalla distribuzione del campo elettrico secondo la relazione 6.6, una corretta discretizzazione della regione prossima all'elettrodo risulta fondamentale anche per la successiva determinazione della sorgente termica trasferita al modello di bio-trasferimento termico.

Il raffinamento locale è stato inoltre esteso alla lesione tumorale, al fine di descrivere adeguatamente i gradienti termici che si sviluppano durante la procedura ablativa e di consentire una valutazione più accurata della distribuzione della temperatura e del danno termico biologico all'interno e nelle immediate vicinanze della regione bersaglio.
La transizione tra le regioni maggiormente raffinate e il dominio circostante è stata gestita mediante il controllo del tasso di crescita degli elementi, evitando variazioni eccessivamente brusche delle dimensioni della mesh tra regioni adiacenti.
la Figura 6.7 evidenzia il raffinamento locale adottato nella regione dell'elettrodo e della lesione tumorale.

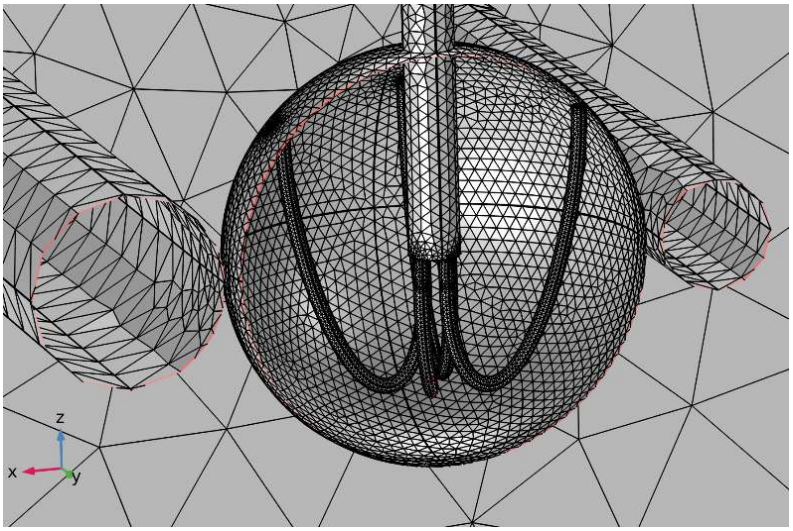


Figura 6.7: Dettaglio del raffinamento locale della mesh nella regione comprendente la lesione tumorale e l'elettrodo ad array espandibile.
(Fonte: Elaborazione dell'autore mediante COMSOL Multiphysics®)

6.4.6 Impostazione dello studio e profilo di erogazione della potenza $P_{RF}(t)$

Per descrivere l'evoluzione temporale del processo ablativo, il modello multifisico è stato risolto mediante uno studio dipendente dal tempo (*Time Dependent Study*) della durata complessiva di 540 s, corrispondenti a nove minuti di simulazione. Tale impostazione consente di calcolare simultaneamente la distribuzione del potenziale elettrico e la conseguente evoluzione temporale del campo elettrico, da cui dipende la generazione di calore per effetto Joule e la risposta termica dei tessuti. L'accoppiamento tra il problema elettrico e quello termico risulta intrinsecamente non lineare, poiché alcune proprietà dei tessuti biologici, in particolare la conducibilità elettrica e il calore specifico, sono state

espresse come funzioni della temperatura. La distribuzione del campo elettrico determina la generazione di calore per effetto Joule, mentre l'aumento della temperatura modifica a sua volta le proprietà termoelettriche del tessuto e, di conseguenza, la successiva distribuzione della corrente elettrica.

L'erogazione della potenza a radiofrequenza è stata definita mediante una funzione a tratti (*Piecewise Function*), indicata con $P_{\mathrm{RF}}(t)$, utilizzata come segnale di ingresso per il terminale elettrico associato ai rebbi dell'elettrodo.

La definizione del profilo temporale è stata effettuata prendendo come riferimento il protocollo operativo fornito dal costruttore per il sistema LeVeen™ di Boston Scientific, relativo alla gestione dell'erogazione della potenza durante le procedure di ablazione mediante radiofrequenza. Il diagramma di flusso completo del protocollo utilizzato come riferimento è riportato nell'*Appendice B*.

Il protocollo del costruttore prevede un incremento progressivo della potenza erogata e, in caso di insorgenza del fenomeno di *roll-off*, una temporanea sospensione dell'erogazione seguita da una successiva riattivazione della potenza secondo modalità dipendenti dall'istante in cui si verifica il *roll-off*. Nella procedura clinica reale, tale condizione viene identificata automaticamente dal generatore attraverso il monitoraggio continuo dell'impedenza elettrica del tessuto. Il rapido incremento dell'impedenza è associato ai fenomeni di disidratazione e vaporizzazione che si verificano nel tessuto sottoposto a elevate temperature, determinando una riduzione della conducibilità elettrica e limitando il passaggio di corrente.

Nel presente modello numerico non è stato implementato un sistema di controllo in retroazione (*feedback control*) in grado di rilevare automaticamente l'insorgenza del *roll-off* sulla base dell'impedenza istantanea del tessuto. Di conseguenza, l'istante di comparsa del primo *roll-off* è stato definito a priori e fissato a t = 120 s. Poiché a tale istante la potenza erogata raggiunge 50 W, la successiva fase di pausa e riavvio è stata definita secondo il protocollo operativo del costruttore, che prevede, in caso di *roll-off* verificatosi prima di 5 minuti, una sospensione dell'erogazione per 30 s e una successiva ripresa al 50% della potenza raggiunta al momento dell'indicazione, quindi la potenza di riavvio è stata impostata pari a 25 W.

Il profilo temporale adottato non ha l'obiettivo di riprodurre esattamente l'algoritmo di controllo proprietario di uno specifico generatore commerciale, ma di rappresentare una

sequenza di erogazione realisticamente caratterizzata da fasi di incremento della potenza, interruzioni temporanee dell'erogazione e periodi di mantenimento della potenza. In particolare, le pause introdotte nel profilo consentono di rappresentare in modo semplificato le interruzioni dell'erogazione comunemente associate, durante le procedure di ablazione a radiofrequenza, al fenomeno di *roll-off* e al conseguente aumento dell'impedenza del tessuto.
Il profilo temporale $P_{\mathrm{RF}}(t)$ implementato nella simulazione è stato articolato nelle seguenti fasi:

1. *Fase iniziale di riscaldamento (0 – 120 s)*

   Durante la prima fase del trattamento la potenza viene incrementata linearmente da 30 W fino a 50 W:

   $$P_{\mathrm{RF}}(t) = 30 + \frac{20}{120}t$$

   La velocità di incremento della potenza risulta pari a $10\ \frac{W}{min}$, coerentemente con la strategia di aumento progressivo prevista dal protocollo di riferimento. L'impiego di una rampa di potenza consente di evitare l'applicazione immediata di valori elevati e di favorire un riscaldamento graduale del tessuto circostante l'array di rebbi.

2. *Prima interruzione dell'erogazione (120 – 150 s)*

   Al raggiungimento dell'istante temporale prescritto per il primo *roll-off*, la potenza viene temporaneamente azzerata per una durata di 30 s:

   $$P_{\mathrm{RF}}(t) = 0$$

   Questa fase rappresenta la sospensione dell'erogazione prevista dal protocollo in seguito a un'indicazione di *roll-off*. Nel modello, l'insorgenza della condizione non viene rilevata automaticamente dall'impedenza, ma viene introdotta attraverso l'impostazione dell'istante temporale t = 120 s.

Durante l'interruzione viene annullata la sorgente di riscaldamento per effetto Joule associata all'erogazione di radiofrequenza, mentre il calore precedentemente accumulato continua a propagarsi nel dominio attraverso i meccanismi di conduzione e di scambio termico.

3. *Seconda fase di riscaldamento (150 – 360 s)*

Al termine della pausa, l'erogazione viene riavviata al 50% della potenza raggiunta al momento del primo *roll-off*, in conformità al ramo del flowchart relativo alle indicazioni di *roll-off* che si verificano prima di 5 minuti. La potenza viene pertanto ripresa a un valore iniziale pari a 25 W.
Successivamente, la potenza viene nuovamente incrementata fino a raggiungere il valore di 60 Wal tempo $t = 360$ s, secondo la relazione:

$$P_{\mathrm{RF}}(t) = 25 + \frac{60 - 25}{360 - 150}(t - 150)$$

Questa fase consente di riprodurre una nuova fase di riscaldamento successiva alla temporanea interruzione dell'erogazione.

4. *Fase di mantenimento della potenza (360 – 510 s)*

Una volta raggiunto il valore di 60 W, la potenza viene mantenuta costante per un intervallo di 150 s:

$$P_{\mathrm{RF}}(t) = 60 \text{ W}$$

Questa fase rappresenta il principale intervallo di erogazione energetica della procedura simulata e consente l'ulteriore sviluppo del campo termico e del danno termico all'interno della lesione tumorale e del tessuto circostante.

5. *Spegnimento finale (510 – 540 s)*

   Negli ultimi 30 s della simulazione la potenza viene nuovamente impostata pari a zero:

$$P_{\mathrm{RF}}(t) = 0$$

   L'interruzione finale dell'erogazione consente di osservare l'evoluzione della distribuzione termica immediatamente successiva alla cessazione della radiofrequenza e la conseguente ridistribuzione del calore residuo all'interno dei diversi domini.

Al fine di evitare brusche discontinuità matematiche nelle transizioni tra le diverse fasi del profilo di potenza, la funzione a tratti è stata definita utilizzando un raccordo con derivata seconda continua (*Continuous second derivative*) e una zona di transizione pari a 5 s. Tale impostazione consente di rendere più graduali le variazioni della potenza applicata e di migliorare la stabilità numerica del processo di soluzione. Il profilo temporale completo della potenza utilizzato nella simulazione è illustrato in Figura 6.8.

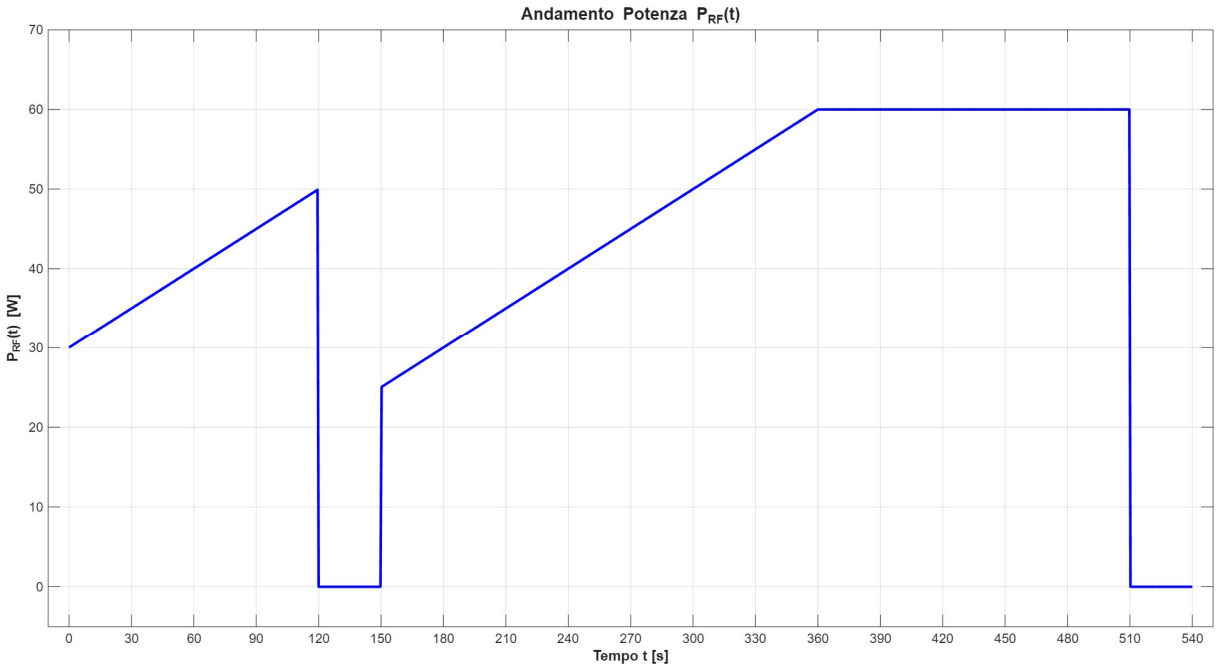


Figura 6.8: Profilo temporale della potenza a radiofrequenza P_RF (t) implementato nella simulazione. Il segnale comprende due fasi di riscaldamento, intervallate da una temporanea interruzione dell'erogazione, e una fase finale di spegnimento. Il profilo è stato definito prendendo come riferimento il protocollo operativo del sistema LeVeen™ di Boston Scientific e adattato al modello numerico mediante la prescrizione dell'istante di insorgenza del primo roll-off.

(Fonte: Elaborazione dell'autore mediante MATLAB®)

Al fine di analizzare l'evoluzione del processo ablativo durante le diverse fasi dell'erogazione, la soluzione è stata memorizzata in corrispondenza dei seguenti istanti temporali:

$$t = [0,30,60,115,120,125,150,180,240,300,360,420,480,505,510,515,540]\ s$$

La scelta di includere ulteriori istanti in prossimità delle transizioni, in particolare attorno a 120 se 510 s, consente di analizzare la risposta del sistema nelle fasi immediatamente precedenti e successive alle variazioni della potenza applicata.

È importante precisare che tali valori rappresentano unicamente gli istanti temporali ai quali viene richiesta la memorizzazione dei risultati della simulazione, mentre l'integrazione temporale interna viene gestita dal solutore attraverso passi temporali adattativi.

Per la risoluzione del problema transitorio è stato utilizzato il metodo implicito *Backward Differentiation Formula* (BDF), con ordine massimo pari a 2 e passo temporale iniziale fissato a 0.2 s.

Tale schema risulta particolarmente adatto alla risoluzione di problemi transitori caratterizzati da forte non linearità. L'avanzamento temporale è stato impostato in modalità *Strict*, garantendo il rispetto rigoroso degli istanti richiesti per l'output.
Il sistema multifisico è stato risolto mediante un approccio *Fully Coupled*, nel quale le variabili dipendenti del problema vengono trattate simultaneamente. Tale scelta risulta appropriata per il presente modello, nel quale la distribuzione del campo elettrico determina la generazione di calore per effetto Joule, mentre la temperatura influenza a sua volta le proprietà termoelettriche del tessuto.
La risoluzione del sistema lineare è stata affidata al solutore diretto PARDISO (*Parallel Direct Sparse Solver*), mentre il processo iterativo non lineare è stato gestito tramite il metodo di Newton-Raphson con un fattore iniziale di smorzamento pari a 0.1.
L'insieme di queste impostazioni consente di affrontare la natura transitoria, multifisica e non lineare del modello, garantendo la convergenza della soluzione durante le diverse fasi dell'erogazione di radiofrequenza.

6.4.7 Analisi dei risultati

La simulazione numerica ha consentito di analizzare la distribuzione spazio-temporale delle principali grandezze termo-elettriche coinvolte nel trattamento ablativo. In particolare, l'analisi dei risultati è stata condotta considerando dapprima la distribuzione della densità di corrente elettrica, dalla quale deriva la generazione di calore per effetto Joule, e successivamente l'evoluzione del campo di temperatura e del danno termico nel tessuto. Particolare attenzione è stata inoltre dedicata all'influenza dei vasi sanguigni macroscopici adiacenti alla lesione, al fine di valutare il loro effetto sulla distribuzione termica e sulla conseguente estensione della regione danneggiata.

6.4.7.1 Distribuzione spaziale della densità di corrente elettrica

La distribuzione spaziale della densità di corrente elettrica è stata analizzata mediante la variabile $ec.normJ$, corrispondente al modulo della densità di corrente elettrica, considerando tre sezioni ortogonali del dominio tridimensionale, rispettivamente nei piani XY, XZe YZ. Le distribuzioni riportate nelle Figure 6.9–6.11 sono state valutate al tempo $t = 510$ s, corrispondente all'ultimo istante della fase di erogazione della potenza a

radiofrequenza, immediatamente precedente allo spegnimento previsto dal profilo $P_{RF}(t)$.

Al fine di consentire un confronto diretto tra le tre sezioni, è stata adottata la medesima scala cromatica *HeatCamera*, imponendo un intervallo comune di rappresentazione. Il limite superiore della scala è stato fissato a $4.76 \cdot 10^3 \ \frac{\mathrm{A}}{m^2}$, corrispondente al valore massimo di $ec.normJ$ rilevato tra le tre sezioni considerate. Tale valore è stato utilizzato esclusivamente come riferimento comune per la visualizzazione e non deve pertanto essere interpretato come valore massimo della densità di corrente nell'intero dominio tridimensionale.

Come mostrato nelle Figure 6.9–6.11, la densità di corrente presenta una distribuzione fortemente non uniforme, caratterizzata da una marcata localizzazione in prossimità delle porzioni attive dell'elettrodo. In particolare, le regioni caratterizzate dai valori più elevati si concentrano attorno ai rebbi, mentre la densità di corrente diminuisce progressivamente all'aumentare della distanza dall'elettrodo. Tale comportamento risulta coerente con la configurazione geometrica del sistema e con la distribuzione del campo elettrico nel tessuto circostante le superfici conduttrici attive. Nel modello implementato, la distribuzione locale della corrente è inoltre influenzata dalla conducibilità elettrica del tessuto, espressa come funzione della temperatura, e può pertanto modificarsi durante l'evoluzione del trattamento.

La localizzazione della densità di corrente assume particolare rilevanza ai fini dell'accoppiamento elettro-termico del modello. Il passaggio di corrente attraverso il tessuto determina la generazione locale di calore per effetto Joule, di conseguenza le regioni caratterizzate dalle maggiori densità di corrente corrispondono alle zone nelle quali risulta maggiormente concentrata la sorgente termica di origine elettrica. Procedendo verso le regioni più distanti dall'elettrodo, la progressiva attenuazione della densità di corrente determina una corrispondente riduzione della generazione locale di calore.

Il confronto tra i tre piani consente pertanto di evidenziare la natura tridimensionale e fortemente localizzata dell'interazione elettrica tra elettrodo e tessuto. La distribuzione ottenuta costituisce il punto di partenza per l'interpretazione della successiva risposta termica del modello: l'energia elettrica depositata localmente per effetto Joule determina

l'innalzamento della temperatura nei tessuti, la cui evoluzione temporale e distribuzione spaziale vengono analizzate nel paragrafo successivo.

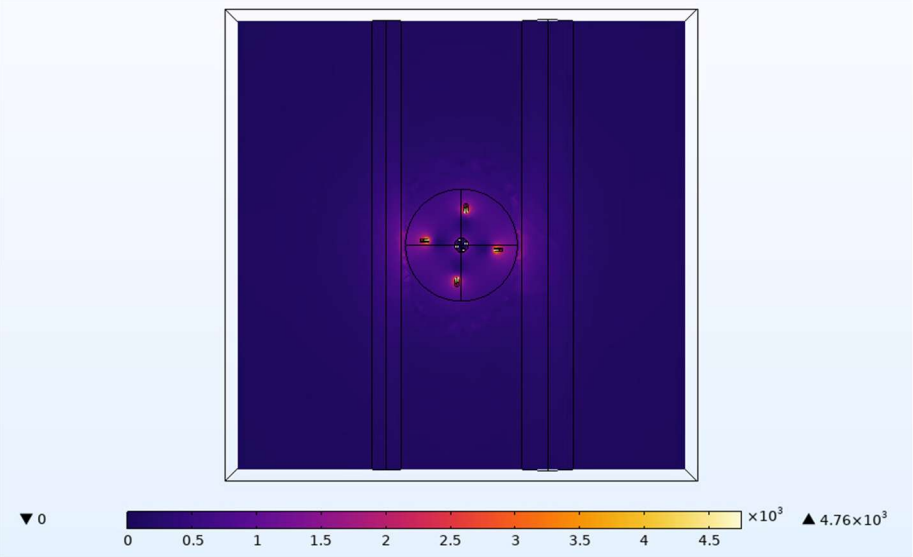


Figura 6.9: Distribuzione del modulo della densità di corrente elettrica ec.normJ nel piano XY al tempo t=510 s.

(Fonte: Elaborazione dell'autore a partire dai risultati ottenuti in COMSOL Multiphysics®)

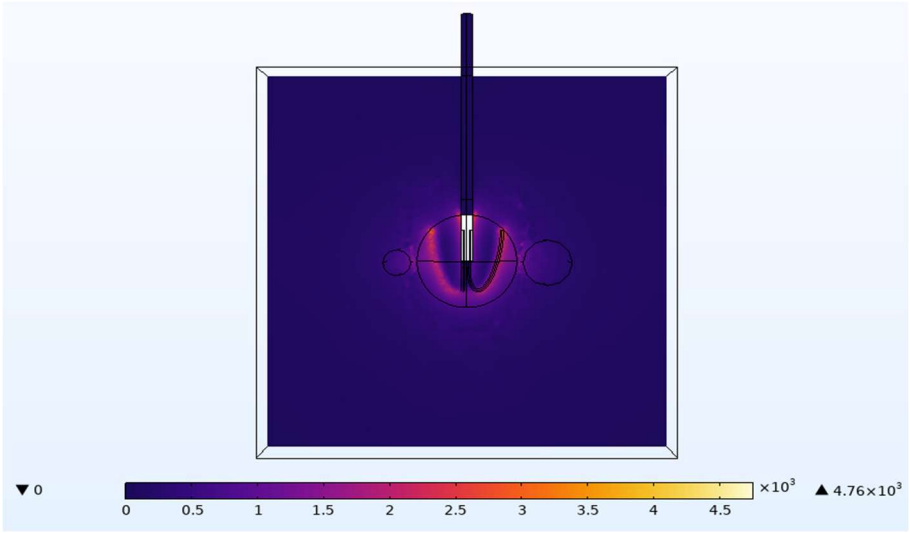


Figura 6.10: Distribuzione del modulo della densità di corrente elettrica ec.normJ nel piano XZ al tempo t=510 s.

(Fonte: Elaborazione dell'autore a partire dai risultati ottenuti in COMSOL Multiphysics®)

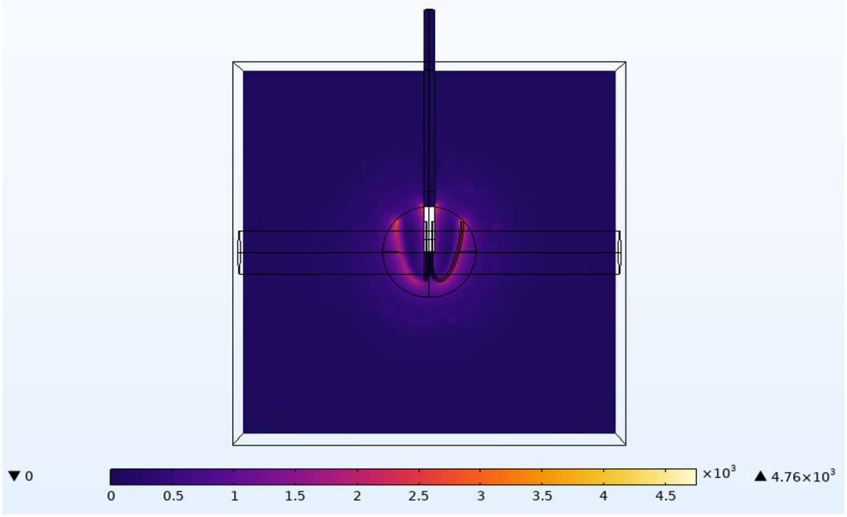


Figura 6.11: Distribuzione del modulo della densità di corrente elettrica ec.normJ nel piano YZ al tempo t=510 s.
(Fonte: Elaborazione dell'autore a partire dai risultati ottenuti in COMSOL Multiphysics®)

6.4.7.2 Evoluzione e distribuzione della temperatura

L'analisi del campo di temperatura costituisce il passaggio successivo nella valutazione dei risultati della simulazione, in quanto consente di caratterizzare la risposta termica dei tessuti all'erogazione della radiofrequenza e di valutare la propagazione del calore dalla regione prossima all'elettrodo verso il tessuto circostante. A tale scopo, l'evoluzione termica è stata analizzata secondo due modalità complementari: mediante il monitoraggio temporale della temperatura in sette punti rappresentativi del dominio e attraverso mappe bidimensionali del campo termico ottenute sul piano XZ in corrispondenza di istanti significativi del protocollo di erogazione.

L'evoluzione temporale della temperatura $T(t)$, riportata in Figura 6.12, è stata valutata in sette punti selezionati in funzione della loro posizione rispetto all'elettrodo, alla lesione tumorale, ai vasi sanguigni macroscopici e al parenchima epatico circostante. In particolare, P1 è localizzato in prossimità dell'elettrodo, P2 nel centro della lesione tumorale e P3 è stato collocato sul margine della lesione, a una distanza radiale di 7.5 mm dal centro tumorale e in posizione intermedia tra due rebbi adiacenti dell'elettrodo, così da monitorare la risposta termica al confine del tumore in una regione non direttamente coincidente con le superfici attive dei rebbi. I punti P4 e P5 sono stati collocati sul margine tumorale nelle regioni rispettivamente più prossime al vaso

sanguigno di maggiore e di minore diametro. Il punto P6 è stato posizionato 5 mm oltre il margine della lesione, in una regione rappresentativa del margine ablativo peritumorale, mentre P7 è stato collocato nel parenchima sano a 15 mm dal margine tumorale, al fine di monitorare il riscaldamento del tessuto distante dalla regione direttamente sottoposta al trattamento.

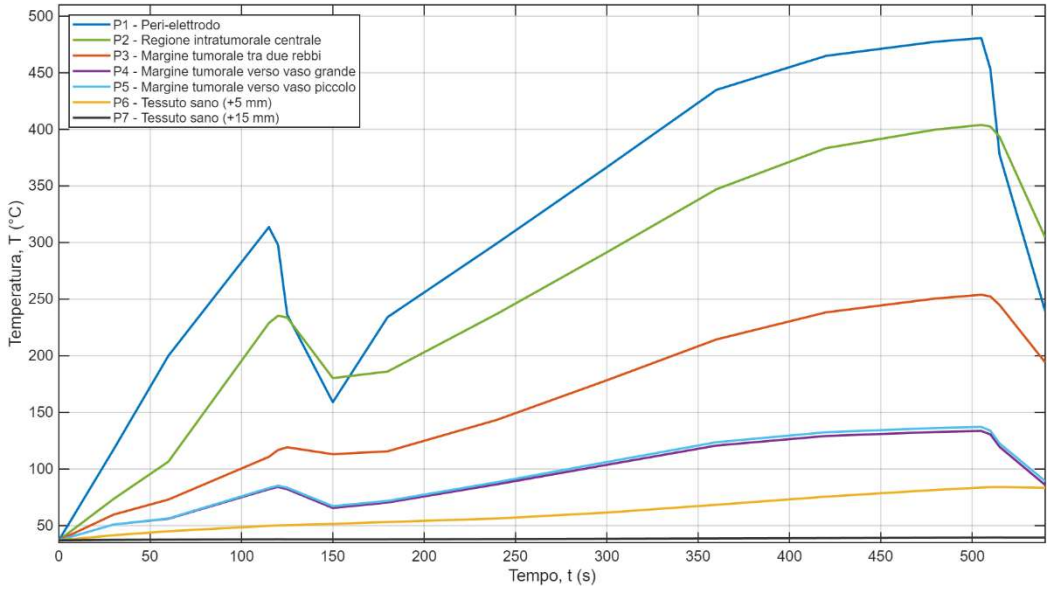


Figura 6.12: Evoluzione temporale della temperatura T(t) nei sette punti di monitoraggio selezionati nel dominio durante il trattamento ablativo. I punti sono localizzati in prossimità dell'elettrodo (P1), nel centro tumorale (P2), sul margine della lesione (P3), sul margine tumorale in prossimità del vaso di maggiore (P4) e minore diametro (P5), a 5 mm oltre il margine tumorale (P6) e nel tessuto sano a 15 mm dal margine della lesione (P7).

(Fonte: Elaborazione dell'autore in MATLAB® a partire dai dati ottenuti mediante COMSOL Multiphysics®)

Come evidenziato in Figura 6.12, l'andamento delle curve mostra una marcata dipendenza della risposta termica dalla posizione considerata. Il maggiore incremento di temperatura si verifica in prossimità dell'elettrodo: P1 presenta la crescita più rapida e raggiunge i valori più elevati tra i punti monitorati. Un comportamento analogo, sebbene caratterizzato da temperature inferiori, si osserva nel centro della lesione (P2), mentre in corrispondenza del margine tumorale P3 l'incremento risulta ulteriormente attenuato. Nella fase finale dell'erogazione, le temperature calcolate dal modello raggiungono valori dell'ordine di 480°C in P1, 400°C in P2 e 250°C in P3. La risposta osservata in P3 deve essere interpretata considerando non soltanto la sua maggiore distanza dalla regione centrale dell'elettrodo, ma anche la specifica posizione del punto, collocato sul margine

tumorale in posizione intermedia tra due rebbi. Il confronto tra i tre punti evidenzia pertanto la marcata eterogeneità spaziale del campo termico generato dalla configurazione multipolare dell'elettrodo.

Un elemento particolarmente evidente nell'andamento temporale è rappresentato dalla variazione delle temperature in corrispondenza della prima interruzione dell'erogazione. Durante la rampa iniziale di potenza, compresa tra 0 e 120 s, la temperatura aumenta rapidamente soprattutto nei punti P1 e P2. Al raggiungimento di t = 120 s, corrispondente al primo evento di *roll-off* previsto dal profilo di potenza implementato, l'erogazione viene sospesa per 30 s. Durante l'intervallo 120–150 s si osserva conseguentemente una diminuzione della temperatura, particolarmente pronunciata nelle regioni più prossime all'elettrodo. Tale riduzione diviene progressivamente meno evidente nei punti maggiormente distanti dalla sorgente di riscaldamento, nei quali la risposta termica è più lenta. A partire da t = 150 s, con la ripresa dell'erogazione RF, le temperature tornano ad aumentare e proseguono la loro crescita durante la seconda rampa di potenza e la successiva fase a 60 W, fino allo spegnimento a t = 510 s.

Particolare interesse riveste inoltre il comportamento dei punti P4 e P5, entrambi localizzati sul margine tumorale ma in prossimità dei due vasi di differente diametro. Le relative curve risultano sensibilmente inferiori rispetto a quella rilevata nel punto P3, anch'esso posto sul margine della lesione ma non utilizzato specificamente per caratterizzare l'interazione termica con i vasi. Inoltre, per l'intera evoluzione temporale, la temperatura calcolata in P4, in prossimità del vaso di maggiore diametro, rimane inferiore rispetto a quella osservata in P5, adiacente al vaso di diametro minore. Tale comportamento suggerisce una differente influenza dei due vasi sulla dispersione locale del calore e verrà pertanto analizzato separatamente nel paragrafo successivo dedicato all'*heat-sink effect*.

All'esterno della lesione, il punto P6, collocato a 5 mm dal margine tumorale, mostra un incremento più graduale della temperatura, raggiungendo valori superiori a 80°C nella fase finale del trattamento. Il risultato indica che l'effetto termico non rimane confinato al solo volume tumorale, ma coinvolge anche una porzione del parenchima immediatamente circostante. Tale aspetto risulta rilevante ai fini della successiva valutazione del margine ablativo, che verrà effettuata sulla base del danno termico cumulativo piuttosto che della sola temperatura istantanea. Al contrario, P7, posto a 15

mm dal margine della lesione, rimane prossimo alla temperatura fisiologica durante l'intera simulazione, mostrando solamente un modesto incremento termico. Il confronto tra P6 e P7 evidenzia pertanto la progressiva attenuazione dell'effetto termico all'aumentare della distanza dalla regione trattata.

L'analisi puntuale è stata successivamente integrata mediante la rappresentazione bidimensionale del campo di temperatura sul piano XZ, riportata in Figura 6.13. Sono stati selezionati cinque istanti rappresentativi delle principali fasi del protocollo di erogazione: t = 30 s durante la prima rampa di potenza, t = 120 s in corrispondenza del primo *roll-off*, t = 150 s al termine dell'intervallo di sospensione e in corrispondenza della ripresa dell'erogazione, t = 360 s al raggiungimento della potenza massima prevista di 60 W e t = 510 s immediatamente prima dello spegnimento finale della sorgente RF. La scelta di tali istanti consente di seguire l'evoluzione spaziale del campo termico mettendola direttamente in relazione con le differenti fasi del profilo $P_{RF}(t)$, mostrato precedentemente in Figura 6.8.

Per consentire un confronto diretto tra i diversi istanti, tutte le mappe sono state rappresentate mediante la medesima scala cromatica *Heat Camera*, compresa tra 37°C e 100°C. Il limite superiore della scala è stato intenzionalmente fissato a 100°C allo scopo di privilegiare la visualizzazione dell'estensione spaziale del campo termico e dei gradienti presenti nelle regioni periferiche rispetto all'elettrodo. Pertanto, le aree rappresentate con la tonalità corrispondente all'estremo superiore della scala comprendono anche punti nei quali il modello calcola temperature superiori a 100°C, come quantitativamente evidenziato dalle curve temporali di Figura 6.12.

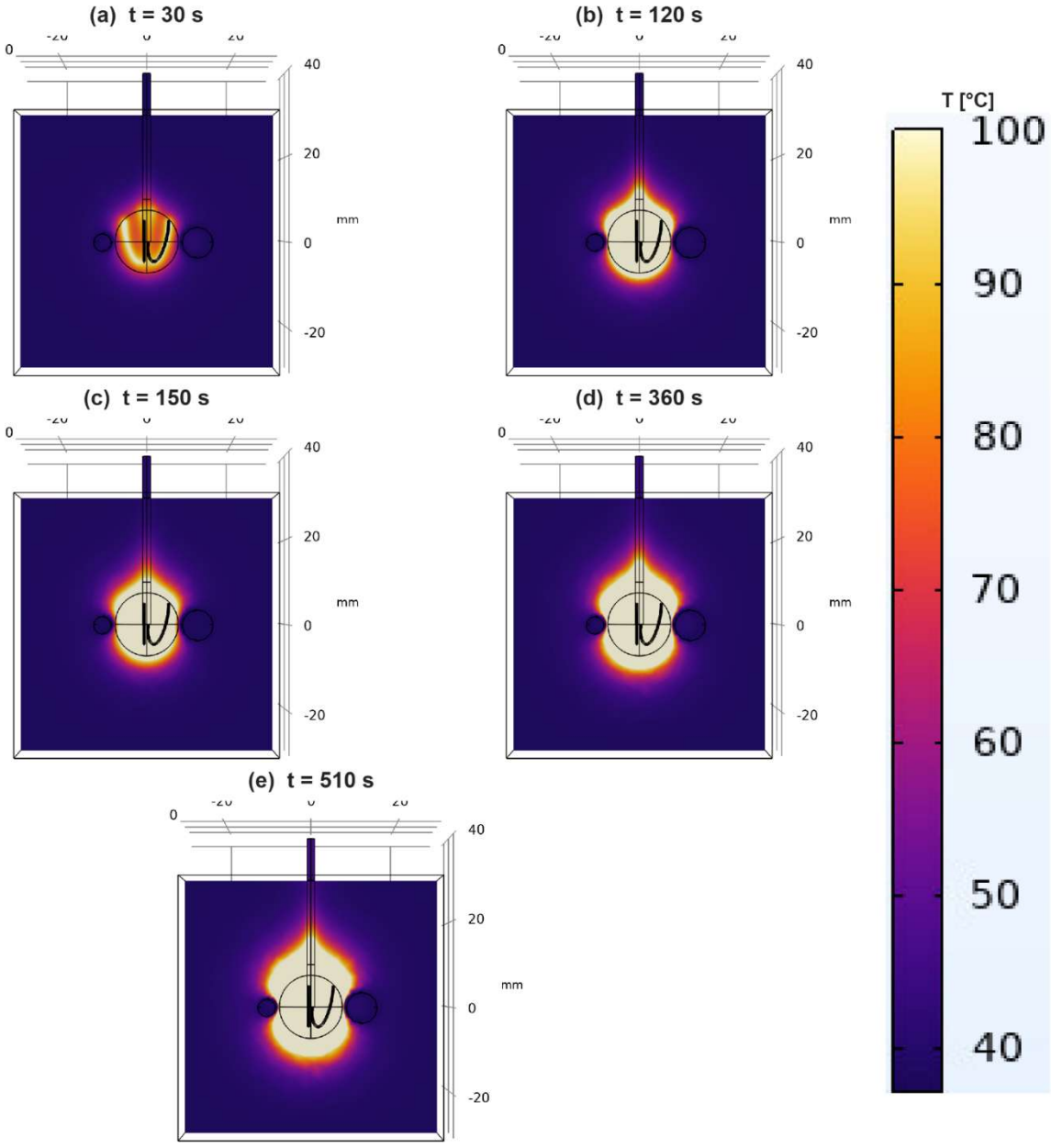


Figura 6.13: Evoluzione della distribuzione di temperatura sul piano XZ durante l'ablazione a radiofrequenza: (a) t = 30 s; (b) t = 120 s, in corrispondenza del primo evento di roll-off; (c) t = 150 s, al termine della pausa di 30 s; (d) t = 360 s, al raggiungimento della potenza di 60 W; (e) t = 510 s, immediatamente prima dello spegnimento finale. Per consentire il confronto diretto tra i diversi istanti è stata utilizzata la medesima scala cromatica, compresa tra 37°C e 100°C; le regioni nelle quali la temperatura supera 100 °C risultano pertanto saturate all'estremo superiore della scala.

(Fonte: Elaborazione dell'autore a partire dai risultati ottenuti in COMSOL Multiphysics®)

Già a t = 30 s [Figura 6.13(a)] è possibile osservare la formazione di una regione ad elevata temperatura concentrata attorno alle porzioni attive dell'elettrodo, circondata da una zona caratterizzata da un gradiente termico progressivo verso il parenchima

circostante. Con il proseguire della prima rampa di potenza, tale regione si espande e, a t = 120 s [Figura 6.13(b)], interessa una porzione più ampia della lesione e dei tessuti immediatamente adiacenti.

La mappa relativa a t = 150 s [Figura 6.13(c)] documenta la distribuzione termica al termine della pausa di 30 s successiva al primo *roll-off*. Rispetto alla condizione precedente, la regione periferica del campo termico risente della temporanea assenza di generazione di calore per effetto Joule, in accordo con la diminuzione delle temperature osservata nelle curve $T(t)$ in Figura 6.12. La persistenza di temperature elevate nella regione centrale evidenzia come la cessazione temporanea dell'erogazione non determini un ritorno immediato alle condizioni termiche iniziali, poiché il calore precedentemente accumulato continua a essere redistribuito nel tessuto per conduzione.

Dopo la ripresa dell'erogazione, il campo termico torna progressivamente ad estendersi. A t = 360 s [Figura 6.13(d)], istante corrispondente al raggiungimento dei 60 W previsti dalla seconda rampa, la regione caratterizzata dalle temperature più elevate presenta un'estensione sensibilmente maggiore rispetto alle fasi iniziali. Tale espansione prosegue durante il successivo mantenimento della potenza a 60 W e risulta massima, tra gli istanti rappresentati, a t = 510 s [Figura 6.13(e)], immediatamente prima dello spegnimento della sorgente RF. La distribuzione mantiene, tuttavia, una marcata localizzazione attorno alla regione di trattamento, mentre le zone più distanti del dominio rimangono prossime alla temperatura iniziale, in accordo con quanto osservato per il punto P7 in Figura 6.12.

Nel complesso, il confronto tra l'evoluzione temporale di Figura 6.12 e le mappe spaziali di Figura 6.13 mostra come il riscaldamento prodotto dalla radiofrequenza sia fortemente localizzato nella regione prossima all'elettrodo e si propaghi progressivamente verso il margine tumorale e il parenchima circostante. Le mappe evidenziano inoltre una distribuzione non perfettamente uniforme del campo termico nelle regioni prossime ai vasi sanguigni, aspetto che verrà approfondito nel paragrafo successivo mediante un confronto specifico tra le temperature rilevate in prossimità dei due vasi. La sola temperatura, tuttavia, non consente di definire direttamente l'estensione della regione ablata, poiché il danno biologico dipende congiuntamente dal livello termico raggiunto e dal tempo di esposizione. La valutazione quantitativa dell'efficacia ablativa verrà pertanto, effettuata successivamente mediante il modello di danno termico di Arrhenius.

6.4.7.3 Influenza dei vasi sanguigni sulla distribuzione termica: *heat-sink effect*

La presenza di strutture vascolari in prossimità della lesione rappresenta un elemento potenzialmente rilevante nella distribuzione del campo termico durante l'ablazione a radiofrequenza. Come descritto nel paragrafo 6.4.4.3, nel modello sviluppato l'effetto termico associato ai due vasi sanguigni è stato rappresentato mediante un approccio semplificato, senza risolvere esplicitamente il moto del sangue attraverso le equazioni di Navier–Stokes. I domini vascolari sono stati trattati nell'interfaccia *Bioheat Transfer* secondo la formulazione termica precedentemente descritta, imponendo una temperatura fisiologica di 37°C sulle superfici selezionate. La conseguente sottrazione locale di calore costituisce pertanto una rappresentazione semplificata dell'influenza termica esercitata dai grandi vasi e non una simulazione esplicita del trasporto convettivo associato al flusso ematico.

Un primo riscontro dell'influenza vascolare sul campo termico era già emerso dall'analisi temporale discussa nel paragrafo precedente. Al fine di approfondire tale comportamento, in Figura 6.14 sono riportate separatamente le curve T(t) relative ai punti P4 e P5, collocati sul margine della lesione nelle regioni rispettivamente rivolte verso il vaso di diametro maggiore (7 mm) e verso quello di diametro minore (4 mm). I due vasi sono stati posizionati geometricamente in modo tale da mantenere, in entrambi i casi, una distanza minima di 0.5 mm dal margine tumorale, consentendo così di confrontare le rispettive risposte termiche a parità di distanza minima dalla lesione.

Le due curve presentano un andamento temporale qualitativamente analogo, coerente con le diverse fasi del profilo di potenza applicato. Durante il trattamento la temperatura rilevata nel punto P4 si mantiene lievemente inferiore rispetto a quella osservata nel punto P5. Tale differenza diviene maggiormente apprezzabile nella seconda parte dell'erogazione e permane fino al suo termine, indicando, nelle condizioni geometriche e termiche adottate nel modello, un effetto di raffreddamento locale leggermente più pronunciato sul versante corrispondente al vaso di maggiori dimensioni. La separazione tra le due curve rimane comunque contenuta e deve essere interpretata alla luce della rappresentazione semplificata delle strutture vascolari, nella quale il flusso ematico non è stato risolto esplicitamente.

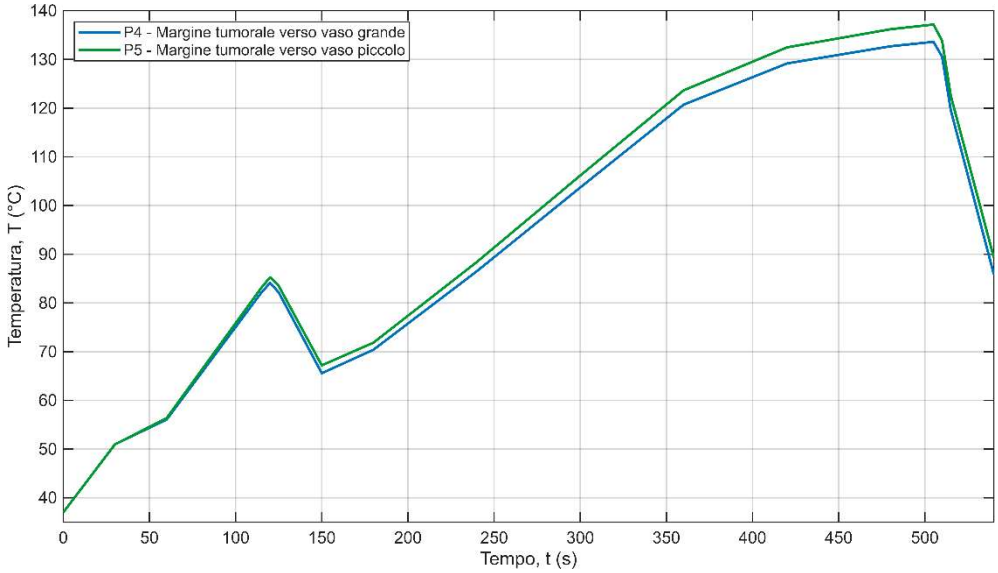


Figura 6.14: Evoluzione temporale della temperatura nei punti P4 e P5, localizzati sul margine tumorale rispettivamente in direzione del vaso di diametro maggiore (7 mm) e del vaso di diametro inferiore (4 mm), durante il trattamento ablativo.
(Fonte: Elaborazione dell'autore in MATLAB® a partire dai dati ottenuti mediante COMSOL Multiphysics®)

Per caratterizzare in maniera più diretta la variazione spaziale della temperatura nella regione compresa tra la lesione e le strutture vascolari, sono stati successivamente estratti due profili termici lungo altrettante linee di taglio orientate dal margine tumorale verso la superficie del rispettivo vaso. Poiché la distanza minima tra il tumore e ciascun vaso è pari a 0.5 mm, i due profili consentono di valutare la variazione della temperatura lungo intervalli spaziali direttamente confrontabili. I risultati, riportati in Figura 6.15, sono stati valutati al tempo
t = 510 s, corrispondente all'ultimo istante della fase di erogazione RF e immediatamente precedente allo spegnimento della sorgente. Tale istante è stato selezionato per caratterizzare l'influenza dei vasi sulla configurazione termica raggiunta al termine del trattamento attivo, evitando di includere nella valutazione principale la successiva fase di raffreddamento e redistribuzione termica compresa tra 510 s e 540 s.
Come mostrato in Figura 6.15, entrambi i profili presentano una diminuzione monotona della temperatura procedendo dal margine della lesione verso la superficie vascolare. In prossimità del margine tumorale vengono calcolate temperature superiori a 130°C, mentre lungo i 0.5 mm di tessuto interposto si osserva una progressiva riduzione fino al valore di 37°C imposto in corrispondenza della regione vascolare. Tale andamento

evidenzia la presenza di un marcato gradiente termico locale diretto dal tessuto maggiormente riscaldato verso la struttura mantenuta alla temperatura fisiologica. Il profilo relativo al vaso di maggiore diametro si mantiene leggermente al di sotto di quello associato al vaso minore per gran parte della distanza considerata, in accordo con quanto osservato nell'analisi temporale dei punti P4 e P5. Anche in questo caso, tuttavia, la differenza tra i due profili è modesta rispetto alla marcata riduzione termica comune a entrambi: il risultato predominante è pertanto rappresentato dalla forte perturbazione locale della temperatura associata alla prossimità delle strutture vascolari.

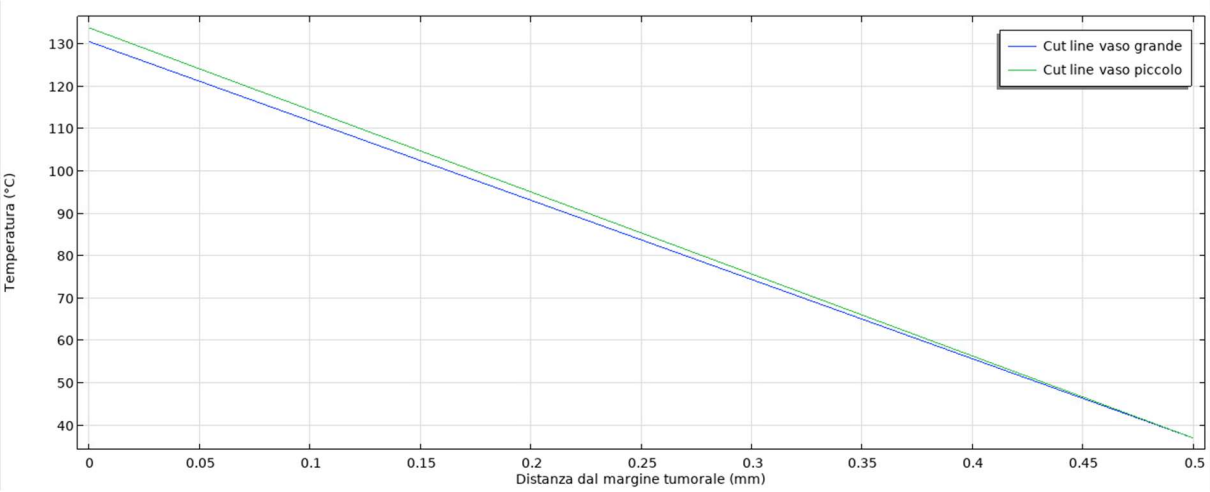


Figura 6.15: Profili di temperatura lungo le linee di taglio comprese tra il margine tumorale e la superficie del vaso di diametro maggiore (7 mm) e del vaso di minore diametro (4 mm), al tempo t = 510 s. Per entrambi i vasi la distanza minima dal margine della lesione è pari a 0.5 mm.
(Fonte: Elaborazione dell'autore in MATLAB® a partire dai dati ottenuti mediante COMSOL Multiphysics®)

L'influenza dei vasi sulla geometria tridimensionale del campo termico è stata valutata infine mediante la costruzione dell'isosuperficie corrispondente a T=60°C, anch'essa considerata al tempo t = 510 s e riportata in Figura 6.16. La temperatura di 60°C è stata utilizzata in questa analisi esclusivamente come livello termico di riferimento per visualizzare tridimensionalmente l'estensione e la deformazione del campo di temperatura. Tale isosuperficie non viene pertanto, assunta come criterio diretto per la determinazione del volume necrotizzato che sarà valutato successivamente mediante il modello di danno termico di Arrhenius.[213]

La vista globale riportata in Figura 6.16(a) evidenzia una regione termica prevalentemente concentrata attorno all'elettrodo, la cui geometria risulta, tuttavia, modificata nelle zone di interazione con i due vasi. Tale comportamento diviene particolarmente evidente nella vista ravvicinata di Figura 6.16(b), nella quale l'isosuperficie presenta rientranze locali in corrispondenza delle strutture vascolari. La deformazione osservata indica che la regione delimitata dal livello termico di 60°C si estende in misura minore nelle direzioni interessate dalla presenza dei vasi rispetto alle regioni circostanti non soggette alla medesima condizione termica.

Il risultato tridimensionale risulta pertanto coerente con i profili di temperatura precedentemente analizzati: il gradiente termico diretto verso le strutture mantenute a temperatura fisiologica determina una riduzione locale della temperatura e, conseguentemente, una deformazione della geometria delle superfici isoterme.

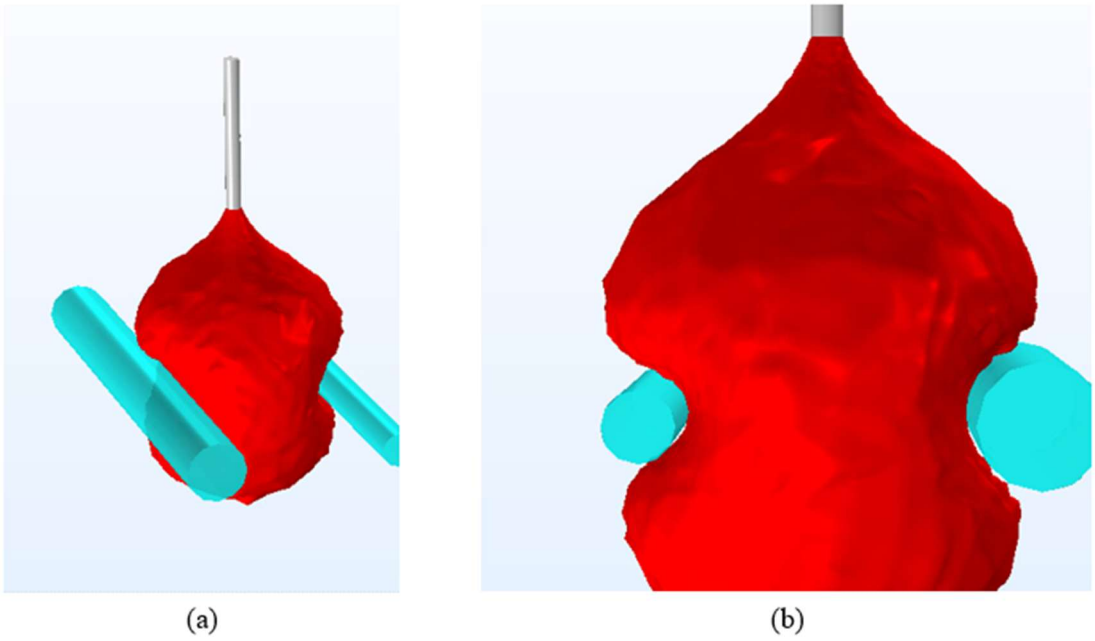


Figura 6.16: Isosuperficie tridimensionale corrispondente a T = 60°C al tempo t = 510 s: (a) vista globale della distribuzione termica rispetto all'elettrodo e ai due vasi; (b) dettaglio della deformazione locale dell'isosuperficie in prossimità delle strutture vascolari.

(Fonte: Elaborazione dell'autore a partire dai risultati ottenuti in COMSOL Multiphysics®)

Tali risultati evidenziano che, nell'ambito delle ipotesi adottate, la presenza delle strutture vascolari influenza localmente la propagazione del calore, determinando regioni caratterizzate da una minore esposizione termica.

L'entità di tale effetto deve essere interpretata alla luce della rappresentazione semplificata adottata per i vasi e non come una previsione quantitativa del raffreddamento ematico reale. Le implicazioni di questa assunzione verranno approfondite successivamente nell'analisi dei limiti del modello.

6.4.7.4 Valutazione del danno termico mediante il modello di Arrhenius

Evoluzione temporale del danno termico nei punti di monitoraggio

L'evoluzione temporale del danno termico è stata inizialmente analizzata in nove punti di monitoraggio, selezionati in modo da caratterizzare regioni rappresentative del dominio di calcolo e valutare l'effetto della posizione rispetto alla lesione tumorale, all'elettrodo e ai vasi sanguigni adiacenti. In particolare, sono stati considerati un punto in prossimità dell'elettrodo (P1), un punto nella regione intratumorale centrale (P2), tre punti localizzati sul margine tumorale rispettivamente tra due rebbi (P3), in direzione del vaso di diametro maggiore (P4) e del vaso di diametro minore (P5), due punti nel parenchima epatico sano posti a 5 mm (P6) e 15 mm (P7) dal margine tumorale e, infine, due punti situati in prossimità della parete del vaso maggiore (P8) e del vaso minore (P9). La posizione intratumorale P2 è stata collocata in prossimità del centro geometrico della lesione, anziché esattamente in corrispondenza di esso, a causa dell'ingombro della porzione attiva dell'elettrodo.[214]
Come mostrato in Figura 6.17, per ciascun punto è stata valutata nel tempo la frazione di danno termico θ_d. Ai fini dell'interpretazione dei risultati è stata assunta come riferimento la soglia $\theta_d = 0{,}632$, corrispondente, per la cinetica del primo ordine adottata, a un integrale di Arrhenius $\Omega = 1$. Tale valore è stato pertanto utilizzato come criterio per identificare le regioni che hanno raggiunto la soglia di danno termico considerata nella successiva analisi.[213], [215], [216]

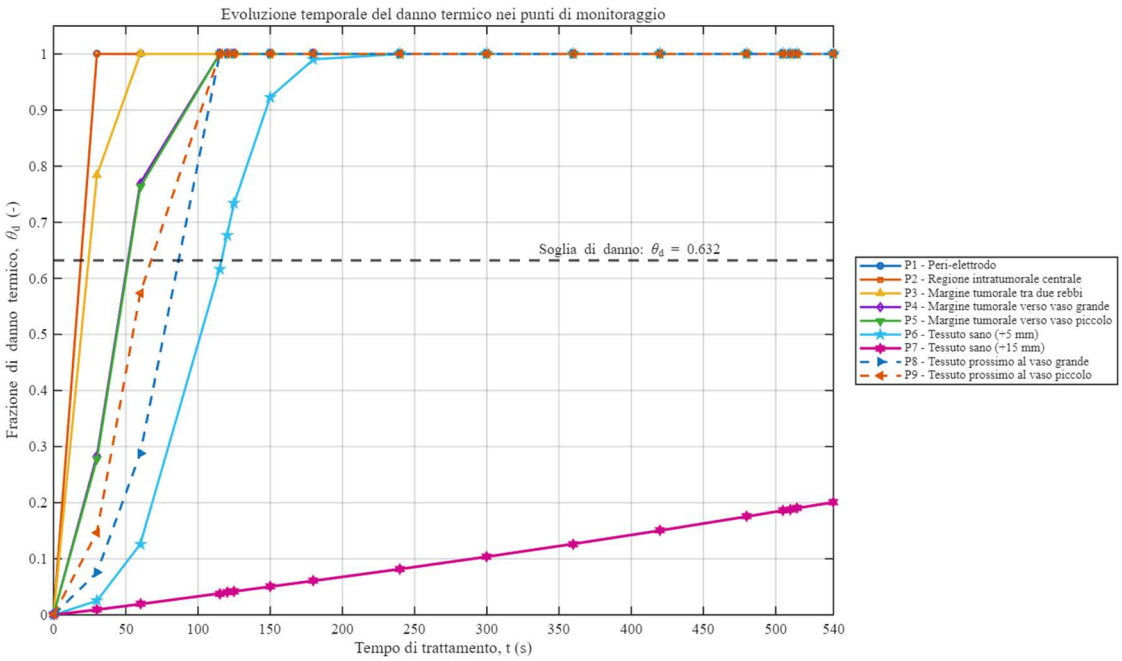


Figura 6.17: Evoluzione temporale della frazione di danno termico θ_d nei nove punti di monitoraggio selezionati nel dominio di calcolo. La linea tratteggiata indica la soglia $\theta_d = 0{,}632$, corrispondente a $\Omega = 1$ per il modello cinetico di primo ordine adottato.
(Fonte: Elaborazione dell'autore in MATLAB® a partire dai dati ottenuti mediante COMSOL Multiphysics®)

Le curve evidenziano una marcata variabilità dell'evoluzione temporale del danno termico in funzione della posizione del punto di monitoraggio rispetto alla sorgente di riscaldamento, al margine tumorale e alle strutture vascolari adiacenti. Nei punti P1 e P2, localizzati nelle regioni maggiormente interessate dal riscaldamento, la frazione di danno aumenta molto rapidamente, raggiungendo valori prossimi all'unità già entro i primi 30 s di trattamento. La sostanziale sovrapposizione delle due curve è coerente con la vicinanza di entrambe le posizioni alla regione di deposizione energetica. Anche il punto P3, posto sul margine tumorale in posizione intermedia tra due rebbi, presenta un rapido incremento del danno: a 30 s si osserva $\theta_d = 0{,}784$, valore già superiore alla soglia adottata, mentre a 60 s la frazione di danno raggiunge l'unità.
Un comportamento analogo, sebbene caratterizzato da valori iniziali inferiori, è osservabile nei punti P4 e P5, localizzati sul margine tumorale in direzione dei due vasi. A 30 s le rispettive frazioni di danno risultano pari a circa 0,284 e 0,278, mentre a 60 s raggiungono rispettivamente 0,770 e 0,763, superando quindi la soglia $\theta_d = 0{,}632$. Le due curve risultano pressoché sovrapposte, con differenze limitate, coerentemente con la

modesta differenza termica precedentemente osservata nelle regioni tumorali rivolte verso i due vasi.

Particolarmente significativa risulta l'evoluzione nei punti appartenenti al parenchima sano. Nel punto P6, posto 5 mm oltre il margine tumorale, il danno si sviluppa più gradualmente: θ_d passa da circa 0,025 a 30 s a 0,126 a 60 s e raggiunge 0,617 a 115 s, rimanendo ancora leggermente inferiore alla soglia adottata. Quest'ultima viene superata a 120 s, quando $\theta_d = 0{,}677$, per poi aumentare progressivamente fino a valori prossimi all'unità. Il risultato indica che nel modello il danno termico non rimane confinato al volume tumorale, ma si estende anche al parenchima sano immediatamente circostante.

Al contrario, il punto P7, localizzato 15 mm oltre il margine della lesione, mantiene per tutta la simulazione valori nettamente inferiori alla soglia. La frazione di danno aumenta progressivamente, ma raggiunge soltanto $\theta_d \simeq 0{,}200$ al termine dei 540 s. Tale andamento evidenzia come, alla distanza considerata, il riscaldamento prodotto dal trattamento determini un accumulo di danno limitato e insufficiente, secondo il criterio adottato, a classificare tale regione come termicamente danneggiata.

Infine, i punti P8 e P9, posizionati nel tessuto in prossimità rispettivamente del vaso più grande e del vaso più piccolo, mostrano un'evoluzione intermedia rispetto ai punti del margine tumorale e al punto P6. A 60 s si ottengono rispettivamente $\theta_d = 0{,}288$ e $\theta_d = 0{,}574$: il punto P9 risulta quindi già prossimo alla soglia, mentre P8 presenta un accumulo di danno più contenuto. Entrambi raggiungono successivamente valori prossimi all'unità entro 115 s. La differenza tra le due evoluzioni suggerisce un'influenza locale delle strutture vascolari sulla cinetica di accumulo del danno, tale risultato deve essere interpretato alla luce della rappresentazione semplificata dei vasi adottata nel modello, come discusso successivamente.

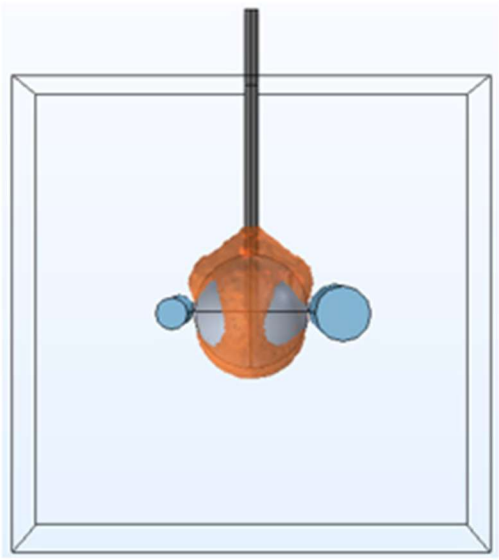
Nel complesso, l'analisi puntuale mostra una progressiva propagazione del danno dalle regioni maggiormente interessate dal riscaldamento verso il tessuto circostante. Il raggiungimento della soglia nei punti appartenenti al tumore e nel punto posto a 5 mm dal suo margine, associato al mancato raggiungimento della stessa a 15 mm, fornisce una prima indicazione dell'estensione spaziale dell'effetto termico. Tale osservazione puntuale viene completata nelle analisi successive mediante la valutazione tridimensionale della regione danneggiata e la quantificazione dei relativi volumi.

Distribuzione spaziale tridimensionale del danno termico

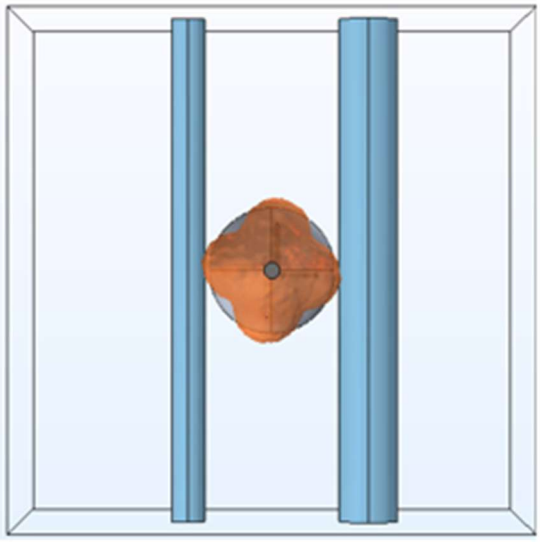
Oltre all'analisi dell'evoluzione temporale del danno nei singoli punti di monitoraggio, è stata valutata la distribuzione spaziale della frazione di danno termico all'interno del dominio di calcolo. A tale scopo, è stata rappresentata l'isosuperficie corrispondente alla soglia di Arrhenius $\theta_d = 0{,}632$, adottata nel presente modello per identificare il limite della regione caratterizzata da un livello significativo di danno termico. L'analisi consente di osservare non soltanto la progressiva estensione del danno nel corso del trattamento, ma anche la sua distribuzione rispetto alla lesione tumorale e alle strutture vascolari adiacenti.

La Figura 6.18 riporta la distribuzione spaziale del danno a quattro istanti rappresentativi della simulazione, rispettivamente t = 30 s, t = 115 s, t = 300 s e t = 540 s, mediante una vista frontale sul piano XZ e una vista dall'alto sul piano XY. A t = 30 s la distribuzione spaziale evidenzia come la regione caratterizzata da $\theta_d \geq 0{,}632$ interessi un'ampia porzione della lesione, senza tuttavia comprenderne ancora completamente il volume. L'analisi volumetrica consente di quantificare tale risultato: a questo istante il volume tumorale che soddisfa il criterio di danno è pari a 1,6891 cm^3 rispetto a un volume tumorale complessivo di 1,7332 cm^3, corrispondente a una copertura volumetrica del 97,46%.

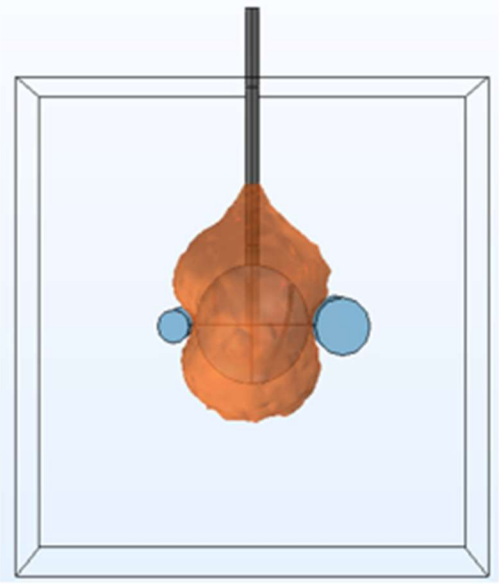
Vista frontale (piano XZ) **Vista dall'alto (piano XY)**



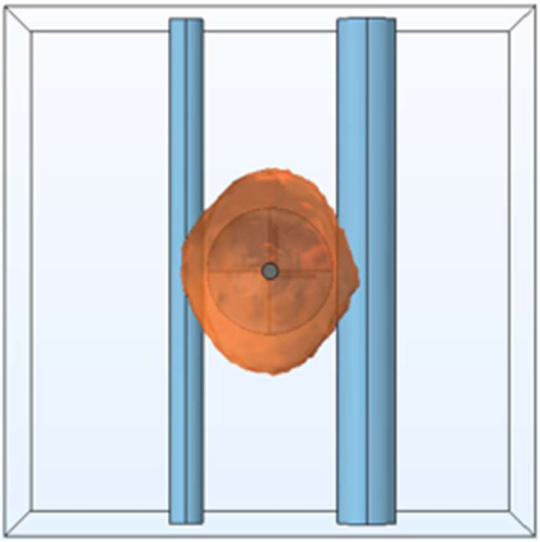
(a)



(b)



(c)



(d)

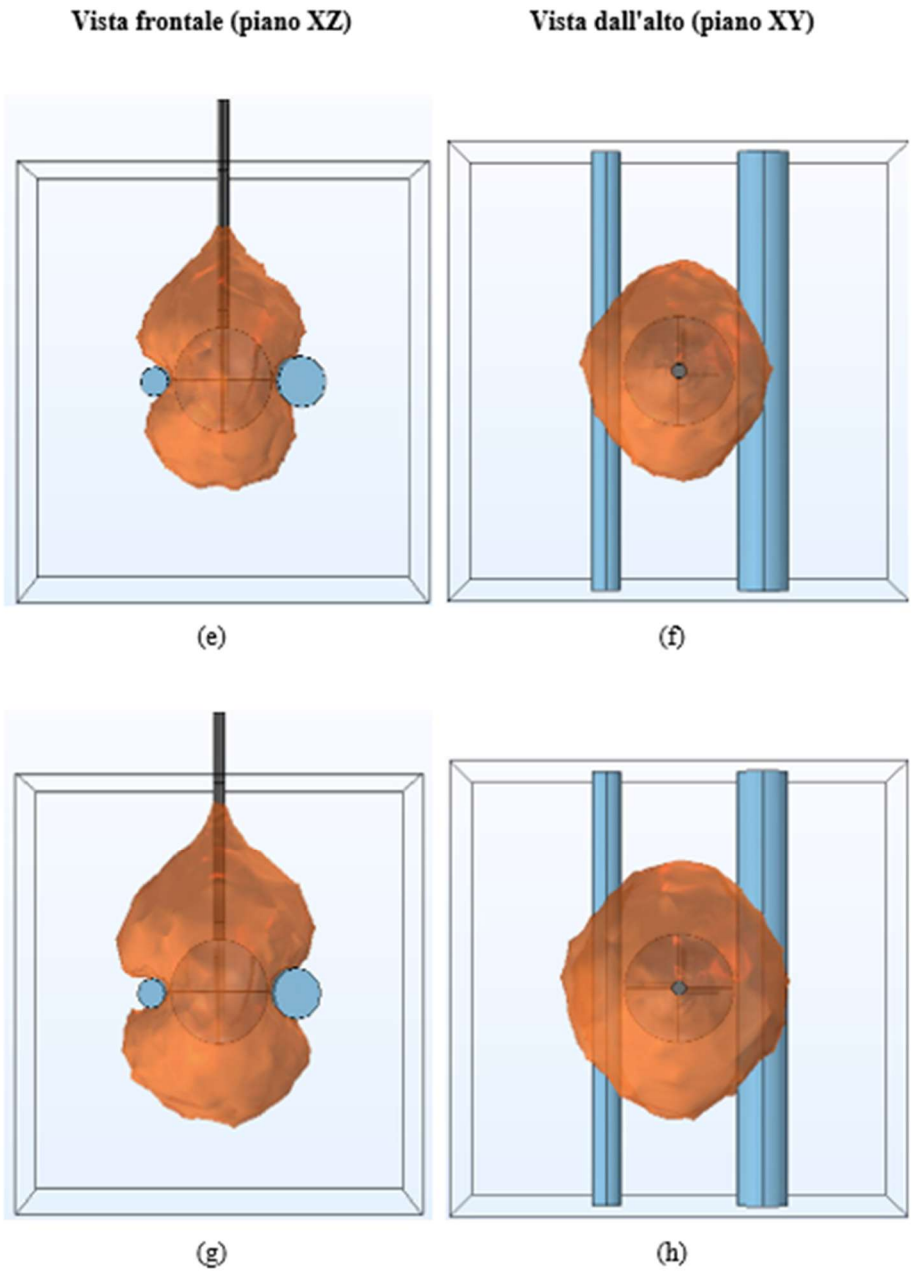


Figura 6.18: Evoluzione temporale della distribuzione spaziale del danno termico identificato mediante la soglia di Arrhenius $\theta_d = 0{,}632$. Sono riportate la vista frontale (piano XZ) e la vista dall'alto (piano XY) della regione danneggiata a t = 30 s (a–b), t = 115 s (c–d), t = 300 s (e–f) e t = 540 s (g–h), mantenendo visibili il contorno del dominio computazionale, il tumore, i vasi sanguigni e l'elettrodo con i relativi rebbi. (Fonte: Elaborazione dell'autore a partire dai risultati ottenuti in COMSOL Multiphysics®)

La successiva evoluzione mostra una rapida estensione della regione danneggiata oltre il confine tumorale. Sebbene la completa copertura volumetrica della lesione venga raggiunta già a t = 60 s, come verrà quantificato nel seguito, a t = 115 s l'isosuperficie risulta ormai estesa anche nel parenchima epatico circostante. La propagazione del danno prosegue durante le successive fasi del trattamento: il volume complessivamente interessato aumenta da 6,4264 cm^3 a t = 115 s a 12,057 cm^3 a t = 300 s, fino a raggiungere 20,529 cm^3 al termine della simulazione, a t = 540 s.

Parallelamente all'incremento dell'estensione spaziale, le rappresentazioni evidenziano una conformazione progressivamente non uniforme della regione danneggiata. Tale comportamento è particolarmente evidente in prossimità dei vasi sanguigni, dove il profilo dell'isosuperficie presenta variazioni locali rispetto a una distribuzione perfettamente sferica. Questa configurazione risulta coerente con l'alterazione del campo termico in prossimità delle strutture vascolari già osservata nell'analisi dell'heat-sink effect. Tuttavia, la morfologia complessiva della regione danneggiata deriva dall'interazione tra la distribuzione del riscaldamento generato dall'elettrodo, la diffusione termica nel tessuto e le condizioni termiche imposte ai domini vascolari.

Per completare l'analisi spaziale, la Figura 6.19 confronta le rappresentazioni tridimensionali della regione danneggiata a t = 30 s e t = 540 s, evidenziando la progressiva espansione del danno oltre il volume tumorale nel corso del trattamento.

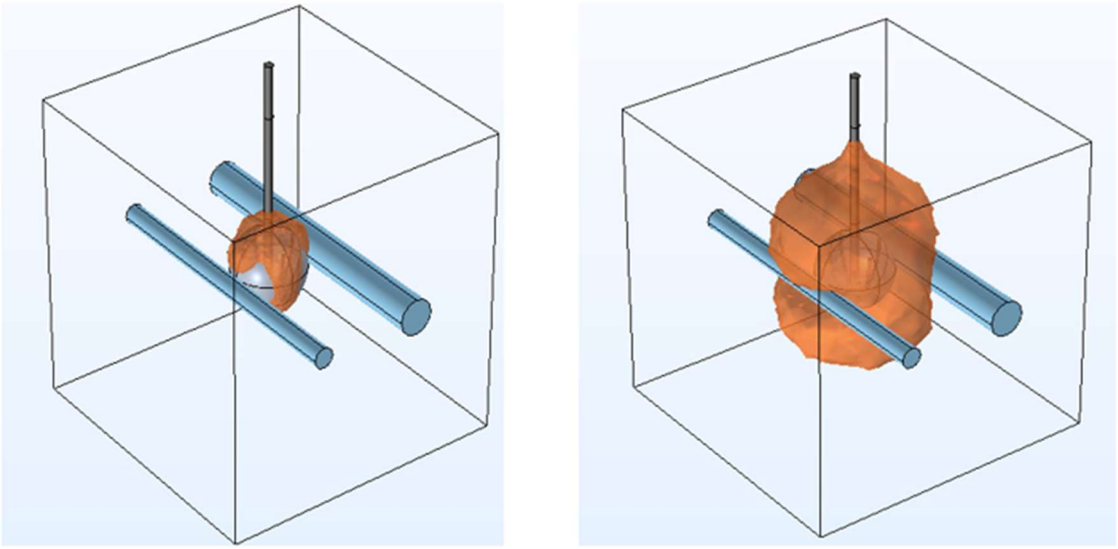


Figura 6.19: Confronto tridimensionale della distribuzione spaziale del danno termico identificato mediante la soglia di Arrhenius $\theta_d = 0{,}632$ a t = 30 s (a) e t = 540 s (b). Le due rappresentazioni consentono di apprezzare l'evoluzione della conformazione della regione danneggiata e la sua progressiva estensione nel corso della simulazione.

(Fonte: Elaborazione dell'autore a partire dai risultati ottenuti in COMSOL Multiphysics®)

Nel complesso, l'analisi spaziale evidenzia il passaggio da una regione di danno inizialmente concentrata in prossimità della lesione e dell'elettrodo a una regione progressivamente più estesa nel parenchima circostante. La completa copertura del dominio tumorale rispetto alla soglia di Arrhenius adottata viene raggiunta nelle prime fasi del trattamento, mentre la successiva evoluzione è caratterizzata prevalentemente dall'espansione del danno oltre i confini della lesione. Per quantificare tale comportamento e distinguere il contributo del tumore da quello del parenchima epatico circostante, nel seguito viene analizzata l'evoluzione temporale dei rispettivi volumi di tessuto danneggiato.

Evoluzione temporale dei volumi di tessuto danneggiato

Al fine di quantificare l'estensione progressiva del danno termico all'interno del dominio di calcolo, è stata valutata l'evoluzione temporale dei volumi caratterizzati da una frazione di danno $\theta_d \geq 0{,}632$, corrispondente alla soglia adottata per l'identificazione del tessuto termicamente danneggiato. L'analisi è stata effettuata mediante integrazione volumetrica

in COMSOL Multiphysics®, distinguendo il volume totale danneggiato, comprendente sia la lesione tumorale sia il parenchima epatico circostante, il volume tumorale danneggiato e il volume di parenchima sano danneggiato.

L'andamento temporale delle tre grandezze è riportato in Figura 6.20. Il volume tumorale danneggiato presenta un incremento particolarmente rapido nelle fasi iniziali del trattamento: a t = 30 s risulta pari a circa 1,69 cm^3, mentre a t = 60 s raggiunge 1,7332 cm^3, valore coincidente con il volume geometrico complessivo del dominio tumorale. Da tale istante, il volume tumorale danneggiato rimane costante fino al termine della simulazione, poiché l'intero volume disponibile della lesione soddisfa ormai il criterio $\theta_d \geq 0{,}632$ e non può pertanto verificarsi un'ulteriore crescita della componente tumorale danneggiata. Il plateau osservato indica che, rispetto alla soglia di danno adottata, la completa copertura volumetrica del dominio tumorale viene raggiunta entro i primi 60 s di trattamento.

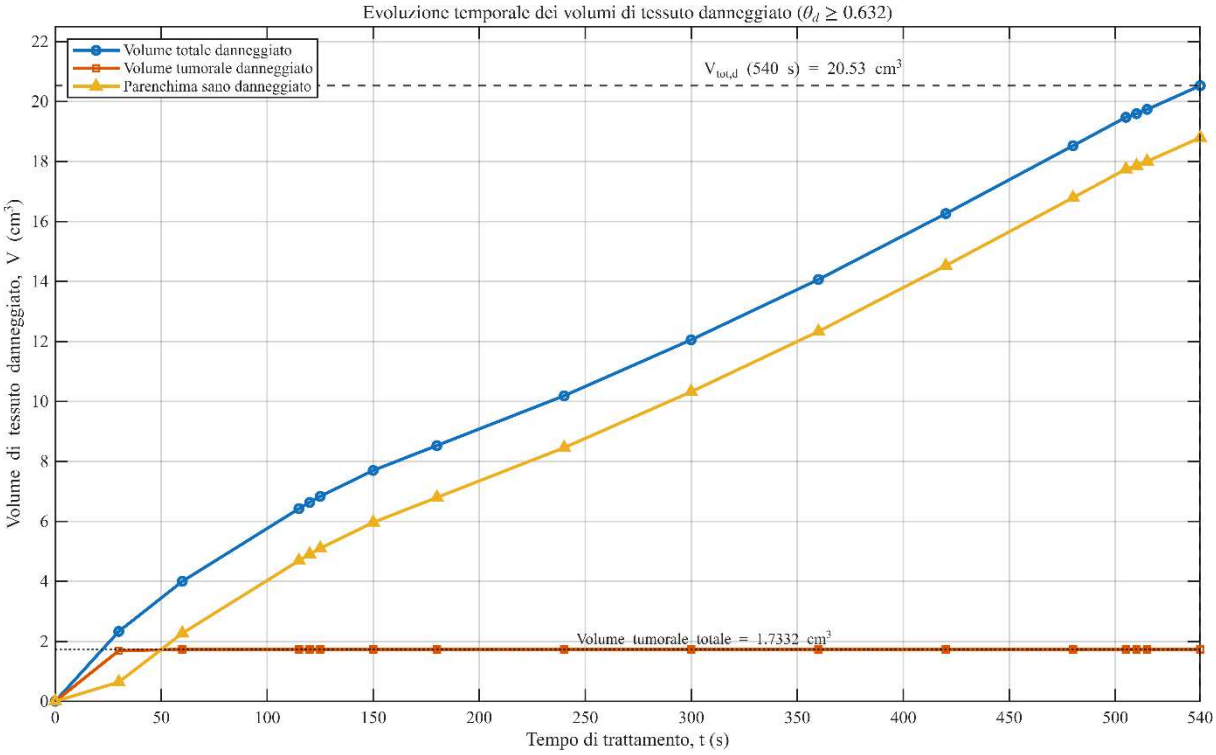


Figura 6.20: Evoluzione temporale del volume totale di tessuto danneggiato, del volume tumorale danneggiato e del volume di parenchima sano danneggiato, identificati mediante la soglia di Arrhenius $\theta_d \geq 0{,}632$. La linea inferiore orizzontale tratteggiata indica il volume geometrico complessivo del tumore, pari a 1,7332 cm^3, mentre la linea tratteggiata superiore evidenzia il volume totale danneggiato al termine della simulazione, pari a 20,53 cm^3.

(Fonte: Elaborazione dell'autore in MATLAB® a partire dai dati ottenuti mediante COMSOL Multiphysics®)

Una volta raggiunta la completa copertura volumetrica della lesione, la successiva crescita del volume totale danneggiato, quindi, è attribuibile prevalentemente alla progressiva estensione del danno nel parenchima epatico circostante. Come evidenziato in Figura 6.20, il volume totale danneggiato aumenta da $4{,}0031\ cm^3$ a t = 60 s fino a $20{,}529\ cm^3$ a t = 540 s. Parallelamente, il volume di parenchima sano interessato dal danno cresce da $2{,}2700\ cm^3$ a t = 60 s fino a $18{,}796\ cm^3$ al termine della simulazione. La differenza costante tra le due curve, dopo il raggiungimento della completa copertura tumorale, è pertanto riconducibile al contributo del volume tumorale danneggiato, che rimane costante avendo già raggiunto il volume geometrico complessivo del dominio tumorale.

È inoltre interessante osservare che l'estensione del volume danneggiato prosegue anche dopo il termine dell'erogazione di potenza, fissato a t = 510 s. Tra 510 s e 540 s, infatti, il volume totale danneggiato aumenta da $19{,}592\ cm^3$ a $20{,}529\ cm^3$, mentre il volume di parenchima sano danneggiato passa da $17{,}859\ cm^3$ a $18{,}796\ cm^3$. Tale comportamento è coerente con la natura cumulativa del modello di Arrhenius: il danno biologico continua ad accumularsi finché il tessuto permane a temperature sufficientemente elevate, anche dopo la cessazione della sorgente di riscaldamento. Il risultato mette in evidenza l'importanza di considerare non soltanto la fase di erogazione dell'energia, ma anche la successiva evoluzione termica del tessuto nella valutazione dell'estensione finale del danno.

L'estensione del danno al parenchima circostante non deve tuttavia essere interpretata, di per sé, come un esito indesiderato del trattamento, poiché nell'ablazione tumorale il coinvolgimento di una porzione di tessuto sano oltre il confine della lesione è funzionale alla formazione di un margine ablativo. I risultati volumetrici ottenuti forniscono pertanto una prima caratterizzazione quantitativa dell'estensione del danno termico indotto dal trattamento. Nella successiva analisi, tale valutazione viene ulteriormente approfondita mediante specifici indicatori quantitativi, finalizzati a caratterizzare la copertura del volume tumorale e l'estensione del danno oltre i confini della lesione.

Indicatori quantitativi dell'esito del trattamento

A partire dai volumi di tessuto danneggiato precedentemente determinati, l'esito della simulazione è stato ulteriormente caratterizzato mediante alcuni indicatori quantitativi definiti nel presente elaborato, finalizzati a descrivere la copertura della lesione tumorale e l'estensione del danno termico oltre i suoi confini. In particolare, sono stati considerati la percentuale di volume tumorale che soddisfa il criterio di danno adottato, una stima del margine ablativo equivalente e il coinvolgimento del parenchima epatico circostante.
La *copertura volumetrica del tumore* è stata definita come il rapporto percentuale tra il volume tumorale caratterizzato da una frazione di danno $\theta_d \geq 0{,}632$ e il volume geometrico complessivo del dominio tumorale:

$$C_{\mathrm{tum}}(t) = \frac{V_{\mathrm{tum},d}(t)}{V_{\mathrm{tum}}} \cdot 100 \tag{6.11}$$

dove $V_{\mathrm{tum},d}(t)$ rappresenta il volume tumorale che soddisfa il criterio di danno all'istante t, mentre V_{tum} indica il volume geometrico complessivo del dominio tumorale. Considerando $V_{\mathrm{tum}} = 1{,}7332\ \mathrm{cm}^3$, a t = 30 s il volume tumorale danneggiato risulta pari a $1{,}6891\ \mathrm{cm}^3$, corrispondente a una copertura del 97,46%. A partire da t = 60 s, il volume tumorale danneggiato raggiunge $1{,}7332\ \mathrm{cm}^3$, determinando una copertura volumetrica del 100%, mantenuta fino al termine della simulazione. Rispetto al criterio di danno adottato, il modello evidenzia pertanto il raggiungimento della completa copertura volumetrica del dominio tumorale entro i primi 60 s di trattamento.
Per fornire una caratterizzazione sintetica dell'estensione del danno oltre il confine della lesione è stato inoltre calcolato un *margine ablativo equivalente*. Poiché la distribuzione tridimensionale del danno ottenuta dalla simulazione non presenta una geometria perfettamente sferica, è stato inizialmente determinato il raggio r_{eq} di una sfera avente volume pari al volume totale di tessuto danneggiato al termine della simulazione:

$$r_{\mathrm{eq}} = \left(\frac{3V_{d,\mathrm{tot}}}{4\pi}\right)^{\frac{1}{3}} \tag{6.12}$$

Assumendo $V_{d,\mathrm{tot}} = 20{,}529\ \mathrm{cm}^3$, corrispondente al volume totale danneggiato a t = 540 s, si ottiene un raggio equivalente pari a circa 17,0 mm. Considerando il raggio iniziale della lesione tumorale, pari a $r_{\mathrm{tum}} = 7{,}5$ mm, il margine ablativo equivalente può essere definito come

$$m_{\mathrm{eq}} = r_{\mathrm{eq}} - r_{\mathrm{tum}} \tag{6.13}$$

ottenendo un valore di circa 9,5 mm. Tale parametro non deve essere interpretato come la distanza effettiva raggiunta dal danno termico in ogni direzione, ma come un indicatore geometrico sintetico dell'estensione complessiva del volume danneggiato rispetto alla lesione iniziale. La distribuzione reale del danno presenta una conformazione tridimensionale non uniforme, come evidenziato dalle isosuperfici di Arrhenius precedentemente analizzate, anche in relazione alla presenza delle strutture vascolari adiacenti. Il margine ablativo equivalente integra, pertanto, l'analisi spaziale precedente fornendo una misura quantitativa sintetica dell'estensione complessiva del danno oltre il confine tumorale.

Un ulteriore indicatore è rappresentato dal *coinvolgimento del parenchima epatico sano*. Al termine della simulazione, il volume di parenchima caratterizzato da $\theta_d \geq 0{,}632$ risulta pari a $18{,}796\ \mathrm{cm}^3$. Rapportando tale valore al volume geometrico complessivo del dominio di parenchima sano considerato nel modello, pari a $211{,}25\ \mathrm{cm}^3$, si ottiene una frazione del dominio di parenchima sano interessata dal danno pari a circa 8,90%. Tale percentuale deve essere interpretata esclusivamente con riferimento al dominio computazionale utilizzato, poiché il parenchima epatico è rappresentato mediante una porzione idealizzata di tessuto e non mediante la ricostruzione anatomica completa del fegato della paziente. Essa costituisce pertanto un indicatore interno al modello e non una stima della percentuale di volume epatico che verrebbe interessata dal trattamento in condizioni cliniche reali.

Nel complesso, gli indicatori quantitativi ottenuti mostrano che, rispetto al criterio di Arrhenius adottato, la simulazione determina la completa copertura volumetrica del dominio tumorale, associata a un'estensione del danno oltre i confini della lesione. Il margine ablativo equivalente fornisce una misura sintetica di tale estensione, mentre la quantificazione del parenchima sano coinvolto consente di caratterizzare l'impatto del trattamento sul tessuto circostante. Tali risultati devono essere interpretati nell'ambito

delle ipotesi e delle semplificazioni introdotte nel modello numerico, discusse nel successivo paragrafo dedicato ai limiti della simulazione.

6.4.8 Discussione e confronto qualitativo con il caso clinico

I risultati ottenuti mediante il modello numerico possono essere discussi in relazione al caso clinico assunto come riferimento per la costruzione dello scenario simulativo, rappresentato dalla paziente 2 descritta da van Laarhoven et al. Il confronto deve essere interpretato esclusivamente in termini qualitativi, poiché lo studio clinico non riporta misure intraprocedurali della distribuzione di temperatura né una quantificazione del danno termico mediante modelli di Arrhenius, e il modello sviluppato non intende riprodurre in modo paziente-specifico l'intera procedura terapeutica.

Nel caso considerato, una bambina di 36 mesi affetta da tumore di Wilms in stadio IV presentava, oltre al tumore renale primitivo, metastasi polmonari e una metastasi epatica. In seguito alla chemioterapia preoperatoria, le metastasi polmonari mostrarono una remissione radiologica completa, mentre la lesione epatica presentò una risposta parziale, raggiungendo una dimensione residua di circa 1,5 cm. È pertanto questa condizione post-chemioterapia a costituire il riferimento temporale e geometrico per il modello sviluppato nel presente lavoro, nel quale la lesione è stata rappresentata mediante un dominio sferico di diametro pari a 15 mm.

La posizione della metastasi, localizzata profondamente nel lobo epatico destro tra la vena epatica destra e la vena cava inferiore, avrebbe richiesto un'emi-epatectomia destra. Tale procedura fu giudicata non praticabile a causa dell'insufficiente volume epatico residuo previsto dopo la resezione. La lesione venne quindi considerata non resecabile e sottoposta ad ablazione a radiofrequenza. La scelta di includere nel modello due strutture vascolari adiacenti alla lesione, rappresentative della vena cava inferiore e della vena epatica destra, consente pertanto di riprodurre in forma idealizzata uno degli aspetti anatomici maggiormente caratterizzanti il caso clinico.

Il protocollo descritto dagli autori prevedeva l'impiego di un elettrodo espandibile LeVeen da 2 cm, con una potenza iniziale di 30 W, incrementata progressivamente fino a un massimo di 60 W. Il trattamento clinico comprendeva quattro posizionamenti parzialmente sovrapposti dell'elettrodo e una durata complessiva di 36 min. Il profilo di potenza implementato nel modello riprende alcuni elementi essenziali di tale protocollo,

mantenendo l'intervallo di potenza compreso tra 30 e 60 W e introducendo una sospensione dell'erogazione associata al primo evento di roll-off. La simulazione rappresenta una singola configurazione dell'elettrodo e non la sequenza completa dei quattro riposizionamenti eseguiti nella procedura reale. Tale differenza deve essere considerata nell'interpretazione quantitativa dei risultati.

Nonostante tali semplificazioni, l'estensione spaziale del danno termico prevista dal modello presenta alcuni elementi qualitativamente confrontabili con l'esito clinico. Nel caso riportato da van Laarhoven et al., la TC eseguita tre mesi dopo il trattamento evidenziava una zona ablativa comprendente l'intera lesione e un adeguato margine circostante, inoltre a tre anni dal trattamento la paziente risultava priva di evidenza di recidiva. Analogamente, nel modello numerico il criterio di danno adottato, definito dalla soglia di Arrhenius $\theta_d \geq 0{,}632$, determina una copertura del 97,46% del volume tumorale già a 30 s e una copertura volumetrica completa entro 60 s. Al termine della simulazione, il volume totale caratterizzato da un danno superiore alla soglia risulta pari a 20,529 cm^3 e conduce a un margine ablativo equivalente di circa 9,5 mm rispetto al raggio iniziale della lesione. Tale valore costituisce un indicatore sintetico dell'estensione del danno e non rappresenta un margine uniforme in tutte le direzioni, in considerazione della geometria non sferica della regione ablata.

La presenza dei vasi determina inoltre una perturbazione locale della distribuzione termica, con temperature inferiori in prossimità del vaso di diametro maggiore rispetto a quello di diametro minore, evidenziando nel modello un effetto di sottrazione termica dipendente dalle caratteristiche delle strutture vascolari circostanti. Sebbene tale risultato non possa essere confrontato quantitativamente con il caso clinico, nel quale non sono riportate misure termiche in prossimità dei vasi, esso assume particolare interesse alla luce della posizione anatomica della metastasi tra due strutture vascolari macroscopiche.

Il caso clinico consente infine di inquadrare i risultati numerici in una prospettiva terapeutica più ampia. Gli autori sottolineano come l'introduzione delle tecniche ablative possa ampliare il concetto di resecabilità, considerando la possibilità di ottenere un fegato libero da malattia mediante l'impiego combinato di resezione e ablazione. In pazienti opportunamente selezionati, tale strategia viene proposta come possibile alternativa a procedure maggiormente invasive, incluso il trapianto epatico, con il potenziale vantaggio di evitare le conseguenze a lungo termine associate all'immunosoppressione. Nel caso

specifico della paziente 2, la RFA ha inoltre consentito di evitare una resezione epatica estesa, preservando una maggiore quantità di parenchima sano.

In questa prospettiva, i risultati del modello non devono essere interpretati come una dimostrazione dell'efficacia clinica della RFA né come indicazione di un protocollo terapeutico ottimale, ma come una caratterizzazione biofisica dell'interazione tra erogazione di energia, geometria tumorale, strutture vascolari e danno termico. In particolare, il raggiungimento della completa copertura tumorale associato alla progressiva estensione del danno nel parenchima circostante evidenzia il compromesso tra efficacia ablativa e preservazione del tessuto sano, che rappresenta uno degli aspetti di maggiore interesse nella pianificazione di trattamenti locali in ambito pediatrico. [182]

6.4.9 Limiti del modello

I risultati ottenuti devono essere interpretati considerando le semplificazioni introdotte nella costruzione del modello numerico. La simulazione è stata sviluppata con l'obiettivo di analizzare i principali fenomeni elettro-termici associati all'ablazione a radiofrequenza in uno scenario pediatrico ispirato al caso clinico di riferimento, e non di realizzare una ricostruzione paziente-specifica o una previsione quantitativa dell'esito clinico. Le limitazioni descritte di seguito devono pertanto essere considerate in relazione a tale finalità e definiscono il campo di applicabilità del modello.

Un primo limite riguarda *l'idealizzazione della geometria*. Il parenchima epatico è stato rappresentato mediante un dominio cubico di dimensioni $60 \times 60 \times 60$ mm³, all'interno del quale la lesione tumorale è stata modellata come una sfera di 15 mm di diametro e i due vasi sanguigni macroscopici mediante strutture cilindriche regolari. La geometria complessiva è stata costruita ricorrendo prevalentemente a solidi geometrici semplici, senza effettuare una ricostruzione anatomica paziente-specifica. Tale scelta è stata determinata, da un lato, dalla mancata disponibilità delle serie complete di immagini diagnostiche della paziente, necessarie per ricostruire accuratamente la morfologia tridimensionale del fegato, della lesione e delle strutture vascolari circostanti e, dall'altro, dalla necessità di contenere la complessità geometrica e il conseguente costo computazionale della simulazione. L'impiego di una geometria idealizzata ha consentito di concentrare l'analisi sui principali fenomeni elettro-termici associati alla RFA e sull'influenza delle strutture vascolari adiacenti, mantenendo il problema numerico

compatibile con le risorse computazionali disponibili. Sebbene le dimensioni della lesione e la disposizione relativa dei vasi siano state definite in modo da riprodurre in forma semplificata gli elementi principali descritti nel caso clinico, il modello non rappresenta la reale anatomia della paziente. Tale idealizzazione può influenzare la distribuzione del campo elettrico, la propagazione del calore e la conseguente estensione del danno termico.

Un secondo limite riguarda la *rappresentazione della perfusione ematica e dei vasi sanguigni.* Nel parenchima e nella lesione il trasporto termico è stato descritto mediante l'equazione bio-termica di Pennes, nella quale l'effetto della microcircolazione è rappresentato attraverso un termine di perfusione medio distribuito nel tessuto. Tale formulazione non descrive esplicitamente l'architettura della rete microvascolare né la direzionalità locale del flusso ematico. Analogamente, nei due vasi macroscopici inseriti in prossimità della lesione non è stato risolto esplicitamente il moto del sangue mediante le equazioni di Navier–Stokes. I domini vascolari sono stati trattati nell'interfaccia Bioheat Transfer e sulle superfici selezionate è stata mantenuta la temperatura fisiologica di 37°C, ottenendo così una rappresentazione semplificata della sottrazione locale di calore esercitata dai grandi vasi. Di conseguenza, le differenze termiche osservate in prossimità dei due vasi possono essere utilizzate per analizzare qualitativamente la perturbazione del campo termico associata alla loro presenza, ma non devono essere interpretate come una quantificazione paziente-specifica dell'heat-sink effect prodotto dal reale flusso sanguigno.

Un'ulteriore fonte di approssimazione è rappresentata dalla *caratterizzazione delle proprietà biofisiche dei tessuti*. I domini biologici sono stati considerati omogenei e descritti mediante parametri termici, elettrici, metabolici e perfusivi derivati dalla letteratura. Per alcune proprietà rilevanti è stata introdotta una dipendenza dalla temperatura, rendendo l'accoppiamento elettro-termico intrinsecamente non lineare: la distribuzione del campo elettrico determina la generazione di calore per effetto Joule, mentre la variazione della temperatura modifica a sua volta le proprietà termoelettriche del tessuto e quindi la successiva distribuzione della corrente. Tale formulazione costituisce un livello di dettaglio maggiore rispetto all'assunzione di proprietà completamente costanti, ma non consente comunque di riprodurre integralmente la complessa evoluzione del tessuto durante l'ablazione. Fenomeni quali disidratazione,

vaporizzazione e modificazioni strutturali irreversibili, infatti, possono determinare variazioni delle proprietà biofisiche più complesse rispetto a quelle rappresentate nel modello. A ciò si aggiunge l'incertezza associata alla disponibilità di parametri specifici per tessuti pediatrici, più limitata rispetto a quella relativa alla popolazione adulta.

Un aspetto particolarmente rilevante riguarda la *rappresentazione del protocollo di erogazione e del fenomeno di roll-off.* Il profilo temporale della potenza non è stato definito arbitrariamente, ma costruito prendendo come riferimento il protocollo operativo del sistema LeVeen™ di Boston Scientific relativo all'elettrodo da 2 cm, riportato in Appendice B e corrispondente alla configurazione impiegata nel caso clinico considerato. La procedura prevede una potenza iniziale di 30 W, incrementata di 10 W/min fino a un massimo di 60 W, la successiva evoluzione dell'erogazione dipende dall'istante in cui viene rilevato il roll-off.

Nella procedura reale, il generatore identifica il roll-off mediante il monitoraggio continuo dell'impedenza elettrica del tessuto: l'aumento della temperatura, accompagnato dai fenomeni di disidratazione e vaporizzazione, determina un incremento dell'impedenza e una conseguente limitazione del passaggio di corrente. Nel modello sviluppato, invece, non è stato implementato un sistema di controllo in retroazione in grado di individuare automaticamente tale evento sulla base dell'impedenza istantanea. Il principale elemento di idealizzazione del protocollo consiste pertanto nell'avere prescritto il primo roll-off a t = 120 s, anziché averne determinato dinamicamente l'insorgenza. Poiché tale istante ricade entro i primi 5 min di trattamento, le successive fasi di erogazione sono state definite seguendo il corrispondente ramo del protocollo operativo del costruttore, comprendente la sospensione temporanea della potenza e la successiva ripresa dell'erogazione. Il profilo implementato, quindi, deve essere considerato una riproduzione semplificata e controllata della logica terapeutica reale, nella quale l'istante iniziale di roll-off rappresenta una condizione prescritta del modello.

La scelta di t = 120 s non può essere considerata una validazione dell'effettivo istante di roll-off che si sarebbe verificato nella paziente, poiché il caso clinico non fornisce l'andamento temporale dell'impedenza necessario per effettuare tale confronto. Tuttavia, l'evoluzione termica calcolata durante la prima fase di erogazione mostra un rapido incremento della temperatura soprattutto nelle regioni prossime all'elettrodo e nel centro della lesione. Inoltre, a t = 120 s l'interruzione della potenza determina una riduzione

evidente delle temperature, seguita da un nuovo incremento alla ripresa dell'erogazione. Tale comportamento, quindi, fornisce un elemento di coerenza biofisica interna rispetto alla scelta effettuata, mostrando che al momento del roll-off prescritto il tessuto nelle regioni maggiormente esposte si trova già in condizioni di marcato riscaldamento, pur non consentendo di dimostrare che nella procedura reale il roll-off sarebbe avvenuto esattamente allo stesso istante.

Il mancato accoppiamento diretto tra impedenza e controllo del generatore contribuisce anche a spiegare un ulteriore limite del modello, rappresentato dagli *elevati valori assoluti di temperatura* raggiunti nelle regioni maggiormente prossime all'elettrodo durante le fasi avanzate dell'erogazione. Nella fase finale, il modello calcola valori dell'ordine di 480 °C in P1, 400 °C in P2 e 250 °C in P3 (Figura 6.12). Tali valori non devono essere interpretati come una previsione quantitativa delle temperature raggiunte nella procedura clinica. In condizioni reali, l'evoluzione dell'impedenza e il conseguente controllo della potenza da parte del generatore limitano ulteriormente l'erogazione di energia quando il tessuto subisce marcate modificazioni termiche. Un modello più avanzato potrebbe pertanto calcolare l'impedenza equivalente del sistema durante la simulazione e utilizzarla come variabile di feedback per modificare o interrompere automaticamente l'erogazione della potenza, consentendo una rappresentazione più realistica del comportamento del generatore.

Un'ulteriore differenza rispetto alla procedura clinica riguarda la *configurazione spaziale del trattamento*. Nel caso di riferimento la RFA è stata effettuata mediante quattro posizionamenti parzialmente sovrapposti dell'elettrodo, per una durata complessiva di 36 min, mentre la simulazione sviluppata considera una singola configurazione dell'applicatore per una durata complessiva di 540 s. La zona di danno ottenuta numericamente deriva pertanto da una singola configurazione spaziale e non riproduce la sovrapposizione delle quattro applicazioni cliniche. La durata della simulazione, pari a 9 min, risulta dello stesso ordine della durata media che si otterrebbe suddividendo il tempo totale del trattamento tra i quattro posizionamenti, ma tale osservazione rappresenta esclusivamente una corrispondenza qualitativa, poiché lo studio di Van Laarhoven et al. non specifica la durata individuale di ciascuna applicazione.

Anche il *modello di danno termico di Arrhenius* introduce alcune semplificazioni. L'impiego della soglia $\theta_d = 0{,}632$ permette di trasformare la storia termica locale in un indicatore quantitativo del danno, considerando congiuntamente temperatura e durata dell'esposizione. Il modello descrive il danno come un processo cinetico cumulativo e irreversibile e non considera esplicitamente fenomeni biologici quali la riparazione cellulare e la variabilità della risposta termica dei tessuti. La superficie individuata mediante la soglia adottata deve pertanto essere interpretata come una stima modellistica della regione caratterizzata da danno termico significativo e non come una delimitazione istologica esatta della necrosi.

Anche le *metriche geometriche e volumetriche* derivate dal campo di danno devono essere interpretate alla luce della geometria idealizzata adottata. In particolare, il margine ablativo equivalente rappresenta un indicatore sintetico dell'estensione del danno e non una distanza uniforme dal confine tumorale, mentre le frazioni volumetriche relative al parenchima sano sono riferite esclusivamente al dominio computazionale considerato e non al volume epatico complessivo della paziente.

Infine, un'ulteriore limitazione riguarda la rappresentazione degli *effetti di eventuali trattamenti precedenti alla terapia termica*. Nel caso clinico considerato, la chemioterapia preoperatoria è rappresentata indirettamente nel modello attraverso lo scenario anatomico post-trattamento assunto come riferimento per la simulazione. Non vengono modellati gli eventuali effetti della precedente chemioterapia sulle proprietà biofisiche e sulla risposta termica dei tessuti. L'integrazione di tali effetti risulta particolarmente complessa, poiché richiederebbe la conoscenza delle modificazioni indotte dal trattamento precedente e la loro traduzione in parametri quantitativi utilizzabili nel modello numerico. Questo aspetto rappresenta una limitazione più generale nella modellazione di terapie termiche applicate a tessuti già sottoposti ad altri trattamenti e assumerebbe particolare rilevanza nel passaggio da una caratterizzazione biofisica del processo ablativo a una previsione quantitativa e paziente-specifica della risposta al trattamento.

Nel complesso, le limitazioni descritte definiscono il campo di applicabilità del modello senza comprometterne la finalità principale. La simulazione non è stata concepita come un modello in silico completamente paziente-specifico né come uno strumento direttamente predittivo dell'esito clinico, ma come un modello multifisico capace di

integrare, all'interno di uno scenario controllato, alcuni degli elementi fondamentali della procedura reale: la geometria e le dimensioni della lesione residua descritte nel caso clinico, la presenza di due strutture vascolari adiacenti, la generazione di calore per effetto Joule, il trasporto termico e la perfusione tissutale, la dipendenza dalla temperatura di alcune proprietà biofisiche, un protocollo di erogazione derivato da quello previsto per l'elettrodo LeVeen™ da 2 cm e la valutazione tridimensionale del danno mediante il modello di Arrhenius.

Il principale valore dell'approccio numerico risiede, pertanto, nella possibilità di *studiare preliminarmente l'evoluzione di un trattamento ablativo e analizzare il compromesso tra efficacia sul bersaglio e coinvolgimento del tessuto sano*. Nel modello sviluppato, ad esempio, il raggiungimento della completa copertura volumetrica della lesione è seguito dalla progressiva estensione del danno nel parenchima circostante. Tale risultato non consente di ricavare direttamente una durata terapeutica ottimale per la pratica clinica, ma evidenzia il tipo di informazione che una simulazione computazionale può fornire nella fase di pianificazione. In prospettiva, l'integrazione di geometrie ricavate dall'imaging del singolo paziente, di una rappresentazione esplicita del flusso nei grandi vasi e di un controllo della potenza basato sull'impedenza potrebbe consentire di confrontare virtualmente differenti configurazioni dell'elettrodo e strategie di erogazione prima della procedura, contribuendo allo sviluppo di strumenti di supporto alla pianificazione delle terapie termiche e alla loro progressiva personalizzazione.

Capitolo 7
Prospettive future della ricerca: verso una pianificazione terapeutica personalizzata

7.1 Dalla pianificazione convenzionale alla pianificazione terapeutica personalizzata

La crescente disponibilità di strumenti di imaging avanzato e di tecniche di modellazione computazionale sta favorendo il passaggio da una pianificazione terapeutica basata prevalentemente su criteri standardizzati a strategie progressivamente più personalizzate. Tale evoluzione assume particolare rilevanza nelle terapie oncologiche locoregionali, nelle quali l'efficacia del trattamento dipende non soltanto dalle caratteristiche della lesione, ma anche dalla sua posizione anatomica, dai rapporti con le strutture circostanti e dai parametri specifici della procedura.

Nel caso delle terapie ablative percutanee, la pianificazione richiede la valutazione congiunta di numerosi fattori, tra cui dimensioni e morfologia della lesione, vicinanza a vasi sanguigni e altre strutture critiche, accessibilità del bersaglio e possibile traiettoria dell'applicatore. Le tecniche di imaging rivestono un ruolo fondamentale sia nella caratterizzazione pre-procedurale sia nella definizione della strategia di intervento. In questo contesto, metodi computazionali di analisi delle immagini possono contribuire all'identificazione e alla segmentazione delle lesioni e delle strutture anatomiche circostanti, fornendo una base per la ricostruzione tridimensionale dell'anatomia individuale e per una pianificazione più accurata delle procedure image-guided. [217]

Questo approccio risulta particolarmente interessante in ambito pediatrico, nel quale le differenze anatomiche e fisiologiche rispetto alla popolazione adulta e la minore numerosità dei pazienti rendono meno immediato il trasferimento di strumenti e strategie sviluppati prevalentemente su popolazioni adulte. Nell'ambito della radiologia interventistica pediatrica, le applicazioni emergenti dell'Intelligenza Artificiale comprendono già l'analisi delle immagini, l'identificazione e la segmentazione delle lesioni e il supporto alla pianificazione pre-procedurale. Tali strumenti possono

contribuire, ad esempio, alla definizione di procedure image-guided come le ablazioni percutanee, pur richiedendo una specifica validazione nella popolazione pediatrica. [218]
Alla personalizzazione anatomica può inoltre affiancarsi la modellazione biofisica del trattamento. Una volta ricostruita la geometria di interesse, un modello numerico può essere utilizzato per simulare in silico differenti condizioni terapeutiche e analizzare anticipatamente la possibile risposta del tessuto. Nel caso delle terapie termiche, ciò significa poter valutare, in linea di principio, l'influenza della posizione dell'applicatore, dei parametri di erogazione, delle proprietà dei tessuti e della presenza di strutture vascolari sulla distribuzione dell'energia e sull'estensione prevista della regione trattata. La simulazione può affiancare le informazioni anatomiche ottenute dall'imaging con una rappresentazione quantitativa dei fenomeni biofisici che governano il trattamento.
In questa prospettiva, la modellazione computazionale non deve essere considerata come sostitutiva della valutazione clinica, ma come un potenziale strumento di supporto alla pianificazione. La possibilità di confrontare virtualmente differenti strategie prima dell'intervento potrebbe consentire di valutare il compromesso tra adeguata copertura del bersaglio e preservazione dei tessuti sani e delle strutture critiche, orientando la scelta verso configurazioni maggiormente adattate alle caratteristiche del singolo paziente.
Il passaggio verso una pianificazione realmente personalizzata richiede un livello di integrazione ulteriore: geometria, parametri biofisici e risultati delle simulazioni devono essere progressivamente associati ai dati specifici del paziente e, idealmente, aggiornati in funzione delle nuove informazioni disponibili durante il percorso clinico. È proprio in questo contesto che si inserisce il concetto di *Digital Twin*, inteso non come una semplice ricostruzione tridimensionale, ma come una rappresentazione virtuale dinamica e paziente-specifica in grado di integrare dati e modelli per supportare la previsione e la valutazione di differenti scenari terapeutici. Tale approccio, approfondito nel paragrafo successivo, rappresenta una delle prospettive più interessanti per l'evoluzione della modellazione computazionale verso strumenti di supporto alla medicina personalizzata. [219]

7.2 Il Digital Twin applicato alle terapie oncologiche e termiche

Il concetto di *Digital Twin (DT)*, originariamente sviluppato in ambito ingegneristico, è stato progressivamente esteso al settore biomedico con l'obiettivo di realizzare modelli virtuali capaci di riprodurre aspetti rilevanti di un sistema biologico reale. In ambito oncologico, il Digital Twin può essere concepito come una rappresentazione computazionale dinamica e specifica del paziente, alimentata da informazioni provenienti dal corrispondente sistema reale e utilizzata per simulare la possibile evoluzione della malattia o la risposta a differenti strategie terapeutiche. Elementi caratterizzanti di questo approccio sono la personalizzazione, l'integrazione di dati eterogenei, la capacità predittiva e il progressivo aggiornamento del modello sulla base delle nuove informazioni disponibili.[219]

Questa caratteristica consente di distinguere il DT da una semplice ricostruzione anatomica tridimensionale o da un modello computazionale paziente-specifico. Questi ultimi possono rappresentare con elevato dettaglio l'anatomia o determinati fenomeni fisiologici, ma non implicano necessariamente un aggiornamento dinamico sulla base dell'evoluzione del sistema reale. Nel DT, invece, il flusso di informazioni tra paziente e rappresentazione virtuale permette di aggiornare il modello e di affinare progressivamente le sue previsioni. In oncologia, le informazioni utilizzabili possono comprendere immagini diagnostiche, dati clinici, caratteristiche biologiche e molecolari del tumore, storia terapeutica e risultati delle valutazioni effettuate durante il percorso di cura. [220]

Un possibile schema di questo processo è riportato in Figura 7.1. Il paziente reale costituisce la principale sorgente di informazioni, raccolte attraverso esami di imaging, test di laboratorio, valutazioni cliniche, biosensori e ulteriori dati acquisiti durante il percorso di cura. Tali informazioni vengono integrate nella rappresentazione virtuale e utilizzate per costruire, calibrare e aggiornare i modelli che costituiscono il Digital Twin. Attraverso questi modelli è possibile simulare differenti strategie terapeutiche e formulare previsioni sui possibili esiti, fornendo informazioni utili al processo decisionale clinico. Le decisioni terapeutiche e le successive valutazioni del paziente generano a loro volta

nuovi dati, che possono essere integrati nel DT, dando origine a un processo iterativo di aggiornamento.

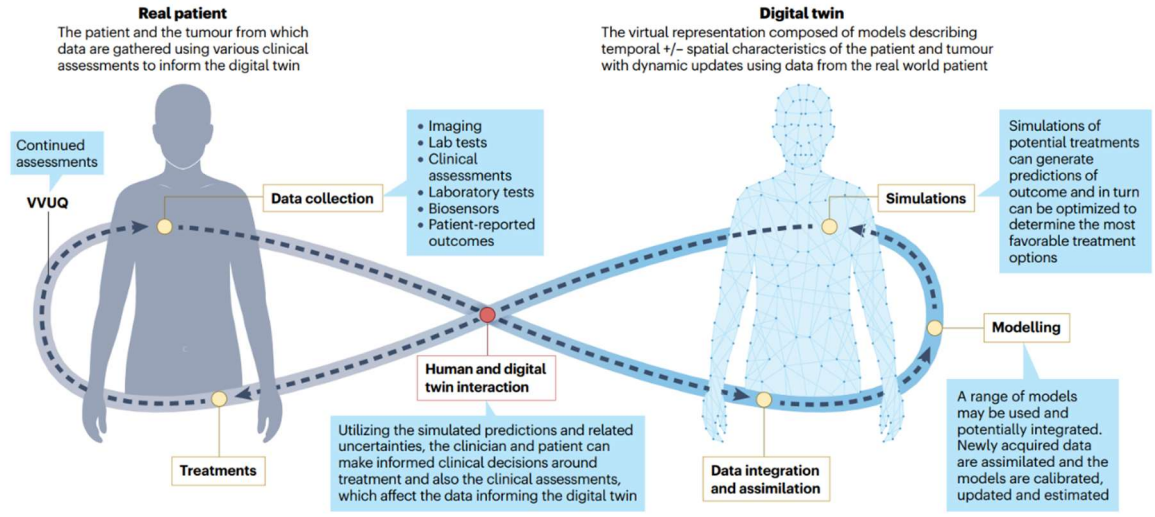


Figura 7.1: Rappresentazione schematica del Digital Twin in oncologia e del flusso iterativo di informazioni tra paziente reale e rappresentazione virtuale.
(Fonte: Asghar e Chung, Application of Digital Twins for Personalized Oncology.)

Dal punto di vista computazionale, un DT può integrare approcci differenti. I modelli meccanicistici, basati sulla rappresentazione matematica dei fenomeni fisici e biologici, possono essere combinati con modelli basati sui dati e tecniche di Machine Learning. In questo tipo di architettura, i primi consentono di descrivere esplicitamente i meccanismi che governano il sistema, mentre gli approcci data-driven possono contribuire, ad esempio, all'identificazione di parametri, alla calibrazione del modello e alla gestione dell'incertezza. La combinazione di queste componenti, quindi, costituisce una possibile strategia per ottenere rappresentazioni personalizzate capaci di evolvere con la disponibilità di nuovi dati.

In questo quadro, i modelli biofisici e multifisici possono rappresentare una delle componenti computazionali su cui sviluppare sistemi progressivamente più personalizzati. Il passaggio da un modello computazionale a un DT richiede elementi ulteriori, tra cui l'integrazione sistematica di dati individuali, l'aggiornamento della rappresentazione virtuale in funzione delle nuove informazioni provenienti dal paziente e la verifica della capacità del modello di fornire previsioni affidabili rispetto al sistema reale.

L'applicazione del Digital Twin alle terapie termiche oncologiche potrebbe risultare particolarmente interessante. Una rappresentazione paziente-specifica potrebbe integrare la geometria anatomica ricostruita dalle immagini, la posizione e le caratteristiche della lesione, la presenza dei principali vasi sanguigni e parametri biofisici rilevanti per il trasporto di calore. Su questa base, un modello multifisico potrebbe essere utilizzato per simulare differenti configurazioni di trattamento, modificando virtualmente la posizione dell'applicatore, la potenza o la durata dell'erogazione e confrontando le conseguenti distribuzioni di temperatura e di danno termico.

In una prospettiva più avanzata, l'acquisizione di informazioni durante o dopo il trattamento potrebbe contribuire all'aggiornamento della rappresentazione virtuale, consentendo di confrontare le previsioni del modello con l'evoluzione osservata nel paziente. Il DT assumerebbe così il ruolo di un ambiente computazionale nel quale integrare dati anatomici, clinici e biofisici e valutare in silico scenari alternativi prima di una decisione terapeutica. In particolare, nell'ambito pediatrico, tale approccio potrebbe risultare di interesse per adattare maggiormente il trattamento alle caratteristiche del singolo paziente e per studiare il compromesso tra efficacia sul bersaglio e preservazione dei tessuti sani. La sua effettiva applicazione clinica richiede disponibilità di dati adeguati, procedure rigorose di verifica e validazione e una corretta quantificazione delle incertezze, aspetti che risultano ancora particolarmente critici nella popolazione pediatrica. [221]

7.3 Il ruolo dell'Intelligenza Artificiale nella pianificazione terapeutica

Nell'ambito della pianificazione terapeutica, l'*Intelligenza Artificiale (IA)* può intervenire in differenti fasi del processo, dall'elaborazione delle immagini alla previsione della risposta al trattamento. In oncologia pediatrica, le applicazioni descritte in letteratura comprendono algoritmi per l'identificazione e la classificazione delle lesioni, la segmentazione automatica, l'estrazione di caratteristiche quantitative dalle immagini e lo sviluppo di modelli predittivi. L'interesse verso tali strumenti deriva soprattutto dalla possibilità di elaborare informazioni complesse e supportare alcune attività che precedono o accompagnano la scelta terapeutica.[222]

Un primo ambito di particolare interesse è rappresentato dall'*analisi delle immagini mediche*. La segmentazione automatica o semiautomatica può consentire di delimitare la lesione e le strutture anatomiche circostanti, riducendo la dipendenza dalla segmentazione manuale e favorendo la costruzione di rappresentazioni tridimensionali utilizzabili nelle successive fasi di pianificazione. In oncologia pediatrica, tali applicazioni sono state studiate su differenti modalità di imaging e possono contribuire alla caratterizzazione quantitativa del tumore e dei suoi rapporti con le strutture anatomiche di interesse.[217]
Un'applicazione ancora più vicina alle procedure ablative è rappresentata dall'impiego dell'IA nella *radiologia interventistica*. In questo ambito, gli algoritmi possono supportare alcune fasi della pianificazione pre-procedurale, tra cui l'identificazione e la segmentazione della lesione, la ricostruzione tridimensionale delle strutture anatomiche e la definizione della traiettoria di accesso. La letteratura riporta inoltre applicazioni nelle quali software basati sull'IA vengono utilizzati specificamente nel contesto delle procedure ablative, come mostrato nell'esempio pediatrico riportato in Figura 7.2.[218]

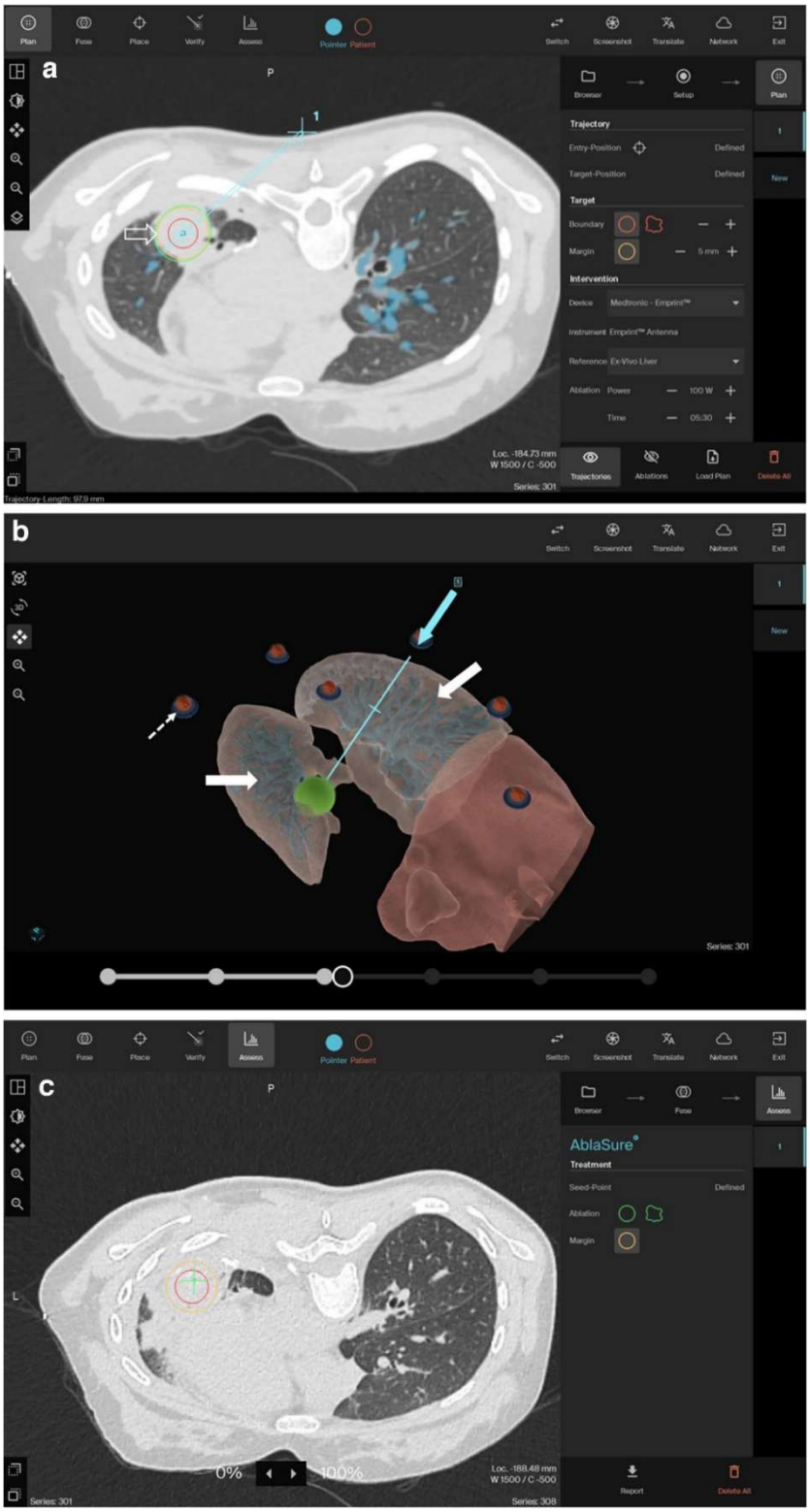


Figura 7.2: Applicazione di un software, basato sull'Intelligenza Artificiale, alla pianificazione e alla valutazione di un'ablazione a microonde di una metastasi polmonare da osteosarcoma in una paziente di 17 anni.

(Fonte: Chennapragada e Fung, *Integrating artificial intelligence into paediatric interventional radiology: a review of emerging applications and future directions)*

La Figura 7.2 mostra il caso di una paziente di 17 anni con metastasi polmonare da osteosarcoma sottoposta ad ablazione a microonde. Nella fase di pianificazione, il software basato sull'IA identifica la lesione bersaglio e consente di visualizzarne la posizione insieme alla traiettoria dell'ago e ai vasi polmonari segmentati. La ricostruzione tridimensionale permette inoltre di rappresentare i rapporti tra lesione, strutture anatomiche e percorso di accesso, dopo il trattamento il software viene utilizzato per visualizzare il margine ablativo atteso. Pur riguardando una sede anatomica e una tecnica differenti dalla RFA epatica considerata nel presente lavoro, questo esempio mostra concretamente alcune possibili applicazioni dell'IA nella pianificazione e nella valutazione di una procedura ablativa in ambito pediatrico.[218]

Oltre all'elaborazione delle immagini e al supporto procedurale, gli *algoritmi di Machine Learning* possono essere utilizzati per sviluppare modelli predittivi a partire da dati clinici, radiologici e biologici. Nell'oncologia pediatrica sono state investigate applicazioni rivolte, tra le altre, alla classificazione diagnostica, alla previsione della risposta terapeutica e alla stima di specifici outcome clinici. La letteratura disponibile mostra risultati promettenti, ma anche una notevole eterogeneità metodologica e una frequente limitazione nella numerosità dei campioni e nella disponibilità di coorti indipendenti di validazione.[223]

Nel contesto delle terapie termiche, una possibile evoluzione consiste nell'affiancare questi strumenti alla *modellazione biofisica*. L'IA potrebbe essere impiegata nelle fasi di elaborazione delle immagini e definizione della geometria, oppure per supportare l'identificazione di parametri e l'analisi di un elevato numero di configurazioni terapeutiche. In questo modo, approcci data-driven e modelli basati sulla fisica potrebbero fornire informazioni complementari, mantenendo nel modello meccanicistico una descrizione esplicita dei fenomeni termici e utilizzando gli strumenti di IA nelle fasi in cui l'elaborazione dei dati o l'esplorazione dello spazio delle possibili soluzioni diventano particolarmente complesse.[221]

L'IA può essere considerata come uno *strumento di supporto* all'interno di un processo più ampio di pianificazione, e non come un sistema autonomo destinato a sostituire la valutazione clinica. La possibilità di trasferire questi approcci alla pratica ospedaliera dipende dalla qualità e dalla rappresentatività dei dati utilizzati, dalla capacità di generalizzazione degli algoritmi e dalla loro validazione su popolazioni indipendenti. Tali

aspetti assumono particolare rilievo in oncologia pediatrica e costituiscono alcune delle principali criticità da affrontare per l'integrazione clinica di questi strumenti, come discusso nel paragrafo successivo.[217]

7.4 Limiti attuali e prospettive di integrazione nella pratica clinica

Nonostante le potenzialità degli approcci descritti nei paragrafi precedenti, la loro integrazione nella pratica clinica presenta ancora diverse criticità. In oncologia pediatrica, una delle principali è rappresentata dalla *disponibilità dei dati*. La rarità delle patologie tumorali in età pediatrica determina dataset generalmente più limitati rispetto a quelli disponibili per la popolazione adulta, ai quali si aggiungono l'eterogeneità delle neoplasie, delle modalità di acquisizione delle immagini e dei protocolli adottati nei diversi centri. Questi aspetti possono influenzare lo sviluppo degli algoritmi e limitarne la capacità di generalizzazione a pazienti o contesti differenti da quelli utilizzati durante la fase di addestramento.

La disponibilità di un modello o di un algoritmo accurato sul dataset di sviluppo non è inoltre sufficiente a garantirne l'efficacia in ambito clinico. Risultano fondamentali procedure di validazione esterna, condotte su popolazioni indipendenti e possibilmente multicentriche, nonché una valutazione prospettica delle prestazioni nel contesto in cui lo strumento dovrebbe essere effettivamente utilizzato. Le revisioni dedicate all'IA in oncologia pediatrica evidenziano come molti studi siano ancora caratterizzati da campioni relativamente piccoli, limitata disponibilità di coorti esterne e notevole eterogeneità metodologica, fattori che rendono più difficile confrontare i risultati e stabilirne la reale trasferibilità alla pratica clinica.[223]

A queste problematiche si aggiunge la necessità di comprendere *l'affidabilità delle previsioni* fornite dai sistemi computazionali. Questo aspetto assume particolare importanza quando tali strumenti vengono utilizzati per supportare decisioni terapeutiche: oltre alla prestazione media del modello, è necessario considerare l'incertezza associata alle previsioni e verificare che il comportamento del sistema rimanga adeguato anche in condizioni differenti da quelle considerate durante il suo sviluppo. Nel caso dei Digital Twin, verifica, validazione e quantificazione dell'incertezza rappresentano quindi,

passaggi essenziali per stabilire entro quali condizioni le simulazioni possano fornire informazioni sufficientemente affidabili per un eventuale utilizzo clinico.[219]

Un'ulteriore criticità riguarda la *trasparenza e l'interpretabilità* degli strumenti basati sull'IA. Algoritmi particolarmente complessi possono produrre risultati difficili da ricondurre in modo immediato ai dati di ingresso o ai meccanismi che hanno determinato una specifica previsione. In un contesto clinico e soprattutto quando il risultato può contribuire alla scelta di un trattamento diventa importante poter valutare criticamente l'output del sistema e riconoscerne eventuali condizioni di incertezza o fallimento. A ciò si affiancano problematiche relative alla tutela dei dati sanitari, alla standardizzazione delle informazioni provenienti da centri e apparecchiature differenti e agli aspetti etici e regolatori connessi all'impiego di sistemi computazionali avanzati.[222]

La traduzione di questi strumenti nella pratica ospedaliera richiede infine che essi possano essere inseriti nel *workflow clinico* senza introdurre complessità o tempi incompatibili con le esigenze assistenziali. La possibilità di integrare dati provenienti da sistemi differenti, l'interoperabilità con le infrastrutture informatiche esistenti, la disponibilità di adeguate risorse computazionali e la collaborazione tra clinici, ingegneri e specialisti dei dati rappresentano pertanto ulteriori elementi da considerare. In questa prospettiva, l'obiettivo non è sostituire il processo decisionale clinico, ma sviluppare strumenti in grado di fornire informazioni quantitative aggiuntive che possano essere interpretate dall'équipe multidisciplinare nel contesto complessivo del singolo paziente.

In ambito pediatrico, il superamento di tali criticità richiederà verosimilmente una maggiore collaborazione multicentrica, la condivisione e standardizzazione dei dati e studi prospettici specificamente progettati per la popolazione pediatrica. In futuro, l'integrazione tra imaging paziente-specifico, modellazione biofisica e strumenti di Intelligenza Artificiale potrebbe consentire di valutare in silico differenti strategie prima del trattamento e di sviluppare sistemi di supporto alla pianificazione sempre più adattati alle caratteristiche individuali. Nel campo delle terapie termiche, tali sviluppi potrebbero contribuire a una migliore valutazione preventiva della copertura del bersaglio e del coinvolgimento dei tessuti sani e delle strutture circostanti. La traduzione di queste possibilità in strumenti utilizzabili nella pratica clinica rimane, tuttavia, subordinata alla disponibilità di dati pediatrici adeguati e, soprattutto, alla dimostrazione della loro affidabilità, sicurezza e utilità clinica.[221]

Capitolo 8
Conclusioni

Le terapie termiche rappresentano un ambito di crescente interesse in oncologia, nel quale il controllo della deposizione dell'energia e della conseguente risposta termica dei tessuti assume un ruolo determinante per ottenere un trattamento efficace preservando, per quanto possibile, le strutture sane circostanti. Tale esigenza risulta particolarmente rilevante in oncologia pediatrica, dove le specificità biologiche, anatomiche e cliniche del paziente e la necessità di limitare gli effetti avversi a lungo termine rendono particolarmente importante lo sviluppo di strategie terapeutiche selettive e personalizzate. In questo contesto, il presente elaborato di tesi ha analizzato il controllo dello scambio termico nei tumori pediatrici attraverso un approccio multidisciplinare, integrando aspetti biologici, clinici e ingegneristici e approfondendo il contributo della modellazione matematico-numerica allo studio delle terapie termiche.

L'analisi condotta ha evidenziato come la risposta termica del tessuto non dipenda esclusivamente dall'energia fornita dalla sorgente terapeutica, ma derivi dall'interazione tra molteplici fenomeni, tra cui conduzione termica, perfusione sanguigna, generazione metabolica di calore e caratteristiche della vascolarizzazione. La presenza di strutture vascolari, infatti, può modificare localmente la distribuzione della temperatura attraverso la sottrazione di calore associata al flusso ematico, contribuendo alla formazione di gradienti termici e di regioni caratterizzate da una differente esposizione al trattamento. La rappresentazione matematica di tali fenomeni, attraverso modelli quali l'Equazione Bio-Termica di Pennes, costituisce uno strumento fondamentale per interpretare la distribuzione spazio-temporale della temperatura nei tessuti. L'integrazione con il modello cinetico di Arrhenius permette, inoltre, di superare una valutazione basata sulla sola temperatura istantanea, considerando l'effetto cumulativo dell'intensità e della durata dell'esposizione termica sul danno biologico.

Su queste basi è stato sviluppato in COMSOL Multiphysics® un modello numerico tridimensionale di ablazione mediante radiofrequenza, ispirato a un caso clinico pediatrico descritto in letteratura relativo al trattamento di una metastasi epatica da tumore di Wilms in una paziente di 36 mesi. La scelta di partire da un caso clinico reale ha

consentito di collocare la simulazione all'interno di uno scenario terapeutico concreto, pur mantenendo consapevolmente una geometria semplificata e condizioni modellistiche compatibili con gli obiettivi dello studio. Il modello ha integrato la distribuzione del campo elettrico, il trasferimento di calore nel tessuto, la dipendenza dalla temperatura delle principali proprietà elettriche e termiche e la quantificazione del danno mediante il modello di Arrhenius. È stato considerato, inoltre, l'effetto termico associato alla presenza di strutture vascolari adiacenti alla lesione, permettendo di analizzare qualitativamente il contributo del *heat-sink effect* sulla distribuzione della temperatura e sull'estensione della regione trattata.

I risultati ottenuti hanno mostrato una rapida progressione del danno termico all'interno del volume tumorale. Utilizzando come riferimento la soglia $\theta_d = 0{,}632$, corrispondente a $\Omega = 1$, la frazione di volume tumorale interessata dal danno ha raggiunto il 97,46% dopo 30 s e il 100% dopo 60 s. Il proseguimento dell'esposizione ha determinato, tuttavia, una progressiva estensione della regione interessata dal danno anche nel parenchima sano, fino a raggiungere, al termine della simulazione, un volume complessivo di 20,529 cm^3, di cui 18,796 cm^3 appartenenti al tessuto sano. L'analisi spaziale ha evidenziato, inoltre, un margine ablativo equivalente dell'ordine di 9,5 mm, da interpretare come indicatore globale e non come margine uniforme attorno alla lesione. Questi risultati mettono in evidenza un aspetto centrale della pianificazione delle procedure ablative: il raggiungimento della copertura del bersaglio deve essere valutato congiuntamente all'estensione del danno nel tessuto sano, poiché il prolungamento dell'esposizione energetica può ampliare progressivamente la regione interessata dal trattamento anche dopo il raggiungimento della copertura completa del volume tumorale.

La simulazione, inoltre, ha consentito di evidenziare l'influenza delle strutture vascolari sulla propagazione del calore, con una perturbazione locale del campo termico nelle regioni prossime ai vasi. Tale risultato è qualitativamente coerente con il ruolo attribuito al raffreddamento ematico nella letteratura e sottolinea l'importanza della posizione relativa tra tumore, applicatore e vascolarizzazione nella previsione dell'estensione della lesione termica. Nel caso considerato, quindi, l'analisi numerica ha permesso non soltanto di ricostruire l'evoluzione del campo di temperatura, ma anche di individuare spazialmente le regioni nelle quali l'interazione tra geometria, sorgente energetica e dissipazione termica può modificare la risposta del tessuto.

I risultati devono essere interpretati alla luce delle ipotesi introdotte nel modello. La geometria utilizzata non deriva dalla segmentazione delle immagini della paziente e non riproduce quindi in maniera patient-specific l'anatomia del caso clinico. La perfusione è rappresentata attraverso un approccio medio secondo il modello di Pennes e il contributo dei vasi è descritto senza una risoluzione esplicita della fluidodinamica ematica. Le proprietà dei tessuti derivano da dati disponibili in letteratura e sono inevitabilmente associate a un'incertezza, particolarmente rilevante nel contesto pediatrico. Inoltre, il protocollo energetico implementato riproduce in forma prescritta le principali fasi del trattamento considerate nella simulazione, senza modellare dinamicamente il feedback di impedenza del generatore. Anche le elevate temperature previste localmente in prossimità dell'elettrodo devono pertanto essere interpretate come conseguenza delle assunzioni e delle semplificazioni del modello e non come una previsione quantitativa delle temperature effettivamente raggiunte durante la procedura clinica. Per tali ragioni, il modello sviluppato non costituisce una validazione del caso clinico né uno strumento direttamente utilizzabile per definire parametri terapeutici, ma un modello in silico attraverso cui analizzare i principali fenomeni biofisici coinvolti e confrontare quantitativamente differenti aspetti della risposta termica.

I limiti individuati indicano al tempo stesso le principali direzioni attraverso cui la modellazione numerica potrebbe evolvere. L'integrazione di geometrie ricostruite da imaging diagnostico, proprietà tissutali maggiormente specifiche del paziente, modelli espliciti del flusso ematico e una rappresentazione dinamica dell'interazione tra generatore e tessuto consentirebbe di avvicinare progressivamente la simulazione alla complessità della procedura terapeutica reale. In tale prospettiva, l'Intelligenza Artificiale potrebbe contribuire all'elaborazione dei dati clinici e di imaging e all'esplorazione di differenti configurazioni terapeutiche, mentre la tecnologia Digital Twin potrebbe consentire di integrare tali informazioni all'interno di rappresentazioni virtuali aggiornabili del singolo paziente.

La prospettiva delineata non attribuisce alla simulazione il compito di sostituire la valutazione clinica, ma quello di affiancarla attraverso informazioni quantitative difficilmente accessibili con la sola osservazione sperimentale. In oncologia pediatrica, dove la giovane età dei pazienti e le possibili conseguenze a lungo termine del trattamento rendono particolarmente importante un'attenta pianificazione terapeutica e la protezione

dei tessuti sani, questa capacità assume un significato particolare. Il passaggio da modelli semplificati a rappresentazioni sempre più specifiche del paziente, quindi, può essere interpretato non soltanto come un'evoluzione della modellazione computazionale, ma come un possibile percorso verso terapie termiche nelle quali il trattamento possa essere studiato, confrontato e progressivamente personalizzato prima della sua applicazione clinica.

Appendice A

(Fonte: International Agency for Research on Cancer (IARC), International Incidence of Childhood Cancer (IICC))

Table A.2. International Classification of Childhood Cancer, 3rd edition, update 2017 (ICCC-3-2017): main groups and subgroups

The morphology and topography codes are defined in the ICD-O-3, in the ICD-O-3.1 or in Table A.4, please see Chapter 3.

	Main diagnostic group or subgroup	Morphology	Topography
I	**LEUKAEMIAS, MYELOPROLIFERATIVE AND MYELODYSPLASTIC DISEASES**		
a	Lymphoid leukaemias	9591	C42.0, C42.1, C42.3, C42.4
		9811-9818, 9823, 9827, 9837	C42.0, C42.1, C42.3, C42.4, C80.9
		9820, 9826, 9831-9836, 9940, 9948	
b	Acute myeloid leukaemias	9840, 9861, 9865-9867, 9869-9874, 9891, 9895-9897, 9898, 9910, 9911, 9920, 9930, 9931	
c	Chronic myeloproliferative diseases	9863, 9875, 9876, 9950, 9960-9964	
d	Myelodysplastic syndrome and other myeloproliferative diseases	9945, 9946, 9975, 9980, 9982-9987, 9989, 9991, 9992	
e	Unspecified and other specified leukaemias	9800, 9801, 9805-9809, 9860, 9965-9967	
II	**LYMPHOMAS AND RETICULOENDOTHELIAL NEOPLASMS**		
a	Hodgkin lymphomas	9650-9655, 9659, 9661-9665, 9667	
b	Non-Hodgkin lymphomas (except Burkitt lymphoma)	9591	C00.0-C41.9, C42.2, C44.0-C77.9, C80.9
		9811-9818, 9823, 9827, 9837	C00.0-C41.9, C42.2, C44.0-C77.9
		9597, 9670, 9671, 9673, 9675, 9678-9680, 9684, 9688-9691, 9695, 9698-9702, 9705, 9708, 9709, 9712, 9714, 9716-9719, 9724-9729, 9731-9735, 9737, 9738, 9760-9762, 9764-9769, 9970, 9971	
c	Burkitt lymphoma	9687	
d	Miscellaneous lymphoreticular neoplasms	9740-9742, 9750, 9751, 9754-9759	
e	Unspecified lymphomas	9590, 9596	
III	**CNS AND MISCELLANEOUS INTRACRANIAL AND INTRASPINAL NEOPLASMS**		
a	Ependymomas and choroid plexus tumour	9383, 9390-9394, 9396 *	
b	Astrocytomas	9380 *	C72.3
		9384, 9400-9411, 9420-9424, 9425, 9440-9442 *	
c	Intracranial and intraspinal embryonal tumours	9470-9478, 9480, 9508 *	
		9501-9504 *	C70.0-C72.9
d	Other gliomas	9380 *	C70.0-C72.2, C72.4-C72.9, C75.1, C75.3
		9381, 9382, 9385, 9430, 9431, 9444, 9445, 9450, 9451, 9460 *	
e	Other specified intracranial and intraspinal neoplasms	8158, 8290 *	C75.1
		8270-8281, 8300, 9350-9352, 9360-9362, 9395, 9412, 9413, 9432, 9492, 9493, 9505-9507, 9509, 9530-9539, 9582 *	
f	Unspecified intracranial and intraspinal neoplasms	8000-8005 *	C70.0-C72.9, C75.1-C75.3
IV	**NEUROBLASTOMA AND OTHER PERIPHERAL NERVOUS CELL TUMOURS**		
a	Neuroblastoma and ganglioneuroblastoma	9490, 9500	
b	Other peripheral nervous cell tumours	8680-8683, 8690-8693, 8700, 9520-9523	
		9501-9504	C00.0-C69.9, C73.9-C76.8, C80.9
V	**RETINOBLASTOMA**		
		9510-9514	
VI	**RENAL TUMOURS**		
a	Nephroblastoma and other non-epithelial renal tumours	8959, 8960, 8964-8967	
		8963	C64.9
b	Renal carcinomas	8010-8041, 8050-8075, 8082, 8120-8122, 8130-8141, 8143, 8155, 8190-8201, 8210, 8211, 8221-8231, 8240, 8241, 8244-8246, 8260-8263, 8290, 8310, 8320, 8323, 8325, 8401, 8430, 8440, 8480-8490, 8504, 8510, 8550, 8560-8562, 8570-8573, 9013	C64.9
		8311, 8312, 8316-8319, 8361	
c	Unspecified malignant renal tumours	8000-8005	C64.9

continued

* *Tumours with non-malignant behaviour are included*

Table A.2. International Classification of Childhood Cancer, 3rd edition, update 2017 (ICCC-3-2017): main groups and subgroups

	Main diagnostic group or subgroup	Morphology	Topography
VII	**HEPATIC TUMOURS**		
a	Hepatoblastoma and mesenchymal tumours of liver	8970, 8975	
		8963, 8991	C22.0, C22.1
b	Hepatic carcinomas	8010-8041, 8050-8075, 8082, 8120-8122, 8140, 8141, 8143, 8148, 8155, 8158, 8190-8201, 8202, 8210, 8211, 8230, 8231, 8240, 8241, 8244-8246, 8260-8264, 8310, 8320, 8323, 8401, 8430, 8440, 8470, 8480-8490, 8503, 8504, 8510, 8550, 8560-8562, 8570-8573, 9013	C22.0, C22.1
		8160-8162, 8170-8180	
c	Unspecified malignant hepatic tumours	8000-8005	C22.0, C22.1
VIII	**MALIGNANT BONE TUMOURS**		
a	Osteosarcomas	9180-9187, 9191-9195, 9200	C40.0-C41.9, C76.0-C76.8, C80.9
b	Chondrosarcomas	9210, 9220, 9240,	C40.0-C41.9, C76.0-C76.8, C80.9
		9211-9213, 9221, 9222, 9230, 9241-9243	
		9231	C40.0-C41.9
c	Ewing tumour and related sarcomas of bone	9260	C40.0-C41.9, C76.0-C76.8, C80.9
		9364, 9365	C40.0-C41.9
d	Other specified malignant bone tumours	8810, 8811, 8818, 8823, 8830	C40.0-C41.9
		8812, 9250, 9261, 9262, 9270-9275, 9280-9282, 9290, 9300-9302, 9310-9312, 9320-9322, 9330, 9340-9342, 9370-9372	
e	Unspecified malignant bone tumours	8000-8005, 8800, 8801, 8803-8805	C40.0-C41.9
IX	**SOFT TISSUE AND OTHER EXTRAOSSEOUS SARCOMAS**		
a	Rhabdomyosarcomas	8900-8905, 8910, 8912, 8920	
		8991	C00.0-C21.8, C23.9-80.9
b	Fibrosarcomas, peripheral nerve sheath tumours and other fibrous neoplasms	8810, 8811, 8813-8817, 8821, 8823, 8834-8835	C00.0-C39.9, C44.0-C76.8, C80.9
		8820, 8822, 8824-8828, 9150, 9160, 9491, 9540-9571, 9580	
c	Kaposi sarcoma	9140	
d	Other specified soft tissue sarcomas	8587, 8710-8714, 8806, 8831-8833, 8836, 8840-8842, 8850-8858, 8860-8862, 8870, 8880, 8881, 8890-8898, 8921, 8990, 8992, 9040-9045, 9120-9125, 9130-9133, 9135-9138, 9141, 9142, 9161, 9170-9175, 9251, 9252, 9373, 9581	
		8830, 9231	C00.0-C39.9, C44.0-C76.8, C80.9
		8963	C00.0-C21.8, C23.9-C63.9, C65.9-C69.9, C73.9-C76.8, C80.9
		9180-9187, 9191-9195, 9200, 9210, 9220, 9240	C22.0, C30.0-C38.8, C47.0-C50.9, C60.0-C61.9, C64.9, C67.0-C67.9, C69.6, C70.0-C72.9
		9260	C00.0-C39.9, C44.0-C44.9, C47.0-C75.9
		9364	C00.0-C39.9, C44.0-C44.9, C47.0-C69.9, C73.9-C76.8, C80.9
		9365	C00.0-C39.9, C47.0-C63.9, C65.9-C76.8, C80.9
e	Unspecified soft tissue sarcomas	8800-8805	C00.0-C39.9, C44.0-C76.8, C80.9

continued

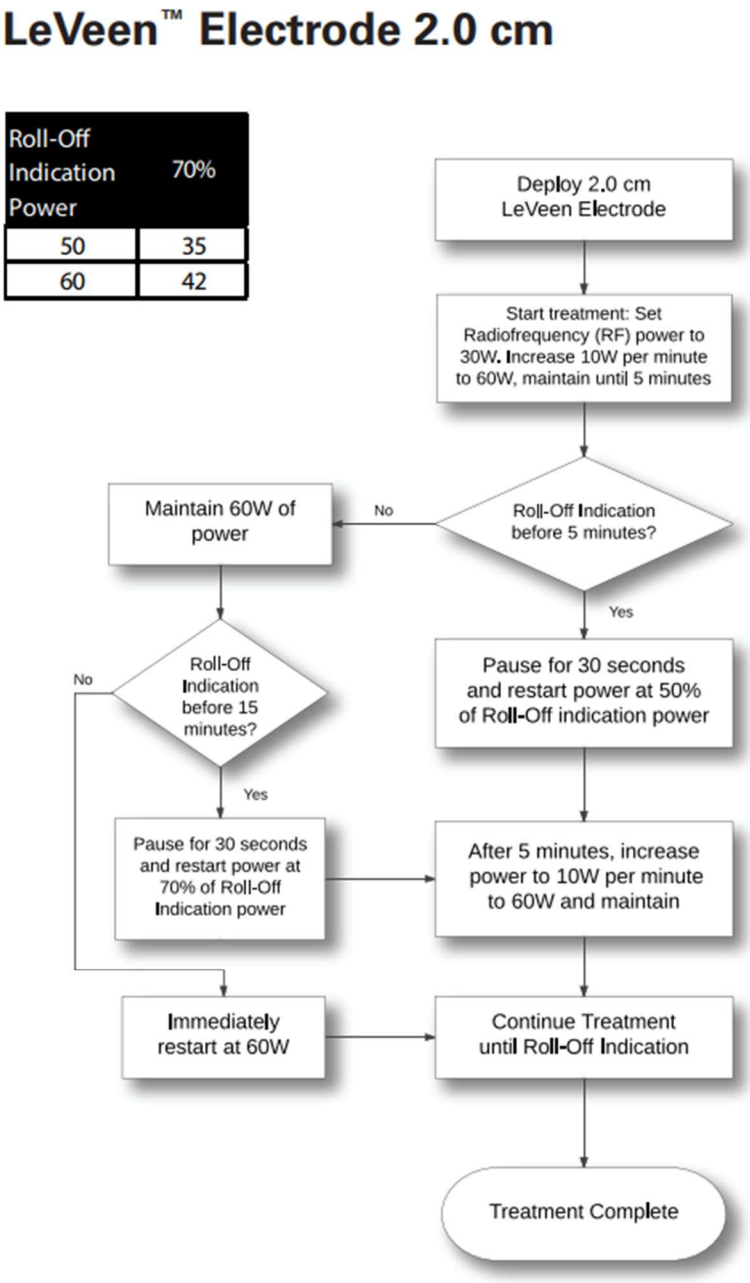
Table A.2. International Classification of Childhood Cancer, 3rd edition, update 2017 (ICCC-3-2017): main groups and subgroups

	Main diagnostic group or subgroup	Morphology	Topography
X	**GERM CELL TUMOURS, TROPHOBLASTIC TUMOURS AND NEOPLASMS OF GONADS**		
a	Intracranial and intraspinal germ cell tumours	9060-9065, 9070-9072, 9080-9085, 9100, 9101 *	C70.0-C72.9, C75.1-C75.3
b	Malignant extracranial and extragonadal germ cell tumours	9060-9065, 9070-9072, 9080-9086, 9100, 9101, 9103-9105	C00.0-C55.9, C57.0-C61.9, C63.0-C69.9, C73.9-C75.0, C75.4-C76.8, C80.9
c	Malignant gonadal germ cell tumours	9060-9065, 9070-9073, 9080-9085, 9090, 9091, 9100-9105	C56.9, C62.0-C62.9
d	Gonadal carcinomas	8010-8041, 8044, 8050-8075, 8082, 8120-8123, 8130-8141, 8143, 8153, 8190-8201, 8210, 8211, 8213, 8221-8241, 8244-8246, 8260-8263, 8290, 8310, 8320, 8323, 8380-8384, 8430, 8440-8442, 8450, 8470, 8480-8490, 8504, 8510, 8550, 8560-8562, 8570-8573, 9000, 9014	C56.9, C62.0-C62.9
		8313, 8443, 8444, 8451, 8474, 9015	
		8158, 8243, 8410, 8452, 8460-8463, 8471-8473, 8576	C56.9
e	Other and unspecified malignant gonadal tumours	8590-8671	
		8000-8005	C56.9, C62.0-C62.9
XI	**OTHER MALIGNANT EPITHELIAL NEOPLASMS AND MALIGNANT MELANOMAS**		
a	Adrenocortical carcinomas	8158	C74.0
		8370-8375	
b	Thyroid carcinomas	8010-8041, 8050-8075, 8082, 8120-8122, 8130-8141, 8158, 8190, 8200, 8201, 8211, 8230, 8231, 8244-8246, 8260-8263, 8290, 8310, 8320, 8323, 8324, 8333, 8430, 8440, 8480, 8481, 8510, 8560-8562, 8570-8573, 8589	C73.9
		8330-8332, 8334-8337, 8340-8347, 8350, 8588	
c	Nasopharyngeal carcinomas	8010-8041, 8050-8075, 8082, 8083, 8120-8122, 8130-8141, 8190, 8200, 8201, 8211, 8230, 8231, 8244-8246, 8260-8263, 8290, 8310, 8320, 8323, 8430, 8440, 8480, 8481, 8500-8551, 8560-8562, 8570-8576	C11.0-C11.9
d	Malignant melanomas	8720-8780, 8790	
e	Skin carcinomas	8010-8041, 8050-8075, 8078, 8081, 8082, 8090-8098, 8100-8110, 8140, 8143, 8147, 8190, 8200, 8211, 8240, 8246, 8247, 8260, 8263, 8310, 8320, 8323, 8390-8420, 8430, 8480, 8540, 8542, 8560, 8570-8573	C44.0-C44.9, C51.9, C60.9, C63.2
f	Other and unspecified carcinomas	8010-8077, 8080-8086, 8098, 8120-8157, 8163, 8190-8265, 8310, 8314-8315, 8320-8324, 8333, 8360, 8380-8384, 8401, 8402, 8405, 8406, 8410, 8430-8442, 8450, 8452-8454, 8460, 8461, 8470, 8480-8586, 8589, 8941, 8983, 9000, 9010-9014, 9016, 9020, 9030	C00.0-C10.9, C12.9-C21.8, C23.9-C39.9, C48.0-C48.8, C50.0-C51.8, C52.9-C55.9, C57.0-C60.8, C61.9, C63.0-C63.1, C63.7-C63.9, C65.9-C72.9, C75.0-C76.8, C80.9
		8158, 8290	C00.0-C10.9, C12.9-C21.8, C23.9-C39.9, C48.0-C48.8, C50.0-C55.9, C57.0-C61.9, C63.0-C63.9, C65.9-C69.9, C75.0, C75.2-C76.8, C80.9
XII	**OTHER AND UNSPECIFIED MALIGNANT NEOPLASMS**		
a	Other specified malignant tumours	8930-8936, 8940, 8950, 8951, 8971-8974, 8980-8982, 9050-9055, 9110, 9363	
b	Other unspecified malignant tumours	8000-8005	C00.0-C21.8, C23.9-C39.9, C42.0-C55.9, C57.0-C61.9, C63.0-C63.9, C65.9-C69.9, C73.9-C75.0, C75.4-C80.9

* *Tumours with non-malignant behaviour are included*

Appendice B

(Fonte: Boston Scientific Corporation, Radiofrequency Ablation – Algorithm Cards, 2014)



Bibliografia

[1] «Tumori del sangue», Humanitas. [Online]. Disponibile su: https://www.humanitas.it/malattie/tumori-del-sangue/

[2] «Che cos'è un tumore e come si forma», Humanitas. [Online]. Disponibile su: https://www.humanitas.it/news/cose-un-tumore-si-forma/

[3] «Tumore benigno e maligno: quali sono le differenze?», Fondazione Umberto Veronesi. [Online]. Disponibile su: https://www.fondazioneveronesi.it/educazione-alla-salute/cosa-sono-i-tumori/tumore-benigno-e-maligno-quali-sono-le-differenze

[4] shromarketing, «I cambiamenti che guidano la progressione del cancro», Antonio Giordano. [Online]. Disponibile su: https://www.profantoniogiordano.com/post/i-cambiamenti-che-guidano-la-progressione-del-cancro

[5] «Oncogeni e oncosoppressori: Cosa sono | AIRC». [Online]. Disponibile su: https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/ricerca-di-base/oncogeni-e-oncosoppressori-geni-da-nobel

[6] «Cos'è il Cancro | AIRC». [Online]. Disponibile su: https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/cose-il-cancro

[7] M. V. Liberti e J. W. Locasale, «The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells?», *Trends Biochem. Sci.*, vol. 41, fasc. 3, pp. 211–218, mar. 2016, doi: 10.1016/j.tibs.2015.12.001.

[8] R. Liang e G. Song, «Matrix stiffness-driven cancer progression and the targeted therapeutic strategy», *Mechanobiol. Med.*, vol. 1, fasc. 2, p. 100013, dic. 2023, doi: 10.1016/j.mbm.2023.100013.

[9] «Studiare il microambiente del tumore | AIRC». [Online]. Disponibile su: https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/ricerca-di-base/studiare-il-microambiente-del-tumore

[10] «Il ruolo dell'angiogenesi tumorale».

[11] «Tumori pediatrici». [Online]. Disponibile su: https://www.airc.it/pediatrici

[12] «ICCC Recode ICD-O-3/IARC 2017 Table - SEER Recodes», SEER. [Online]. Disponibile su: https://seer.cancer.gov/iccc/iccc-iarc-2017.html

[13] S. M. Pfister *et al.*, «A Summary of the Inaugural WHO Classification of Pediatric Tumors: Transitioning from the Optical into the Molecular Era», *Cancer Discov.*, vol. 12, fasc. 2, pp. 331–355, feb. 2022, doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1094.

[14] P. Pisani, C. Buzzoni, E. Crocetti, L. D. Maso, e R. Rondelli, «Cancer Registries and AIRTUM contributors AIRTUM Working Group and AIEOP Working Group», 2012.

[15] administrator3, «Giornata mondiale contro il cancro infantile 2023», AIEOP. [Online]. Disponibile su: https://www.aieop.org/web/giornata-mondiale-contro-il-cancro-infantile-2023-2/

[16] «Tumori pediatrici: : sintomi, cause e terapie», Fondazione Umberto Veronesi. [Online]. Disponibile su: https://www.fondazioneveronesi.it/educazione-alla-salute/guida-ai-tumori/tumori-pediatrici

[17] «Tumori pediatrici». [Online]. Disponibile su: https://www.airc.it/pediatrici

[18] *CureAll Framework: WHO Global Initiative for Childhood Cancer. Increasing Access, Advancing Quality, Saving Lives*, 1st ed. Geneva: World Health Organization, 2021.

[19] «The Global Initiative for Childhood Cancer». [Online]. Disponibile su: https://www.who.int/initiatives/the-global-initiative-for-childhood-cancer
[20] Antonella, «Il Libro blu dell'OMS sui tumori pediatrici», Fondazione Mutagens. [Online]. Disponibile su: https://www.mutagens.it/il-libro-blu-delloms-sui-tumori-pediatrici/
[21] A. D. C. Merlone, S. Tajé, e A. Selicorni, «Sindromi malformative e tumori: novità e conferme», *Area Pediatr.*, vol. 17, fasc. 4, pp. 178–183, ott. 2016.
[22] «Modificazioni epigenetiche e cancro: Gli studi sull'epigenetica | AIRC». [Online]. Disponibile su: https://airc.it/news/epigenetica-e-cancro-dove-siamo-e-dove-stiamo-andando
[23] «Tumore Genetico: Geni, familiarità e cancro | AIRC». [Online]. Disponibile su: https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/cose-il-cancro/geni-familiarita-cancro
[24] H. Zhong, S. Zhou, S. Yin, Y. Qiu, B. Liu, e H. Yu, «Tumor microenvironment as niche constructed by cancer stem cells: Breaking the ecosystem to combat cancer», *J. Adv. Res.*, vol. 71, pp. 279–296, mag. 2025, doi: 10.1016/j.jare.2024.06.014.
[25] D. Colombo, «Epigenetica: il ruolo centrale nei tumori pediatrici», Medicina Integrata. [Online]. Disponibile su: https://www.medicinaintegratanews.it/epigenetica-tumori-pediatrici/
[26] F. Verona *et al.*, «Targeting epigenetic alterations in cancer stem cells», *Front. Mol. Med.*, vol. 2, p. 1011882, set. 2022, doi: 10.3389/fmmed.2022.1011882.
[27] ICGC PedBrain-Seq Project *et al.*, «The landscape of genomic alterations across childhood cancers», *Nature*, vol. 555, fasc. 7696, pp. 321–327, mar. 2018, doi: 10.1038/nature25480.
[28] M. Filbin e M. Monje, «Developmental origins and emerging therapeutic opportunities for childhood cancer», *Nat. Med.*, vol. 25, fasc. 3, pp. 367–376, mar. 2019, doi: 10.1038/s41591-019-0383-9.
[29] A. B. PhD, «From the Bench, Summer 2025: In Vivo Treatment Spies to Counter Cancer's Cunning», American Association for Cancer Research (AACR). [Online]. Disponibile su: https://www.aacr.org/blog/2025/07/29/from-the-bench-summer-2025-in-vivo-treatment-spies-to-counter-cancers-cunning/
[30] P. Sonveaux *et al.*, «Targeting lactate-fueled respiration selectively kills hypoxic tumor cells in mice», *J. Clin. Invest.*, vol. 118, fasc. 12, pp. 3930–3942, dic. 2008, doi: 10.1172/JCI36843.
[31] O. R. Colegio *et al.*, «Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid», *Nature*, vol. 513, fasc. 7519, pp. 559–563, set. 2014, doi: 10.1038/nature13490.
[32] M. Papale, E. Ferretti, G. Battaglia, D. Bellavia, A. Mai, e M. Tafani, «EZH2, HIF-1, and Their Inhibitors: An Overview on Pediatric Cancers», *Front. Pediatr.*, vol. 6, p. 328, nov. 2018, doi: 10.3389/fped.2018.00328.
[33] K. Permtawee *et al.*, «Warburg effect mimicking inborn errors of metabolism in childhood hematologic malignancies: A case-based systematic review», *World J. Clin. Pediatr.*, vol. 12, fasc. 5, pp. 350–358, dic. 2023, doi: 10.5409/wjcp.v12.i5.350.
[34] D. Hanahan e R. A. Weinberg, «Hallmarks of Cancer: The Next Generation», *Cell*, vol. 144, fasc. 5, pp. 646–674, mar. 2011, doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
[35] «Microambiente tumorale: Definizione e componenti | AIRC». [Online]. Disponibile su: https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/ricerca-di-base/microambiente-tumorale

[36] Redazione, «Nuovi strategie per il neuroblastoma ad alto rischio», Fondazione Umberto Veronesi. [Online]. Disponibile su: https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/altre-news/nuovi-strategie-per-il-neuroblastoma-ad-alto-rischio
[37] «Il sistema immunitario di bambini e adulti risponde in modo diverso ai tumori», Focus.it. [Online]. Disponibile su: https://www.focus.it/scienza/salute/il-sistema-immunitario-di-bambini-e-adulti-risponde-in-modo-diverso-ai-tumori-saperlo-portera-a-terapie-piu-efficaci
[38] Q. Chen *et al.*, «Systems-level immunomonitoring in children with solid tumors to enable precision medicine», *Cell*, vol. 188, fasc. 5, pp. 1425-1440.e11, mar. 2025, doi: 10.1016/j.cell.2024.12.014.
[39] «Angiogenesi: Le fasi | AIRC». [Online]. Disponibile su: https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/ricerca-di-base/angiogenesi
[40] J. Glade Bender, D. J. Yamashiro, e E. Fox, «Clinical Development of VEGF Signaling Pathway Inhibitors in Childhood Solid Tumors», *The Oncologist*, vol. 16, fasc. 11, pp. 1614–1625, nov. 2011, doi: 10.1634/theoncologist.2011-0148.
[41] C. Ollauri-Ibáñez e I. Astigarraga, «Use of Antiangiogenic Therapies in Pediatric Solid Tumors», *Cancers*, vol. 13, fasc. 2, p. 253, gen. 2021, doi: 10.3390/cancers13020253.
[42] «Angiogenesi e cancro», Le Scienze. [Online]. Disponibile su: https://www.lescienze.it/news/2008/03/30/news/angiogenesi_e_cancro-579939/
[43] P. Falvo *et al.*, «Age-dependent differences in breast tumor microenvironment: challenges and opportunities for efficacy studies in preclinical models», *Cell Death Differ.*, vol. 32, fasc. 6, pp. 1000–1013, giu. 2025, doi: 10.1038/s41418-025-01447-1.
[44] M. Fane e A. T. Weeraratna, «How the ageing microenvironment influences tumour progression», *Nat. Rev. Cancer*, vol. 20, fasc. 2, pp. 89–106, feb. 2020, doi: 10.1038/s41568-019-0222-9.
[45] J. Morales-Valencia e G. David, «The Contribution of Physiological and Accelerated Aging to Cancer Progression Through Senescence-Induced Inflammation», *Front. Oncol.*, vol. 11, p. 747822, 2021, doi: 10.3389/fonc.2021.747822.
[46] S. H. Issaq e C. M. Heske, «Targeting metabolic dependencies in pediatric cancer», *Curr. Opin. Pediatr.*, vol. 32, fasc. 1, pp. 26–34, feb. 2020, doi: 10.1097/MOP.0000000000000853.
[47] T. R. Gershon *et al.*, «Hexokinase-2-mediated aerobic glycolysis is integral to cerebellar neurogenesis and pathogenesis of medulloblastoma», *Cancer Metab.*, vol. 1, fasc. 1, p. 2, dic. 2013, doi: 10.1186/2049-3002-1-2.
[48] C. Liu, Y. Jin, e Z. Fan, «The Mechanism of Warburg Effect-Induced Chemoresistance in Cancer», *Front. Oncol.*, vol. 11, p. 698023, set. 2021, doi: 10.3389/fonc.2021.698023.
[49] «Alimentazione e terapie antitumorali | AIRC». [Online]. Disponibile su: https://www.airc.it/cancro/affronta-la-malattia/curare-cancro-tavola/alimentazione-terapie-antitumorali
[50] «Cancro: quando si può parlare di guarigione?», Humanitas. [Online]. Disponibile su: https://www.humanitas.it/news/cancro-quando-si-puo-parlare-di-guarigione/
[51] M. Torriani, «Terapie e cure oncologiche: come scegliere le migliori?» [Online]. Disponibile su: https://www.micuro.it/enciclopedia/malattie/terapia-oncologica

[52] L. Falzone, S. Salomone, e M. Libra, «Evolution of Cancer Pharmacological Treatments at the Turn of the Third Millennium», *Front. Pharmacol.*, vol. 9, p. 1300, nov. 2018, doi: 10.3389/fphar.2018.01300.
[53] O. P. B. Gesù, «Tumori: come si curano», ospedalebambingesu.it. [Online]. Disponibile su: https://www.ospedalebambinogesu.it/tumori-come-si-curano-80447/
[54] O. P. B. Gesù, «La chemioterapia spiegata in 5 punti - Ospedale Pediatrico Bambino Gesù», ospedalebambingesu.it. [Online]. Disponibile su: https://www.ospedalebambinogesu.it/la-chemioterapia-spiegata-in-5-punti-80452/
[55] «Farmaci Chemioterapici Antitumorali: cosa sono e quali sono». [Online]. Disponibile su: https://www.my-personaltrainer.it/salute-benessere/farmaci-chemioterapici.html
[56] Staff, «CARBOPLATINO - Farmaci Chemioterapici», ARTOI. [Online]. Disponibile su: https://www.artoi.it/carboplatino/
[57] «Asparaginasi - Aimac - Associazione Italiana Malati di Cancro». [Online]. Disponibile su: https://www.aimac.it/farmaci-tumore/chemioterapici/asparaginasi
[58] «Bleomicina - Aimac - Associazione Italiana Malati di Cancro». [Online]. Disponibile su: https://www.aimac.it/farmaci-tumore/chemioterapici/bleomicina
[59] «Busulfano - Aimac - Associazione Italiana Malati di Cancro». [Online]. Disponibile su: https://www.aimac.it/farmaci-tumore/chemioterapici/busulfano
[60] «Terapie oncologiche mirate | AIRC». [Online]. Disponibile su: https://www.airc.it/cancro/affronta-la-malattia/guida-alle-terapie/terapie-mirate
[61] «Tumore di Wilms», AIEOP. [Online]. Disponibile su: https://www.aieop.org/web/famiglie/schede-malattia/tumore-di-wilms/
[62] «Chemioterapia: Cos'è, gli utilizzi e come funziona | AIRC». [Online]. Disponibile su: https://www.airc.it/cancro/affronta-la-malattia/guida-alle-terapie/chemioterapia
[63] «Come funziona la radoterapia: Trattamenti da non trascurare | AIRC». [Online]. Disponibile su: https://airc.it/news/radioterapia-un-pilastro-delle-cure-troppo-spesso-trascurato
[64] «Radioterapia: Cos'è, gli utilizzi e come funziona | AIRC». [Online]. Disponibile su: https://www.airc.it/cancro/affronta-la-malattia/guida-alle-terapie/radioterapia
[65] «Tumori Pediatrici», Gemelli ART. [Online]. Disponibile su: https://www.gemelliart.it/tumori-pediatrici
[66] «Total Body Irradiation (TBI)», Gemelli ART. [Online]. Disponibile su: https://www.gemelliart.it/total-body-irradiation
[67] A. J. Olch, *Pediatric radiotherapy: planning and treatment*. in Medicine Radiation Oncology. London: Taylor & Francis [distributor], 2013.
[68] Y. Fukuda *et al.*, «Long-Term Outcomes of Radiation Therapy for Pediatric Brain Tumors: A Single-Center Study», *Cureus*, mar. 2025, doi: 10.7759/cureus.81282.
[69] A. G. Coran e N. S. Adzick, *Pediatric surgery*, 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby, 2012.
[70] T. P. Cundy, H. J. Marcus, A. Hughes-Hallett, S. Khurana, e A. Darzi, «Robotic surgery in children: adopt now, await, or dismiss?», *Pediatr. Surg. Int.*, vol. 31, fasc. 12, pp. 1119–1125, dic. 2015, doi: 10.1007/s00383-015-3800-2.
[71] S. M. Blaney, P. C. Adamson, e L. Helman, A c. di, *Pizzo and Poplack's principles and practice of pediatric oncology*, Ninth edition. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer, 2026.
[72] «Azienda sanitaria universitaria Giuliano Isontina (ASU GI) - SC Chirurgia Toracica». [Online]. Disponibile su:

https://asugi.sanita.fvg.it/it/strutture/direz_sanitaria/dao/dai_cardiotoracovascolare/sc_chir_toracica/
[73] «Da Vinci Xi Robotic Surgical System | Intuitive». [Online]. Disponibile su: https://www.intuitive.com/en-us/products-and-services/da-vinci/systems/xi
[74] P. Sharma e J. P. Allison, «The future of immune checkpoint therapy», *Science*, vol. 348, fasc. 6230, pp. 56–61, apr. 2015, doi: 10.1126/science.aaa8172.
[75] «Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018», NobelPrize.org. [Online]. Disponibile su: https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/press-release/
[76] «CAR-T: una tecnica rivoluzionaria in oncologia - Osservatorio Terapie Avanzate». [Online]. Disponibile su: https://www.osservatorioterapieavanzate.it/car-t
[77] «CAR-T», Humanitas. [Online]. Disponibile su: https://www.humanitas.it/cure/car-t/
[78] D. Banfi, «Tumori pediatrici: tutti i successi dal 1900 ad oggi», Fondazione Umberto Veronesi. [Online]. Disponibile su: https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/oncologia/tumori-pediatrici-tutti-i-successi-dal-1900-ad-oggi
[79] L. M. Turcotte *et al.*, «Chronic conditions, late mortality, and health status after childhood AML: a Childhood Cancer Survivor Study report», *Blood*, vol. 141, fasc. 1, pp. 90–101, gen. 2023, doi: 10.1182/blood.2022016487.
[80] «Tumori pediatrici: Effetti delle cure | AIRC». [Online]. Disponibile su: https://www.airc.it/cancro/affronta-la-malattia/dopo-la-cura/tumori-pediatrici-effetti-delle-cure
[81] D. Banfi, «I tumori pediatrici oggi: progressi reali, cure diseguali», Fondazione Umberto Veronesi. [Online]. Disponibile su: https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/oncologia/i-tumori-pediatrici-oggi-progressi-reali-cure-diseguali
[82] S. Morioka *et al.*, «Effects of chemotherapy on the brain in childhood: diffusion tensor imaging of subtle white matter damage», *Neuroradiology*, vol. 55, fasc. 10, pp. 1251–1257, ott. 2013, doi: 10.1007/s00234-013-1245-7.
[83] «Potenziali effetti collaterali della chemioterapia - Aimac - Associazione Italiana Malati di Cancro». [Online]. Disponibile su: https://www.aimac.it/libretti-tumore/chemioterapia/potenziali-effetti-collaterali
[84] C. Testa, «Affrontare i potenziali effetti della chemioterapia», LILT Milano Monza Brianza. [Online]. Disponibile su: https://www.legatumori.mi.it/resta-informato-post/tumori/affrontare-i-potenziali-effetti-della-chemioterapia/
[85] «Le strade per approvare i farmaci oncologici in pediatria - InFarmaco». [Online]. Disponibile su: https://infarmaco.it/le-strade-per-approvare-i-farmaci-oncologici-in-pediatria/
[86] M. L. Bernstein, «Targeted therapy in pediatric and adolescent oncology», *Cancer*, vol. 117, fasc. S10, pp. 2268–2274, mag. 2011, doi: 10.1002/cncr.26050.
[87] O. P. B. Gesù, «Tumori del bambino: effetti tardivi», ospedalebambingesu.it. [Online]. Disponibile su: https://www.ospedalebambinogesu.it/tumori-del-bambino-effetti-tardivi-89760/
[88] H. E. Barker, J. T. E. Paget, A. A. Khan, e K. J. Harrington, «The tumour microenvironment after radiotherapy: mechanisms of resistance and recurrence», *Nat. Rev. Cancer*, vol. 15, fasc. 7, pp. 409–425, lug. 2015, doi: 10.1038/nrc3958.
[89] E. J. Hall e A. J. Giaccia, *Radiobiology for the radiologist*, 6. ed. Philadelphia, Pa. London: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

[90] «Chirurgia Pediatrica», *Tumori J.*, vol. 89, fasc. 3_suppl1, pp. 168–175, mag. 2003, doi: 10.1177/03008916030893S116.
[91] B. De Bernardi *et al.*, «Localized resectable neuroblastoma: results of the second study of the Italian Cooperative Group for Neuroblastoma.», *J. Clin. Oncol.*, vol. 13, fasc. 4, pp. 884–893, apr. 1995, doi: 10.1200/JCO.1995.13.4.884.
[92] M. Crippa, «Immunoterapia oncologica: cosè, somministrazione e cicli tumori trattabili». [Online]. Disponibile su: https://www.micuro.it/enciclopedia/malattie/immunoterapia-oncologica
[93] S. L. Maude *et al.*, «Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia», *N. Engl. J. Med.*, vol. 378, fasc. 5, pp. 439–448, feb. 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1709866.
[94] E. Steliarova-Foucher *et al.*, «International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study», *Lancet Oncol.*, vol. 18, fasc. 6, pp. 719–731, giu. 2017, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30186-9.
[95] A. Noon e S. Galban, «Therapeutic avenues for targeting treatment challenges of diffuse midline gliomas», *Neoplasia*, vol. 40, p. 100899, giu. 2023, doi: 10.1016/j.neo.2023.100899.
[96] L. M. Force *et al.*, «The global burden of childhood and adolescent cancer in 2017: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017», *Lancet Oncol.*, vol. 20, fasc. 9, pp. 1211–1225, set. 2019, doi: 10.1016/S1470-2045(19)30339-0.
[97] P. Wust *et al.*, «Hyperthermia in combined treatment of cancer», *Lancet Oncol.*, vol. 3, fasc. 8, pp. 487–497, ago. 2002, doi: 10.1016/S1470-2045(02)00818-5.
[98] C. D. Rold, «Tumori rari infantili, un progetto per ridurre le disuguaglianze nella cura», Osservatorio Malattie Rare. [Online]. Disponibile su: https://www.osservatoriomalattierare.it/i-tumori-rari/altri-tumori-rari/22825-tumori-rari-infantili-un-progetto-per-ridurre-le-disuguaglianze-nella-cura
[99] G. Seifert, V. Budach, U. Keilholz, P. Wust, A. Eggert, e P. Ghadjar, «Regional hyperthermia combined with chemotherapy in paediatric, adolescent and young adult patients: current and future perspectives», *Radiat. Oncol.*, vol. 11, fasc. 1, p. 65, dic. 2016, doi: 10.1186/s13014-016-0639-1.
[100] C. Tydings, K. V. Sharma, A. Kim, e P. S. Yarmolenko, «Emerging hyperthermia applications for pediatric oncology», *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 163–164, pp. 157–167, 2020, doi: 10.1016/j.addr.2020.10.016.
[101] R. C. Eberhart, *Heat Transfer in Medicine and Biology: Analysis and Applications. Volume 2*. New York, NY: Springer, 1985.
[102] J. E. Hall, M. E. Hall, e A. C. Guyton, *Guyton and Hall textbook of medical physiology*, 14th edition. Philadelphia, PA: Elsevier, 2021.
[103] K. E. Barrett, S. M. Barman, H. L. Brooks, J. X.-J. Yuan, e W. F. Ganong, *Ganong's review of medical physiology*, Twenty-Sixth edition. New York: McGraw-Hill Education, 2019.
[104] «L'apparato circolatorio e l'omeostasi termica - Labster». [Online]. Disponibile su: https://theory.labster.com/it/thermal_circulation/
[105] G. J. Tortora e B. H. Derrickson, «Principles of anatomy and physiology. Hauptbd: Gerard J. Tortora, Bryan Derrickson», 14. ed., EMEA ed., Hoboken, N.J: Wiley, 2014.
[106] «La regolazione della temperatura corporea e la febbre».
[107] A. A. Romanovsky, *Thermoregulation Part I: From Basic Neuroscience to Clinical Neurology*. San Diego: Elsevier, 2018.

[108] M. G. Vander Heiden, L. C. Cantley, e C. B. Thompson, «Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation», *Science*, vol. 324, fasc. 5930, pp. 1029–1033, mag. 2009, doi: 10.1126/science.1160809.
[109] O. Warburg, «On the Origin of Cancer Cells», *Science*, vol. 123, fasc. 3191, pp. 309–314, feb. 1956, doi: 10.1126/science.123.3191.309.
[110] D. Hanahan e R. A. Weinberg, «Hallmarks of Cancer: The Next Generation», *Cell*, vol. 144, fasc. 5, pp. 646–674, mar. 2011, doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
[111] J. Van Der Zee, «Heating the patient: a promising approach?», *Ann. Oncol.*, vol. 13, fasc. 8, pp. 1173–1184, ago. 2002, doi: 10.1093/annonc/mdf280.
[112] Y. Elkana, *La scoperta della conservazione dell'energia*, vol. 366. Milano: Feltrinelli.
[113] J. B. J. Fourier, *Théorie analytique de la chaleur*. in Cambridge library collection. Mathematics. Cambridge: Cambridge University Press, 2009. doi: 10.1017/CBO9780511693229.
[114] F. A. Duck, *Physical properties of tissue: a comprehensive reference book*. London: Academic Press, 1990.
[115] C. W. Song, A. Shakil, J. L. Osborn, e K. Iwata, «Tumour oxygenation is increased by hyperthermia at mild temperatures», *Int. J. Hyperthermia*, vol. 12, fasc. 3, pp. 367–373, gen. 1996, doi: 10.3109/02656739609022525.
[116] «Convezione», *Wikipedia*. 19 aprile 2026. [Online]. Disponibile su: https://it.wikipedia.org/w/index.php?title=Convezione&oldid=150276241
[117] R. K. Jain, «Determinants of tumor blood flow: a review», *Cancer Res.*, vol. 48, fasc. 10, pp. 2641–2658, mag. 1988.
[118] «Conducibilità termica», *Wikipedia*. 14 maggio 2026. [Online]. Disponibile su: https://it.wikipedia.org/w/index.php?title=Conducibilit%C3%A0_termica&oldid=150692057
[119] «Calore specifico», *Wikipedia*. 10 giugno 2026. [Online]. Disponibile su: https://it.wikipedia.org/w/index.php?title=Calore_specifico&oldid=151066927
[120] «Densità», *Wikipedia*. 11 febbraio 2026. [Online]. Disponibile su: https://it.wikipedia.org/w/index.php?title=Densit%C3%A0&oldid=149347623
[121] M. Gautherie, «THERMOPATHOLOGY OF BREAST CANCER: MEASUREMENT AND ANALYSIS OF IN VIVO TEMPERATURE AND BLOOD FLOW», *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 335, fasc. 1, pp. 383–415, mar. 1980, doi: 10.1111/j.1749-6632.1980.tb50764.x.
[122] H. H. Pennes, «Analysis of Tissue and Arterid Blood Temperatwes».
[123] K. R. Diller e T. P. Ryan, «Heat Transfer in Living Systems: Current Opportunities», *J. Heat Transf.*, vol. 120, fasc. 4, pp. 810–829, nov. 1998, doi: 10.1115/1.2825901.
[124] X.-Y. Sun, «Tumor angiogenesis and its clinical significance in pediatric malignant liver tumor», *World J. Gastroenterol.*, vol. 11, fasc. 5, p. 741, 2005, doi: 10.3748/wjg.v11.i5.741.
[125] Y. Lv, F. Shu, D. Luo, R. Jia, Y. Huang, e C. Xu, «Targeting tumor angiogenesis and metabolism: a new perspective in pediatric thoracic tumor therapy», *Front. Cell Dev. Biol.*, vol. 13, p. 1558403, mar. 2025, doi: 10.3389/fcell.2025.1558403.
[126] «Harry H. Pennes», *Wikipedia*. 23 marzo 2026. [Online]. Disponibile su: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Harry_H._Pennes&oldid=1344877831
[127] F. P. Incropera, D. P. DeWitt, T. L. Bergman, e A. S. Lavine, A c. di, *Fundamentals of heat and mass transfer*, 6. ed. Hoboken, NJ: Wiley, 2007.
[128] «Diffusività termica: cos'è, significato e misura | Certimac». [Online]. Disponibile su: https://certimac.it/academy/glossario/diffusivita-termica

[129] A. Zolfaghari e M. Maerefat, «Bioheat Transfer», *Dev. Heat Transf.*.
[130] K. Das e S. C. Mishra, «Study of thermal behavior of a biological tissue: An equivalence of Pennes bioheat equation and Wulff continuum model», *J. Therm. Biol.*, vol. 45, pp. 103–109, ott. 2014, doi: 10.1016/j.jtherbio.2014.08.007.
[131] C. K. Charny, «Mathematical Models of Bioheat Transfer», in *Advances in Heat Transfer*, vol. 22, Elsevier, 1992, pp. 19–155. doi: 10.1016/S0065-2717(08)70344-7.
[132] J. W. Valvano, S. Nho, e G. T. Anderson, «Analysis of the Weinbaum-Jiji Model of Blood Flow in the Canine Kidney Cortex for Self-Heated Thermistors», *J. Biomech. Eng.*, vol. 116, fasc. 2, pp. 201–207, mag. 1994, doi: 10.1115/1.2895720.
[133] J. Hristov, «Bio-Heat Models Revisited: Concepts, Derivations, Nondimensalization and Fractionalization Approaches», *Front. Phys.*, vol. 7, p. 189, nov. 2019, doi: 10.3389/fphy.2019.00189.
[134] M. Singh, «Modified Pennes bioheat equation with heterogeneous blood perfusion: A newer perspective», *Int. J. Heat Mass Transf.*, vol. 218, p. 124698, gen. 2024, doi: 10.1016/j.ijheatmasstransfer.2023.124698.
[135] R. Ostadhossein e S. Hoseinzadeh, «The solution of Pennes' bio-heat equation with a convection term and nonlinear specific heat capacity using Adomian decomposition», *J. Therm. Anal. Calorim.*, vol. 147, fasc. 22, pp. 12739–12747, nov. 2022, doi: 10.1007/s10973-022-11445-x.
[136] C.-H. Hou, F.-L. Lin, S.-M. Hou, e J.-F. Liu, «Hyperthermia Induces Apoptosis through Endoplasmic Reticulum and Reactive Oxygen Species in Human Osteosarcoma Cells», *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 15, fasc. 10, pp. 17380–17395, set. 2014, doi: 10.3390/ijms151017380.
[137] P. Migrator, «La necrosi (morte cellulare non programmata)», Santagostino Magazine. [Online]. Disponibile su: https://www.santagostino.it/magazine/necrosi/
[138] R. Ferrer e T. Iba, «Molecular Mechanisms of Heatstroke: Pathophysiology and Cell Death Pathways», *Juntendo Med. J.*, vol. 71, fasc. 5, pp. 308–312, 2025, doi: 10.14789/ejmj.JMJ25-0023-P.
[139] F. C. Henriques, «Studies of thermal injury; the predictability and the significance of thermally induced rate processes leading to irreversible epidermal injury», *Arch. Pathol.*, vol. 43, fasc. 5, pp. 489–502, mag. 1947.
[140] S. A. Sapareto e W. C. Dewey, «Thermal dose determination in cancer therapy», *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 10, fasc. 6, pp. 787–800, apr. 1984, doi: 10.1016/0360-3016(84)90379-1.
[141] J. A. Pearce, «Comparative analysis of mathematical models of cell death and thermal damage processes», *Int. J. Hyperthermia*, vol. 29, fasc. 4, pp. 262–280, giu. 2013, doi: 10.3109/02656736.2013.786140.
[142] P. Prakash e C. J. Diederich, «Considerations for theoretical modelling of thermal ablation with catheter-based ultrasonic sources: Implications for treatment planning, monitoring and control», *Int. J. Hyperthermia*, vol. 28, fasc. 1, pp. 69–86, feb. 2012, doi: 10.3109/02656736.2011.630337.
[143] Y. Mohammed e J. F. Verhey, «A finite element method model to simulate laser interstitial thermo therapy in anatomical inhomogeneous regions», *Biomed. Eng. OnLine*, vol. 4, fasc. 1, p. 2, gen. 2005, doi: 10.1186/1475-925X-4-2.
[144] W. C. Dewey, «Arrhenius relationships from the molecule and cell to the clinic», *Int. J. Hyperthermia*, vol. 25, fasc. 1, pp. 3–20, gen. 2009, doi: 10.1080/02656730902747919.

[145] H. P. Kok *et al.*, «Heating technology for malignant tumors: a review», *Int. J. Hyperthermia*, vol. 37, fasc. 1, pp. 711–741, gen. 2020, doi: 10.1080/02656736.2020.1779357.
[146] K. K. Shashi, M. M. Shahin, P. Johnston, e R. Shaikh, «Cryoablation for Bone and Soft Tissue Lesions in Pediatric Patients: Complications and Preventive Measures», *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, vol. 46, fasc. 9, pp. 1249–1256, set. 2023, doi: 10.1007/s00270-023-03523-w.
[147] J. P. Erinjeri e T. W. I. Clark, «Cryoablation: Mechanism of Action and Devices», *J. Vasc. Interv. Radiol.*, vol. 21, fasc. 8, pp. S187–S191, ago. 2010, doi: 10.1016/j.jvir.2009.12.403.
[148] N. Bhakta *et al.*, «The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE)», *The Lancet*, vol. 390, fasc. 10112, pp. 2569–2582, dic. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)31610-0.
[149] R. D. Issels *et al.*, «Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study», *Lancet Oncol.*, vol. 11, fasc. 6, pp. 561–570, giu. 2010, doi: 10.1016/S1470-2045(10)70071-1.
[150] K. F. Chu e D. E. Dupuy, «Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy», *Nat. Rev. Cancer*, vol. 14, fasc. 3, pp. 199–208, mar. 2014, doi: 10.1038/nrc3672.
[151] «Cos'è l'Ipertermia Oncologica e come funziona?» [Online]. Disponibile su: https://www.my-personaltrainer.it/salute-benessere/ipertermia-oncologia.html
[152] H. H. LeVeen, S. Wapnick, V. Piccone, G. Falk, e null Ahmed Nafis, «Tumor eradication by radiofrequency therapy. Responses in 21 patients», *JAMA*, vol. 235, fasc. 20, pp. 2198–2200, mag. 1976.
[153] R. Wessalowski *et al.*, «Regional deep hyperthermia for salvage treatment of children and adolescents with refractory or recurrent non-testicular malignant germ-cell tumours: an open-label, non-randomised, single-institution, phase 2 study», *Lancet Oncol.*, vol. 14, fasc. 9, pp. 843–852, ago. 2013, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70271-7.
[154] «L'ipertermia oncologica in pediatria». [Online]. Disponibile su: https://www.assie.it/index.php/risultati-clinici/l-ipertermia-oncologica-in-pediatria#
[155] M. Remick, M. M. McDowell, K. Gupta, J. Felker, e T. J. Abel, «Emerging indications for stereotactic laser interstitial thermal therapy in pediatric neurosurgery», *Int. J. Hyperthermia*, vol. 37, fasc. 2, pp. 84–93, lug. 2020, doi: 10.1080/02656736.2020.1769868.
[156] «Ipertermia oncologica | ARTOI Ass. Ricerca Terapie Oncologiche Integrate», ARTOI. [Online]. Disponibile su: https://www.artoi.it/ipertermia-oncologica/
[157] M. R. Horsman e J. Overgaard, «Hyperthermia: a Potent Enhancer of Radiotherapy», *Clin. Oncol.*, vol. 19, fasc. 6, pp. 418–426, ago. 2007, doi: 10.1016/j.clon.2007.03.015.
[158] H. H. Kampinga e E. Dikomey, «Hyperthermic radiosensitization: mode of action and clinical relevance», *Int. J. Radiat. Biol.*, vol. 77, fasc. 4, pp. 399–408, gen. 2001, doi: 10.1080/09553000010024687.
[159] R. W. Y. Habash, R. Bansal, D. Krewski, e H. T. Alhafid, «Thermal Therapy, Part 1: An Introduction to Thermal Therapy», *Crit. Rev. Biomed. Eng.*, vol. 34, fasc. 6, pp. 459–489, 2006, doi: 10.1615/CritRevBiomedEng.v34.i6.20.

[160] G. Hoffmann, «Water-filtered infrared-A (wIRA) in acute and chronic wounds», *GMS Krankenhaushygiene Interdiszip. 42Doc12 ISSN 1863-5245*, 2009, doi: 10.3205/DGKH000137.
[161] «EHY-2030 - Oncotherm Kft.» [Online]. Disponibile su: https://oncotherm.com/ehy-2030/
[162] «Presentazione HY-Deep 600WM», Andromedic. [Online]. Disponibile su: https://andromedic.it/?video=presentazione-hy-deep-600wm
[163] G. Seifert, V. Budach, U. Keilholz, P. Wust, A. Eggert, e P. Ghadjar, «Regional hyperthermia combined with chemotherapy in paediatric, adolescent and young adult patients: current and future perspectives», *Radiat. Oncol.*, vol. 11, p. 65, apr. 2016, doi: 10.1186/s13014-016-0639-1.
[164] «BSD-2000 3D - Sistema di ipertermia locoregionale by PYREXAR Medical | MedicalExpo». [Online]. Disponibile su: https://www.medicalexpo.it/prod/pyrexar-medical/product-84451-1075851.html
[165] E. D. Hager, «Locoregional Hyperthermia», in *Madame Curie Bioscience Database [Internet]*, Landes Bioscience, 2013. [Online]. Disponibile su: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6347/
[166] C. K. Lee, C. W. Song, J. G. Rhee, e S. H. Levitt, «Clinical experience with thermotron RF-8 capacitive heating for bulky tumors: University of Minnesota experience», *Radiol. Clin. North Am.*, vol. 27, fasc. 3, pp. 543–558, mag. 1989.
[167] M. Abe *et al.*, «Multi-institutional studies on hyperthermia using an 8-MHz radiofrequency capacitive heating device (thermotron RF-8) in combination with radiation for cancer therapy», *Cancer*, vol. 58, fasc. 8, pp. 1589–1595, ott. 1986, doi: 10.1002/1097-0142(19861015)58:8<1589::AID-CNCR2820580802>3.0.CO;2-B.
[168] «Dr. Sennewald Medizintechnik GmbH | BSD-2000 3D». [Online]. Disponibile su: https://sennewald.de/en/hyperthermia/bsd-2000-3d
[169] A. M. M. Eggermont e T. L. M. Ten Hagen, «Isolated limb perfusion for extremity soft-tissue sarcomas, in-transit metastases, and other unresectable tumors: Credits, debits, and future perspectives», *Curr. Oncol. Rep.*, vol. 3, fasc. 4, pp. 359–367, ago. 2001, doi: 10.1007/s11912-001-0090-8.
[170] «Tumori: nell'armamentario terapeutico la termoablazione», Quotidiano Sanità. [Online]. Disponibile su: https://www.quotidianosanita.it/regioni-e-asl/tumori-nell-armamentario-terapeutico-la-termoablazione/
[171] «Termoablazione tumori - Dott. Vittorio Semeraro». [Online]. Disponibile su: https://www.vittoriosemeraro.it/radiologia-interventistica/termoablazione-tumori/
[172] G. G. Di Costanzo *et al.*, «Radiofrequency ablation *versus* laser ablation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A randomized trial», *J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 30, fasc. 3, pp. 559–565, mar. 2015, doi: 10.1111/jgh.12791.
[173] «Radiofrequenza», Termoablazione. [Online]. Disponibile su: https://termoablazione.expert/tecniche/radiofrequenza/
[174] D. Haemmerich, «Biophysics of Radiofrequency Ablation», *Crit. Rev. Biomed. Eng.*, vol. 38, fasc. 1, pp. 53–63, 2010, doi: 10.1615/CritRevBiomedEng.v38.i1.50.
[175] «ZagrebMed - Ablazione termica dei tumori ossei». [Online]. Disponibile su: https://www.zagrebmed.com
[176] E. Schena, P. Saccomandi, e Y. Fong, «Laser Ablation for Cancer: Past, Present and Future», *J. Funct. Biomater.*, vol. 8, fasc. 2, p. 19, giu. 2017, doi: 10.3390/jfb8020019.

[177] G. Ter Haar, «Therapeutic applications of ultrasound», *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, vol. 93, fasc. 1–3, pp. 111–129, gen. 2007, doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2006.07.005.
[178] J. E. Kennedy, «High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours», *Nat. Rev. Cancer*, vol. 5, fasc. 4, pp. 321–327, apr. 2005, doi: 10.1038/nrc1591.
[179] D. Gianfelice, C. Gupta, W. Kucharczyk, P. Bret, D. Havill, e M. Clemons, «Palliative Treatment of Painful Bone Metastases with MR Imaging–guided Focused Ultrasound», *Radiology*, vol. 249, fasc. 1, pp. 355–363, ott. 2008, doi: 10.1148/radiol.2491071523.
[180] B. Chen, J. Chen, Q. Luo, e C. Guo, «Effective Strategy of the Combination of High-Intensity Focused Ultrasound and Transarterial Chemoembolization for Improving Outcome of Unresectable and Metastatic Hepatoblastoma: a Retrospective Cohort Study», *Transl. Oncol.*, vol. 7, fasc. 6, pp. 788–794, dic. 2014, doi: 10.1016/j.tranon.2014.09.006.
[181] X. Tang, X. He, e H. Jiang, «Efficacy and safety of HIFU in combination with TACE in unresectable pediatric HB: A randomized, controlled, single-center clinical trial», *Medicine (Baltimore)*, vol. 101, fasc. 48, p. e32022, dic. 2022, doi: 10.1097/MD.0000000000032022.
[182] S. Van Laarhoven, R. Van Baren, R. Y. J. Tamminga, e K. P. De Jong, «Radiofrequency ablation in the treatment of liver tumors in children», *J. Pediatr. Surg.*, vol. 47, fasc. 3, pp. e7–e12, mar. 2012, doi: 10.1016/j.jpedsurg.2011.10.075.
[183] M. W. Dewhirst, B. L. Viglianti, M. Lora-Michiels, M. Hanson, e P. J. Hoopes, «Basic principles of thermal dosimetry and thermal thresholds for tissue damage from hyperthermia», *Int. J. Hyperthermia*, vol. 19, fasc. 3, pp. 267–294, gen. 2003, doi: 10.1080/0265673031000119006.
[184] «Celsius42 GmbH | Una dose termica moderata è sufficiente per un'efficace termochemioterapia libera e a base di TSL». [Online]. Disponibile su: https://www.celsius42.com/it/medical-blog/ipertermia-e-chemioterapia
[185] R. Wessalowski, H. Kruck, H. Pape, T. Kahn, R. Willers, e U. G□bel, «Hyperthermia for the treatment of patients with malignant germ cell tumors: A Phase I/II study in ten children and adolescents with recurrent or refractory tumors», *Cancer*, vol. 82, fasc. 4, pp. 793–800, feb. 1998, doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19980215)82:4<793::AID-CNCR24>3.0.CO;2-S.
[186] H. P. Kok *et al.*, «Re-irradiation plus hyperthermia for recurrent pediatric sarcoma; a simulation study to investigate feasibility», *Int. J. Oncol.*, nov. 2018, doi: 10.3892/ijo.2018.4622.
[187] «Ipertermia oncologica | ARTOI Ass. Ricerca Terapie Oncologiche Integrate», ARTOI. [Online]. Disponibile su: https://www.artoi.it/ipertermia-oncologica/
[188] K. Pillai *et al.*, «Heat Sink Effect on Tumor Ablation Characteristics as Observed in Monopolar Radiofrequency, Bipolar Radiofrequency, and Microwave, Using Ex Vivo Calf Liver Model», *Medicine (Baltimore)*, vol. 94, fasc. 9, p. e580, mar. 2015, doi: 10.1097/MD.0000000000000580.
[189] P. Prakash, V. A. Salgaonkar, e C. J. Diederich, «Modelling of endoluminal and interstitial ultrasound hyperthermia and thermal ablation: Applications for device design, feedback control and treatment planning», *Int. J. Hyperthermia*, vol. 29, fasc. 4, pp. 296–307, giu. 2013, doi: 10.3109/02656736.2013.800998.
[190] M. M. Paulides *et al.*, «Simulation techniques in hyperthermia treatment planning», *Int. J. Hyperthermia*, vol. 29, fasc. 4, pp. 346–357, giu. 2013, doi: 10.3109/02656736.2013.790092.

[191] H. Kok, P. Wust, P. Stauffer, F. Bardati, G. Van Rhoon, e J. Crezee, «Current state of the art of regional hyperthermia treatment planning: a review», *Radiat. Oncol.*, vol. 10, fasc. 1, p. 196, dic. 2015, doi: 10.1186/s13014-015-0503-8.
[192] J. C. Strikwerda, *Finite difference schemes and partial differential equations*, 2nd ed. in Other titles in applied mathematics, no. 88. Philadelphia, Pa: Society for Industrial and Applied Mathematics (SIAM, 3600 Market Street, Floor 6, Philadelphia, PA 19104), 2004. doi: 10.1137/1.9780898717938.
[193] O. C. Zienkiewicz, R. L. Taylor, e J. Z. Zhu, *The finite element method: its basis and fundamentals*, Seventh edition. Amsterdam: Elsevier, Butterworth-Heinemann, 2013.
[194] J. H. Ferziger e M. Perić, *Computational methods for fluid dynamics*, 3rd, rev. ed ed. Berlin ; New York: Springer, 2002.
[195] G. C. M. Van Erp *et al.*, «Computational Modeling of Thermal Ablation Zones in the Liver: A Systematic Review», *Cancers*, vol. 15, fasc. 23, p. 5684, dic. 2023, doi: 10.3390/cancers15235684.
[196] «COMSOL: Multiphysics Software for Optimizing Designs», COMSOL. [Online]. Disponibile su: https://www.comsol.com/
[197] S. Singh e R. Repaka, «Pre-clinical Modelling and Simulation of Hepatic Radiofrequency Ablation», 2015.
[198] «Thermal Therapies Application», sim4life. [Online]. Disponibile su: https://sim4life.swiss/thermal-therapies
[199] Z. U. Abdin, S. A. A. Shah, Y. Cho, e H. Yoo, «MATLAB-based innovative 3D finite element method simulator for optimized real-time hyperthermia analysis», *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 244, p. 107976, feb. 2024, doi: 10.1016/j.cmpb.2023.107976.
[200] «Ansys | Software di Simulazione Ingegneristica». [Online]. Disponibile su: https://ansys.synopsys.com/it-it
[201] F. Ye, D. Shi, C. Xu, K. Li, M. Lin, e G. Shi, «Reconstruction of internal heat source in biological tissue using parallel particle swarm optimization», *Int. J. Therm. Sci.*, vol. 203, p. 109104, set. 2024, doi: 10.1016/j.ijthermalsci.2024.109104.
[202] S. Tungjitkusolmun *et al.*, «Three-dimensional finite-element analyses for radio-frequency hepatic tumor ablation», *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 49, fasc. 1, pp. 3–9, gen. 2002, doi: 10.1109/10.972834.
[203] «DeviceMD - LeVeen™ & LeVeen SuperSlim™ Needle Electrodes». [Online]. Disponibile su: https://mydevicemd.com/medical-device/leveen-leveen-superslim-needle-electrodes
[204] «Hepatic Tumor Ablation», COMSOL. [Online]. Disponibile su: https://www.comsol.com/model/hepatic-tumor-ablation-497
[205] A. Peyman, «Dielectric properties of tissues; variation with age and their relevance in exposure of children to electromagnetic fields; state of knowledge», *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, vol. 107, fasc. 3, pp. 434–438, dic. 2011, doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2011.08.007.
[206] IT'IS Foundation, «Tissue Properties Database V5.0». IT'IS Foundation, 2025. doi: 10.13099/VIP21000-05-0.
[207] D. Haemmerich e B. J. Wood, «Hepatic radiofrequency ablation at low frequencies preferentially heats tumour tissue», *Int. J. Hyperthermia*, vol. 22, fasc. 7, pp. 563–574, gen. 2006, doi: 10.1080/02656730601024727.
[208] U. Zurbuchen *et al.*, «Determination of the temperature-dependent electric conductivity of liver tissue ex vivo and in vivo: Importance for therapy planning for

the radiofrequency ablation of liver tumours», *Int. J. Hyperthermia*, vol. 26, fasc. 1, pp. 26–33, gen. 2010, doi: 10.3109/02656730903436442.
[209] D. Haemmerich, I. D. Santos, D. J. Schutt, J. G. Webster, e D. M. Mahvi, «In vitro measurements of temperature-dependent specific heat of liver tissue», *Med. Eng. Phys.*, vol. 28, fasc. 2, pp. 194–197, mar. 2006, doi: 10.1016/j.medengphy.2005.04.020.
[210] S. Singh e R. Repaka, «Pre-clinical Modelling and Simulation of Hepatic Radiofrequency Ablation», 2015.
[211] I. Dos Santos, D. Haemmerich, C. Pinheiro, e A. Da Rocha, «Effect of variable heat transfer coefficient on tissue temperature next to a large vessel during radiofrequency tumor ablation», *Biomed. Eng. OnLine*, vol. 7, fasc. 1, p. 21, 2008, doi: 10.1186/1475-925X-7-21.
[212] N. Vaidya, M. Baragona, V. Lavezzo, R. Maessen, e K. Veroy, «Simulation study of the cooling effect of blood vessels and blood coagulation in hepatic radio-frequency ablation», *Int. J. Hyperthermia*, vol. 38, fasc. 1, pp. 95–104, gen. 2021, doi: 10.1080/02656736.2020.1866217.
[213] G. C. M. Van Erp *et al.*, «Computational Modeling of Thermal Ablation Zones in the Liver: A Systematic Review», *Cancers*, vol. 15, fasc. 23, p. 5684, dic. 2023, doi: 10.3390/cancers15235684.
[214] «Heat Transfer in Biological Tissue with Thermal Damage Analysis», COMSOL. [Online]. Disponibile su: https://www.comsol.it/blogs/heat-transfer-in-biological-tissue-with-thermal-damage-analysis
[215] I. A. Chang e U. D. Nguyen, «Thermal modeling of lesion growth with radiofrequency ablation devices», *Biomed. Eng. OnLine*, vol. 3, fasc. 1, p. 27, ago. 2004, doi: 10.1186/1475-925X-3-27.
[216] F. C. Henriques, «Studies of thermal injury; the predictability and the significance of thermally induced rate processes leading to irreversible epidermal injury», *Arch. Pathol.*, vol. 43, fasc. 5, pp. 489–502, mag. 1947.
[217] G. De Donno *et al.*, «Application of artificial intelligence in paediatric oncology imaging», *Pediatr. Radiol.*, vol. 56, fasc. 9, pp. 1975–1995, apr. 2026, doi: 10.1007/s00247-026-06606-1.
[218] S. M. Chennapragada e K. F. K. Fung, «Integrating artificial intelligence into paediatric interventional radiology: a review of emerging applications and future directions», *Pediatr. Radiol.*, vol. 56, fasc. 9, pp. 1959–1974, giu. 2026, doi: 10.1007/s00247-026-06667-2.
[219] U. S. Asghar e C. Chung, «Application of digital twins for personalized oncology», *Nat. Rev. Cancer*, vol. 25, fasc. 11, pp. 823–825, nov. 2025, doi: 10.1038/s41568-025-00850-7.
[220] D. B. Olawade, E. O. Oisakede, O. J. Bello, C. C. Analikwu, E. Egbon, e A. Ojo, «Digital twins in oncology: From predictive modelling to personalised treatment strategies», *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 220, p. 105171, apr. 2026, doi: 10.1016/j.critrevonc.2026.105171.
[221] I. Elsayed, A. Krstic, L. F. Iglesias-Martínez, J. C. Ralston, e W. Kolch, «Digital Twin models to address long-term treatment toxicities in children and young adults with cancer», *Npj Digit. Med.*, vol. 9, fasc. 1, p. 533, mag. 2026, doi: 10.1038/s41746-026-02656-9.

[222] M. Hassan, S. Shahzadi, e A. Kloczkowski, «Harnessing Artificial Intelligence in Pediatric Oncology Diagnosis and Treatment: A Review», *Cancers*, vol. 17, fasc. 11, p. 1828, mag. 2025, doi: 10.3390/cancers17111828.
[223] S. Ramesh *et al.*, «Applications of Artificial Intelligence in Pediatric Oncology: A Systematic Review», *JCO Clin. Cancer Inform.*, fasc. 5, pp. 1208–1219, dic. 2021, doi: 10.1200/CCI.21.00102.

Ringraziamenti

Desidero innanzitutto ringraziare la Professoressa Giulia Grisolia e il Professor Umberto Lucia per la disponibilità dimostrata durante l'intero svolgimento di questo lavoro di tesi, per il tempo dedicatomi e per avermi accompagnato nelle diverse fasi che hanno portato alla realizzazione dell'elaborato.

Un ringraziamento speciale va alla mia famiglia, che ha vissuto insieme a me non soltanto questo ultimo traguardo, ma tutti gli anni che mi hanno condotto fin qui: a mia madre Patrizia, a mio padre Maurizio, a mio fratello Alessandro, a mia nonna Giovanna e, infine, a mia madrina Simona. Grazie per essermi stati accanto durante tutto il mio percorso universitario, per aver condiviso le soddisfazioni e i momenti più difficili e, soprattutto, per avermi dato la possibilità di percorrere questa strada sentendo sempre di avere qualcuno al mio fianco.

Un grazie sincero va a tutti gli amici che hanno fatto parte di questi anni, sia a quelli che erano presenti nella mia vita già prima dell'università, sia a quelli che proprio l'università mi ha dato la fortuna di incontrare. Grazie a chi ha condiviso con me lezioni, esami e giornate interminabili, ma anche a chi, lontano dalle aule universitarie, ha saputo esserci nei momenti in cui avevo bisogno semplicemente di staccare da tutto. Ognuno, a modo proprio, ha contribuito a rendere questo percorso qualcosa che ricorderò non soltanto per ciò che ho studiato e raggiunto, ma soprattutto per le persone con cui ho avuto la fortuna di viverlo.

Infine, voglio dedicare qualche parola a me stesso.
A me che ho scelto questa strada e che ho affrontato ogni esame, ogni difficoltà, ogni momento di stanchezza e ogni dubbio senza smettere di credere che sarei arrivato fino a qui. Non è stato semplice e forse proprio per questo, oggi voglio riconoscere il valore di tutto l'impegno, della costanza e dei sacrifici che questo percorso ha richiesto. Voglio ringraziarmi per tutte le volte in cui avrei potuto arrendermi e invece ho scelto di continuare, per aver creduto nelle mie capacità anche quando era più difficile farlo e per non aver perso di vista ciò che volevo raggiungere.