

TECNICA NON INVASIVA DI IPERtermIA NEL TRATTAMENTO DEI TUMORI CEREBRALI

*A. Ley, J. M.^a Cladellas, S.
Colet, P. de Las Heras, J. Prim, J.
Roussos, A. Ariza e J. Calbet**

Servizio di Neurochirurgia e
Anatomia Patologica
Ospedale Universitario "Germans
Trias i Pujol" Badalona (Barcellona)
*Direttore Tecnico dei Laboratori
INDIBA, Barcellona

È stata condotta un'ampia indagine nella letteratura riguardante gli effetti del calore sulle cellule tumorali e sui tessuti sani, sia in vitro che in vivo.

Sono stati presi in considerazione tutti i metodi atti a produrre aumento della temperatura in aree circoscritte del corpo utilizzando sia fonti di calore esterne molto semplici, sia mezzi più sofisticati come il laser, la radiofrequenza, le microonde e gli ultrasuoni, in grado di trasferire calore dall'esterno all'interno del corpo per conduzione. Data la scarsa conduttività al calore dei tessuti organici, per ottenere la temperatura desiderata di 42-43 °C alla profondità voluta, al fine di distruggere cellule neoplastiche, occorre raggiungere a livello cutaneo temperature troppo alte, che possono provocare gravi scottature. Per questo sono stati studiati metodi e tecniche non invasivi che permettono di "scaldare" direttamente i tessuti patologici.

È nota la maggior sensibilità delle cellule tumorali al calore, dovuta al deficit di autoregolazione della rete vascolare propria della massa tumorale peraltro anche scarsamente rappresentata con conseguente impoverimento nell'apparato di ossigeno e sviluppo di un pH acido. È stato notato che l'aumento di temperatura provoca nel citoplasma delle cellule neoplastiche una diminuzione del metabolismo ossidativo, con aumento della glicosi anaerobica e dell'effetto enzimatico del lisozima. Nel nucleo si crea un rallentamento della sintesi dell'RNA e del DNA: questo effetto è però reversibile.

Per tutte queste ragioni, l'aumento della temperatura provoca un effetto "forno" a livello del tumore, il quale è incapace di dissipare il calore accumulato, mentre i tessuti sani circostanti riescono a mantenere temperature non superiori i 41° C. Il problema

RIASSUNTO

Questo lavoro disamina la letteratura esistente sugli effetti dell'ipertermia applicata alle neoplasie. Viene descritta una tecnica non invasiva per indurre un effetto ipertermico nel contesto della massa tumorale mediante Trasferimento Energetico Capacitivo.

Casi di glioblastoma trattati con il sistema TECAR a Trasferimento Energetico Capacitivo sono stati studiati sia dal punto di vista anatomopatologico che nella loro evoluzione clinica.

PAROLE CHIAVE

Glioblastoma, glioma, ipertermia profonda.

fondamentale dell'applicazione dell'ipertermia nei tumori intracraniali è la difficoltà di produrre un aumento di temperatura negli stessi con metodi non invasivi. In questo lavoro vengono presentati i risultati ottenuti in due casi di glioma multiforme, utilizzando la tecnica del Trasferimento Energetico Capacitivo.

MATERIALI E METODI

Nel 1970 abbiamo avuto i nostri primi contatti con il tecnico José Calbet per motivi medico-familiari. Più tardi si occupò per noi di diversi apparecchi elettronici e di un tipo speciale di coagulatore che non produceva scintille.

Anni dopo, nel 1985, il direttore tecnico dei Laboratori INDIBA mise a punto un apparecchio di nuova concezione il Rigeneratore Cellulare a Trasferimento Energetico Capacitivo, così chiamato per la similitudine del suo funzionamento con quello di un condensatore.

L'elettrodo attivo del Rigeneratore Cellulare a Trasferimento Energetico Capacitivo funge da prima piastra e il tessuto biologico come seconda, mentre il dielettrico è costituito dalla copertura isolante dell'elettrodo. Sono state utilizzate frequenze di 700-800 kHz, poiché quelle inferiori ai 400 kHz producono stimoli nervosi indesiderabili. Dall'altra parte, le frequenze superiori a 1 MHz producono un'eccessiva dispersione di energia.

Gli effetti biologici prodotti dal Rigeneratore Cellulare a Trasferimento Energetico Capacitivo sono dovuti soprattutto all'innalzamento della temperatura all'interno dei tessuti e alla normalizzazione del potenziale cellulare. L'ipertermia è data dalla trasformazione di una "energia fredda" (alta frequenza) che, agendo sui tessuti che sono semiconduttori e producono una certa resistenza, provoca una caduta di voltaggio e per

questo una potenza in watt che si trasforma in temperatura.

Con il Rigeneratore Cellulare a Trasferimento Energetico Capacitivo si ottiene un incremento della temperatura interna simile alla febbre prodotta dall'organismo stesso, diverso dall'aumento termico associato al calore proiettato da una fonte di energia esterna e trasmesso per conduzione. Gli esperimenti condotti sugli animali, durante il periodo di sviluppo di questa tecnica furono indirizzati al controllo dell'effetto termico ottenuto per conduzione di calore, alla valutazione dell'incremento di temperatura nella profondità dei tessuti nonché allo studio sulle reazioni dei tessuti sani.

Le prove fatte sul cranio di 4 mm di spessore di una pecora sacrificata da poco dimostrano che, applicando sulla scatola cranica una temperatura di 50 °C per un minuto, trasmessa per conduzione in base alla resistenza cutanea si produce un incremento di solo 0,3 °C a livello della tavola interna dell'osso (equivalente a 20 passaggi con l'elettrodo del Rigeneratore Cellulare a Trasferimento Energetico Capacitivo, restando fermi per 3 secondi alla volta nella stessa zona). In questo caso ci si riferisce al "calore" generato sulla superficie della cute tra elettrodo e cranio, non a quello di trasformazione. Riguardo alla temperatura ottenuta per "trasformazione" in profondità, nelle prove è stata usata una potenza di uscita di 50 W con un elettrodo di 5 mm di spessore e una superficie di contatto di 14 cm². È stata effettuata l'applicazione su una zona di 50 cm² per 10 minuti. Si è lavorato con una temperatura di 48 °C a livello di applicazione dell'elettrodo, ottenendo un aumento di temperatura nel cervello di 4 °C a 1 cm di profondità e di 3 °C a 6 cm.

Rispetto all'innocuità dell'effetto termico sui tessuti sani, sono stati effettuati esperimenti su ani-

mali da laboratorio con controlli chimici e anatomo-patologici, sia sul cervello che in altre viscere. Riteniamo importante insistere sul fatto che l'energia elettrica ad alta frequenza si trasforma istantaneamente in temperatura. Dopo l'applicazione, l'effetto termico dura per poco tempo. Tuttavia, a volte l'effetto più importante è quello dell'aumento ottenuto con trasformazioni chimiche, in modo simile a ciò che avviene quando si ricarica una batteria.

Riassumendo gli effetti biologici sono:

- vasodilatazione e aumento dell'ossigenazione;
- diminuzione dell'acidosi dei tessuti;
- riassorbimento dei cataboliti;
- effetto antiedematoso;
- normalizzazione del potenziale cellulare.

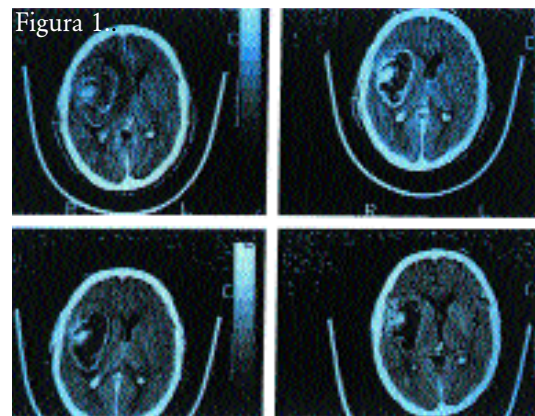
Nel 1987 abbiamo utilizzato il modello a Trasferimento Energetico Capacitivo consistente in un'apparecchiatura da 20 watt per il trattamento di vari processi dolorosi ossei, tendiniti e muscolari, così come altre patologie del sistema nervoso.

Nei nostri primi esperimenti transcutanei su tumori cerebrali, si è osservata una riduzione del valore di pressione intracranica e dell'edema peritumorale, con miglioramenti clinici dei sintomi neurologici. Poiché nella maggioranza dei casi l'evoluzione della patologia era a uno stadio avanzato, mentre in altri si era fatto ricorso a irradiazioni e chemioterapia, è difficile valutare oggettivamente quei risultati. In questo lavoro presentiamo i primi due casi di glioma in cui è stato applicato il Trasferimento Energetico Capacitivo con apparecchiatura a 20 watt.

CASO 1

Storia clinica

Il paziente di 51 anni, in cura nel febbraio del 1990, presentava da 5 settimane, cefalgie associate a una progressiva emiparesi sinistra. La



TAC cerebrale aveva rilevato la presenza di un esteso tumore cerebrale nell'area destra presumibilmente un glioma.

Non fu sottoposto a un trattamento chirurgico ma fu trattato con metadone (8 mg al giorno).

La **Figura 1** mostra la TAC cerebrale prima del trattamento, dopo 5, 10 e 55 sedute. Si nota come la densità eterogenea del tumore evidenzia una tendenza a una necrosi centrale con captazione periferica del mezzo di contrasto che in alcune zone evidenzia una certa delimitazione, tra la periferia del tumore e il tessuto cerebrale. Diminuisce l'edema peritumorale e la pressione della massa tumorale sul sistema ventricolare.

Evoluzione clinica

Il paziente ha visto scomparire i sintomi di ipertensione intracraniale per 4 mesi, e ha potuto sospendere, per questo periodo, il trattamento con metadone.

Esame istologico

I tagli cerebrali mostrano una lesione di circa 5 cm di diametro con un buon piano di clivaggio rispetto al tessuto cerebrale circostante nell'area fronto-temporo-parietale destra. Il tumore poteva essere "staccato" facilmente dal cervello. Istologicamente, è stata confermata la diagnosi di glioma multiforme. C'era un'estesa area di

necrosi centrale e solo un anello periferico di cellule tumorali attive.

CASO 2

Storia clinica

La paziente, di 47 anni, esaminata nel maggio 1989, presentava un caso di emiparesi, emiplegia ed emianopsia omonima sinistra, da 6 settimane, associata a una sindrome di ipertensione intracraniale.

La TAC e l'angiografia avevano rilevato la presenza di un esteso tumore cerebrale fronto-temporale destro.

Intervento chirurgico

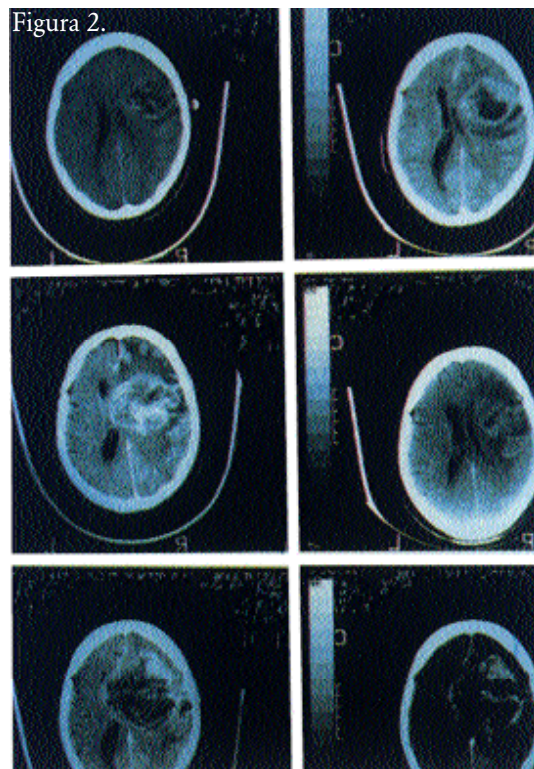
Il 1 giugno 1989 era stata praticata un'ampia resezione tumorale con un buon decorso postoperatorio e miglioramento della pregressa sintomatologia neurologica. Tra l'agosto 1989 e il febbraio 1990 erano state applicate 5.500 rad di Co60 e 5 cicli di chemioterapia con BCNU. Nel febbraio 1990 la TAC cerebrale aveva rivelato una recidiva del tumore.

TRATTAMENTO CON RIGENERATORE CELLULARE A TEC CON APPARECCHIATURA DA 20 WATT

La paziente è stata sottoposta a 70 sedute di Trasferimento Energetico Capacitivo da 20 watt da 10 minuti tra marzo e giugno del 1990, mentre veniva mantenuto il trattamento con 8 mg di metadone al giorno.

Nella **Figura 2** sono evidenziate:

- TAC cerebrale preoperatoria;
- TAC cerebrale postoperatoria del luglio 1989, dopo la resezione subtotale del tumore;
- la recidiva del febbraio 1990, dopo la cobaltoterapia e la BNCU;
- dopo 26 sedute di CTR;



- dopo 50 sedute di CTR;
- dopo 70 sedute di CTR.

Evoluzione clinica

La paziente è rimasta stazionaria nei successivi 4 mesi, durante i quali erano stati sospesi i trattamenti con metadone per periodi limitati di tempo. Nel giugno 1990 era stata colpita da un'infezione polmonare che peggiorò il suo stato neurologico. Venne sospesa l'applicazione del Trasferimento Energetico Capacitivo ed il trattamento. La morte sopravvenne il 21 luglio 1990.

Scoperte istopatologico/farmacologiche

I tagli cerebrali hanno rilevato una lesione di circa 8 cm di diametro, apparentemente ben delimitata rispetto al tessuto circostante, ma che invadeva il nucleo semiovale e i gangli basali del lato destro e si estendeva attraverso il corpo cal-

loso all'emisfero cerebrale sinistro. Il tumore è stato facilmente "staccato" dal tessuto cerebrale. Istologicamente, è stata confermata la diagnosi di glioma multiforme fatta nel corso del primo intervento.

Si individuava un'estesa area di necrosi centrale e la zona di maggior attività corrispondeva all'estensione del tumore attraverso il corpo calloso.

CONCLUSIONI

Dallo studio dei risultati ottenuti con l'applicazione del Trasferimento Energetico Capacitivo, per produrre ipertermia profonda in due casi di glioma cerebrale si può concludere che:

- ✓ Si produce un'evidente riduzione dell'edema cerebrale perilesionale. Per questo abbiamo iniziato uno studio degli effetti del Trasferimento Energetico Capacitivo sugli edemi cerebrali di altra eziologia.
- ✓ Si è dimostrata una moderata ma evidente riduzione della vascolarizzazione intratumorale.
- ✓ Si crea un'estesa necrosi della parte centrale della massa tumorale.
- ✓ Si verifica un rallentamento della crescita tumorale.

Lo studio anatomo-patologico conferma che la necrosi centrale del tumore ha una maggior estensione rispetto a quella dei gliomi multiformi e simile a quella ottenuta con la cobaltoterapia. Significativa è la presenza di un solco di separazione tra il tumore e il tessuto cerebrale circostante, che è anche visibile con il TC. Non si producono lesioni nel tessuto cerebrale circostante.

L'applicazione del Trasferimento Energetico Capacitivo può essere vista come una tecnica coadiuvante della radioterapia e della chemio-

terapia dei tumori cerebrali.

Aprire la strada alla sua possibile applicazione nei casi di traumatismi cranici, accidenti vascolari cerebrali e malformazioni arteriovenose.

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano per la collaborazione i medici J. Matias e M. Teresa, del Servizio Radiologia del Dr. Salvador, per gli studi neurologici realizzati sui nostri pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. COLE A.J., EAGLESTONE M.A.: The benefits of deep heat. *Ultrasound and Electromagnetic Diathermy. Physic. Sportsmedicine* 1994; 22: 77-88
2. GRIBAUDO C.G., ASTEGIANO P., CANALA G.L., GANZIT G.P.: trattamento con ipertermia a trasferimento energetico resistivo e capacitivo di lesioni muscolo scheletriche acute e croniche: risultati preliminari in "Radiazioni in medicina: qualità e sicurezza". *Atti del Congresso - Fisica Sanitaria - n. 1/97 gennaio/marzo*; 379-381
3. MCMEEKEN J.: *Electrotherapy in: Zuluaga e al. Eds. Sportphysiotherapy. Applied Science & practice. Melbourne: Churchill Livingstone* 1995, 233
4. LEY A., CLADELLAS J.M., DE LAS HERAS P. ET AL.: *Trasferencia electrica capacitiva (TEC). Tecnica no invasiva de Hypertermia profunda en el tratamiento de los gliomas cerebrales. Resultados preliminares. Neurochirurgia* 1992; 3: 118-123

IPERTERMIA INTRACRANICA NON INVASIVA MEDIANTE LA TECNICA DI TRASFERIMENTO ELETTRICO CAPACITIVO TEC (*)

RISULTATI DELLA TERMOMETRIA CEREBRALE ED INTRATUMORALE

A. Ley-Valle

Servizio di Neurochirurgia. HUGTP. Badalona. Barcelona.
BCCAP-à-à@àÀVà••%@ààAPTÔPCEOAÚÈOÈACErãàNkîÉA
Ô@à••jãAÚ@-ÉAQ:ãÀÓàvei•

RIASSUNTO

Obiettivo di questo lavoro è la valutazione degli effetti dell'aumento termico ottenuto a livello cerebrale e intratumorale mediante una tecnica non invasiva di ipertermia intracranica con RF di 0,7 MHz, - Trasferimento Elettrico Capacitivo - (TEC), creato nel 1985 da INDIBA (). Nella letteratura non esistono riferimenti di termometria in tempo reale con un metodo non invasivo di ipertermia intracranica. I valori termici ottenuti negli otto pazienti studiati hanno mostrato che, durante l'applicazione della TEC, esisteva un differenziale di temperatura a livello cerebrale in funzione della profondità. Fra il tessuto tumorale e quello cerebrale perilesionale la differenza è stata da 0.3 a 0.7 °C. A livello cerebrale l'aumento di temperatura ha avuto oscillazioni fra 0.7 e 1.5 °C in funzione dell'angolo di incidenza dell'elettrodo esterno e della profondità della sonda termometrica. L'osservazione secondo cui in nessun caso si è ottenuto nel tessuto cerebrale adiacente al tumore una temperatura superiore ai 39.2 °C suggerisce l'innocuità del metodo relativamente al possibile interessamento del tessuto cerebrale sano e sembra confermare i dati di assenza di lesioni sui tessuti ed organi degli animali da laboratorio, evidenziati negli studi anatomo-patologici, con la TEC, realizzati nel 1990. Il maggior e un po' più prolungato aumento termico, osservato a livello tumorale, lo abbiamo denominato "effetto serra".*

PAROLE CHIAVE

Ipertermia intracranica non invasiva. Termometria cerebrale ed intratumorale. Trasferimento Elettrico Capacitivo - TEC - Indiba.

Gli studi sull'effetto del calore somministrato a cellule tumorali sono iniziati da più di mezzo secolo. I lavori "in vivo" e "in vitro"^{9,11,13,14,17,20} sulle colture tumorali, e nella sperimentazione animale, hanno dimostrato l'effetto letale di temperature di 43 °C sulle cellule tumorali.

L'ipertermia aumenta le già note sfavorevoli condizioni metaboliche dei tessuti tumorali - mezzo più acido, ipossico ed ischemico -, a causa della minore autoregolazione dei vasi neoformati.

Gli effetti biologici ed oncologici dell'ipertermia sulle strutture cellulari ed il sistema immunologico sono stati motivo di centinaia e centinaia di pubblicazioni ed un gran numero di autori^{1,4,11,12,15,16,18} ha dimostrato l'efficacia dell'ipertermia come metodo in ausilio alla radioterapia (RT), chemioterapia (QT) e brachiterapia.

Nel 1992⁵ abbiamo applicato questo nuovo metodo, non invasivo, di ipertermia intracranica (TEC, creato e sviluppato nel 1985 da INDI-BA), pubblicando i risultati emersi da questi studi preliminari sui gliomi maligni e sull'edema cerebrale peritumorale.

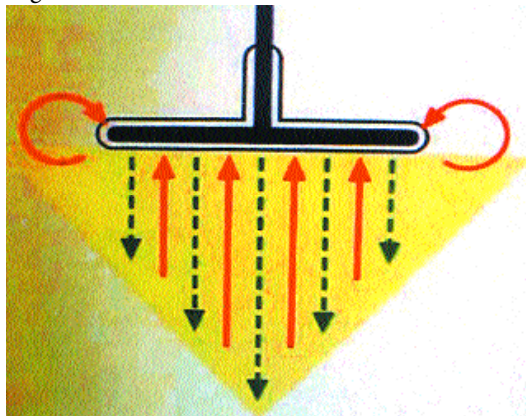
Non esistono nella letteratura descrizioni su misurazioni, in tempo reale, della temperatura intracranica durante l'applicazione di un metodo di ipertermia non invasivo. La struttura ossea del cranio è stata da 15 anni un ostacolo insormontabile per ottenere un'ipertermia selettiva e controllata, a livello cerebrale, mediante metodi non invasivi. È molto importante ricordare che la radiofrequenza (RF), con frequenze superiori ai 2 MHz, e certamente le microonde, pur producendo un variabile grado di ipertermia hanno il grave inconveniente di provocare una estesa distruzione tissutale per frizione molecolare.

Inoltre, per il loro utilizzo a livello intracranico necessitano di tecniche invasive e di sistemi di refrigerazione^{10,21}. Il calore diretto (diverso dall'induzione di temperatura interna), prodotto mediante l'inserimento con tecnica stereotassica⁸ di resistenze elettriche intracraniche oltre che

necessitare di un procedimento invasivo non ottiene un incremento della temperatura omogeneamente distribuito nella massa tumorale. L'induzione di incremento della temperatura intracranica mediante campi magnetici¹⁹ - tecnica non invasiva - presenta il grave inconveniente di aumentare la pressione intracranica (PIC). È importante sottolineare anche che la RF, fra gli 0,1 e 0,3 MHz, produce stimoli indesiderabili sul Sistema Nervoso Centrale (SNC) e per questo motivo, tutte le apparecchiature di diatermia utilizzate in chirurgia si servono di frequenze che oscillano tra gli 0,45 e gli 0,6 MHz. Il metodo di ipertermia intracranica, non invasiva, creato nel 1985 (*) si basa sul Trasferimento Elettrico Capacitivo (TEC) con frequenze fra gli 0,50 e gli 0,70 MHz che non presentano nessuno degli inconvenienti summenzionati.

Il fondamento fisico della TEC consiste in un generatore di elettroni - energia fredda - che crea un campo elettrico intracranico mediante un metodo capacitivo, simile a quello di un condensatore (**Figura 1**); quando il campo elettromagnetico attraversa i tessuti, che sono caratterizzati da una loro propria resistenza (impedenza), si genera una potenza elettrica in watt, che

Figura 1. AZIONE DELL'IPERTERMIA TEC



1A AZ. : ↓ ENERGIA ELETTRICA

2A AZ. : ↑ ENERGIA TERMICA

3A AZ. : ↻ DISSIPAZIONE TERMICA (PELLE ED ELETTRODO)

si trasforma in calore.

Un elettrodo esterno mobile agisce come prima piastra del condensatore e la sua copertura isolante agisce come dielettrico.

I tessuti del paziente, connessi a una piastra di ritorno, agiscono come seconda piastra. L'aumento termico è indotto internamente e non per trasmissione dall'esterno.

La presente pubblicazione ha come finalità quella di presentare i risultati di un metodo di termometria intracranica a livello cerebrale e tumorale, misurata in tempo reale, durante l'applicazione esterna della TEC, a sostegno delle tesi circa l'innocuità di questa tecnica di ipertermia sul tessuto cerebrale sano.

MATERIALE E METODI

Per questo studio è stato utilizzato il seguente materiale:

- Apparecchio generatore di RF: MD-304, da 0,70 MHz a 85 W (Figura 2).
- Elettrodi esterni con rivestimento isolante da 2 a 3 cm di diametro.
- Piastra conduttrice di ritorno (terra) di superficie maggiore rispetto all'elettrodo di applicazione esterna.
- Sonda termometrica metallica malleabile e isolata di 0,6 mm di diametro con una punta attiva da 0,5 mm di lunghezza, e un termometro elettronico digitale schermato per RF, Hibok¹⁶ (Figura 3).

Data l'approvazione per l'applicazione clinica di questa tecnica di ipertermia nel 1990 nel HUGTP, e la documentazione degli studi sperimentali e dei certificati di omologazione inter-



Figura 2. Generatore di RF INDIBA MD-304 da 0,7 MHz a 85 W. Elettrodi mobili esterni, con isolante (dielettrico), da 2.0 a 3.5 di diametro.

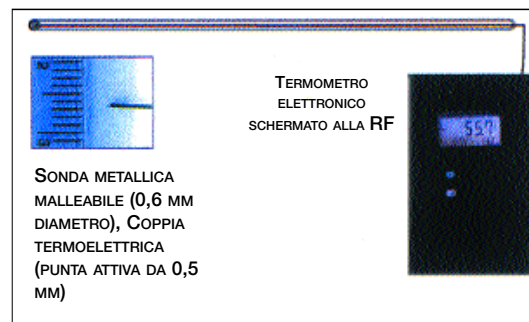


Figura 3. Strumentazione per la termometria intracranica.

nazionali (**), è stato necessario unicamente richiedere la corrispondente autorizzazione dei familiari dei pazienti per studiare gli otto casi trattati in questo lavoro.

In tutti è stata collocata una sonda termometrica a livello intracranico, dopo un intervento di chirurgia subtotale per glioblastoma multiforme (GBM) o astrocitoma anaplastico (AA), con localizzazione polare, nell'emisfero cerebrale non dominante. In sei casi la sonda termometrica è stata dislocata a livello del tessuto cerebrale perilesionale. In altri due casi, oltre alla sonda cerebrale, ne è stata collocata una seconda all'interno dei resti tumorali. Entro le prime 24 ore del periodo postoperatorio, previo controllo Rx e/o TAC della posizione della sonda, si è proceduto in tutti i casi all'applicazione della TEC, per un periodo di tempo dai 6 agli 8 minuti, nella direzione il più perpendicolare possibile alla posizione della sonda termometrica, procedendo alle relative registrazioni termometriche. Inoltre, in uno dei casi, previa applicazione della TEC, è stato realizzato un controllo orario delle rilevazioni termometriche intracranico-cerebrale e intratumorale, così come della temperatura ascellare e della pressione arteriosa.

RISULTATI

Nelle registrazioni orarie del periodo postoperatorio - prima dell'applicazione della TEC è stata verificata una differenza da 0,5 a 1,5 °C tra le

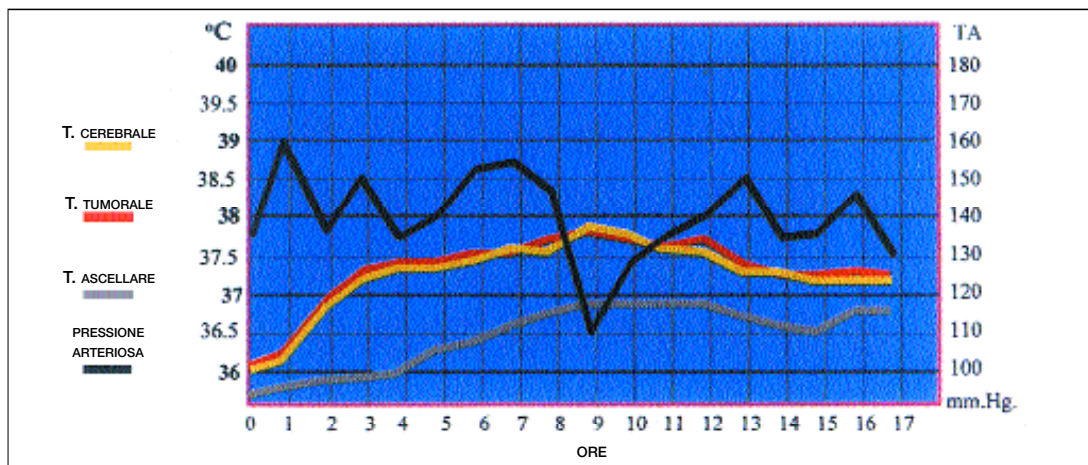


Figura 4. Termometria postoperatoria, senza applicazione della TEC. Non c'è differenza significativa tra le temperature cerebrale e tumorale, e c'è una differenza di solo 0,5 a 1,5 °C tra quelle e quella ascellare.

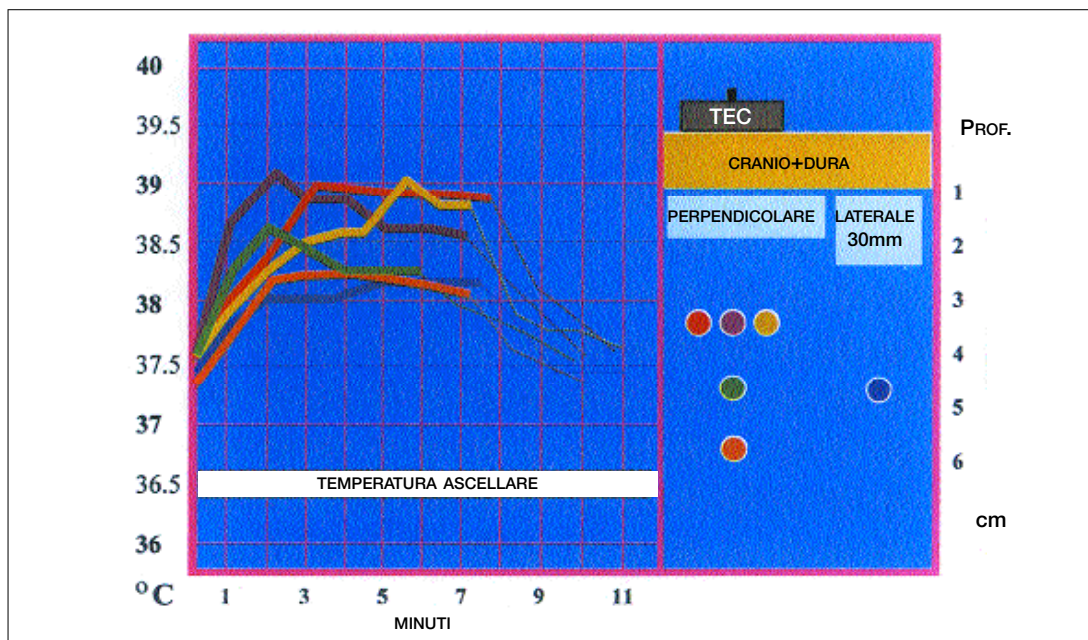


Figura 5. Studio comparativo della temperatura cerebrale durante l'applicazione della TEC - tracciato continuo - a diverse profondità, in direzioni perpendicolare e laterale al sensore termico. Caduta termica alla fine della applicazione della TEC (tracciato punteggiato).

temperature ascellare e intracranica. Non è stata osservata, invece, una differenza significativa tra la temperatura intratumorale e quella del tessuto cerebrale perilesionale (Figura 4).

Le registrazioni della pressione arteriosa, frequenza respiratoria, pO_2 e pCO_2 non hanno mostrato significative variazioni in relazione alle

variazioni di temperatura. Nelle registrazioni selettive della temperatura cerebrale, durante l'applicazione della TEC, i dati più significativi sono stati i seguenti (Figura 5):

- l'incremento di temperatura è stato in relazione alla profondità della sonda termometrica e all'angolo di incidenza

- dell'elettrodo esterno;
- la temperatura non ha oltrepassato in nessun caso i 39,2 °C;
 - l'incremento termico, nella fase iniziale, si è prodotto in vari casi con sufficiente velocità seguito da una leggera caduta. Ma dopo solo 2/3 minuti si è ripristinato il valore di rialzo termico iniziale.

Nei due casi in cui sono state realizzate delle misurazioni simultanee delle temperature a livello cerebrale e intratumorale, indipendentemente dalla profondità, il fatto che l'incremento termico è stato un po' maggiore a livello tumorale (da 0,3 a 0,7 °C), con una discesa sino alla temperatura iniziale un po' più lenta a tale livello (Figura 6).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Dall'analisi dei risultati ottenuti crediamo si possano trarre le seguenti conclusioni:

- Le temperature cerebrale e tumorale senza applicazione della TEC non mostrano differenze rilevabili come c'era da attendersi.
- L'incremento termico ottenuto a livello cerebrale - transitorio e in un volume limitato - non ha mai superato i 39,2 °C, limite che non può essere considerato, a nostro giudizio, pericoloso giacché è quello che può instaurarsi in tutto il cervello, con una temperatura ascellare superiore a 39,5 °C. Benché non esista bibliografia per trarre conclusioni definitive al riguardo, i dati rilevati e l'utilizzo senza complicazioni della TEC per più di un decennio nella nostra attività su lesioni tumorali e ischemiche cerebrali, rafforzano chiaramente l'ipotesi dell'innocuità di questa tecnica. Tuttavia, non dimentichiamo che, benché non si possa affrontare una discussione scientifica approfondita sugli effetti dei campi elettromagnetici a livello molecolare, salvo quelli già menzionati delle frequenze superiori ai 2 MHz, i lavori sperimentali realizzati dal dottor

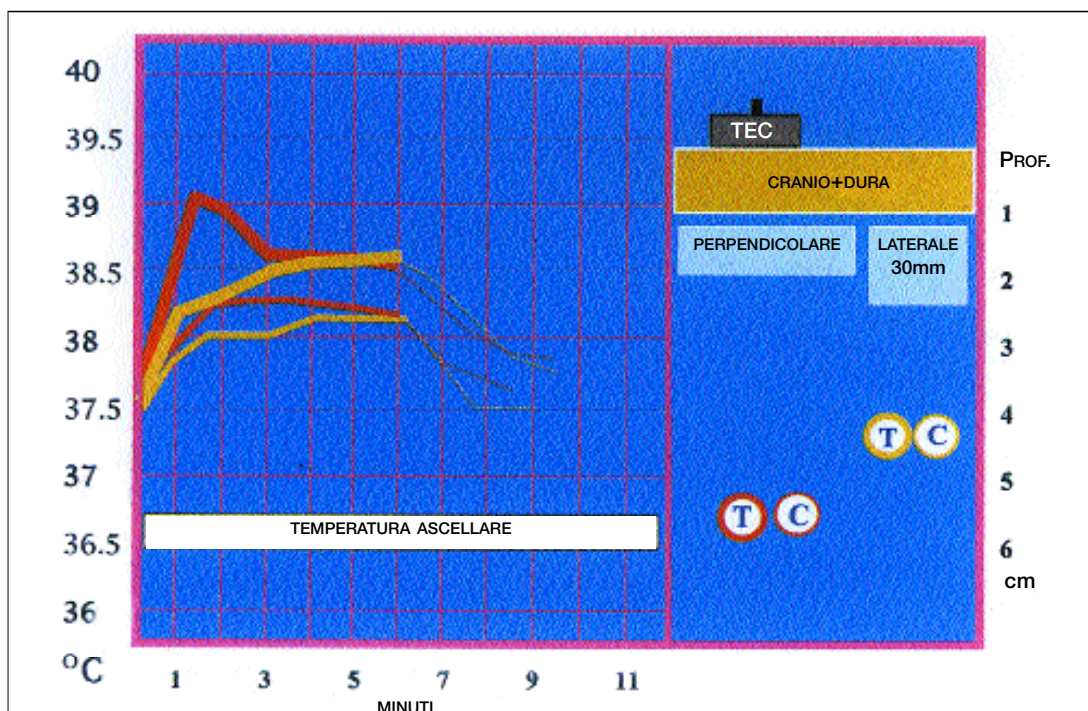


Figura 6. Studio comparativo della temperatura cerebrale (C) - tracciato sottile - e tumorale (T) - tracciato spesso - durante l'applicazione perpendicolare e laterale della TEC in due casi. Tracciato punteggiato: discesa della temperatura alla conclusione della TEC. Maggior incremento e durata della temperatura nel tessuto tumorale: "effetto serra".

A. Úbeda presso i Servizi di Bioelettromagnetica e Biochimica del Dipartimento di Ricerca dell'Ospedale Ramón y Cajal di Madrid - con un apparecchio TEC usato esclusivamente a livello "atermico" (**), la frequenza di lavoro della TEC (0,5 MHz) non presenta caratteri di nocività per colture cellulari di linfociti primari o altre cellule sane, anzi ne migliora la vita media, mentre provoca una significativa diminuzione della popolazione cellulare patologica in casi di epatocarcinoma e neuroblastoma. Circa la discreta discesa termica osservata a livello cerebrale, in vari casi, dopo una risalita iniziale durante l'applicazione della TEC, riteniamo che questa possa attribuirsi alla conosciuta autoregolazione vascolare del tessuto cerebrale sano che attraverso un meccanismo di vasodilatazione compensatoria garantisce la migliore dissipazione termica. La differenza di temperatura, che a uguali livelli di profondità si manifesta, tra il tessuto cerebrale sano e quello patologico tumorale con una curva di dissipazione più lenta in quest'ultimo, potrebbe essere dovuta alla minor autoregolazione vascolare del tessuto tumorale, già descritta ampiamente nella letteratura: circostanza questa che favorirebbe una ritenzione termica più prolungata nei tessuti patologici definita "effetto serra".

BIBLIOGRAFIA

1. COUGHLIN, C. T., DOUPLE, E. B., STOHNBEHN, J. W., EATON, W. L., TREMBLY, B. S., WONG, T. Z.: Interstitial hyperthermia in combination with brachytherapy. *Radiology*. 1983; 148: 285-288
2. HENLE, K. J., BITNER, A. F., DETHLEFSEN, L. A.: Induction of thermotolerance by multiple heat hamster ovary cells. *Cancer Res.* 1979; 36: 2486-2491
3. KIM, J. H., HAHN, E. W.: Clinical and biological studies of localized hyperthermia. *Cancer Res.* 1979; 39: 2258-2261
4. LE VEEN, H. H., WAPNICK, S., PICCONE, W., FALK, G., AHMED, N.: Tumor eradication by radiofrequency therapy. Response in 21 patients. *JAMA*. 1976; 235: 2198-2200
5. LEY, A. Y COL.: Transferencia eléctrica Capacitiva (TEC). Técnica no invasiva de hipertermia profunda en el tratamiento de los gliomas cerebrales. Resultados preliminares. *Neurocirugía*. 1992; 3: 118-123
6. LEY, A.: Tratamiento quirúrgico de los gliomas malignos. En: "Tumores del sistema nervioso central". Rosell, R., Ariza, A., Ley, A. Edit. Doyma, Barcelona 1993; pp. 55-64
7. MANNING, W. G., GERNER, E. W.: Clinical hyperthermia: Results of a phase I trial employing hyperthermia alone or in combination with external beam or interstitial radiotherapy. *Cancer*. 1982; 49: 206-216
8. MARCHOSKY, J. A., MORÁN, J., FEARNOT, N. E., BABS, CH. F.: Hyperthermia catéter implantation and therapy in the brain. *J. Neurosurg.* 1990; 72: 975-979
9. MARMOR, J. B., POUNDS, D., POSTIC, T. B., HAHN, G. M.: Treatment of superficial human neoplasms by local hyperthermia induced by ultrasound. *Cancer*. 1979; 43: 188-197
10. MORIYAMA, E., MATSUMI, N., SHIRAIISHI, T., TAMIYA, T., SATOH, T., MATSUMOTO, K., FURUTA, T., NISHIMOTO, A.: Hyperthermia for brain tumors: Improved delivery with a new cooling system. *Neurosurgery*. 1988; 2: 189-195

11. MYERSON, R. J., MOROS, E., ROTI ROTI, J. L. En *Hyperthermia*. Chapter 24: "Principles and practice of radiation oncology". C. A. Pérez and L. W. Brady (eds). Third Edition. Philadelphia 1997; pp. 367-383
 12. NIELSEN, O. S., OVERGAARD, J.: Effect of extracellular pH on thermotolerance and recovery of hyperthermic damage in vitro. *Cancer Res.* 1979; 39: 2772-2778
 13. OVERGAARD, J.: Effect of hyperthermia on malignant cells in vivo. A review and a hypothesis. *Cancer.* 1977; 39: 2637-2646
 14. OVERGAARD, J., SUIT, H. D., WALKER, A. M.: Multifractionated hyperthermia treatment of malignant and normal tissue in vivo. *Cancer Res.* 1980; 4: 2045-2050
 15. OVERGAARD, J.: Fractionated radiation and hyperthermia: Experimental and clinical studies. *Cancer.* 1981; 48: 1116-1123
 16. PÉREZ, C. A., NUSSBAUM, G., EMAMI, B., VON GERICHTEN, D.: Clinical results of irradiation combined with local hyperthermia. *Cancer.* 1983; 52: 1597-1603
 17. PETTIGREW, R. T., GALT, J. M., LUDGATE, C. M., SMITH, A. N.: Clinical effects of Whole-body hyperthermia in advanced malignancy. *B. Med. J.* 1974; 4: 679-682
 18. SILBERMAN, A. V., RAND, R. W., STORM, F. K., DRURY, B., BENZ, M. L., MORTON, D. L.: Phase I trial for thermochemotherapy for brain malignance. *Cancer.* 1985; 56: 48-56
 19. SILBERMAN, A. V., RAND, R. W., KRAG, D. N., STORM, F. K., BENZ, M., DRURY B., MORTON, D. L.: Effect of localized magnetic-induction hyperthermia on the brain. Temperature versus intracranial pressure. *Cancer.* 1986. 57: 401-404
 20. STORM, F. K., HARRISON, W. H., ELLIOT, R. S., MORTON, D. L.: Normal tissue and solid tumor effects of hyperthermia in animal models and clinical trials. *Cancer Res.* 1979; 39: 2245-2251
 21. TANAKA, R., KIM, CH. H., YAMADA, N., SAITO, Y.: Radiofrequency hyperthermia for malignant brain tumors: Preliminary results of clinical trials. *Neurosurgery.* 1987; 4: 478-483
- *LEY VALLE, A.: Hipertermia intracraneal no invasiva mediante la técnica de Transferencia Eléctrica Capacitiva - TEC - (*). Resultados de la termometría cerebral e intratumoral. *Neurocirugía* 2003; 14: 41-45