

Tecniche terapeutiche basate
sull'uso di campi elettromagnetici

Ipertermia

Un po' di storia...



tempo.....

Nel 1866 un articolo di Busch riporta l'osservazione di un paziente che, con sarcoma al viso, era completamente guarito dopo aver contratto febbre elevata a causa di una infezione della pelle...

Quindi tentativi di innalzare la temperatura del corpo (ovvero del tumore)

- provocando febbri con tossine,
- mediante immersione in bagno caldo,
- mediante campi elettromagnetici a radiofrequenza

ma il tutto abbastanza abbandonato con la scoperta delle radiazioni ionizzanti.... e causa dei risultati non soddisfacenti dei primi “trial clinici”...

The first period of intense research in hyperthermia occurred during the 1970s and 1980s. Then, in the United States at least, there was a decrease in research activity, partly caused by the difficulty in obtaining reliable and uniform heating at deep tissue sites.

In the late 1990s, there was a resurgence in hyperthermia interest, and new approaches and applicators were developed. Some of these new systems use ultrasound instead of electromagnetic energy for producing the heat, and localized hyperthermia gained significant new attention.

Il problema clinico: ipertermia

La cura dei tumori tramite ipertermia punta ad eliminare le cellule tumorali uccidendole per eccesso di calore. Spesso, è usata per “migliorare la risposta” delle cellule tumorali ad altri agenti anti-tumorali

Si basa su:

- le cellule tumorali (almeno nei tumori solidi) resistono meno alle alte **temperature** delle cellule sane:
all'interno di molti tumori le cellule non hanno nutrienti a sufficienza, non hanno ossigeno e hanno pH basso (normale sarebbe 7.4). Esperimenti hanno mostrato che poco nutrimento, poco ossigeno e basso pH sono tutte cose che tendono a rendere una cellula sensibile al calore.
- il tumore è al centro scarsamente **vascolarizzato**
- Innalzando la temperatura delle cellule tumorali per 30 minuti intorno a 43 ° C se non uccide direttamente le cellule, comunque le **priva della capacità di riprodursi** e le rende più sensibili all'azione di altri agenti

Risposta delle cellule tumorali all'ipertemia

Esperimenti hanno mostrato che:

- se si fa un trattamento ad una temperatura intermedia (sotto 43° C) le cellule diventano poi più resistenti al calore (termo-tolleranti);
- se si fa un trattamento a 43° C o più per tempi brevi, le cellule sopravvissute sono almeno per qualche ora dopo, molto più sensibili a trattamenti a temperature più basse (step-down heating).

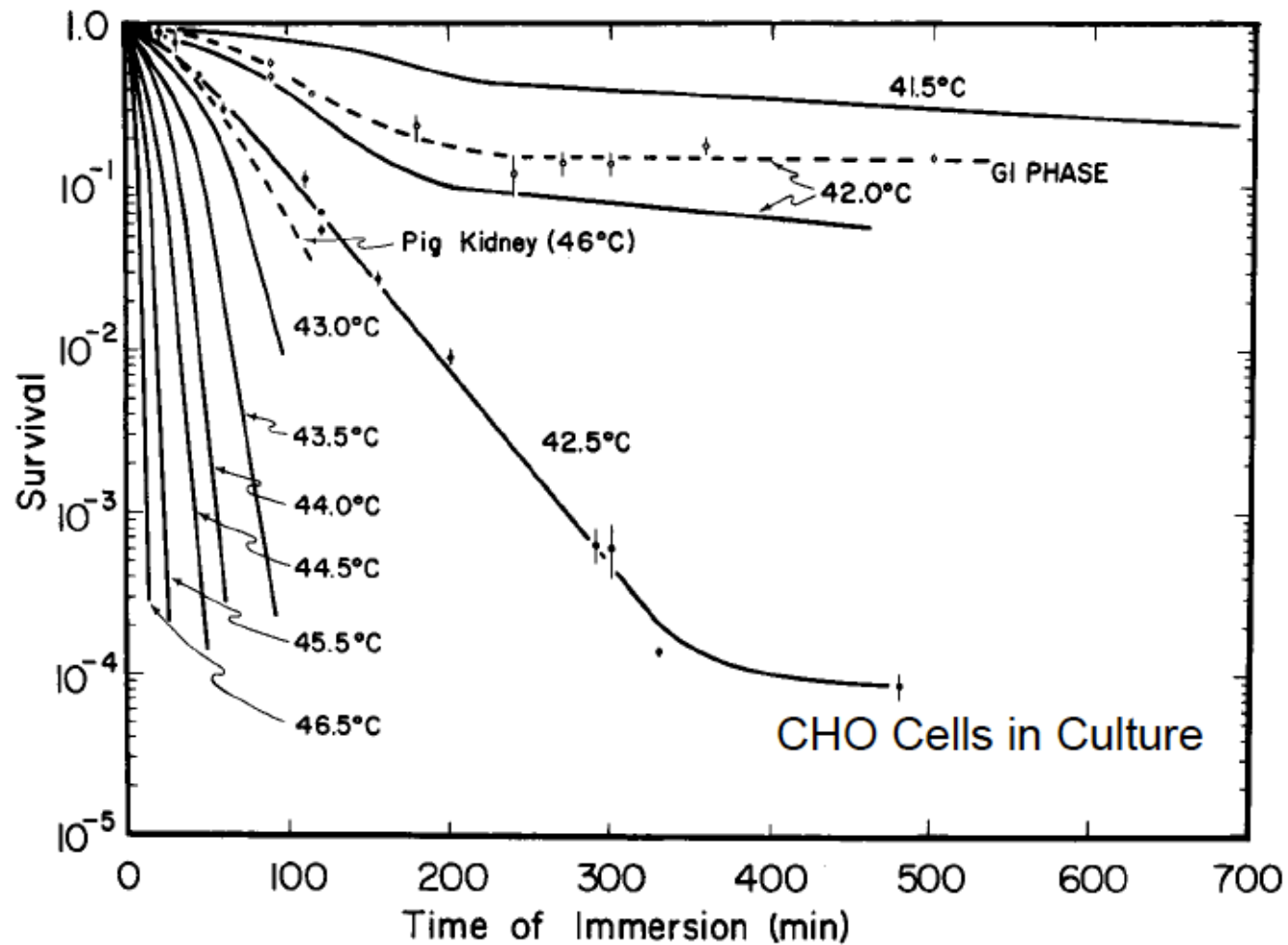
Allora:

- eccessivo riscaldamento all'inizio del trattamento anche se solo per alcuni minuti può portare a step-down heating (anche per le cellule normali..) quindi uccidere cellule che non si vuole ammazzare e quindi tossicità;
- lento riscaldamento invece, anche durante l'organizzazione del trattamento, può portare alla termo-tolleranza.

Pertanto il riscaldamento deve avvenire velocemente ed essere controllato entro ben definiti limiti...

Le ossa sono buoni conduttori di calore, per cui vicino le ossa (così come vicino ai grandi vasi sanguigni) si possono incontrare aree di bassa temperatura.

Effetto del calore sulla sopravvivenza



Chinese hamster ovary (CHO) cells – celle di ovaia di criceto

Termotolleranza

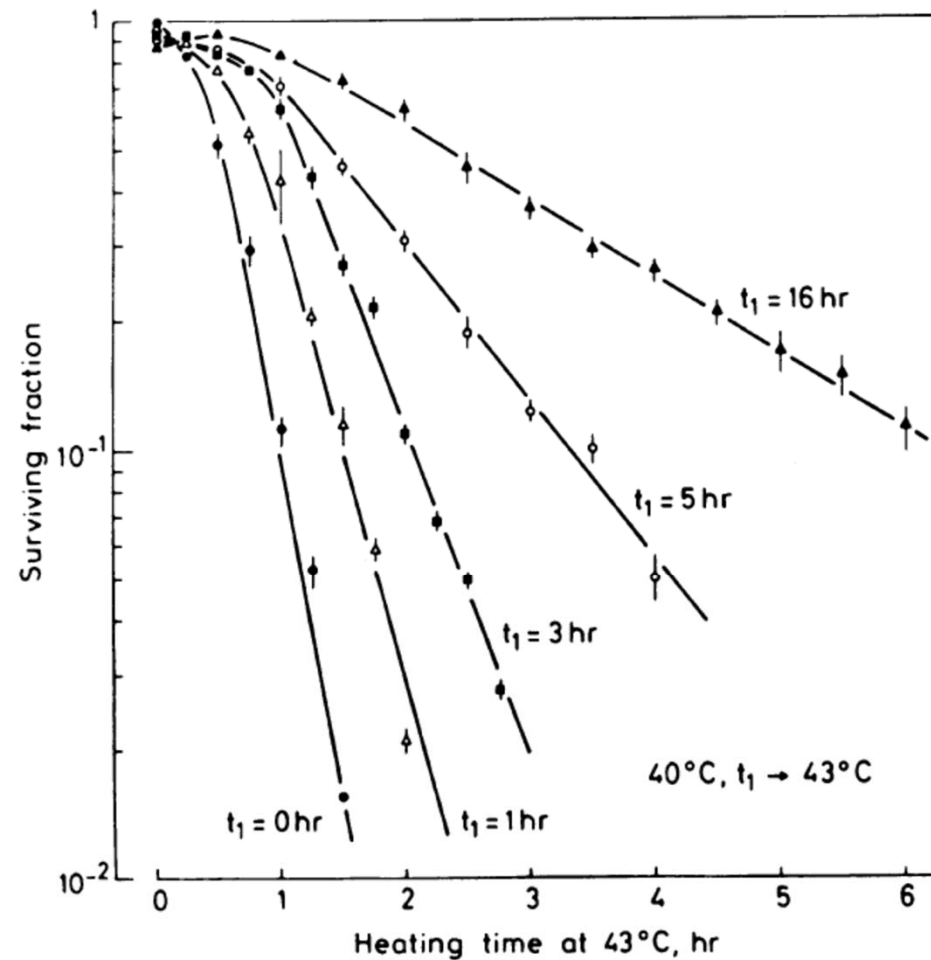


Fig. 4. Thermotolerance. Surviving fraction of CHO-cells at 43 °C that were preheated at 40 °C for various periods of time ([207], with permission).

Effetto sinergico...

Innalzando la temperatura delle cellule tumorali per 30 minuti intorno a 43 ° C se non uccide direttamente le cellule, comunque le **priva della capacità di riprodursi e le rende più sensibili all'azione di altri agenti**

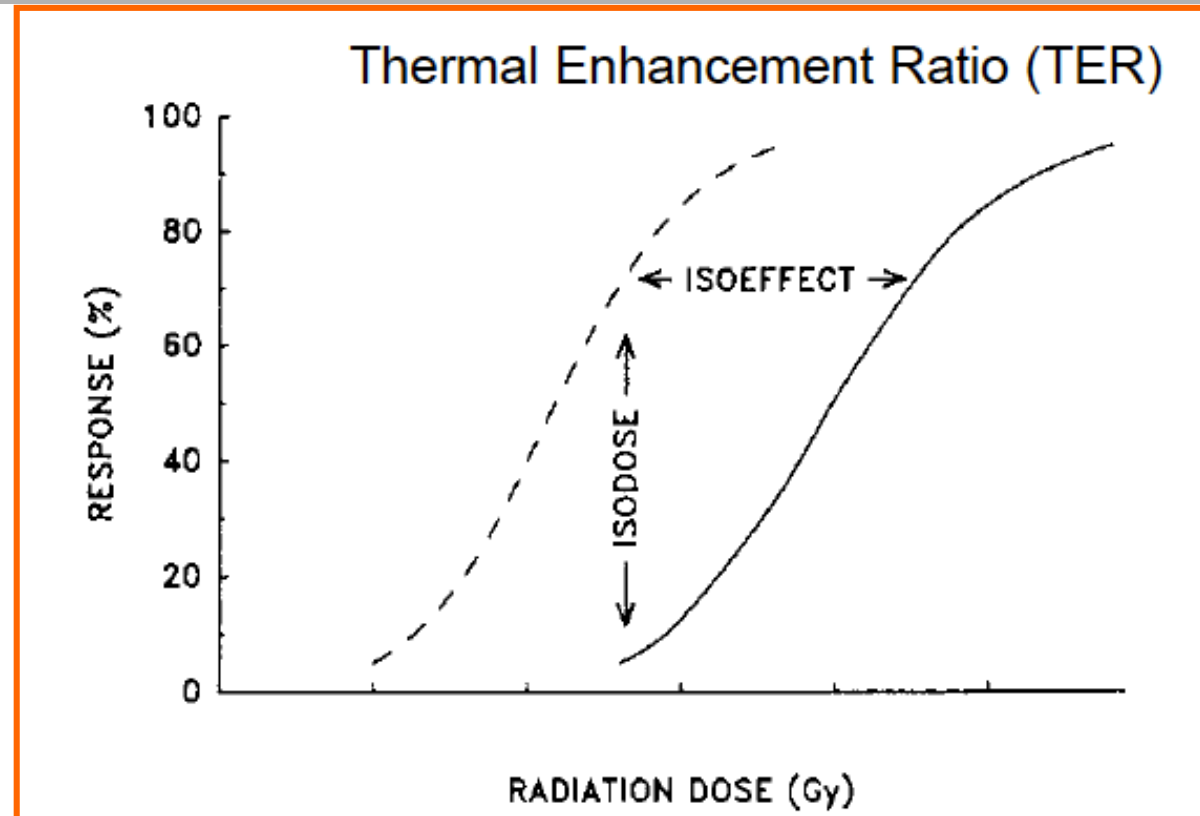
At tissue temperatures of 39 ° C and upward, hyperthermia increases blood flow thereby decreasing hypoxia, nutrient deprivation and anaerobic dissimilation in the tumour area. These effects **make tumour cells more sensitive to the cytotoxic effects of radiotherapy and/or chemotherapy.**

Increasing blood flow also allows for better delivery of the chemotherapeutic agent to the target area.

In the same temperature range, hyperthermia also **inhibits DNA repair mechanisms** also sensitising tumour cells to the cytotoxic effects of radiotherapy. Further, at temperatures of 42 ° C and upward direct cytotoxicity due to heat occurs specifically targeting those cells that are less sensitive to the cytotoxic effects of radiotherapy and chemotherapy [13–15].

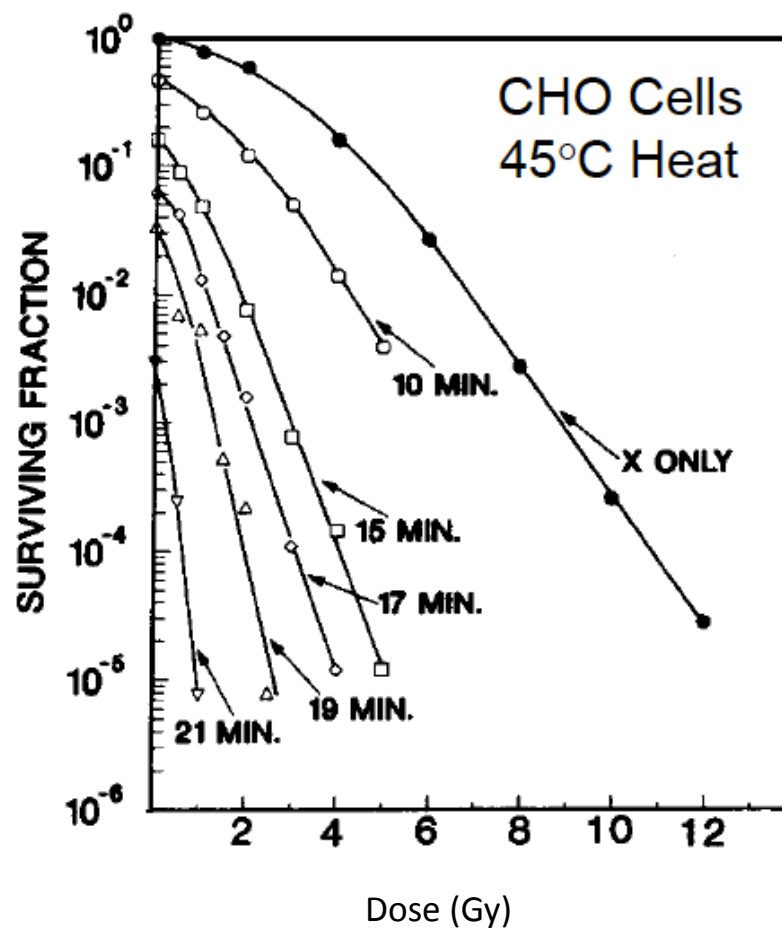
Effetto sinergico...

L'effetto sinergico è legato al fatto che ipertermia e radiazione hanno target diversi...



- ✓ L'ipertermia aumenta la presenza di ossigeno nel tumore e questo favorisce l'azione della radiazione e dei chemioterapici
- ✓ Dove c'è minore ossigeno le cellule sono meno sensibili alla radiazione e alla chemioterapia ma più sensibili all'ipertermia

Combinazione ipertermia e radiazione



Chinese hamster ovary (CHO) cells – celle di ovaia di criceto

Effetto sinergico...

Table I. Studies comparing radiotherapy (RT) to radiotherapy + hyperthermia (RT+HT).

	FIGO	N	CR		PC		OS		Time
			RT	RT+HT	RT	RT+HT	RT	RT+HT	
Datta	IIIb	64	58%	74%	46%	67%	73%	81%	2 years
Sharma	II, III	50			50%	70%			1.5 years
Chen	IIb, IIIb	120	48%	72%					
Harima	IIIb	40	50%	80%	49%	80%	48%	58%	3 years
Vasanthan	IIb–IV	110			80%	70%	73%	73%	3 years
Van der Zee	IIb–IV	114	57%	83%	37%	56%	20%	37%	12 years

FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics tumour stage; N, number of patients included in the study; CR, complete response rate; PC, pelvic tumour control rate; OS, overall survival rate; Time, time of evaluation. All significant differences are in bold.

Tumore primario cervice

Risultati clinici...

Results of randomised studies

Van der Zee 2002

The results of the first two randomised studies performed in the United States were disappointing, as these failed to show a beneficial effect of adding hyperthermia to radiotherapy. Retrospectively, these negative results have been explained by the use of hyperthermia treatment techniques that were inadequate for the patients included in these studies [46–48].

Besides these two studies, at least 24 other randomised trials studying the addition of hyperthermia to radiotherapy and/or chemotherapy have been performed, of which 18 showed significantly better results with the hyperthermia group (Table 1). The best-known randomised trials are those on metastatic

Besides the studies listed above, there are less well-known randomised trials, all showing an improvement in one or more end point (Tables 1 and 2) [55–72]. In 13 studies the improvement with hyperthermia of either response, complete response, palliative effect or overall survival was significant, while in six studies the differences were not significant. Significant

Table 2. Summary of randomised trials showing no significant differences between results from treatment with the combination of radiotherapy (RT), chemotherapy (CT), or RT plus CT with hyperthermia (HT), and those of the same treatment without HT

Ref no.	Tumour	Treatment	Patients (lesions)	End point	Effect with HT (%)	Effect without HT (%)
[46, 47]	Various	RT	145	CR	32	30
[48]	Various	RT	173	2-year survival	36	29
[68]	Head and neck	RT	65	CR	74	58
[69]	Various	RT	15 (30 matched lesions)	Better response	47	7
[35]	Breast	RT, surgery	507	5-year survival	73	67
[70]	Cervix	RT	50	18 months local control	70	50
[71]	Stomach	RT, surgery	193	5-year survival	51	45
[72]	Oesophagus	CT	40	pCR	41	19

Risultati clinici...

Table 1. Summary of randomised trials showing significantly better results following a combination of radiotherapy (RT), chemotherapy (CT) or RT plus CT with hyperthermia (HT), compared with the same treatment without HT

Ref no.	Tumour	Treatment	Patients (lesions)	End point	Effect with HT	Effect without HT
[49, 50]	Lymphnodes of head and neck tumours	RT	41 [44]	CR rate	83%	41%
				5-year local control	69%	24%
				5-year survival	53%	0%
[51]	Melanoma	RT	70 (138)	CR rate	62%	35%
				2-year local control	46%	28%
[52]	Breast	RT	306	CR rate	59%	41%
[53]	Glioblastoma multiforme	Surgery, RT	68	Median survival	85 weeks	76 weeks
				2-year survival	31%	15%
[54]	Bladder, cervix and rectum	RT	298	CR rate	55%	39%
				3-year survival	30%	24%
				5-year survival	36%	7%
[55]	Rectum	RT, surgery	115	5-year survival	36%	7%
[56]	Bladder	CT	52	pCR	66%	22%
[57]	Cervix	RT	64	CR	55%	31%
[58]	Various	RT	92	Response	82%	63%
[59]	Lung	CT	44	Response	68%	36%
[60]	Cervix	RT	40	CR	85%	50%
[61]	Rectum	RT	14	Response	100%	20%
[62]	Oesophagus	RT, CT	66	CR	25%	6%
[63]	Vulva/vagina	CT	65	Response	59%	19%
[64]	Bladder	RT, surgery	102	3-year survival	94%	67%
[65]	Oesophagus	RT, CT, surgery	53	Palliation	70%	8%
[66]	Oesophagus	RT	125	3-year survival	42%	24%
[67]	Rectum	RT, surgery	122	pCR	23%	5%

Svantaggi...

Un grosso svantaggio dell'ipertermia, considerato in ambito clinico, è quello per cui ogni patologia (i.e. ogni tumore in ogni paziente) deve essere trattata in modo diverso, per cui si dovrebbe ogni volta ridefinire il protocollo clinico...

Risposta differente diverse linee cellulari

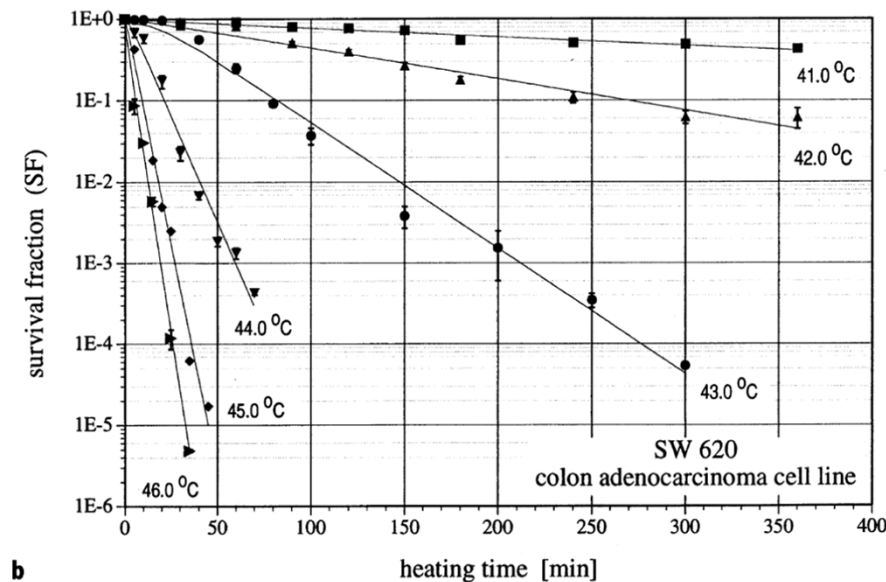
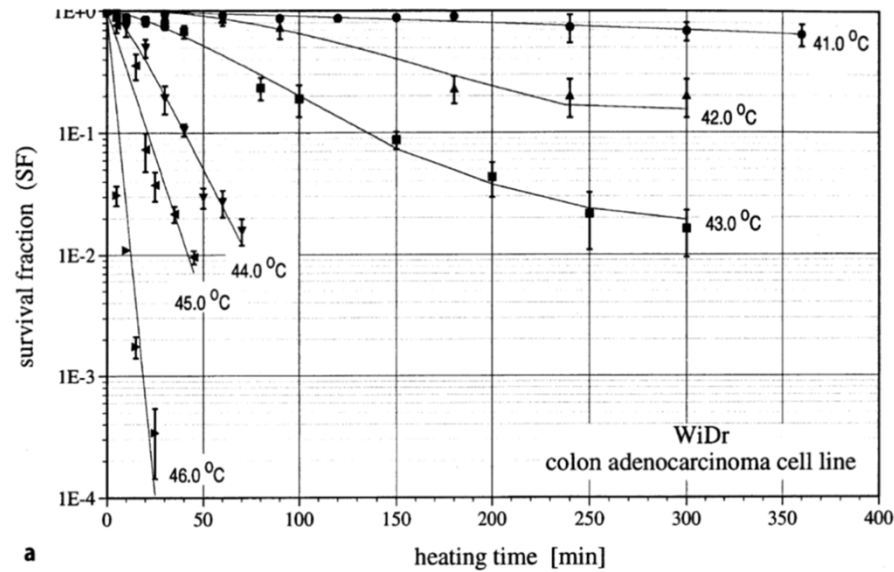


Fig. 3. Differences of the dose–response relationship in different cell lines. Survival curves of two different colon carcinoma cell lines indicate differences in susceptibility to heat ([206], with permission).

Hildebrandt et al., 2002

Svantaggi...

Un grosso svantaggio dell'ipertermia, considerato in ambito clinico, è quello per cui ogni patologia (i.e. ogni tumore in ogni paziente) deve essere trattata in modo diverso, per cui si dovrebbe ogni volta ridefinire il protocollo clinico...

... “In all studies, hyperthermia alone has been shown to yield poor results [...] Unfortunately, the practical details of the optimal way of combining interstitial hyperthermia and irradiation have not yet been settled...”

Gauthiere ed 1990



Quale è l'ottima configurazione HT vs CT/RT?
Prima o dopo ipertermia?
Per quanto tempo? Una o più sedute?



Svantaggi...

Un grosso svantaggio dell'ipertermia, considerato in ambito clinico, è quello per cui ogni patologia (i.e. ogni tumore in ogni paziente) deve essere trattata in modo diverso, per cui si dovrebbe ogni volta ridefinire il protocollo clinico...

... Ci sono diverse possibili modalità di applicazione del calore...



Quale è l'ottima configurazione tecnica per applicare l'ipertermia?



Dose termica

The identification of quality factors for hyperthermia (HT) treatments [1] has been a central theme in HT research for the last 20 years. As the objective in HT treatments is to heat a tissue volume to 39–45 ° C, it is obvious to use thermal parameters to quantify HT quality.

Over the years, more than 20 of such parameters have been proposed. They range from simple temperature statistics (e.g., minimum temperature, median temperature, temperature percentiles, etc.) to thermal isoeffect dose parameters, which convert the time-temperature data into an isoeffect dose [22]. Several of these have been shown to correlate significantly with complete response (CR), duration of local control (DLC), and overall survival (OS) [3, 9, 15, 18, 24]

A thermal dose parameter that can be generally adopted should meet the principal requirements of a dose:

- it should relate to the biological response in a relevant manner,
- it is a well-defined and measurable quantity, and
- it can be used as a proper means of comparison [8].

Apart from temperature and duration of treatment other factors may significantly affect the efficacy of HT treatments, for example:

- HT technique (e.g., applicator frequency [31], specific absorption rate coverage [16]),
- previous irradiation (RT) [11, 12],
- tumor size [16, 18, 20, 24, 31] and histology [18, 20].

Since HT is usually applied in combination with RT or chemotherapy, the dose and treatment scheme of the other modality will also influence clinical outcome [16, 18]. Finally, the quality of the applied thermometry (number of measurement points, spatial distribution, etc.) is likely to affect the measured thermal dose [24]. The identification of a robust and generally applicable thermal dose parameter is therefore a daunting task.

Misura del danno termico

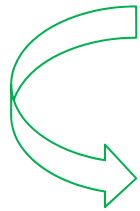
The lesions were assessed by the **Arrhenius damage model** [29, 30], which associates temperature with exposure time using a first order kinetics relationship:

$$\Omega(t) = \int_0^t A \cdot e^{\frac{-\Delta E}{RT}} dt$$

where $\Omega(t)$ is the degree of tissue injury, R is the universal gas constant, A is a frequency factor (s^{-1}), and ΔE is the activation energy for the irreversible damage reaction (J/mol).

The parameters A and ΔE are dependent on tissue type; for the liver we considered those proposed by Jacques et al. [31]:

$$A = 7.39 \cdot 10^{39} \cdot s^{-1} \quad \text{and} \quad \Delta E = 2.577 \cdot 10^5 \text{ J/mol.}$$



We employed the thermal damage contour $\Omega=1$ which corresponds to a 63% probability of cell death.

Modello di Arrhenius

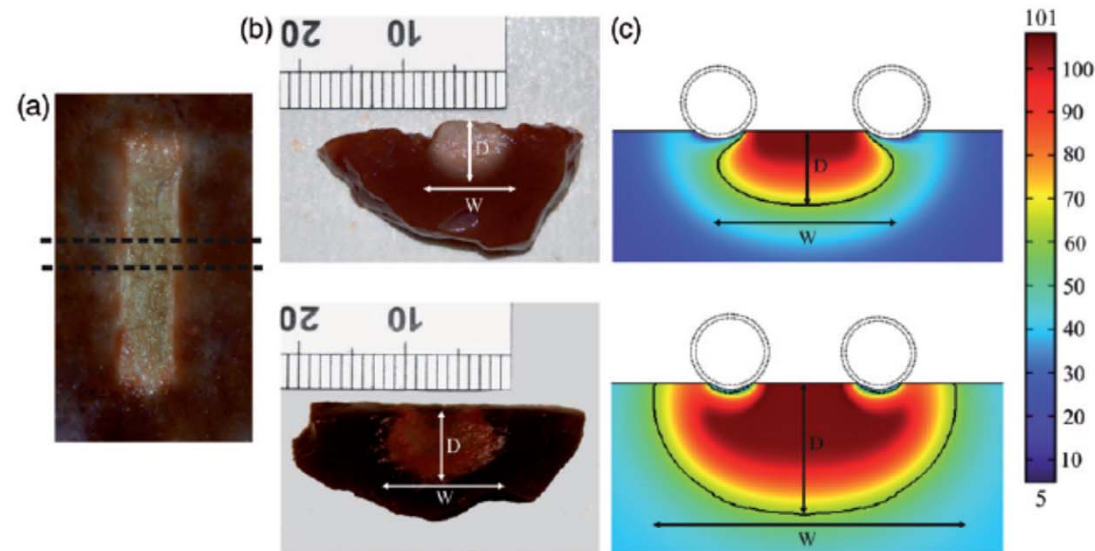


Figure 4. Thermal lesions created after 60 s of RF heating at 50 V (rms), considering a flow rate of 100 mL/min and a coolant temperature of 5°C. (a) Surface view of lesion created in the *ex vivo* model, (b) side views of lesions created in the *ex vivo* (top) and *in vivo* (bottom) models. (c) Temperature distributions from computer simulations of the *ex vivo* (top) and *in vivo* (bottom) conditions (scale in °C). The lesions were characterised by the depth (d) and maximum width (W) parameters. Experimental lesions were assessed by the white coagulation zone contour and in the computer simulations by an Arrhenius damage model (the solid black contour corresponds to $\Omega = 1$).

Misura danno termico

CEM₄₃ (Cumulative equivalent minutes at 43° C) è una metrica per la valutazione della dose termica:

$$CEM_{43} = \sum \Delta t \cdot R^{(43-T)}$$

dove Δt è l'intervallo di tempo in cui il tessuto si trova alla temperatura T, e R è una costante che vale 0.25 per $T < 43^\circ \text{C}$ e 0.5 per $T > 43^\circ \text{C}$ e la somma riguarda tutta la durata dell'esposizione [1,2] - Yarmolenko, IntJHyperth 2011

Spesso la si trova anche scritta come:

$$CEM_{43} = \sum \Delta t \cdot R^{(T-43)}$$

dove R vale 4 per $T < 43^\circ \text{C}$ e 2 per $T > 43^\circ \text{C}$.

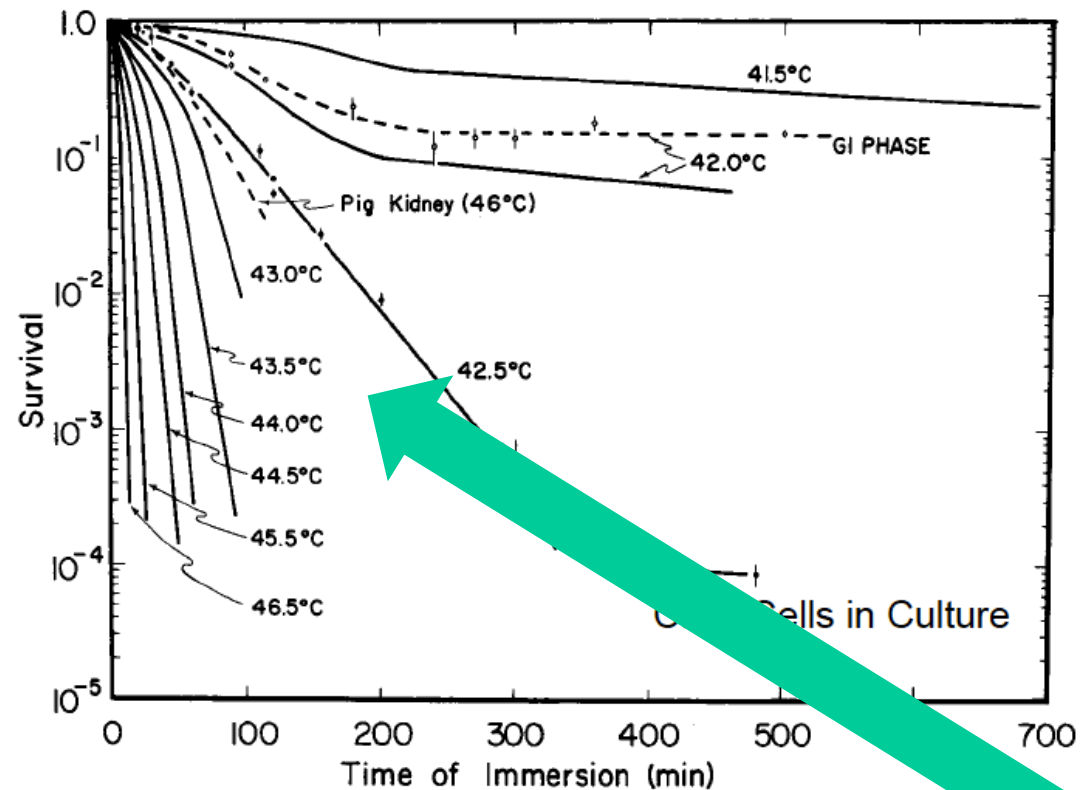
In questa forma si evidenzia meglio che sopra i 43°C una diminuzione della temperatura di un grado può essere compensata da un raddoppio ($R=2$) del tempo di esposizione, mentre sotto i 43°C l'esposizione deve essere prolungata molto di più. – Hildebrandt 2002



Ovvero.... sopra 43°C per ogni grado di incremento di temperatura, il tempo necessario per raggiungere un determinato effetto può essere dimezzato

Danno termico

La definizione di CEM43 riflette le curve di sopravvivenza cellulare in vitro in cui sopra i 43° C si ottiene un effetto marcatamente maggiore rispetto alle temperature inferiori



Dose termica equivalente

Note:

- non è una quantità fisica....

Vantaggi:

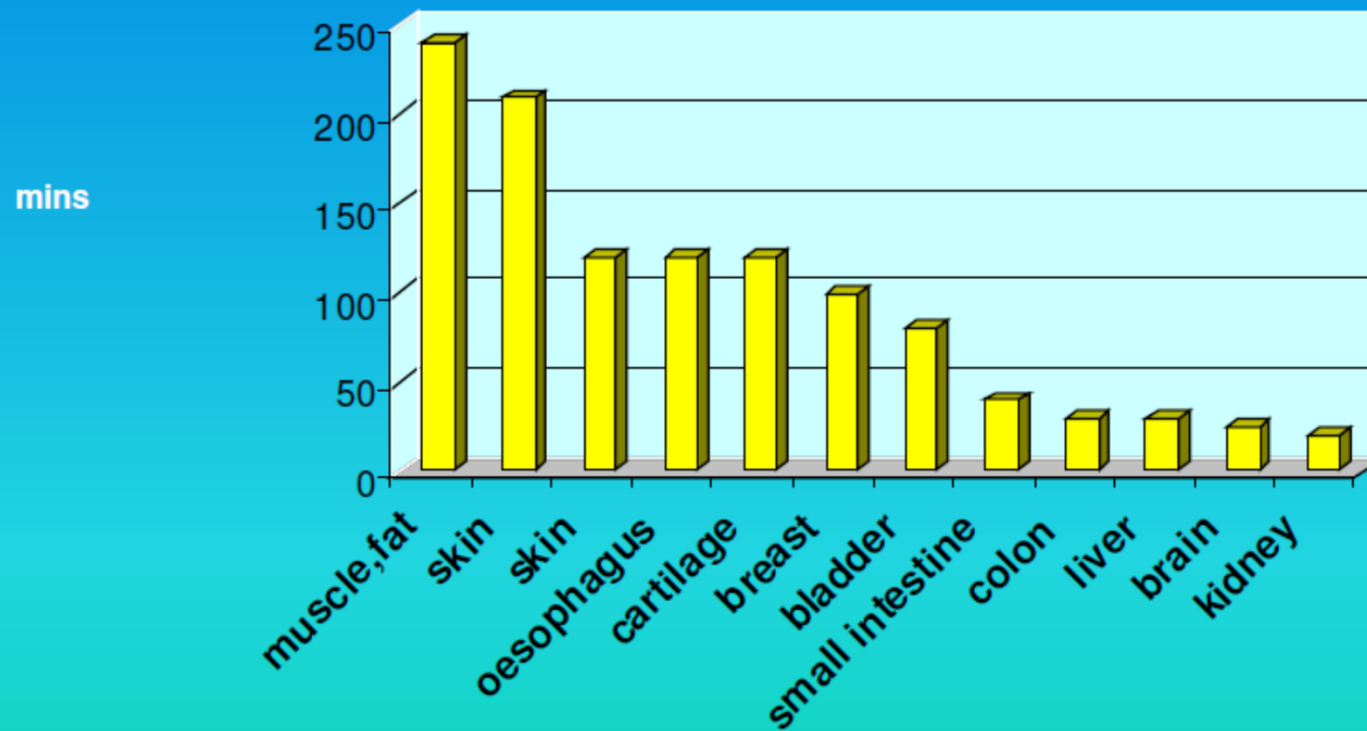
- nota la storia temporale di riscaldamento, tutto può essere riportato ad un numero «equivalente» di minuti a 43 ° C;
- non è necessario definire soglie di danno termico per ogni tessuto per ogni combinazione di tempo e temperatura

Problemi:

- potrebbe essere (è) non accurata alle temperature più elevate;
- suppone R costante e uguale nei diversi tessuti

Estrapolazione per i diversi tessuti

Relative thermal sensitivity in terms of equivalent minutes at 43C



From: Dewey, *Int J Hypertherm* 1994; 10(4): 457-483

Definizione punti di misura temperatura

Two sets of dose parameters were calculated from the clinical data.

First, thermal dose was calculated from interstitial temperature measurements *in tumors only* (CEM43°CT90TUMOR). This agrees with the approach taken in other published studies [12, 15, 18], where the primary aim was to heat macroscopic tumor.

Second, it was calculated from *all interstitially measured temperatures* (CEM43°CT90ALL), reflecting the principle that heating macroscopic as well as microscopic tumor is a prerequisite for achieving a lasting clinical response [31].

Apparently, quantitative thermal dose measures may have a different impact in different HT centers, due to, e.g., differences in thermometer placement.

....

The presented data showed that probe inclusion criteria, and tumor maximum diameter affected CEM43° CT90 thermal doses

Site-specific thermal dose assessments may be a solution here. CEM43° C can be calculated per point from the full three-dimensional temperature distribution, which can be obtained by combining clinical temperature measurements with HT treatment planning. The tissue damage equations might also include the other main mechanisms of action in their formulation.

Hyperthermia

There are three main approaches to hyperthermia treatments.

Whole-body hyperthermia raises the temperature of the entire body to nearly 42° C (about the highest that can be tolerated systemically). It is often uncomfortable for the patient due to temperature gradients, and tumors may not reach sufficiently high temperatures.

Regional hyperthermia attempts to heat moderately large volumes, such as the thorax or pelvis, including the cancerous region as well as surrounding healthy tissue. The remainder of the body is kept as close to normal temperature as possible.

Localized hyperthermia heats mainly the tumor itself (and perhaps the immediate border). It is used mainly for superficial tumors.

C. Furse, Basic Introduction to Bioelectromagnetics, CRC Press, 2009.

Ipertermia total body



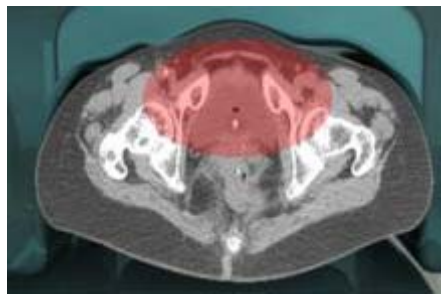
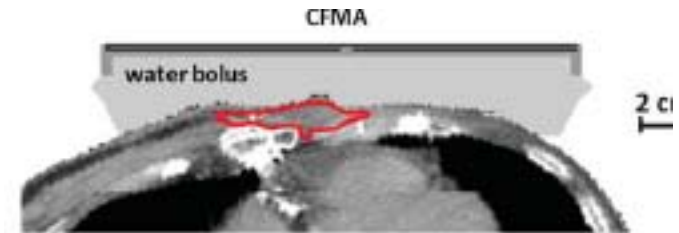
*Patient being treated with hyperthermia
linkurl:National Cancer Institute, Mike Mitchell;*

Regional Hyperthermia

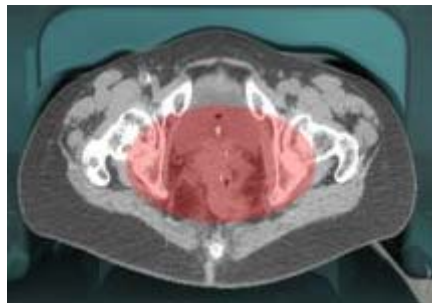
L'ipertermia regionale può essere “superficiale” o “profonda” a seconda della collocazione del tumore:

-nell'ipertermia superficiale il tumore è al più a pochi cm di profondità nel tessuto (tipicamente tumori al collo, recidive al seno)

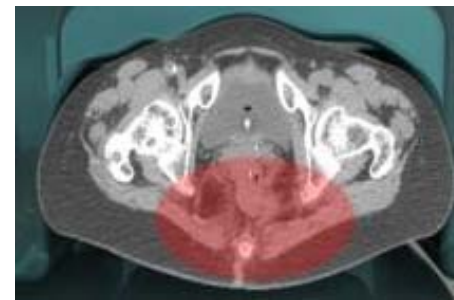
-nell'ipertermia profonda, i tumori più considerati sono quelli alla vescica, alla cervice, al colon-retto



vescica



cervice



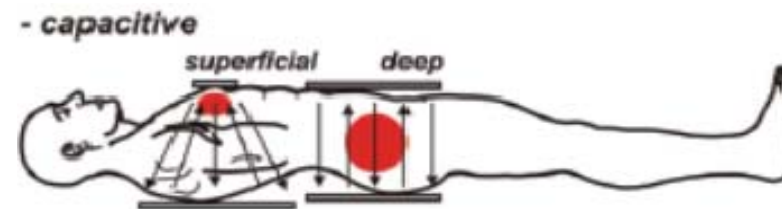
retto

Regional hyperthermia

I dispositivi utilizzati possono lavorare in diversi intervalli di frequenza e con diversi meccanismi di accoppiamento sorgente – corpo umano :

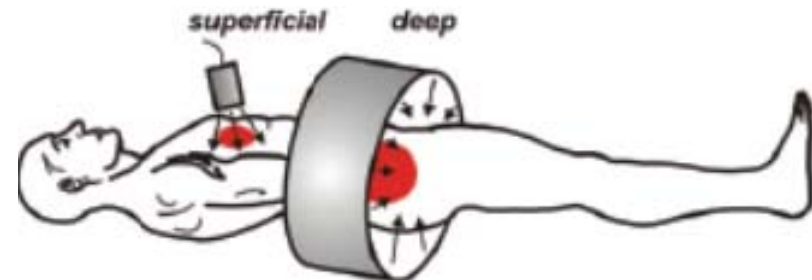
- Bassa frequenza (circa 10 MHz) con accoppiamento di tipo induttivo o capacitivo. La configurazione del campo può essere studiata considerando le linee di forza del campo alla superficie di separazione tra mezzi con proprietà diverse;

- 8 MHz, 13.56 MHz, 27 MHz

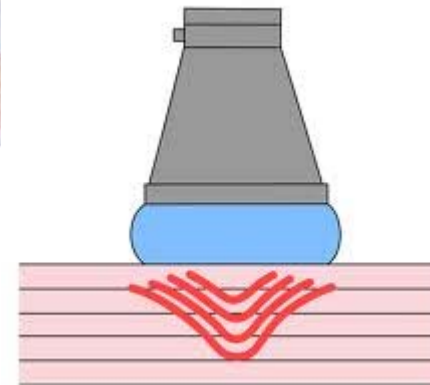


- Radiofrequenza (tra 50 MHz e 300 MHz) e microonde (tra 300 MHz e 2450 MHz) con accoppiamento di tipo radiativo. In questi casi lo studio deve essere effettuato con la teoria delle antenne....

- 70 - 80 MHz, 434 MHz, 915 MHz



Bolo



Un bolo di acqua viene usato

- per meglio adattare l'antenna al tessuto
- per raffreddare gli strati più superficiali

Analisi antenne per ablazione / ipertermia

Antenne non invasive

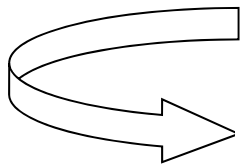


Antenne che irradiano in contatto con
un corpo scatterante

Antenne invasive



Antenne inserite all'interno di un
corpo scatterante



Valutazione del campo elettromagnetico irradiato
e dell'incremento di temperatura indotto.

Analisi antenne per ablazione / ipertermia

Soluzione analitica



Dipende come
posso
semplificare la
geometria del
problema...

😊 soluzione semplice;
☹ problema semplificato.

Soluzione numerica



FDTD (FEM)

😊 problemi complessi;
☹ difficoltà modello sorgenti.

Studi analitici - antenne non invasive

Ci sono diversi modelli per studiare in modo semplificato antenne per ipertermia



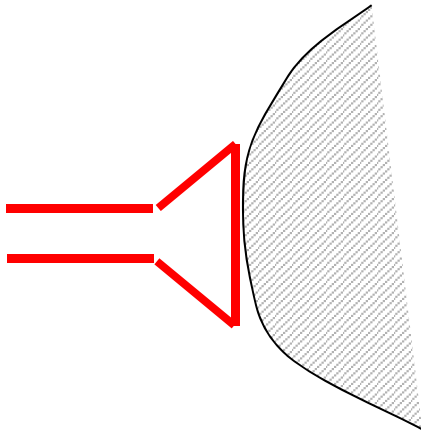
considerare l'antenna in contatto con il tessuto equivalente ad un'onda piana che incide su uno slab multistrato



considerare il campo che si propaga entro il tessuto come se "vedesse" un tessuto omogeneo con una piccola discontinuità costituita dal tumore

Onda piana incidente su slab multistrato

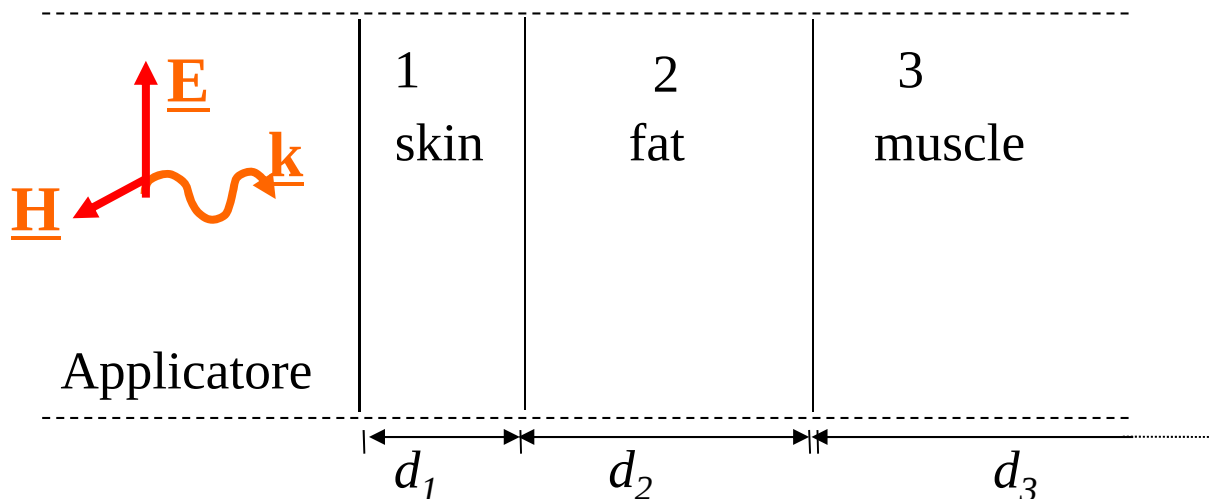
Onda piana che si propaga lungo la direzione z in un mezzo con proprietà ϵ e σ



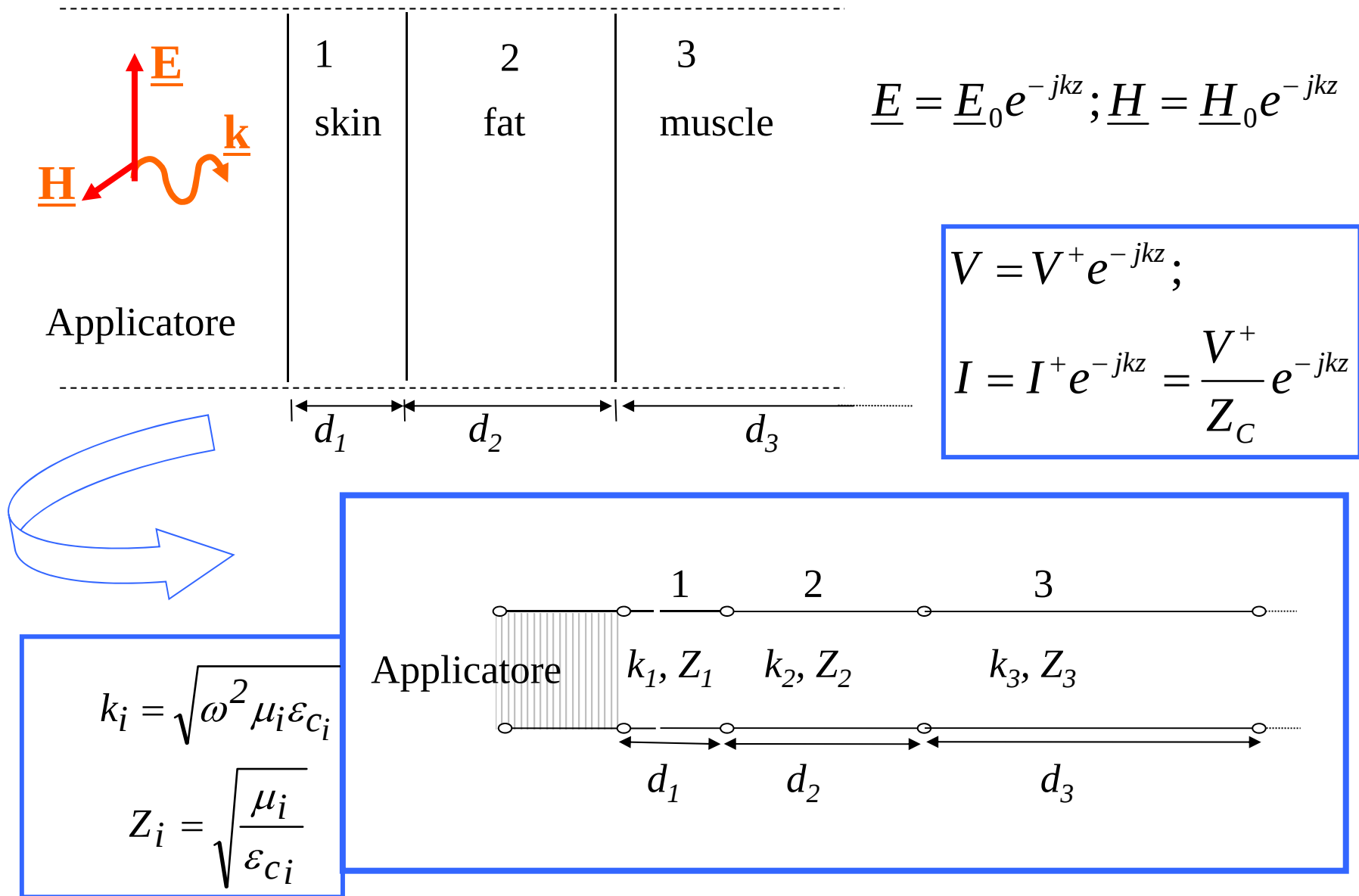
$$\underline{E} = \underline{E}_0 e^{-jkz}; \underline{H} = \underline{H}_0 e^{-jkz}$$

$$k^2 = \omega^2 \mu_0 \epsilon_c = \omega^2 \mu_0 \left(\epsilon' + \frac{\sigma + \omega \epsilon_0 \epsilon''}{j\omega} \right)$$

$$\frac{E_0}{H_0} = Z_c$$



Associazione onda piana - linea di trasmissione



Linee di trasmissione

L'onda che si propaga nell'i-esimo strato sarà formata da un'onda incidente ed una riflessa secondo la teoria delle linee di trasmissione:

$$\begin{cases} V_i = V_i^+ e^{-jk_i z} + V_i^- e^{jk_i z} \\ I_i = \frac{V_i^+}{Z_i} e^{-jk_i z} - \frac{V_i^-}{Z_i} e^{jk_i z} \end{cases} \quad \begin{aligned} k_i &= \sqrt{\omega^2 \mu_i \epsilon_{ci}} \\ Z_i &= \sqrt{\frac{\mu_i}{\epsilon_{ci}}} \end{aligned}$$

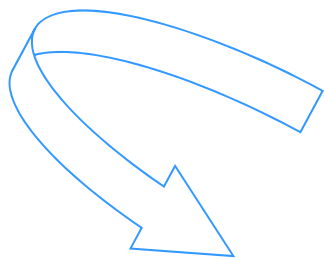
Le costanti V_i^+ e V_i^- si otterranno dalle condizioni al contorno tra lo strato i-esimo e quelli adiacenti, secondo la:

$$V = ZI$$

con Z impedenza di ingresso del generico strato.

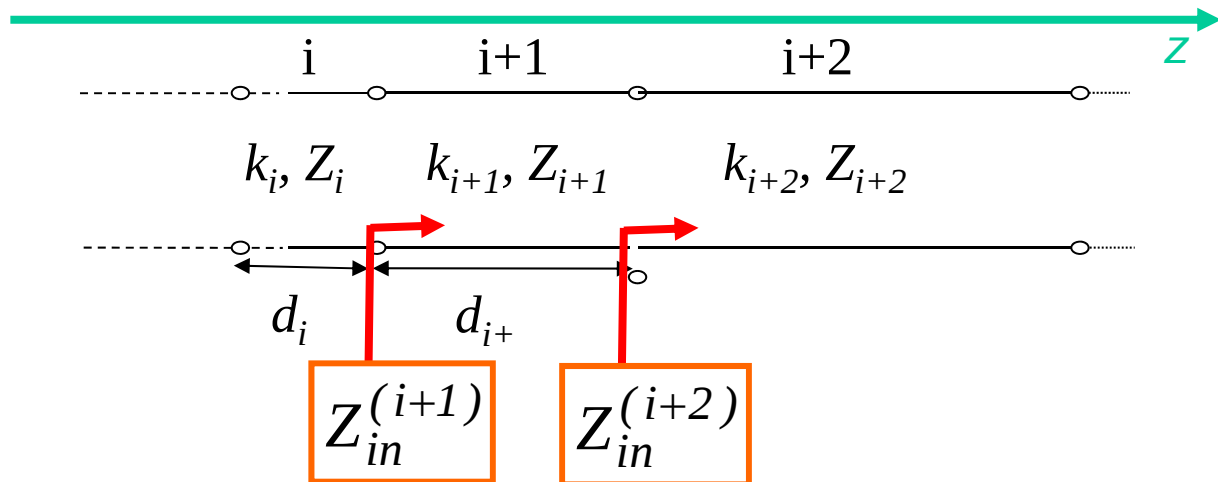
Impedenza di ingresso di un tratto di linea

Sempre dalla teoria delle linee di trasmissione si ha:

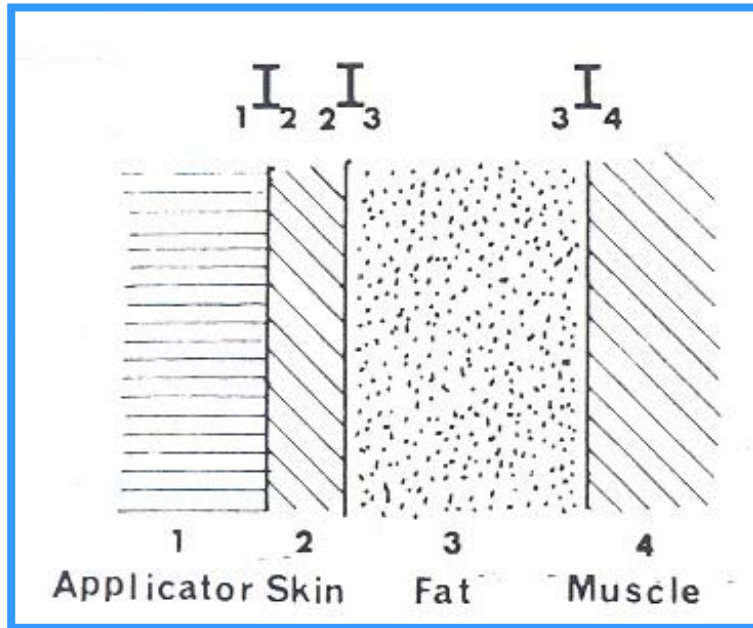


$$Z_{in}(-\ell) = Z_0 \frac{Z_L \cos(\beta\ell) + jZ_0 \sin(\beta\ell)}{Z_0 \cos(\beta\ell) + jZ_L \sin(\beta\ell)}$$

$$Z = Z_{in}^{(i+1)} = Z_{i+1} \frac{Z_{in}^{(i+2)} \cos(k_{i+1}d_{i+1}) + jZ_{i+1} \sin(k_{i+1}d_{i+1})}{Z_{i+1} \cos(k_{i+1}d_{i+1}) + jZ_{in}^{(i+2)} \sin(k_{i+1}d_{i+1})}$$

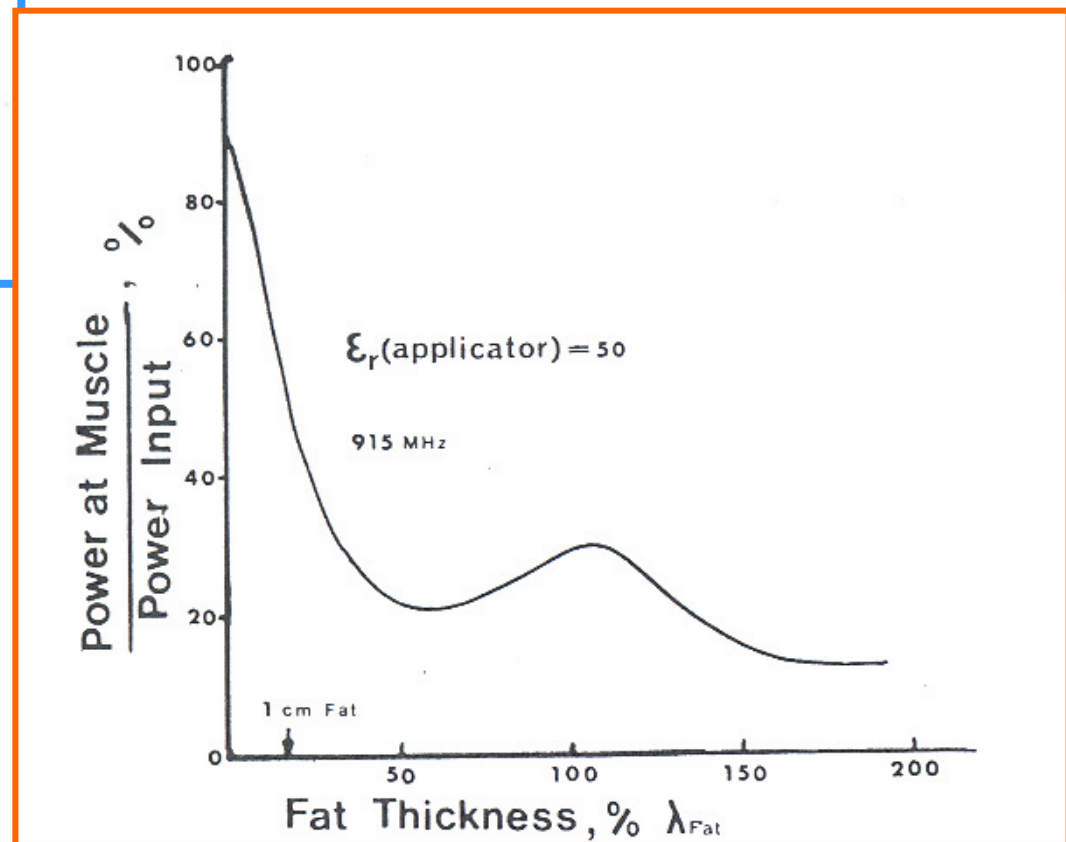


Esempio di analisi



I mezzi biologici sono dissipativi, pertanto, la costante di propagazione è complessa, e l'onda si attenua mano a mano che si propaga nel mezzo...

Johnson et al., T-BME 1984



Esempio

$$\underline{E}_{muscle}(\underline{r}, \omega) = \underline{E}_0^+ e^{-\alpha_t \cdot z} e^{-j \beta_t \cdot z}$$

$$\underline{E}_{fat} = \underline{E}_{fat}^+ e^{-jk_i z} + \underline{E}_{fat}^- e^{jk_i z}$$

$$\delta = \frac{1}{\alpha} = \frac{c_0}{\omega \sqrt{\frac{\epsilon'}{2} \left(-1 + \sqrt{1 + \frac{\sigma_{eq}^2}{\omega^2 \epsilon_0^2 \epsilon'^2}} \right)}}$$

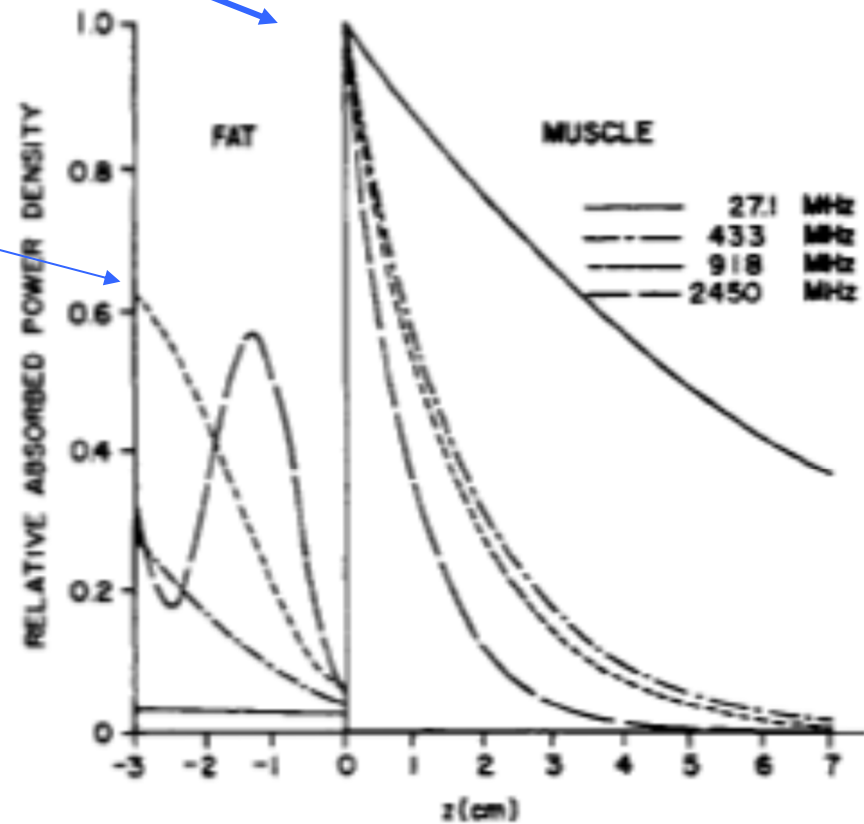


Fig. 20. Relative absorbed power density patterns in plane geometry fat and muscle layers exposed to a plane wave source. From Johnson and Guy [23].

Un po' di conti...

$$\lambda = \frac{2\pi}{\beta} = \frac{\lambda_0}{\sqrt{\frac{\epsilon'}{2} \left(1 + \sqrt{1 + \frac{\sigma_{eq}^2}{\omega^2 \epsilon_0^2 \epsilon'^2}} \right)}}$$

Freq. (MHz)	λ_0 (cm)	ϵ'	σ_{eq} (S/m)	λ (cm)
433	69.28	11.59	0.08	20.14
918	32.68	11.33	0.11	9.66
2450	12.24	10.82	0.27	3.72

Caso reale

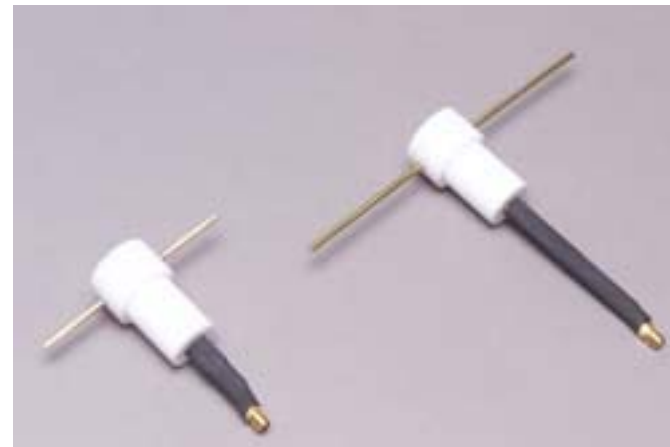
Per tener conto che l'applicatore ha in realtà un'estensione finita, si può scomporre il campo incidente con lo “spettro di onde piane” tenendo conto dell'angolo di incidenza.



un qualunque campo elettrico (trasformabile secondo Fourier) si può esprimere come somma integrale di **infinite onde piane** di ampiezza infinitesima

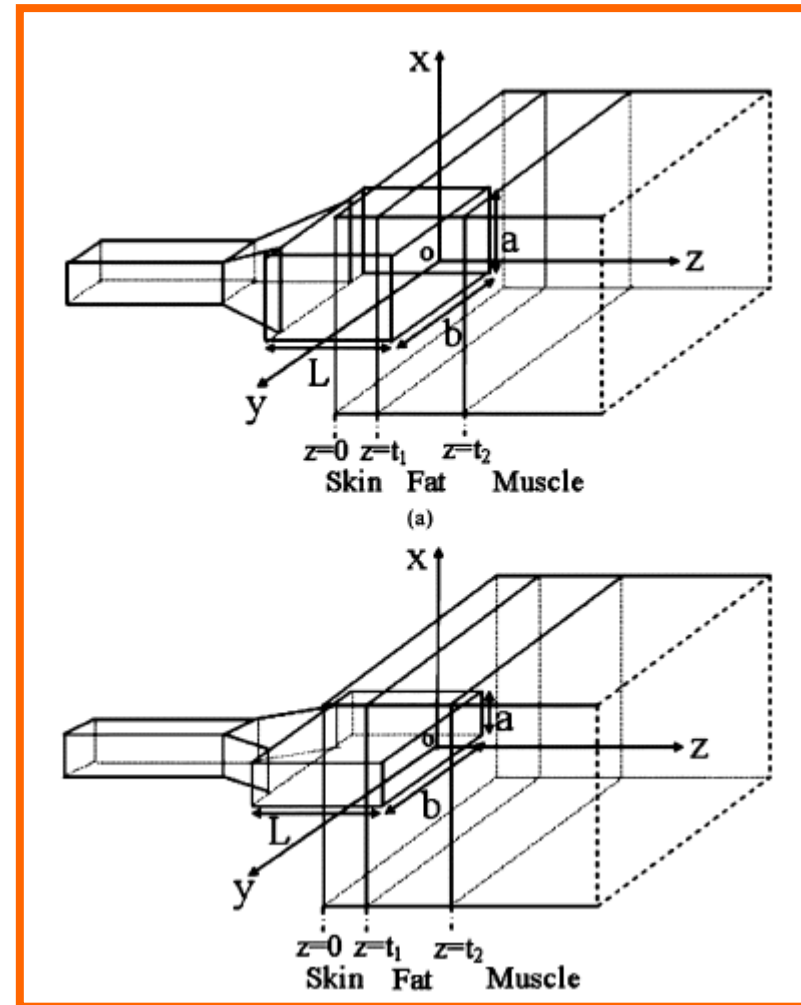
Studi su **antenne a monopolo e a dipolo** hanno mostrato che la condizione “ottima” non si discosta molto da quella ottenuta con il semplice modello ad onda piana.

Johnson et al., 1984



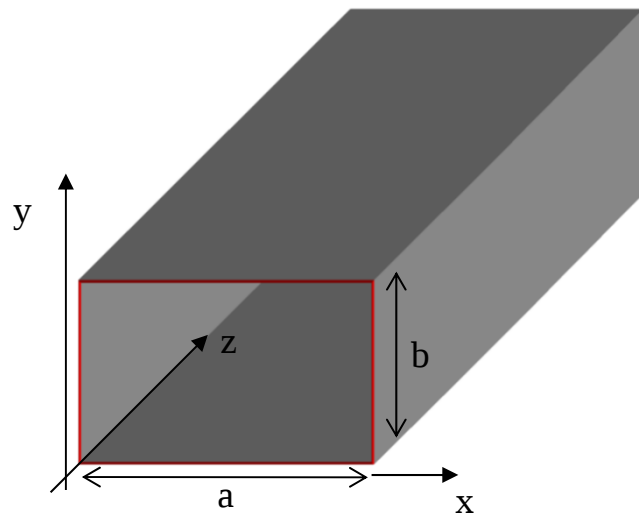
Applicazioni recenti

L'approccio onda piana incidente su un tessuto stratificato (3 strati: pelle, grasso, muscolo) è stato applicato recentemente per studiare le caratteristiche di un applicatore "box-horn".

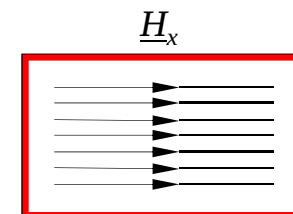
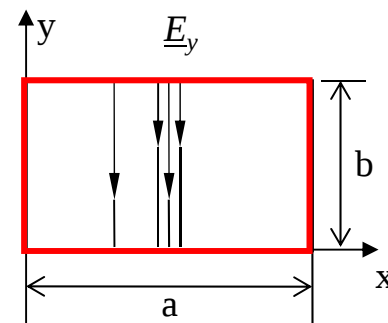
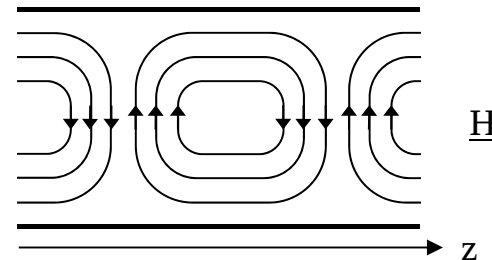
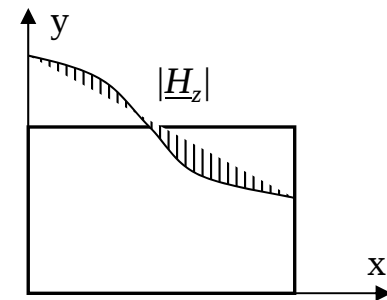
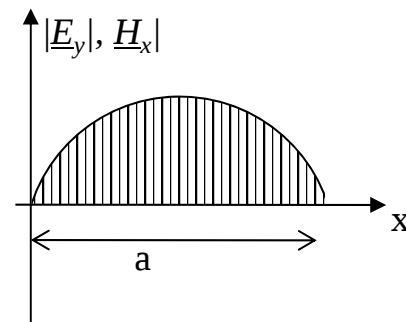


[Gupta and Singh, T-MTT, 2005].

Applicatore a tromba



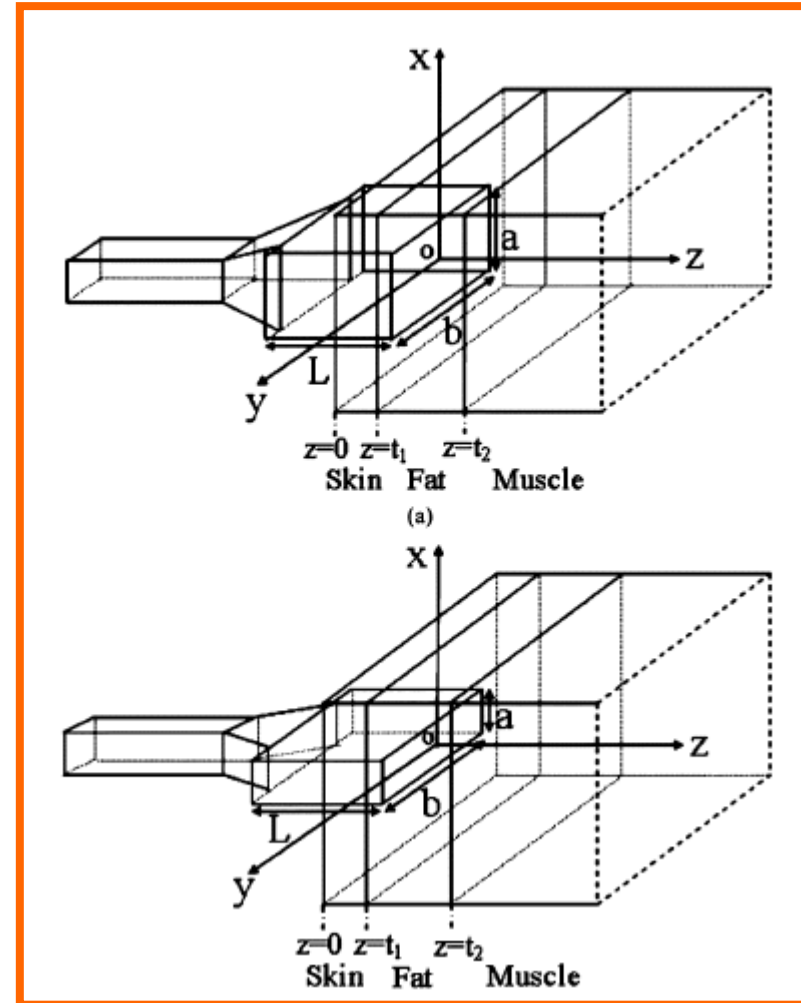
Modo TE_{10}



Applicazioni recenti

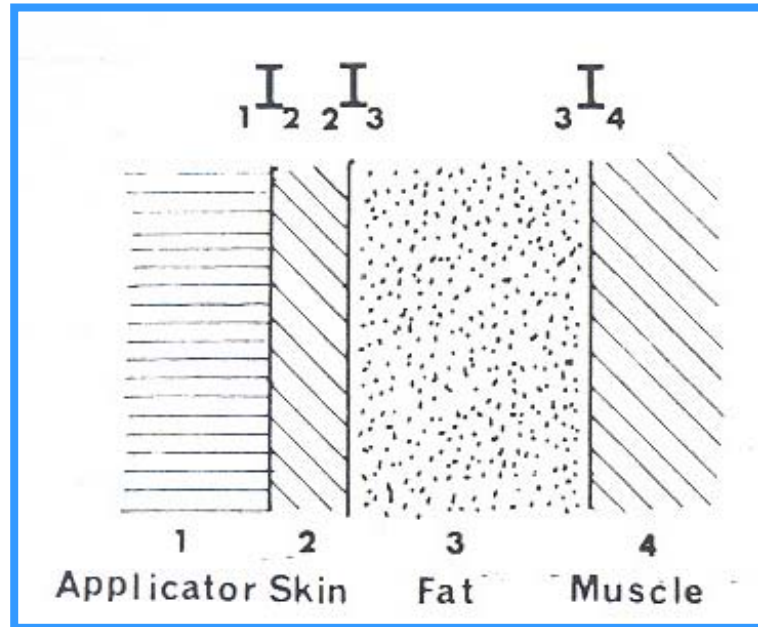
Il campo em nei diversi strati è stato rappresentato attraverso il suo **spettro di onde piane**, ognuna costituita dalla somma di un'onda incidente e una riflessa le cui ampiezze sono state determinate applicando le condizioni al contorno alle interfacce tra i diversi strati.

Hanno convalidato il metodo confrontando i risultati con dati di letteratura.

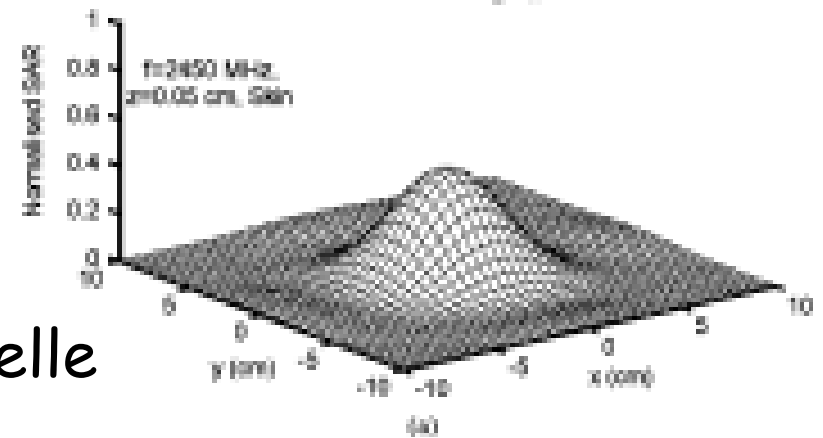


[Gupta and Singh, T-MTT, 2005].

Studio analitico

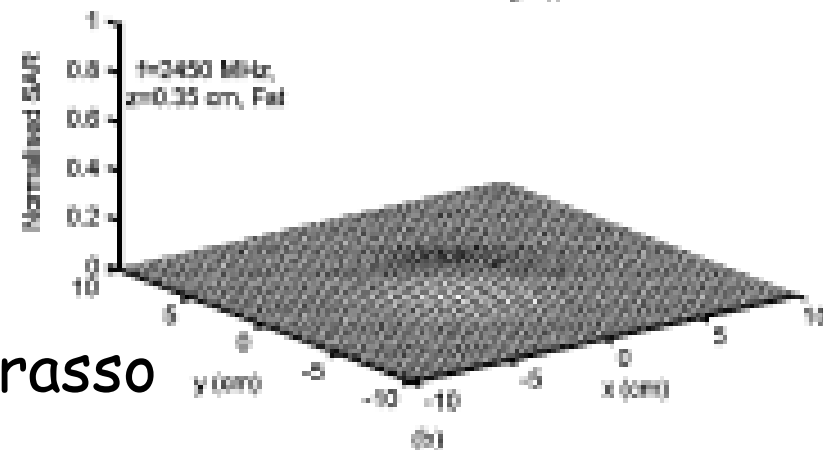


pelle



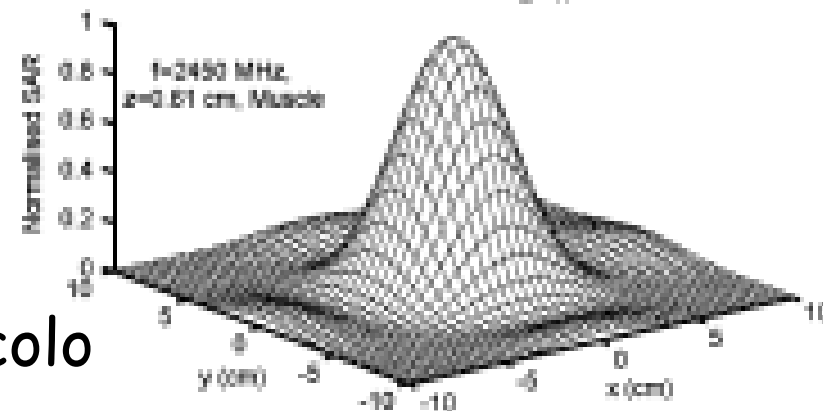
Modified Bessel $(\rho_L, \rho_R, \theta=30^\circ)$

grasso



Modified Bessel $(\rho_L, \rho_R, \theta=30^\circ)$

muscolo



Confronto diverse frequenze e dimensioni

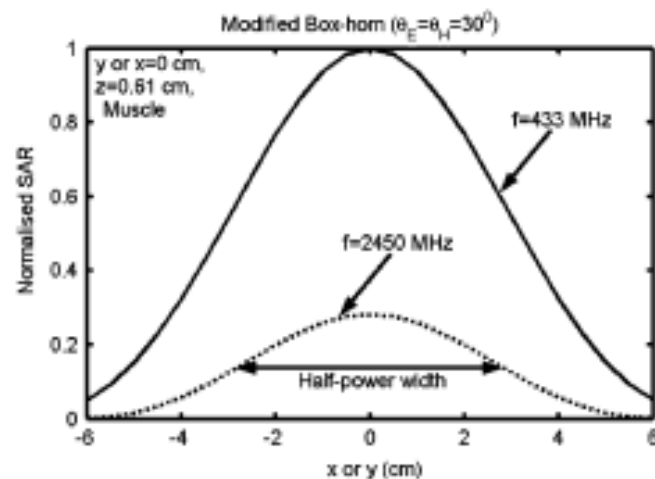
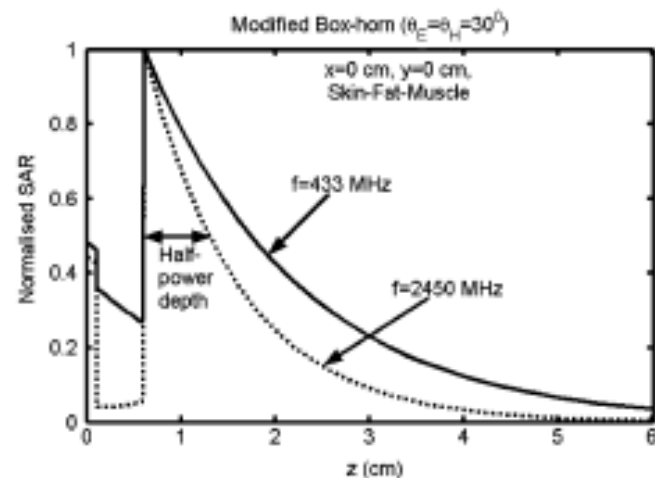
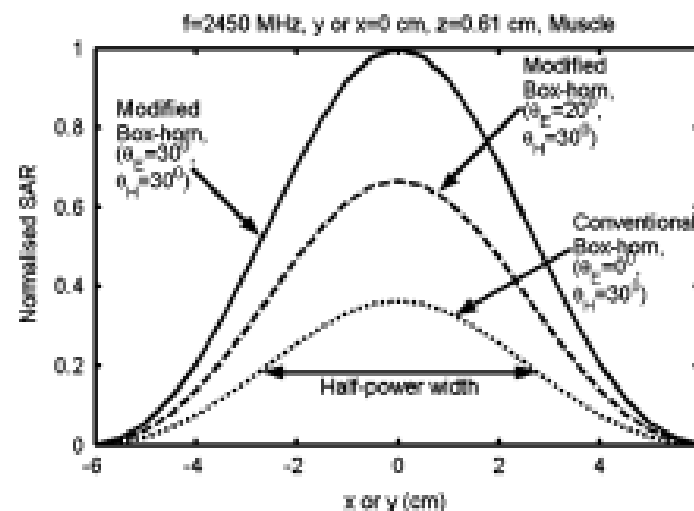


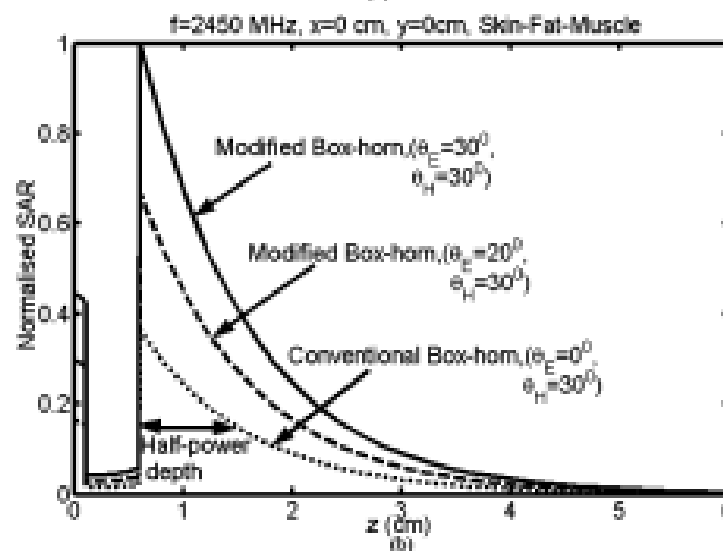
Fig. 5. SAR distributions for modified box-horn (with $\theta_E = \theta_H = 30^\circ$) along x- or y-direction at 433 and 2450 MHz in muscle layer.



433 MHz vs. 2450 MHz



(a)



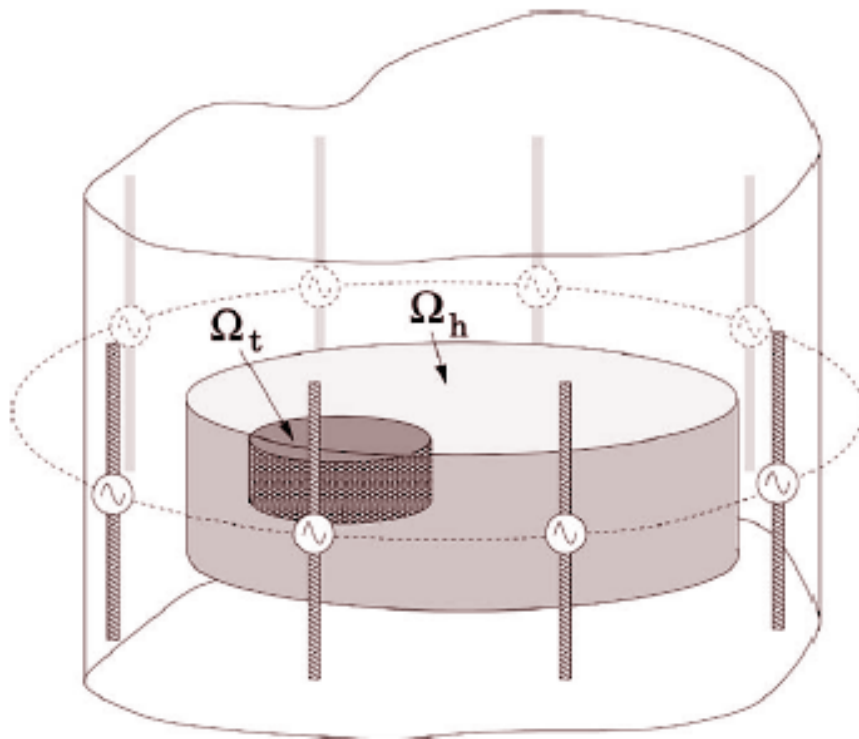
(b)

Dimensioni apertura radiante

Array di applicatori

Spesso con l'applicatore esterno non si riesce a focalizzare il campo a profondità sufficiente per raggiungere il "target". Si usano allora ARRAY di applicatori.

In questo caso il campo totale nel tessuto può essere valutato attraverso l'ottica geometrica, ovvero scrivendolo come somma pesata dei contributi derivanti dalle diverse antenne dell'array.



$$\underline{E}_{tot}(A) = \sum_m W_m \underline{E}_m(A)$$

$$W_m = |W_m| e^{j\alpha_m}$$

Fattore di peso relativo all'm-esimo elemento dell'array. Dipende anche dall'alimentazione dell'antenna e può essere ottimizzato per rendere massimo il campo nel punto desiderato.

Esempio di ottimizzazione

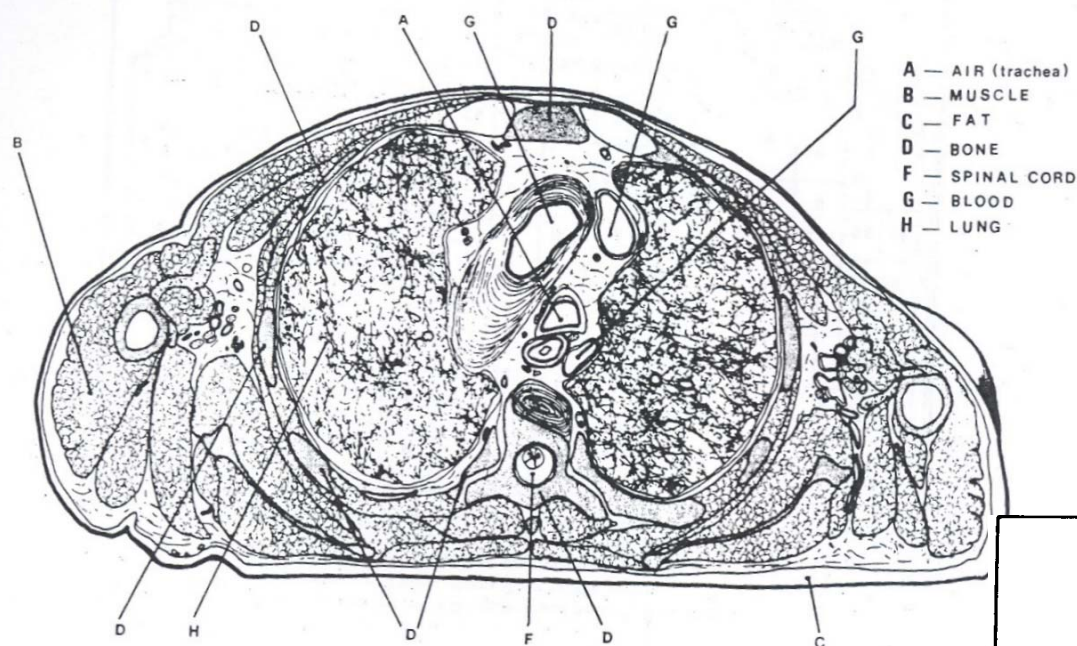
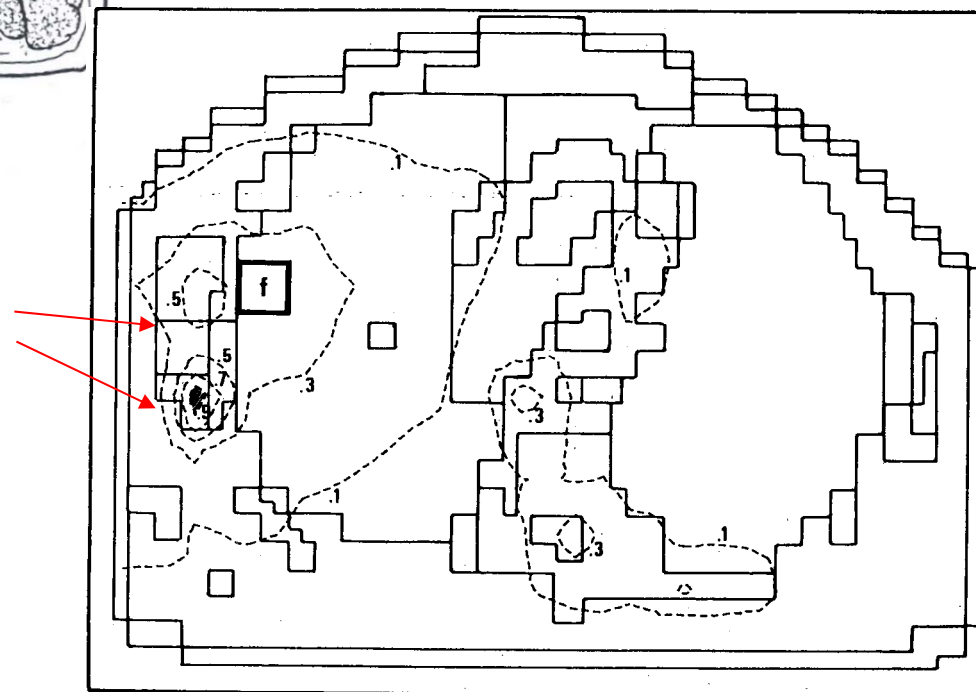


Fig. 1. The original CAT image.

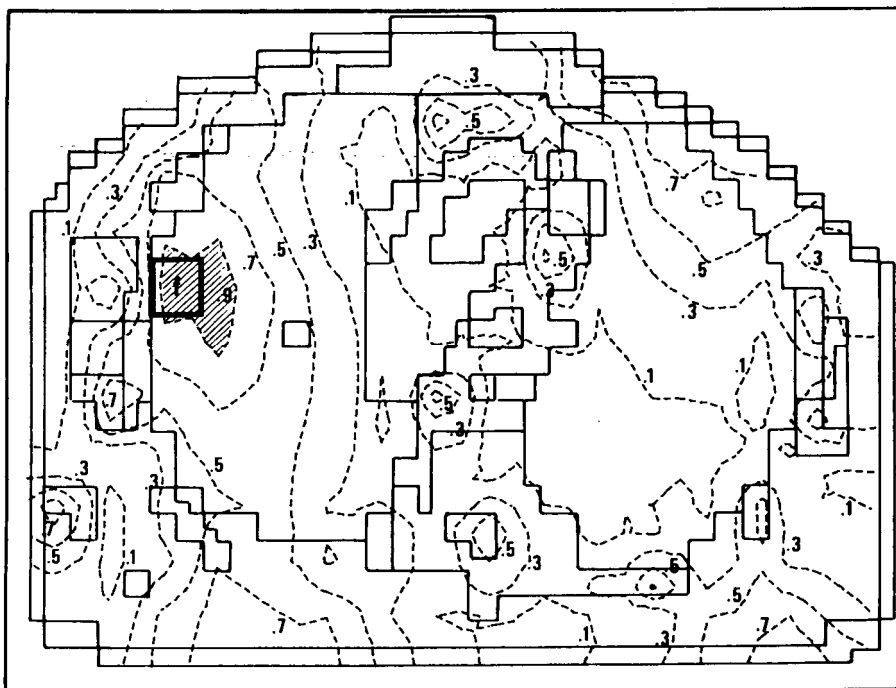
Sezione a
livello
della 5^a
vertebra
toracica

Modello (studio con MoM)

Le linee tratteggiate rappresentano il SAR (isolivello) ottenuto da 50 sorgenti eccitate in modo da ottenere una somma in fase nel volume di interesse (f)

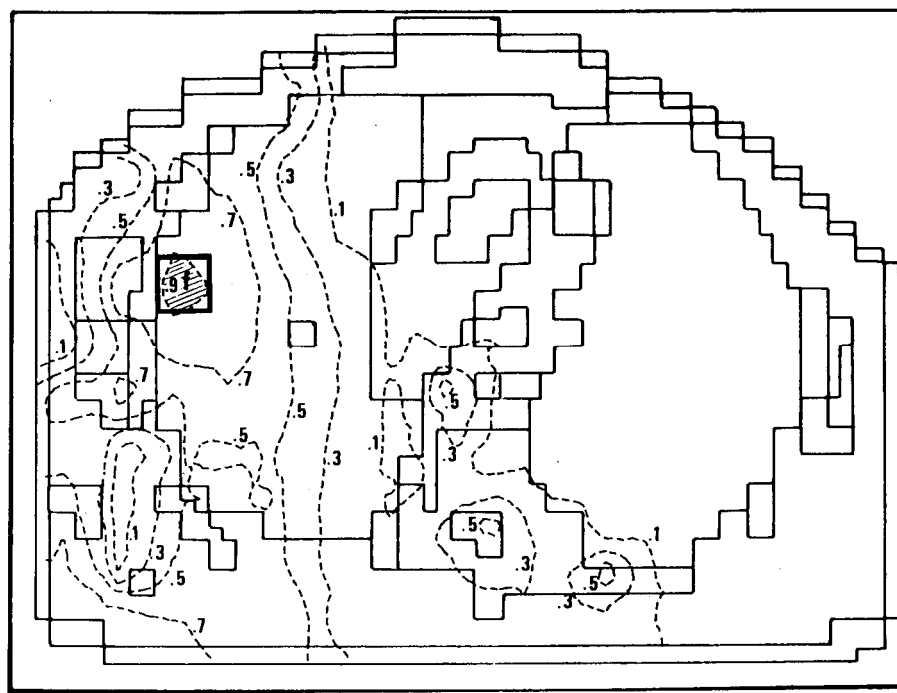


Ottimizzazione distribuzione di SAR

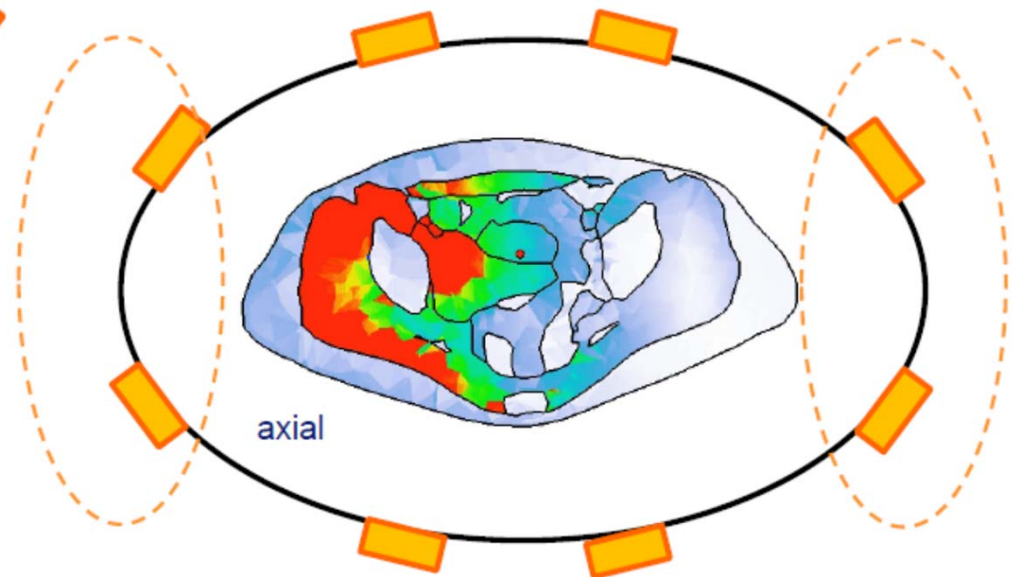
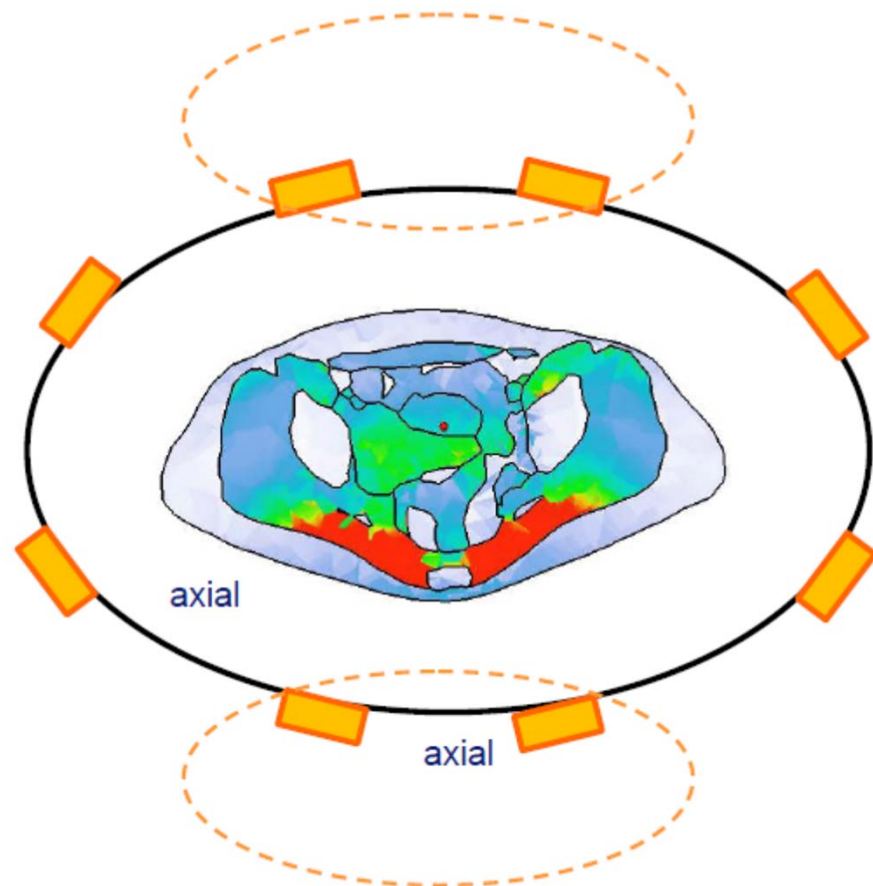


SAR (isolivello) dopo aver ottimizzato le fasi delle sorgenti (zona tratteggiata indica "livelli di potenza critica")

SAR (isolivello) dopo aver ottimizzato le fasi e le ampiezze delle sorgenti (zona tratteggiata indica "livelli di potenza critica")

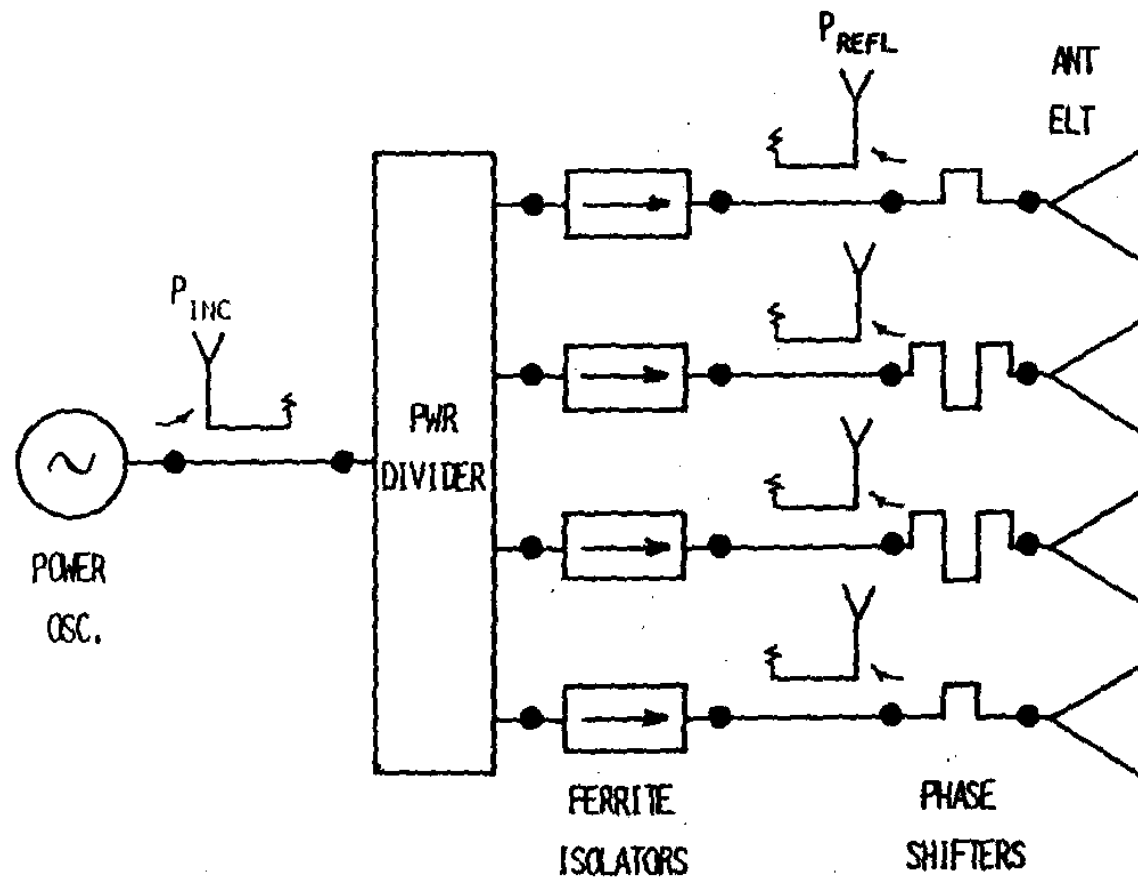


Ottimizzazione array

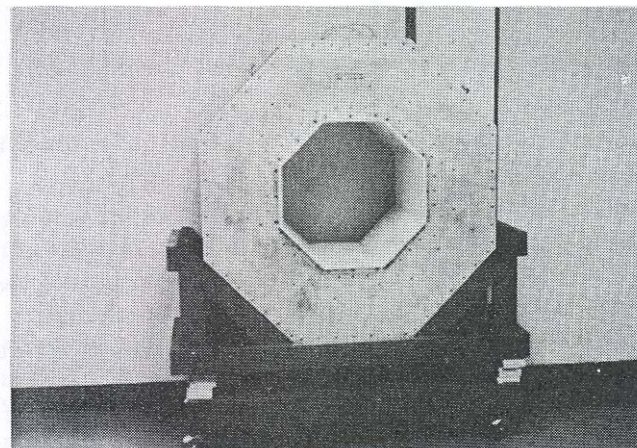
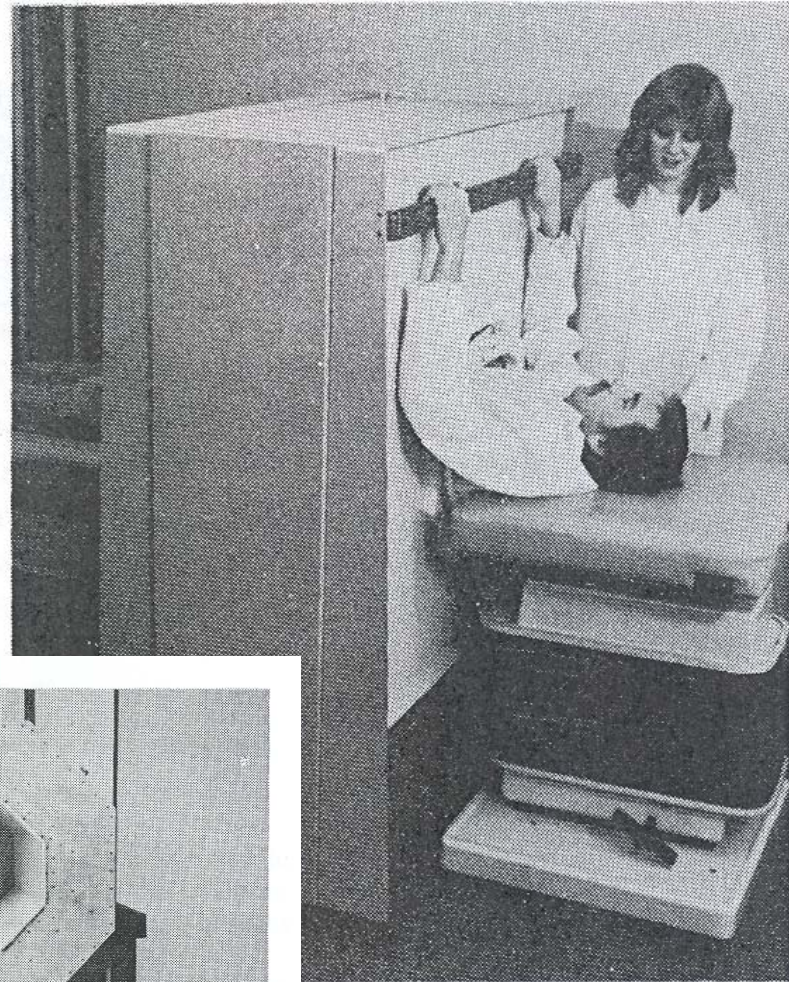
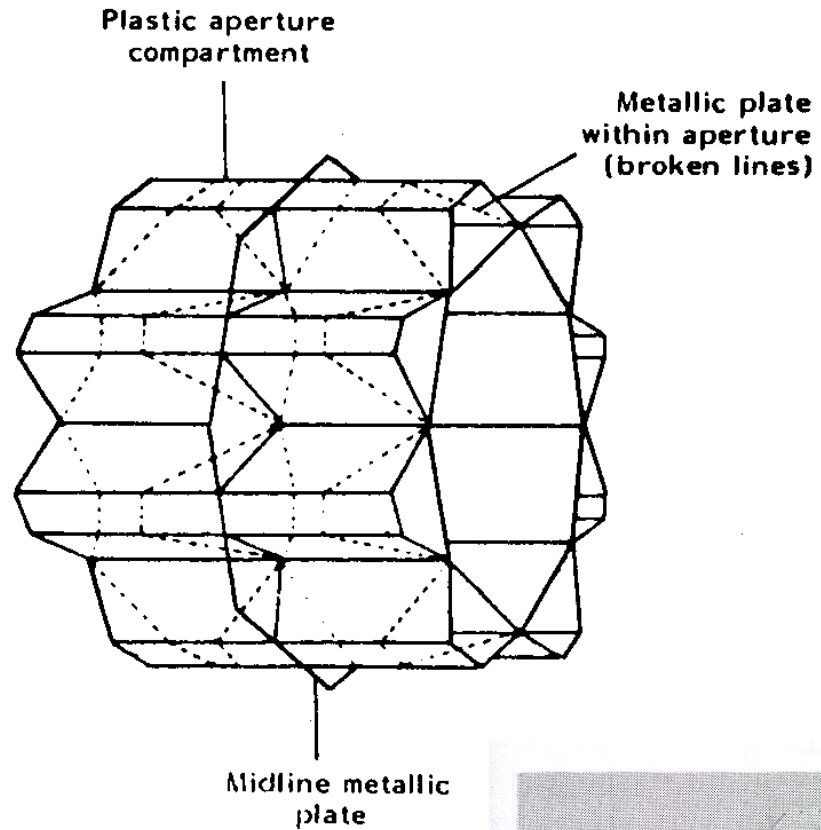


Phased array

Schema alimentazione



Annular phased array

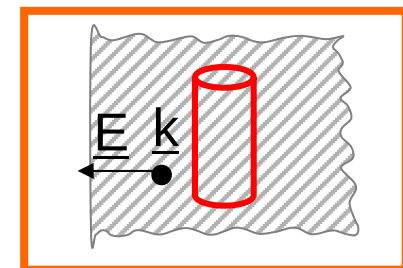
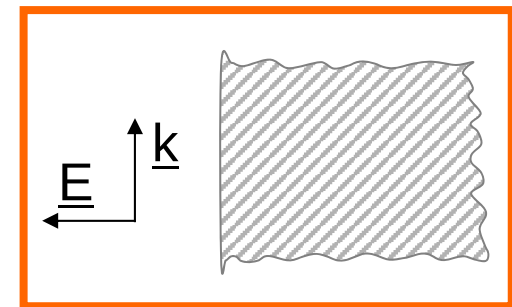
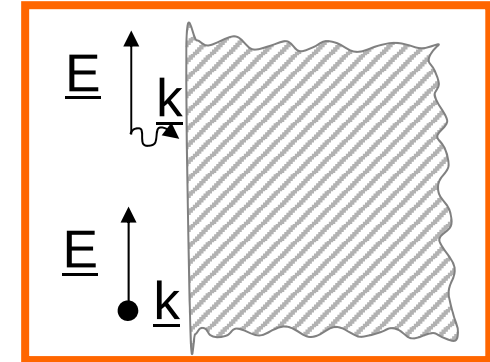


Turner, T-BME, 1984.

Propagazione campo in tessuto con tumore

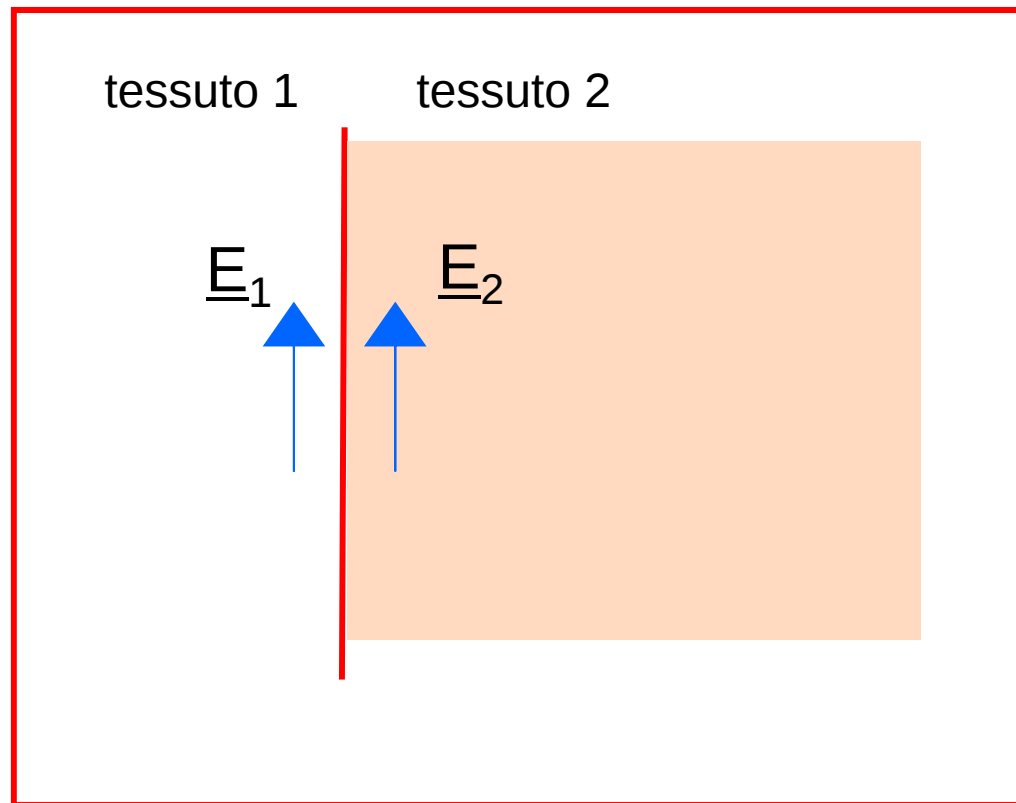
Studio analitico per trovare le condizioni in cui si ha la massima potenza assorbita ($P = \sigma |E_{rms}|^2$) nel tumore rappresentando la geometria del problema come:

1. campo em che si propaga parallelamente o ortogonalmente all'interfaccia tessuto "ospitante" - tumore con il vettore campo elettrico parallelo ad essa;
2. campo em che si propaga parallelamente all'interfaccia tessuto "ospitante" - tumore con il vettore campo elettrico ortogonale ad essa;
3. il tumore è rappresentato da una sfera (tessuto 2) di raggio piccolo rispetto alla lunghezza d'onda del campo em nel tessuto ospitante (tessuto 1);
4. il tumore è rappresentato da un cilindro (tessuto 2) di raggio piccolo rispetto alla lunghezza d'onda del campo em nel tessuto ospitante (tessuto 1). Vettore campo elettrico e direzione di propagazione sono perpendicolari all'asse del cilindro.



Formule analitiche...caso 1

1. campo em che si propaga parallelamente o ortogonalmente all'interfaccia tessuto "ospitante", con il vettore E parallelo ad essa

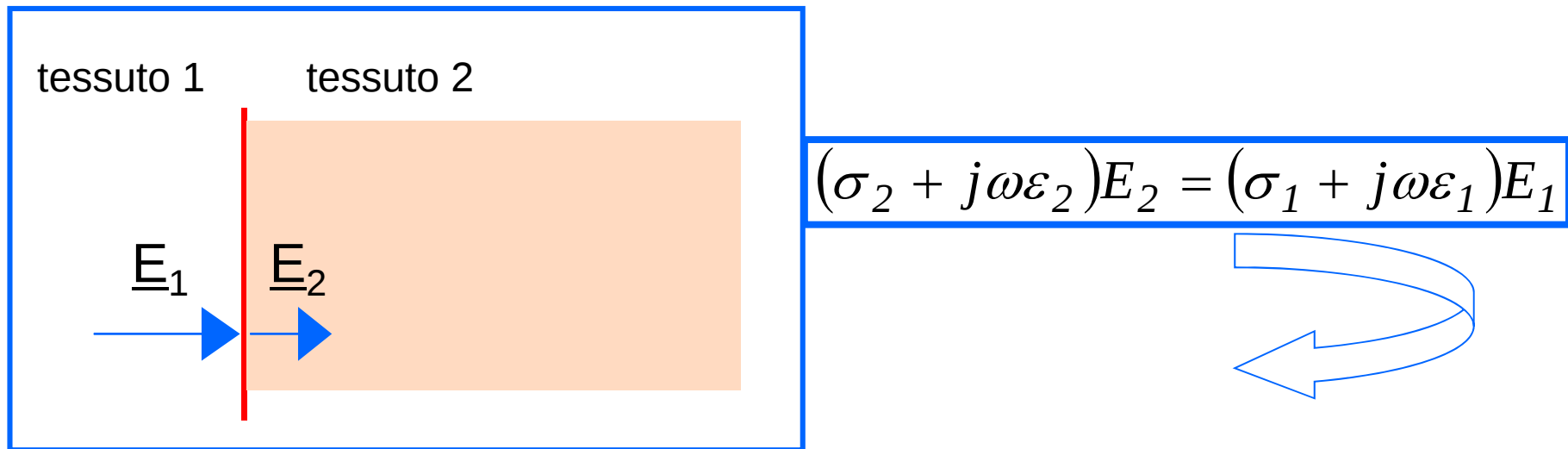


$$E_2 = E_1 \Rightarrow \frac{P_2}{P_1} = \frac{\sigma_2}{\sigma_1}$$

P_1 e P_2 rappresentano le potenze dissipate nel tessuto in corrispondenza dell'interfaccia

Caso 2

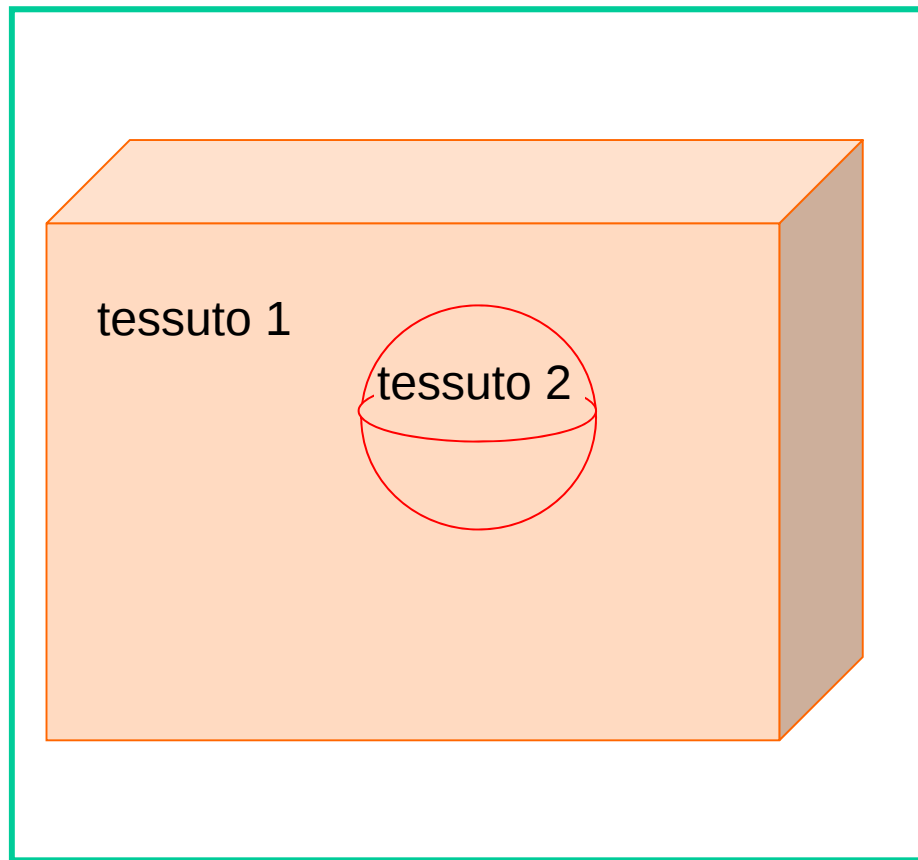
2. Campo em che si propaga parallelamente all'interfaccia tessuto "ospitante" - tumore con il vettore campo elettrico ortogonale ad essa;



$$\frac{P_2}{P_1} = \frac{\sigma_2}{\sigma_1} \left| \frac{\sigma_1 + j\omega\varepsilon_1}{\sigma_2 + j\omega\varepsilon_2} \right|^2 \Rightarrow \frac{P_2}{P_1} = \frac{\sigma_2}{\sigma_1} \left(\frac{\varepsilon_1}{\varepsilon_2} \right)^2 \frac{1 + \left(\frac{\sigma_1}{\omega\varepsilon_1} \right)^2}{1 + \left(\frac{\sigma_2}{\omega\varepsilon_2} \right)^2}$$

Caso 3

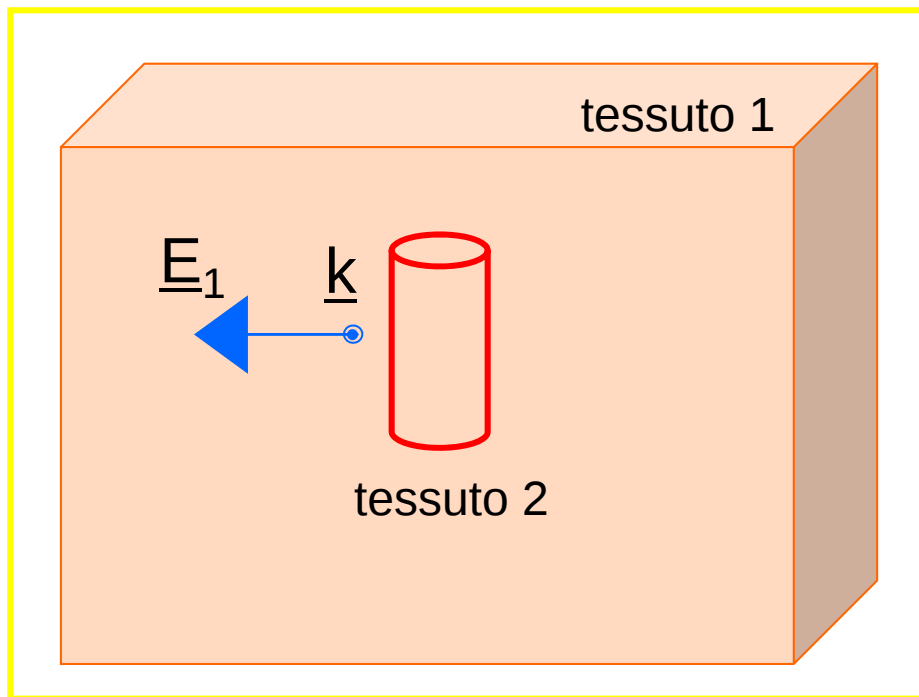
3. il tumore è rappresentato da una sfera (tessuto 2) di raggio piccolo rispetto alla lunghezza d'onda del campo em nel tessuto ospitante (tessuto 1);



$$\frac{E_2}{E_1} = \frac{3}{2 + \frac{\sigma_2 + j\omega\epsilon_2}{\sigma_1 + j\omega\epsilon_1}}$$

Caso 4

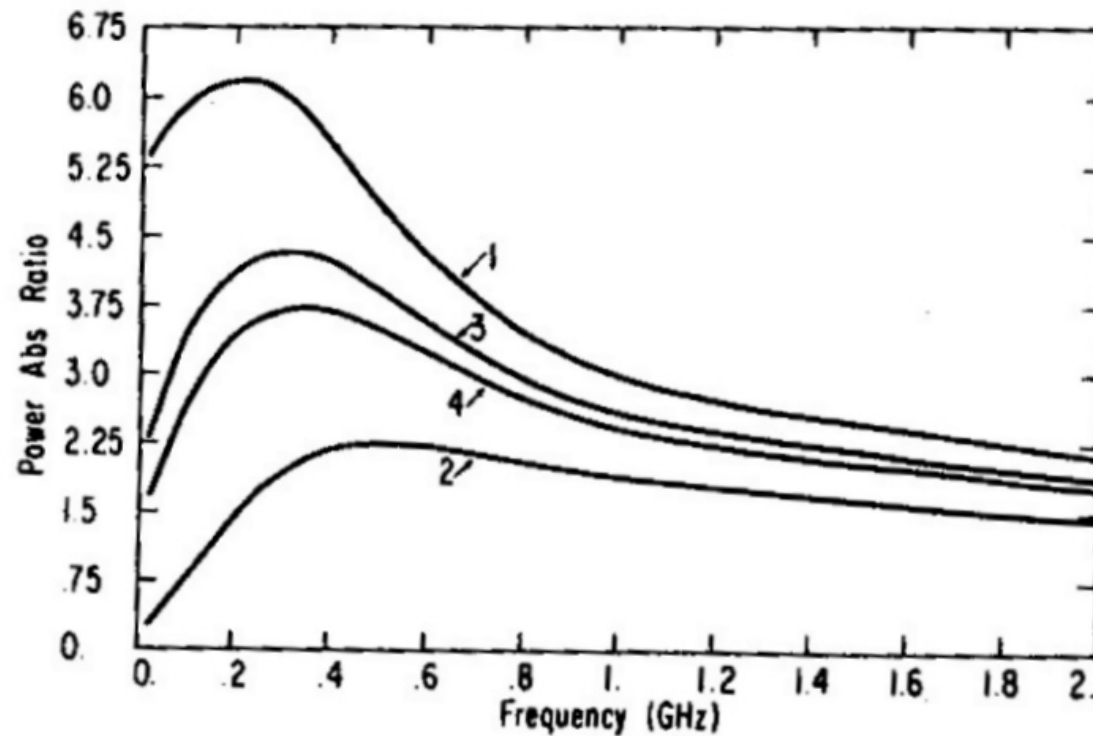
4. il tumore è rappresentato da un cilindro (tessuto 2) di raggio piccolo rispetto alla lunghezza d'onda del campo em nel tessuto ospitante (tessuto 1). Vettore campo elettrico e direzione di propagazione sono perpendicolari all'asse del cilindro.



$$\frac{E_2}{E_1} = \frac{2}{1 + \frac{\sigma_2 + j\omega\epsilon_2}{\sigma_1 + j\omega\epsilon_1}}$$

Esempio di risultati

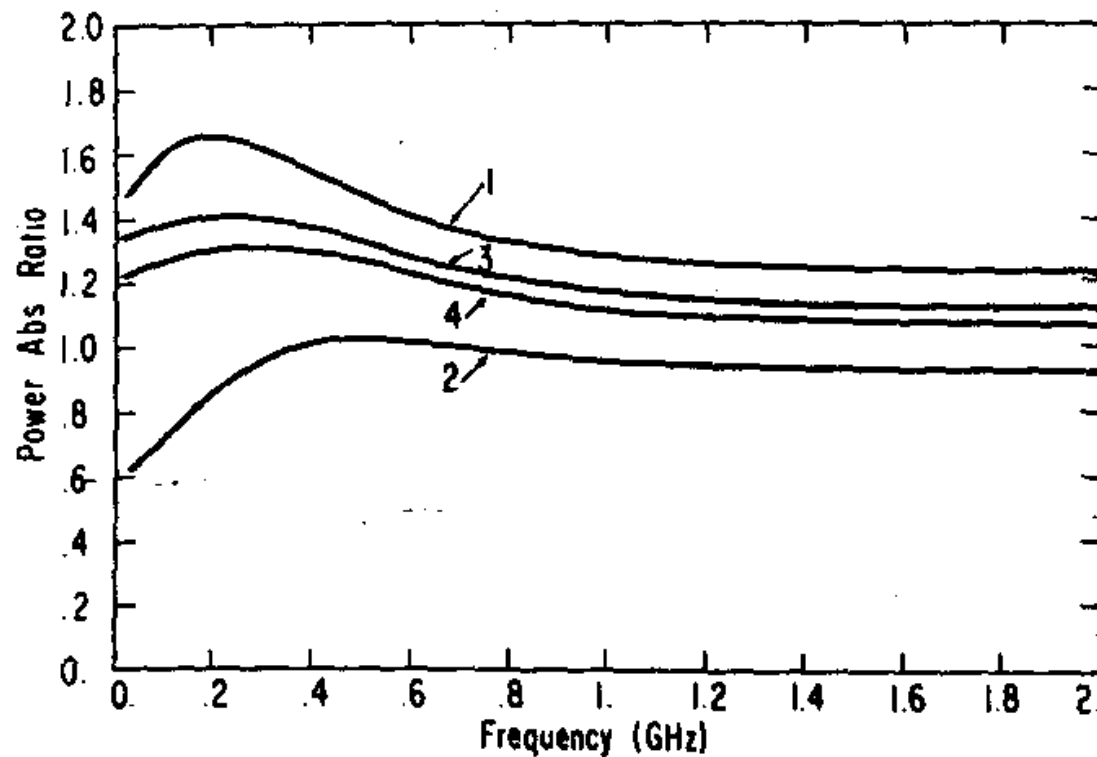
Rapporto potenze assorbite $\frac{P_2}{P_1}$ per i 4 casi



Tessuto 1: tessuto mammario
Tessuto 2: SMT-2A

Esempio risultati

Rapporto potenze assorbite $\frac{P_2}{P_1}$ per i 4 casi

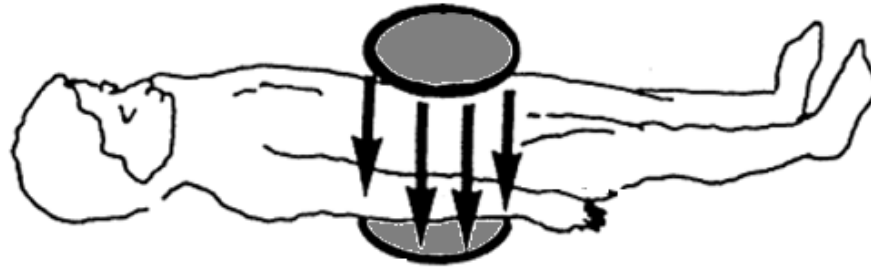


Tessuto 1: muscolo

Tessuto 2: SMT-2A

Accoppiamento capacitivo

Quando il campo elettromagnetico è generato da un sistema di tipo capacitivo, vengono usati due elettrodi collocati in posizione opposta rispetto al corpo umano



Il campo elettrico è ortogonale agli elettrodi, e come tale si presenta all'interfaccia bolo-pelle e alle interfacce successive relative ai primi strati di tessuto (pelle – grasso – muscolo).

Facciamo due semplici conti...

Polarizzazione ortogonale vs parallela

tessuto 1 tessuto 2

$$(\sigma_2 + j\omega\epsilon_2)E_2 = (\sigma_1 + j\omega\epsilon_1)E_1$$

$$\frac{P_2}{P_1} = \frac{\sigma_2}{\sigma_1} \left(\frac{\epsilon_1}{\epsilon_2} \right)^2 \frac{1 + \left(\frac{\sigma_1}{\omega\epsilon_1} \right)^2}{1 + \left(\frac{\sigma_2}{\omega\epsilon_2} \right)^2}$$

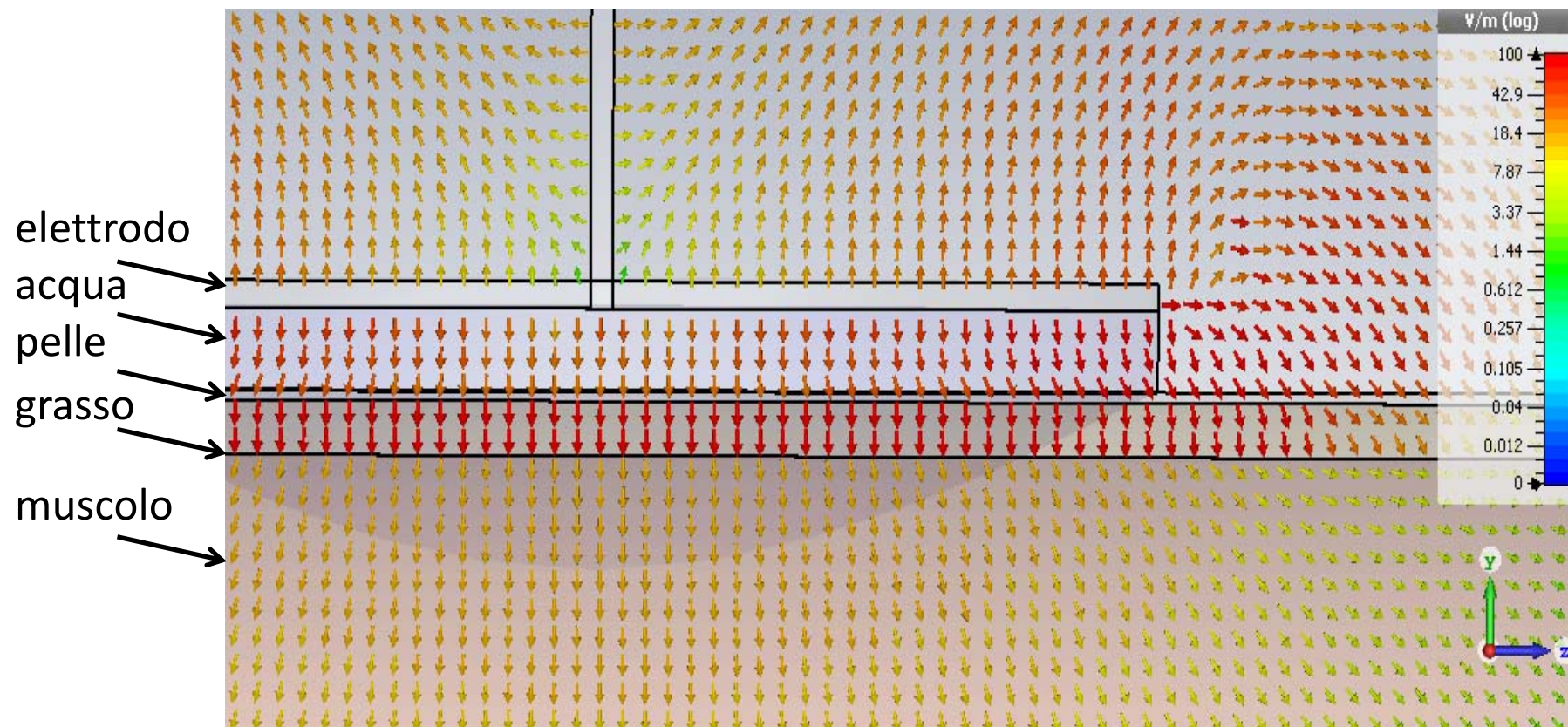
Tessuto 1	Tessuto 2	E_1 (V/m)	E_2 (V/m)	P_1 (W)	P_2 (W)
Pelle	Grasso	1	13.4	0.19	2.72
Grasso	Muscolo	13.4	0.65	2.72	0.13

tessuto 1 tessuto 2

$$E_2 = E_1 \Rightarrow \frac{P_2}{P_1} = \frac{\sigma_2}{\sigma_1}$$

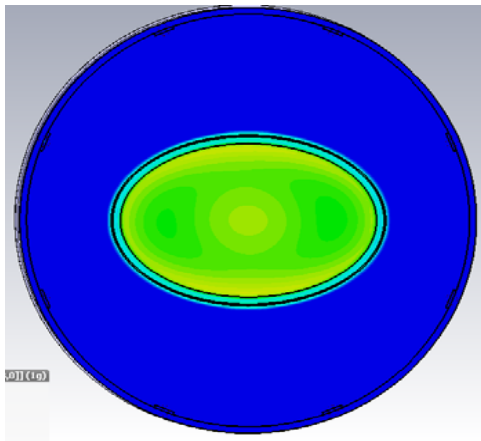
Tessuto 1	Tessuto 2	E_1 (V/m)	E_2 (V/m)	P_1 (W)	P_2 (W)
Pelle	Grasso	1	1	0.19	0.02
Grasso	Muscolo	1	1	0.02	0.31

Distribuzione di campo

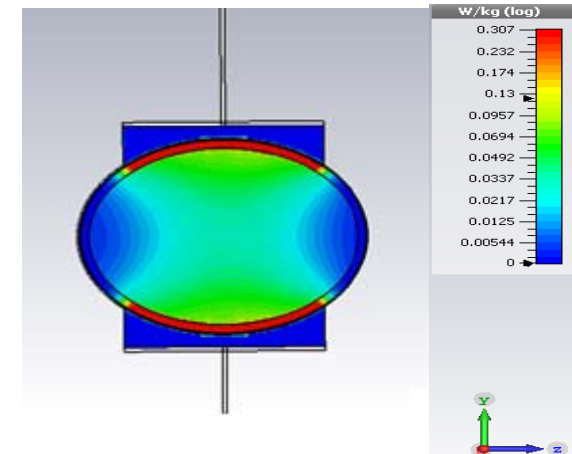


Distribuzione di SAR....

sistema radiativo



sistema capacitivo



sistema radiativo

In 1992 Noguchi et al. published.... with hyperthermia given again with an 8-MHz device... Subcutaneous fat necrosis was experienced in about a sixth of patients and was attributed to hyperthermia...

Applicatori per ipertermia - guida rettangolare

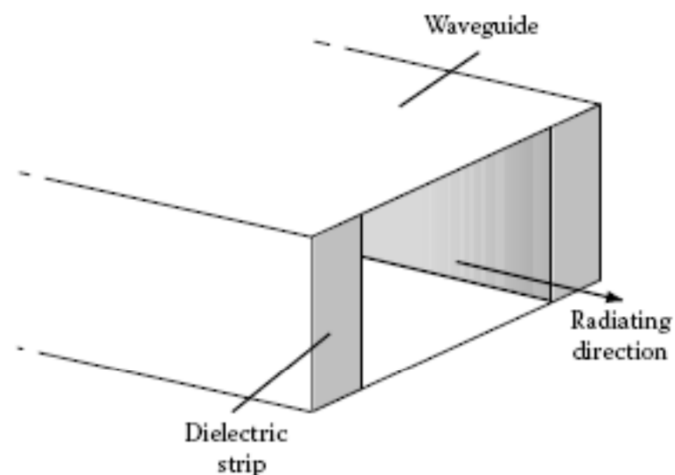


FIGURE 6.4

A radiative hyperthermia applicator consisting of an open-ended waveguide. The waveguide is loaded with two dielectric strips on either side to cause the E field mode pattern to be more uniform in the transverse direction.

Antenne per ipertermia esterna

Antenne a tromba



Fig. 1. Various applicators. (left) LA with the two diverging walls of the horn antenna parallel to the electric field made of lucite. (center) LCA similar to the LA with a PVC cone inserted in the center of the antenna. (right) CA made totally of metal.

Samaras et al., T-MTT, 2000

Patch a microstriscia

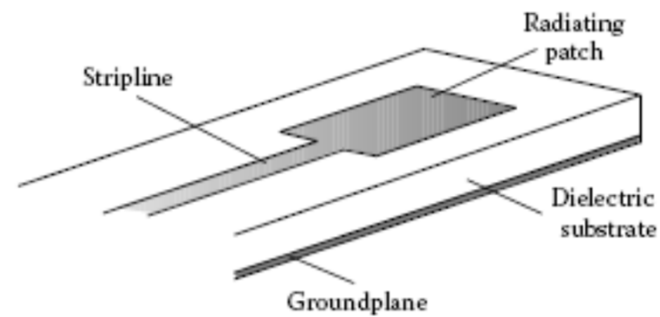


FIGURE 6.5

A radiating patch applicator. The applicator is lightweight and small, making it more convenient. It is intended for heating superficial tumors.

Furse, CRC Press, 2009

Applicatori esterni

Antenne a microstriscia

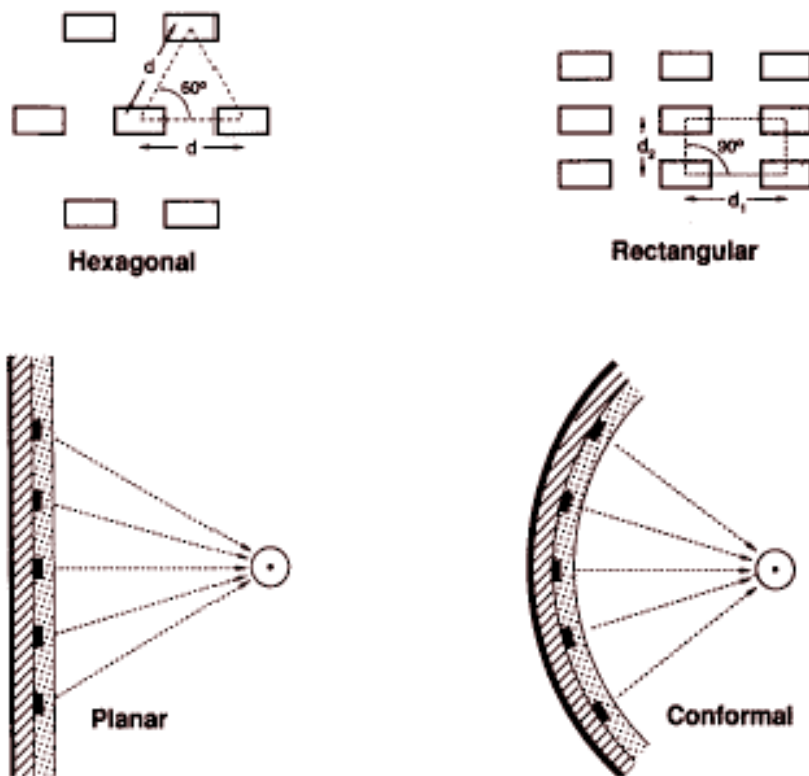
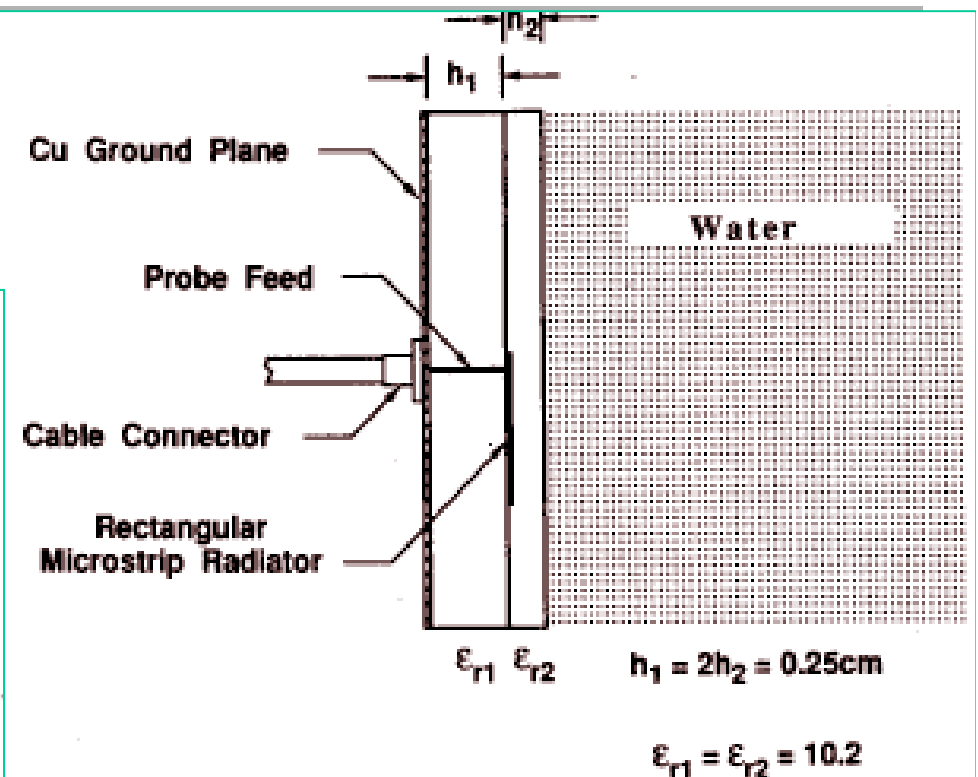
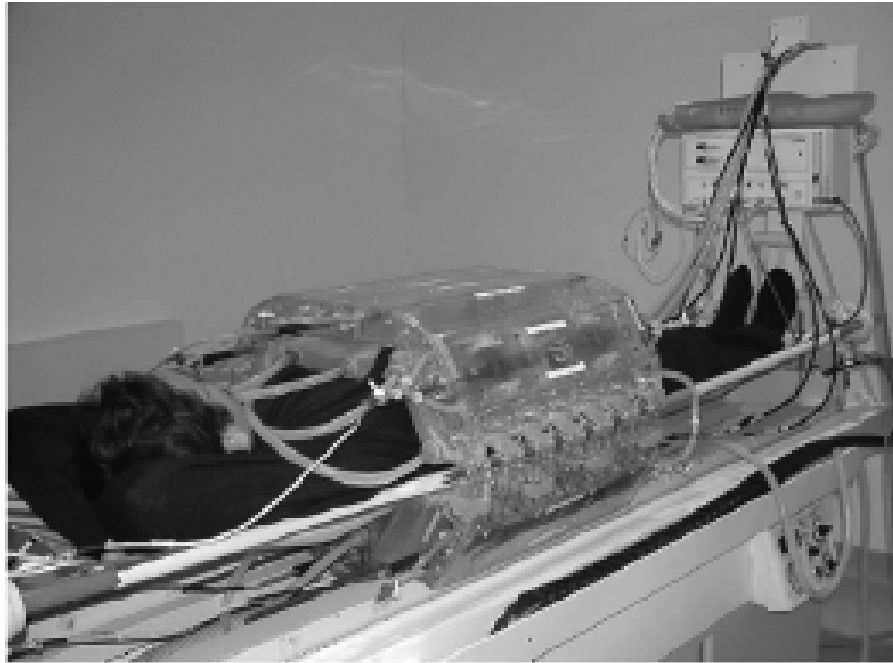


Fig. 1. Multielement microstrip array design geometry with possibility to concentrate energy at a tumor site through intervening normal tissue non-invasively.



Underwood et al., T-BME, 1992

Array compatibile con NMR



Nadobny et al., T-BME, 2005

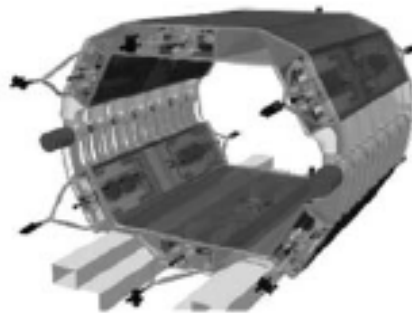


FIGURE 6.6

A prototype of the new Berlin MR-compatible water-cooled antenna applicator (WACOA). (From Nadobny, J., et al., *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 52/53, 505–19, 2005. © IEEE. With permission.)

Furse, CRC Press, 2009

Treatment planning...

Canthers et al., Int.J. Hyperth.. 28(6):570-581, 2012.

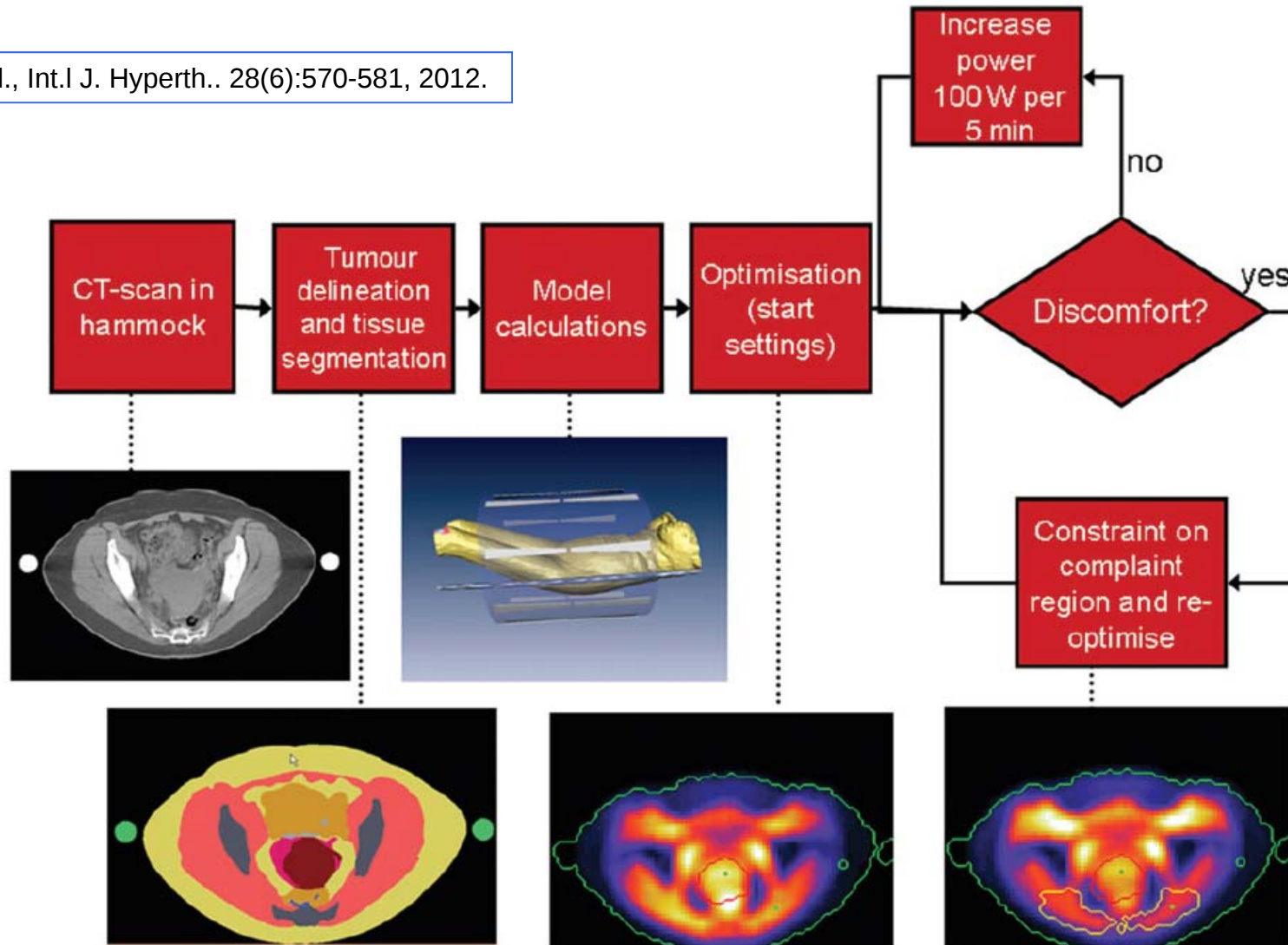


Figure 1. Workflow of the HTP guided deep hyperthermia treatments in the Rotterdam clinical practice.

Indicazioni terapeutiche

Indicazioni alla ipertermia

Le indicazioni alla ipertermia, basate sulla Consensus Conference di Osaka (2004), sono le seguenti:

- Tumore del colon-retto localmente avanzato o recidivo
- Recidive di tumore mammario
- Cancro della cervice uterina
- Sarcoma dei tessuti molli
- Recidive di tumore della pelle (melanoma maligno)
- Tumori localmente avanzati della testa e del collo
- Tumori della vescica localmente avanzati o recidivanti
- Tumore del pancreas
- Carcinoma anale localmente avanzato o recidivante

Frequenze:

- 8 MHz, 13.56 MHz, 27 MHz
- 433 MHz
- 915 MHz



Meccanismo accoppiamento:

- Induttivo / Capacitivo
- Radiativo

Sistemi commerciali

Sistemi commerciali radiativi

- BSD
- ALBA

Ipertermia superficiale

Ipertermia profonda



Figure 1. Example of a clinical hyperthermia treatment set-up for a patient with recurrent breast cancer on the chest wall. Hyperthermia is applied using 433 MHz through four (custom-built) Lucite Cone waveguide applicators. The power output can be adjusted for each applicator separately. Optical fibre thermometry probes, which are not disturbed by electromagnetic radiation, are placed interstitially within catheters and on the skin. A perfused water bolus bag is placed between applicators and skin.

	SUPERFICIAL HT 434 MHz - 915MHz	DEEP HT 70MHz – 100 MHz
ALBA HYPERTHERMIA SYSTEM	 ALBA ON 4000	 ALBA 4D
BSD MEDICAL	 BSD 500	 BSD 2000 – BSD 2000 MRI

Sistemi commerciali: BSD

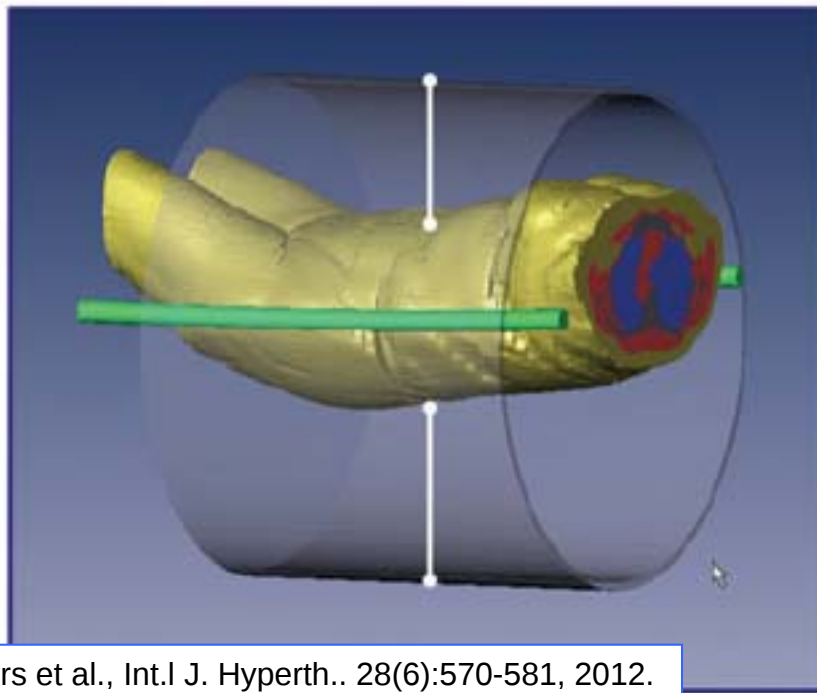
Il sistema BSD 2000 per ipertermia regionale profonda

Il sistema BSD 2000 (Pyrexal Medical, Salt Lake City, UT , USA) è costituito da un array di 8 dipoli. La temperatura del target e dei tessuti circostanti viene monitorata con sensori di temperatura, anche invasivi. In risposta ad un sensore di controllo scelto dall'operatore, il sistema BSD 2000 è in grado di modulare automaticamente la potenza erogata al fine di mantenere la temperatura impostata dall'operatore

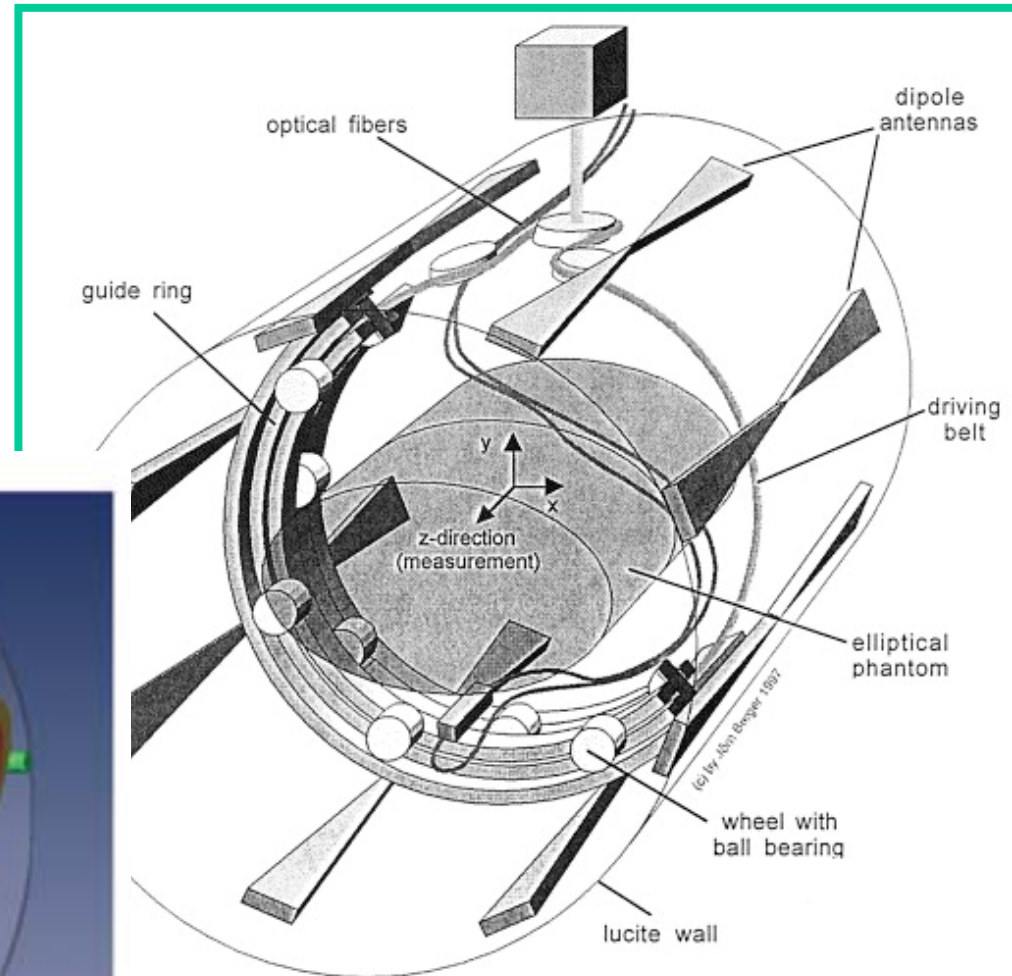
Il sistema BSD 2000 utilizza una banda di frequenze che include quelle tipiche della televisione, radio e navigazione. La trasmissione nell'ambiente di queste frequenze potrebbe disturbare importanti comunicazioni. Per questo motivo il sistema di BSD è collocato all'interno di una camera schermata, che funge da gabbia di Faraday. Lo schermaggio serve anche a proteggere il personale dall'esposizione a radiazioni non ionizzanti emesse dall'applicatore durante il riscaldamento.



Applicatore Sigma 60



Canthers et al., Int.J. Hyperth.. 28(6):570-581, 2012.



Woust et al., Int.I J. of Rad. Onc. 43(4):927-937, 1999.

Sistemi commerciali: BSD

BSD-500 Superficial Hyperthermia



MA-151: mini-dual ridge wave guide applicators have an aperture of 4 x 5 cm and individual heating patterns approximately 2.5 x 2.5 cm by 2 cm deep.

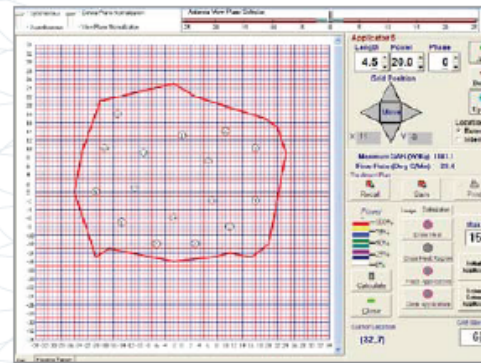


Sistemi commerciali

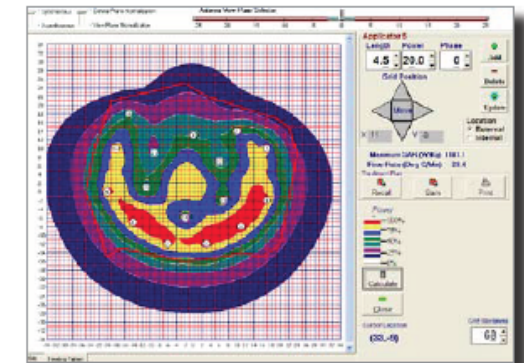
BDS

Treatment Planning Software

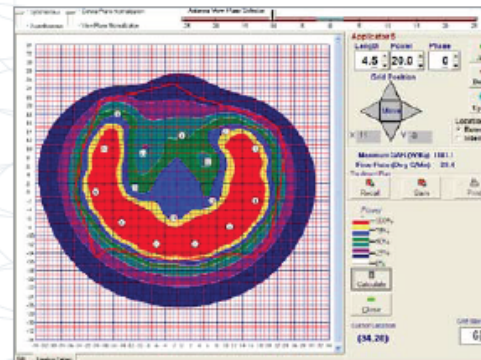
Performing interstitial hyperthermia requires the use of the BSD-500 built-in treatment planning program. Using this software, the size and shape of the tumor can be traced on a grid on the computer screen. Treatment plans can then be made by simulating the placement of antennae in and around the tumor. The power and phase of each channel can be set and adjusted on the screen. Each change in placement, power or phase will display the new simulated heating pattern.



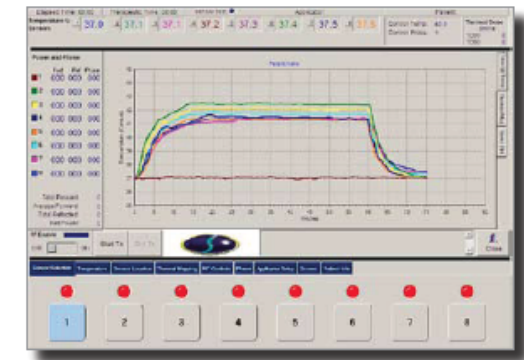
Trace tumor and position applicators



Calculate energy distribution pattern



Adjust phase and power to achieve desired heating pattern



Transfer settings to hyperthermia treatment screen.

BSD MEDICAL CORPORATION
2188 West 2200 South
Salt Lake City, UT 84119-1326 USA



Sistemi commerciali: ALBA

Medlogix s.r.l. P.IVA 10476741003 | R.E.A. Roma 1234801 | Via Adriano Olivetti, 24, 00131 Rome Italy

ALBA 4D

The ALBA team is pleased to present the first deep hyperthermia system produced in Europe which, jointly with radiotherapy and/or chemotherapy, addresses the treatment of deep seeded tumors.

DOSIMETRY

ALBA 4D is equipped with a real-time dosimetry system, which is positioned in the natural cavities of the pelvic region:

- Multi-point temperature probes
- Miniature optical E-field sensor for an in-vivo optimization of the treatment setting.

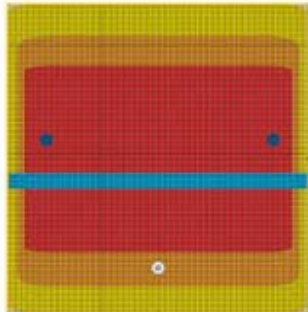
HTPS

ALBA 4D is provided with treatment planning software developed by AMC for treatment simulation. The aim is to find the optimal system setting to maximize the power deposition in the target area while preserving the surrounding healthy tissue



E' costituito da 4 antenne in guida d'onda

Sistemi commerciali: ALBA



Sizes and technical specifications

Sizes 8 x 20 cm

EFS 4 x 16 cm

SAR (Z) 2.3-3.3 cm

Max operative power 100W

Tumor types

Head & Neck Tumours

Superficial recurrences of malignant lymphoma

Melanomas

Breast carcinoma

Sizes and technical specifications

Sizes 20 x 21 cm

EFS 12 x 18 cm

SAR (Z) 2.3-3.3 cm

Max operative power 200W

Tumor types

Large recurrences breast carcinoma on thoracic wall

Various origins adenopathy

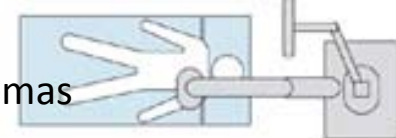
Melanomas

Superficial relapses of soft tissue sarcomas

Ergonomic & User friendly



The mechanical concept of the unit, its compact design and the double arms, one for the applicator and one for the touchscreen monitor, can be very useful in the treatment room.

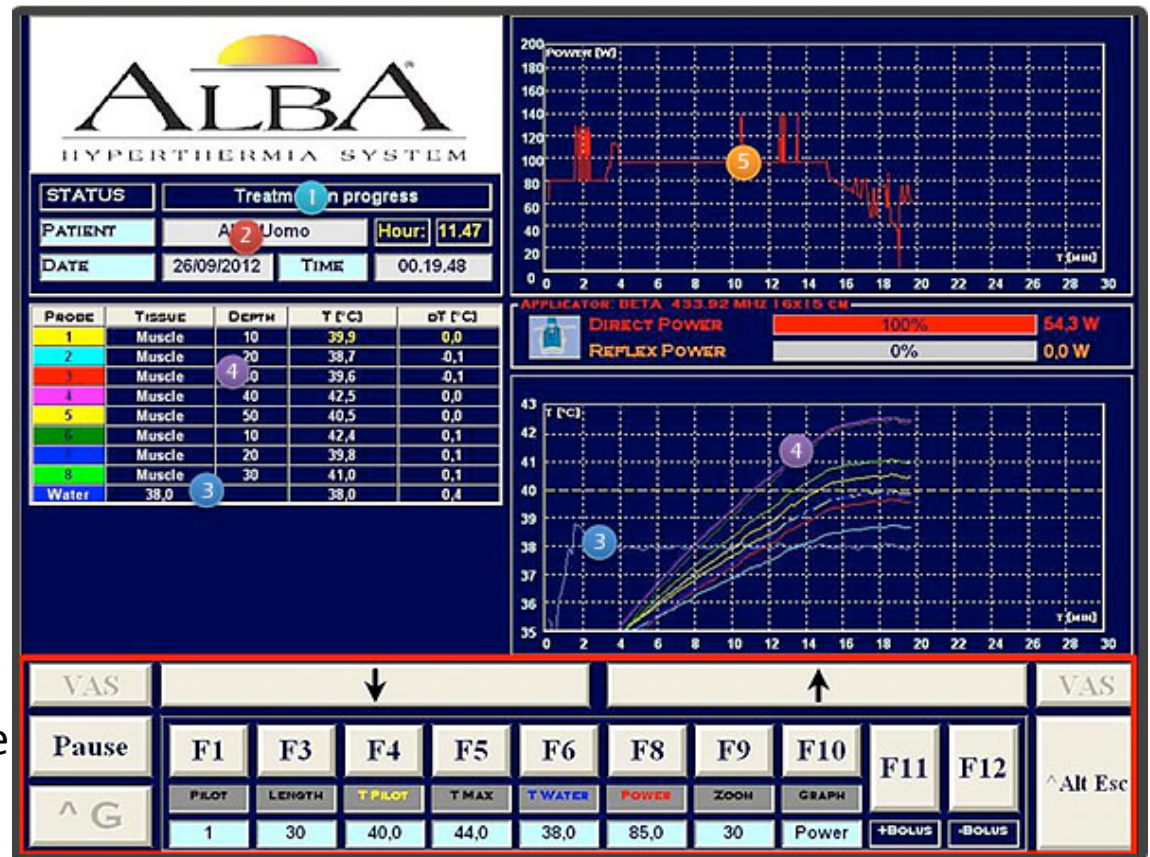


Sistemi commerciali: ALBA

Temperature Measurement

The ALBA Hyperthermia System has an integrated Multichannel Thermometer (from 4 to 64 channels) based on Type T thermocouple technology. A very rapid and sophisticated software measures the temperature of the sensors in real time. Thanks to the constantan/copper wires, the sensors are completely free from electromagnetic artifacts or temperature drifts caused by the RF heating. ALBA's high reliability of the on-site temperature measurements are primarily due to the values of the diameter (50μ) of the thermocouple wires and to the fact that the temperature is measured during a 1-second RF power suspension.

Computer Control System



Sistemi commerciali

Sistemi commerciali di tipo capacitivo sono attualmente il Thermotron-RF8, il Celsius TCS, il Syncrotherm e l'Oncotherm che lavorano a frequenza di 8, 13.56 MHz o 27.12 MHz.

THERMOTRON-RF8



Giappone

CELSIUS 42



Germania

SYNCROTHERM



Italia

ONCOTHERM



Germania

HY-DEEP 600WM

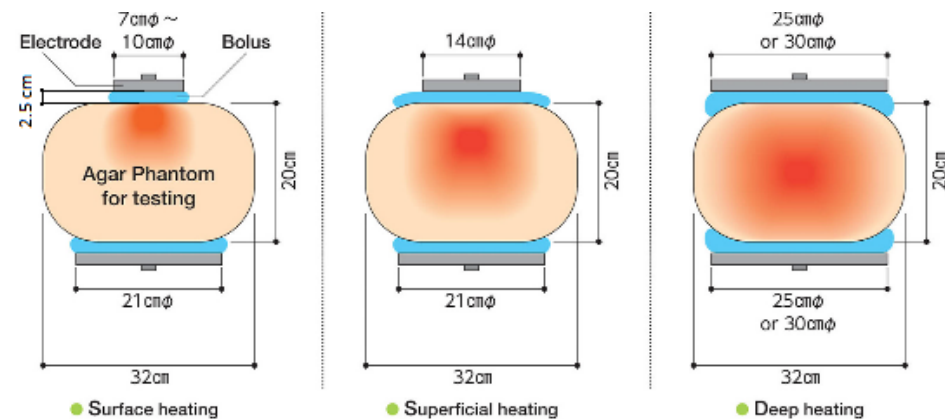


Spagna

"Focalizzazione campo"

Secondo i costruttori....

La dimensione degli elettrodi è variabile per focalizzare il campo
(http://www.vinita.co.jp/pdf/thermotron_en.pdf).



... ma le simulazioni in verità indicano che praticamente tutta la potenza finisce nel grasso sottocutaneo...

Le nuove opzioni...

Ipertermia mediata da nanoparticelle:

L'ipertermia magneto fluida (detta anche magneto fluido ipertermia, dall'inglese magnetic fluid hyperthermia, MFH) è un tipo di ipertermia locale che sfrutta il riscaldamento di nanoparticelle magnetiche dovuto a perdite di isteresi o i rilassamenti di Néel e di Brown quando esse sono sottoposte ad un campo magnetico tempo-variante di sufficiente intensità e frequenza adeguata (alcune centinaia di kHz). In questo modo, il magneto-fluido si scalda riuscendo così ad indurre la morte delle cellule maligne sottoposte al calore, lasciando intatte le cellule sane adiacenti.

La prima sperimentazione in vivo con l'utilizzo di nanoparticelle superparamagnetiche per indurre l'ipertermia nei tessuti è stata effettuata da Gordon et al. [1] nel 1979. In questo esperimento, le NP sono state somministrate con iniezioni endovena in ratti Sprague-Dawley (nanoparticelle superparamagnetiche di ossido di ferro, SPION, ricoperte da uno strato di destrano). Si è confermato il riscaldamento locale in vivo quando è stato applicato un campo magnetico tempo-variante.

