

1

ESCHERICHIO

15

SU COMPLESSO NAZIONALE
DELLA SOCIETA' ITALIANA
DI SCIENZE

1900-1901-1902-1903

UNIONE NAZIONALE DELLE SCIENZE E LETTERE
IN OMAGGIO ALLE SCIENZE E LETTERE
E ALL'INDUSTRIA E AL COMMERCIO
E ALL'AGRICOLTURA
E ALL'ARTIGIANATO
E ALL'EDILIZIONE
E ALL'ARCHITETTURA
E ALL'INGEGNERIA
E ALL'AGRICOLTURA
E ALL'INDUSTRIA E AL COMMERCIO
E ALL'AGRICOLTURA
E ALL'ARTIGIANATO
E ALL'EDILIZIONE
E ALL'ARCHITETTURA
E ALL'INGEGNERIA



CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI

○

UN NUOVO APPROCCIO TERAPEUTICO NEI TUMORI INOPERABILI DEL TRATTO DIGERENTE: L'IPERTERMIA A RADIOFREQUENZA COME COMPLEMENTO ALLA CHIRURGIA

§ Pigliucci G.M., Iorio B., Venditti D., Tipaldi G., Caldarelli G.,
Cervelli V., Fiorito R., Casciani C.U.

Università "Tor Vergata" - Roma
Ospedale "S. Eugenio"
Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica

INTRODUZIONE

L'Ipertermia localizzata e la "whole body" si affacciano nel panorama terapeutico attuale con particolare interesse. Anche se queste metodiche vengono riservate per pazienti portatori di neoplasie in stadio avanzato, esse hanno fornito risultati incoraggianti riuscendo ad ottenere effetti terapeutici validi sia sulla sopravvivenza che sulla qualità di vita. Il nostro studio riguarda gli effetti della termoterapia sulle neoplasie dell'apparato digerente in fase avanzata.

MATERIALI E METODI

Abbiamo utilizzato il generatore a radiofrequenza di LeVeen a 13.56 MHz. L'ipertermia è stata praticata in associazione con chemio e radioterapia a dosaggi ridotti quando i valori ematochimici lo hanno consentito. La misurazione della temperatura è stata effettuata in tutti quei casi, anche in tumori profondi, in cui non erano presenti controindicazioni alla metodica dipendenti dalla localizzazione della neoplasia; sono state raggiunte in media temperature da 39.8 a 42.5° C. Il trattamento ipertermico è stato della durata di 1 settimana (3 sedute da 2 ore ciascuna) a 20 giorni dal trattamento i pazienti sono stati sottoposti a controllo (Es. ematochimici, TAC ...), ed in base alla risposta della neoplasia i pazienti sono stati sottoposti nuovamente ad un ciclo ipertermico. Sono state utilizzate sostanze termosensibilizzanti quali il metronidazolo (2 cpr. da 500 mg/h). Per il trial sono stati selezionati 34 pazienti tutti affetti da neoplasie in stadio avanzato, divisi in due gruppi di 17 ciascuno, omogenei per età, sesso, condizioni generali, localizzazione della malattia, istotipo e grading quando possibile. La patologia era così rappresentata: 7 pazienti con neoplasia del grosso intestino di cui 2 forme primitive e 5 recidive locali; 4 pazienti con

adenocarcinoma del pancreas; 6 pazienti con neoplasia del fegato di cui 1 epatocarcinoma e 5 metastasi da adenocarcinoma del retto. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a Rx, TAC ed ecografia prima e dopo il trattamento.

RISULTATI E DISCUSSIONE

Per quanto riguarda i pazienti affetti da neoplasie pancreatiche, abbiamo osservato una riduzione netta fino alla scomparsa della sintomatologia dolorosa in 3 pazienti su 4. In 2 pazienti su 4 abbiamo riscontrato la riduzione delle dimensioni della massa tumorale di circa il 40% ed in 1 caso la mancata visualizzazione, valutata al controllo ecografico e radiologico a 40 gg dal trattamento. La sopravvivenza media è stata di 14 mesi contro i 6 mesi del gruppo di controllo.

Le neoplasie epatiche primitive e secondarie hanno risposto all'ipertermia. In 3 pazienti su 6 è stato possibile riscontrare la riduzione della massa tumorale valutata in una media del 35%. In 1 caso di grossa ripetizione epatica da adenocarcinoma del retto, non responsivo alla chemioterapia, abbiamo riscontrato la riduzione dopo 20 gg e la mancata visualizzazione della neoplasia dopo 40 gg dal trattamento al controllo TAC. In 4 casi abbiamo associato all'ipertermia la chemioterapia a dosaggi ridotti, non appena sono migliorate le condizioni generali ed il quadro ematochimico del paziente. La sopravvivenza media è stata di oltre 13 mesi, comparata ai 6 mesi del gruppo di controllo.

I pazienti affetti da neoplasie del colon presentavano tutti crisi sub-occlusive o occlusione totale. Dopo il trattamento, abbiamo notato nel 75% dei pazienti un miglioramento delle funzioni intestinali con aumento di peso in media pari a 1.5 Kg, un aumento dei livelli proteici ed un miglioramento del trofismo muscolare e sottocutaneo. Per due pazienti il nostro primo approccio è stato chirurgico, ed è consistito in una colostomia derivativa per tumore stenosante del sigma ed una ileotrasversostomia per tumore del colon ascendente infiltrante i piani addominali soprastanti fino al sottocute. In XV giornata post-operatoria sono stati sottoposti a trattamento ipertermico, ed il controllo radiologico con clisma opaco ha permesso di constatare nel primo caso la ricanalizzazione del tratto di sigma stenosato, con funzionamento dell'ano naturale; nel secondo caso, è stato possibile reintervenire 6 mesi dopo il trattamento asportando completamente la neoplasia e procedendo quindi alla plastica della parete addominale. Per 4 pazienti affetti da recidiva di carcinoma del retto sottoperitoneale è stato possibile dopo l'ipertermia, rilevare un netto miglioramento sia delle funzioni enteriche che del quadro ematochimico, cosa che ha permesso di associare al trattamento ipertermico la radioterapia; 1 paziente ha risposto solo con il miglioramento delle funzioni enteriche. La sopravvivenza è stata di 14 mesi per le forme intraperitoneali e di 18 mesi per le forme extra-peritoneali, contro gli 8 e 10 mesi del gruppo di controllo.

CONCL

L'uso d
dell'app
prognosi
cui abb
organico
neoplast.
sia per
della ma
che, in
o post-c
ha una
infatti
per otte
considera
alcuni s
un incre
regolazio
Tutto qu
ipertermi
non sia
con le te
Per quan
è che l:
(emo o
nei tumor
infruttuos
successo c

RIASSUN

Gli AA p
a radiofre
I risulta
dal punto
sperimenta
incoraggia
ancor ben
con tutte

CONCLUSIONI

L'uso dell'ipertermia nel trattamento dei tumori solidi in stadio avanzato dell'apparato digerente, ha mostrato risultati incoraggianti sia sulla prognosi a lungo termine che sulla qualità di vita. Anche nel caso in cui abbiamo ottenuto un miglioramento funzionale senza un riscontro organico, è stato possibile rilevare la stabilizzazione del processo neoplastico anche a distanza di mesi, ed il fatto che alcuni pazienti, sia per il miglioramento delle condizioni generali che per la riduzione della massa tumorale, da inoperabili diventino operabili, fa ritenere che, in futuro, l'ipertermia possa essere utilizzata in fase pre, intra o post-operatoria. Deve anche essere rimarcato il fatto che l'ipertermia ha una azione sinergica con la radio e la chemioterapia; occorrono infatti dosaggi molto più bassi di agenti antiblastici e di radiazioni per ottenere lo stesso effetto sui tessuti cancerosi. Bisogna anche considerare che l'ipertermia non causa immunodepressione, ma, anzi, alcuni studi preliminari hanno che alla termoterapia fa seguito sia un incremento della risposta immunitaria, probabilmente attraverso la regolazione delle linfokine, sia una ipersecrezione di interferone. Tutto questo insieme di dati fa presagire un uso sempre più esteso della ipertermia come unica metodica qualora, per motivi clinici o logistici non sia possibile utilizzare altre metodiche, ovvero in associazione con le terapie tradizionali.

Per quanto riguarda la misurazione delle temperature, la nostra opinione è che la manovra può presentare talora un alto rischio di complicanze (emo o coleperitoneo, pneumo o emotorace, peritonite), specialmente nei tumori profondi e, d'altra parte, l'applicazione di probes può rendere infruttuosa l'associazione tra l'ipertermia e la radioterapia, il cui successo dipende da un breve intervallo di tempo tra le due metodiche.

RIASSUNTO

Gli AA. presentano la loro esperienza sul trattamento con ipertermia a radiofrequenza di neoplasie del tratto gastroenterico in stadio avanzato. I risultati ottenuti con tale metodica sono stati incoraggianti, sia dal punto di vista prognostico che "quoad valetudinem". L'evidenza clinico-sperimentale dell'azione sinergica dell'ipertermia con radio e chemioterapia incoraggiano tali strategie terapeutiche; stimolante e a tutt'oggi non ancor ben approfondito appare il rapporto tra ipertermia e immunologia, con tutte le possibili applicazioni terapeutiche.

BIBLIOGRAFIA

- Crile G. Jr., The effects of heat and radiation on cancers implanted into the feet of mice, *Cancer Res.*, 23,372, 1963
- Dickson J.A., Shah S.A., Hyperthermia and the immune response in cancer therapy: a review, *Cancer Immunol. Immunother.*, 9,1,1980
- Hahn G.M., Pounds D., Heat treatment of solid tumours: why and how, *Appl. Radiol.*, 5,131,1976
- LeVein H.H., Radiofrequency in the treatment of malignant tumors, in: *Radiotherapy and oncology*, vol.II, ed.Deeley T.J., Wright P.S.G., Bristol, 1982
- Overgaard J., Fractionated radiation and hyperthermia, *Experimental and clinical studies*, *Cancer*, 48, 1116, 1981
- Storm F.K., Clinical radiofrequency hyperthermia: a review, *J.Natl.Cancer Inst.*, 1985
- Sugaar S., LeVein H.H., A histopathologic study in the effects of radiofrequency thermotherapy on malignant tumors of the lung, *Cancer*, 43, 767, 1979