

UNIVERSITÀ
POLITECNICA
DELLE MARCHE

Facoltà di Ingegneria
Corso di Laurea in Ingegneria Biomedica

Ablazione termica di neoplasie cutanee mediante pulsazione LASER controllata: analisi del modello di danneggiamento termico a tre stati

Controlled pulsating LASER thermal ablation of skin tumors: analysis of three–state thermal damage model

Tesi di Laurea Triennale

Studente:
Alessandro Palpacelli

Relatore:
Prof. Valerio D'Alessandro

Correlatore:
Dott. Matteo Falone

Anno Accademico 2025–2026

Indice

1 Introduzione **1**

2 Equazioni di Governo **3**
2.1 Scambio termico nei tessuti biologici e cambiamento di fase 3
2.2 Equazione di Pennes 4
2.3 Proprietà ottiche del tessuto con nanoparticelle d'oro 5
2.4 Legge di Beer–Lambert e sorgente laser 6

3 Modelli di Danneggiamento Termico **7**
3.1 Regimi termici e dipendenza tempo–temperatura 7
3.2 Il modello cinetico di Arrhenius 8
3.3 Il modello di Dombrovsky 9
3.4 Il modello a tre stati $N \rightleftharpoons U \rightarrow D$ 10
3.5 Effetto del danneggiamento sulla perfusione 12

4 Approssimazione Numerica **14**
4.1 Discretizzazione ai volumi finiti 14
4.2 Discretizzazione temporale 14
4.3 Integrazione del sistema cinetico a tre stati 15
4.4 Strategia di accoppiamento delle equazioni di governo 15

5 Setup Numerico e Casi Simulati **17**
5.1 Configurazione del problema 17
5.1.1 Dominio computazionale e parametri del modello 17
5.1.2 Condizioni al contorno e condizione iniziale 19
5.1.3 Modellazione della sorgente laser pulsata 20
5.2 Matrice dei casi simulati 21
5.3 Metriche di valutazione 22

6 Discussione dei Risultati **23**
6.1 Parametrizzazione e verifiche preliminari 23
6.2 Configurazione di riferimento 24
6.2.1 Evoluzione del campo termico 24
6.2.2 Evoluzione spazio-temporale delle frazioni N, U, D 26
6.3 Effetto dell'intensità e della stasi vascolare 28
6.3.1 Effetto dell'intensità della sorgente 28
6.3.2 Effetto della stasi vascolare 31
6.4 Confronto con le formulazioni monostadio 33

7 Conclusioni **35**
7.1 Sintesi dei risultati 35
7.2 Limiti del modello 36
7.3 Sviluppi futuri 38

Riferimenti bibliografici **40**

Ringraziamenti **43**

1 Introduzione

Il melanoma cutaneo rappresenta una delle principali neoplasie della cute. Le stime GLOBOCAN relative al 2024 gli attribuiscono 338 000 nuovi casi e 58 400 decessi su scala mondiale [1]. La localizzazione superficiale, comune alle neoplasie cutanee, ne fa un bersaglio naturale per le terapie termoablative mininvasive, che si propongono come alternativa all'escissione chirurgica nei casi in cui quest'ultima risulti sconveniente sotto il profilo funzionale o estetico. Il principio comune a tali tecniche consiste nell'indurre localmente una variazione di temperatura rispetto al valore basale sufficiente a determinare un danno cellulare irreversibile e la conseguente necrosi coagulativa del volume bersaglio, obiettivo perseguibile mediante radiofrequenze, microonde, ultrasuoni focalizzati, nanoparticelle magnetiche o radiazione laser [2].

Tra queste, la terapia termica indotta da laser (*Laser-Induced Thermal Therapy*, LITT) risulta particolarmente adatta alle lesioni cutanee, poiché consente di depositare energia ottica in volumi tissutali circoscritti senza inserire alcun applicatore nel tessuto. Nella banda del vicino infrarosso (*Near-Infrared*, NIR) i tessuti biologici presentano coefficienti di assorbimento e di scattering sensibilmente inferiori a quelli che li caratterizzano alle lunghezze d'onda del visibile. La maggiore penetrazione ottica che ne consegue [3] ha imposto tale banda come scelta standard per il trattamento. Il principale limite della tecnica risiede tuttavia altrove, nel modesto contrasto ottico tra tessuto neoplastico e tessuto sano, che fa sì che la radiazione venga assorbita in modo pressoché indifferenziato, con conseguente riscaldamento anche delle regioni che si intende preservare. Per ovviare a tale inconveniente si ricorre all'inoculazione di nanoparticelle d'oro (*Gold Nanoparticles*, GNPs) nel volume tumorale, il cui effetto sulle proprietà ottiche locali è tale da rendere il bersaglio un mezzo dominato dall'assorbimento e da confinarvi il riscaldamento [2, 4, 5].

L'efficacia del trattamento rimane comunque subordinata alla corretta calibrazione dei parametri dosimetrici della radiazione incidente. Una somministrazione eccessiva conduce al surriscaldamento della superficie cutanea, con raggiungimento del regime di vaporizzazione, e all'estensione della necrosi al tessuto sano perilesionale; una somministrazione insufficiente lascia invece porzioni del volume tumorale non trattate [4]. La strategia di somministrazione pulsata, in cui a ciascuna fase di irraggiamento segue un tempo di riposo, offre in tal senso un ulteriore grado di libertà. Agendo sulla frequenza di pulsazione e sul duty cycle è possibile modulare l'ampiezza delle oscillazioni termiche e favorire lo smaltimento del calore durante le fasi di spegnimento, a parità di energia complessivamente depositata [4].

In questo contesto si colloca l'attività di ricerca condotta presso il Dipartimento di Ingegneria Industriale e Scienze Matematiche dell'Università Politecnica delle Marche. Falone et al. [2] hanno sviluppato un solutore numerico basato sulla libreria `foam-extend` v.5.0, in grado di descrivere in sequenza l'iniezione intratumorale delle GNPs, la loro diffusione nel tessuto e gli effetti termici prodotti dall'irraggiamento laser, risolvendo in forma accoppiata i domini del tessuto sano e di quello neoplastico. In un lavoro successivo [4] il medesimo quadro modellistico è stato impiegato per una sistematica calibrazione dei parametri dosimetrici. Per un'intensità incidente $I_0 = 1.5\ \mathrm{W\,cm^{-2}}$, una frequenza di modulazione $f = 0.2$ Hz e una durata complessiva di 1250 s, una riduzione del duty cycle a 0.4 limita al 6.6% la porzione di tessuto sano irreversibilmente danneggiata, a fronte di un'efficacia pari al 96.4% della sezione tumorale.

Tutte le analisi sopra richiamate valutano l'estensione del danno mediante il modello cinetico di Arrhenius, che descrive la denaturazione tissutale come una reazione del primo ordine irreversibile. Tale formulazione, per costruzione, non ammette alcuna forma di recupero. Pearce [6] ne ha documentato il limite. Nel regime ipertermico il modello monostadio sovrastima la mortalità cellulare nella fase iniziale dell'esposizione, dove le curve di sopravvivenza presentano una regione di latenza, nota in letteratura come *shoulder region*, che una cinetica irreversibile a velocità costante non può riprodurre in maniera accurata. Lo stesso autore attribuisce la discrepanza alla forma della legge, che riduce il processo a un unico passo irreversibile e non contempla il ritardo che una transizione reversibile introdurrebbe. La limitazione pesa in modo particolare nei protocolli pulsati sopra descritti, nei quali le fasi di riposo, potenzialmente associate a un parziale ripristino dell'integrità cellulare, vengono contabilizzate dal modello monostadio come ulteriore accumulo di danno.

A tale limite si può rispondere in due modi. Il primo conserva l'unica variabile di danno, alla quale affianca un termine di recupero proporzionale alla perfusione, secondo la formulazione di Dombrovsky e Timchenko [7]. Il secondo rinuncia alla variabile unica e introduce una popolazione intermedia, collegata allo stato nativo da una transizione reversibile: è il modello a tre stati $N \rightleftharpoons U \to D$ di O'Neill et al. [8]. La formulazione adottata è quella successivamente riscritta da Park et al. [9], nella quale tutte e tre le transizioni sono governate da cinetiche di Arrhenius; se ne discutono i dettagli e l'origine nella Sezione 3.4.

Il modello a tre stati ha trovato applicazione prevalente nell'ambito dell'ablazione cardiaca [10, 11, 12], mentre non risulta documentata alcuna applicazione al trattamento termoablativo delle neoplasie cutanee mediante LITT assistita da nanoparticelle d'oro. La sua adozione comporta peraltro un onere: il sistema cinetico aggiunge un'equazione a quella del modello monostadio e richiede sei parametri da calibrare in luogo dei due di Arrhenius, mentre per la cute nessuna calibrazione è a oggi disponibile. La domanda, allora, è se tale onere sia ripagato da ciò che il modello restituisce in più.

Il presente lavoro di tesi intende fornire un primo contributo in tal senso. Dell'implementazione numerica si verifica anzitutto la consistenza, accertando il rispetto del vincolo di chiusura, la stabilità dello stato nativo alla temperatura fisiologica e l'adeguatezza dell'estensione del dominio. Si caratterizza quindi la distribuzione spaziale delle tre frazioni cellulari al termine di un trattamento pulsato, con particolare attenzione alla regione in cui si concentra la popolazione *unfolded*. Al variare dell'intensità incidente si quantifica poi l'influenza della dose ottica sull'estensione del danno e sulla sua ripartizione fra bersaglio e tessuto sano, e si esamina l'effetto prodotto dalla riduzione della perfusione nelle regioni danneggiate. Si valuta infine in che misura la scelta della formulazione cinetica incida sulla stima dell'efficacia del trattamento e del danno collaterale al tessuto sano.

L'elaborato è organizzato come segue. La Sezione 2 presenta le equazioni di governo del problema termico; la Sezione 3 è dedicata ai modelli di danneggiamento e contiene la formulazione dettagliata del modello a tre stati adottato. La Sezione 4 descrive la strategia di approssimazione numerica, mentre la Sezione 5 riporta il setup computazionale e la matrice dei casi simulati. I risultati sono discussi nella Sezione 6 e le considerazioni conclusive, unitamente ai limiti del modello e ai possibili sviluppi futuri, sono raccolte nella Sezione 7.

2 Equazioni di Governo

2.1 Scambio termico nei tessuti biologici e cambiamento di fase

La formulazione del problema termico richiede anzitutto di stabilire come rappresentare il tessuto. Esso è un mezzo eterogeneo, costituito da una matrice solida, dal fluido interstiziale e dalla rete vascolare. Descriverne esplicitamente la struttura non è praticabile, e si ricorre pertanto all'ipotesi di continuo. Il tessuto è allora trattato come un mezzo omogeneo equivalente, le cui proprietà termofisiche sono valori medi calcolati su un volume elementare rappresentativo [13]. Tale volume deve essere grande abbastanza da contenere un numero statisticamente significativo di capillari, e al tempo stesso piccolo rispetto alla scala su cui varia il campo termico. L'ipotesi non comporta che il sangue sia trascurato, poiché il suo effetto complessivo è descritto da un'unica grandezza distribuita, il tasso di perfusione.

Su tale mezzo equivalente si scrive il bilancio dell'energia interna, per un volume di controllo fisso e in assenza di lavoro meccanico e di variazioni di energia cinetica e potenziale,

$$\rho_t c_{p,t} \frac{\partial T_t}{\partial t} \;=\; -\,\boldsymbol{\nabla}\cdot\mathbf{q}_t \;+\; G, \tag{2.1}$$

dove ρ_t e $c_{p,t}$ denotano la densità e il calore specifico del tessuto, T_t la sua temperatura, $\mathbf{q}_t$ il vettore flusso termico e G la generazione volumetrica complessiva. Il flusso conduttivo è espresso mediante la legge di Fourier,

$$\mathbf{q}_t \;=\; -\,\lambda_t\,\boldsymbol{\nabla}T_t, \tag{2.2}$$

con λ_t conducibilità termica del mezzo, assunta isotropa. Sostituendo l'equazione (2.2) nella (2.1) si ottiene l'equazione generale della conduzione in presenza di generazione interna,

$$\rho_t c_{p,t} \frac{\partial T_t}{\partial t} \;=\; \boldsymbol{\nabla}\cdot\left(\lambda_t\boldsymbol{\nabla}T_t\right) \;+\; G. \tag{2.3}$$

Il termine G si decompone come

$$G \;=\; G_b \;+\; G_m \;+\; G_L, \tag{2.4}$$

avendo indicato con G_b il contributo della perfusione sanguigna, con G_m la generazione metabolica e con G_L la sorgente associata all'assorbimento della radiazione laser. Il termine metabolico è assunto uniforme e costante, con il valore riportato nella Tabella 5.1, mentre gli altri due sono formulati nelle sezioni che seguono. I lavori di riferimento [2, 4] adottano una convenzione lievemente diversa, nella quale il termine metabolico è incorporato nel contributo perfusivo; la forma finale dell'equazione di governo coincide.

Il prodotto $\rho_t c_{p,t}$ che compare a primo membro dell'equazione (2.3) non può essere assunto costante. I tessuti biologici sono infatti costituiti in larga parte da acqua, che ai livelli termici raggiunti durante l'ablazione vaporizza e sottrae al bilancio energetico il calore latente di transizione. Una descrizione esplicita del moto dell'interfaccia liquido–vapore contraddirebbe l'ipotesi di continuo. Si adotta allora il metodo entalpico di Abraham e Sparrow [14], nel quale l'energia del cambiamento di fase è incorporata in

una capacità termica volumetrica efficace, definita a tratti:

$$\rho_t c_{p,t} \;=\; \begin{cases} \big(\rho_l c_{p,l}\big)_t & \text{se } 0\,^\circ\text{C} < T \le 99\,^\circ\text{C}, \\ h_{fg}\, C_{w,t}/\Delta T & \text{se } 99\,^\circ\text{C} < T \le 100\,^\circ\text{C}, \\ \big(\rho_g c_{p,g}\big)_t & \text{se } T > 100\,^\circ\text{C}, \end{cases} \tag{2.5}$$

dove i pedici l e g distinguono la fase liquida da quella vaporizzata, h_{fg} è il prodotto del calore latente di vaporizzazione dell'acqua per la sua densità a 100 °C, $C_{w,t}$ il contenuto d'acqua del tessuto e ΔT l'intervallo entro cui il cambiamento di fase viene numericamente distribuito, assunto pari a 1 K. La transizione interviene sulla sola capacità termica volumetrica e non sulla conducibilità, cosicché ne risulta modificata la diffusività termica del mezzo.

Al raggiungimento dei 99 °C la capacità efficace assume valori di gran lunga superiori a quelli della fase liquida, e l'energia depositata dal laser viene assorbita dalla transizione anziché tradursi in un ulteriore incremento termico. Oltre i 100 °C essa assume il valore proprio della fase vaporizzata.

2.2 Equazione di Pennes

Il modello proposto da Pennes [15] rappresenta tuttora la formulazione di riferimento per il contributo perfusivo al bilancio energetico. Esso poggia sull'ipotesi di equilibrio termico locale completo nella microcircolazione. Il sangue arterioso raggiunge il letto capillare alla temperatura sistemica $T_{a,0}$ e abbandona il volume elementare alla temperatura locale del tessuto, ovvero $T_v \simeq T_t$. L'ipotesi è tanto meglio verificata quanto più intenso è lo scambio lungo il vaso, e trova giustificazione nel piccolo calibro dei vasi della microcircolazione, cui corrisponde un elevato coefficiente di scambio convettivo [16].

Detta $\dot{V}_b$ la portata volumetrica di sangue che attraversa il volume V, il bilancio entalpico su tale portata restituisce la potenza ceduta al tessuto,

$$\rho_b\, c_{p,b}\, \dot{V}_b \,\big(T_{a,0} - T_t\big).$$

Riferita all'unità di volume di tessuto, e introdotto il tasso di perfusione $\omega_b = \dot{V}_b/V$, essa assume la forma di un termine sorgente distribuito,

$$G_b \;=\; \rho_b\, c_{p,b}\, \omega_b \,\big(T_{a,0} - T_t\big), \tag{2.6}$$

nella quale il pedice b identifica le proprietà del sangue e $T_{a,0}$ è assunta pari alla temperatura corporea di riferimento, 37 °C. Nelle regioni riscaldate dal trattamento T_t supera $T_{a,0}$, e il sangue sottrae calore al tessuto anziché cederglielo. La perfusione agisce quindi da meccanismo di raffreddamento della zona trattata.

Sostituendo le equazioni (2.4) e (2.6) nella (2.3) si ottiene l'equazione di Pennes nella forma qui impiegata,

$$\rho_t c_{p,t}\, \frac{\partial T_t}{\partial t} \;=\; \boldsymbol{\nabla} \cdot \big(\lambda_t \boldsymbol{\nabla} T_t\big) \;+\; \rho_b c_{p,b} \omega_b \big(T_{a,0} - T_t\big) \;+\; G_m \;+\; G_L. \tag{2.7}$$

La formulazione (2.7) presenta alcune limitazioni note [16]. Il bilancio da cui discende il termine perfusivo coinvolge tre temperature nello stesso punto, $T_{a,0}$, T_v e T_t, mentre in un campo termico continuo a ogni punto ne compete una sola. L'ipotesi $T_v \simeq T_t$ rimuove l'incongruenza, ma è assunta anziché ricavata. Lo stesso bilancio

è inoltre scritto in condizioni stazionarie, mentre l'equazione di Pennes descrive un transitorio.

Il carattere isotropo del termine perfusivo è però la limitazione più rilevante ai fini di questa analisi. Il sangue compare solo attraverso lo scalare ω_b, e il calore che esso trasporta lungo la direzione del flusso non viene descritto. Formulazioni alternative, come quella di Wulff, affidano questo trasporto al vettore flusso termico, dove il sangue contribuisce con un termine convettivo anziché isotropo. Richiedono tuttavia il campo di velocità locale, che per la configurazione in esame non è disponibile [16]. Si adotta pertanto il modello di Pennes, che garantisce anche il confronto diretto con i lavori di riferimento [2, 4], dai quali il presente lavoro si distacca nella sola descrizione cinetica del danno. L'omissione della direzionalità è richiamata tra i limiti del modello nella Sezione 7.2.

La perfusione non è peraltro indipendente dallo stato del tessuto. Il tasso ω_b si riduce al progredire del danneggiamento termico, secondo una legge che richiede le grandezze introdotte nel capitolo seguente e che è pertanto formulata nella Sezione 3.5.

2.3 Proprietà ottiche del tessuto con nanoparticelle d'oro

Il termine sorgente G_L introdotto nell'equazione (2.4) dipende da come l'intensità del fascio si attenua attraversando il tessuto, e l'attenuazione dipende a sua volta dalle proprietà ottiche del mezzo. Nei tessuti biologici irraggiati nel vicino infrarosso lo scattering prevale sull'assorbimento, e una descrizione rigorosa dovrebbe tenere conto anche della redistribuzione direzionale dei fotoni diffusi.

L'inoculazione delle nanoparticelle d'oro ribalta tale equilibrio all'interno del bersaglio, rendendolo un mezzo dominato dall'assorbimento. Il fenomeno alla base è la risonanza plasmonica di superficie localizzata (*Localized Surface Plasmon Resonance*, LSPR). Quando l'onda elettromagnetica investe la particella, gli elettroni di conduzione della sua superficie oscillano collettivamente, e alla lunghezza d'onda di risonanza la particella assorbe molta più radiazione di quanta ne intercetterebbe la sua sezione geometrica [17]. L'energia assorbita si converte rapidamente in calore attraverso i processi di rilassamento elettrone–fonone e fonone–reticolo [17].

Le proprietà ottiche delle nanoparticelle dipendono dalla forma, dalle dimensioni e dall'indice di rifrazione del mezzo in cui sono immerse [18]. Il rapporto d'aspetto delle nanobarre d'oro (*Gold Nanorods*, GNRs) consente di collocare il picco di assorbimento nella finestra terapeutica del vicino infrarosso. Queste presentano inoltre un'efficienza di assorbimento superiore a quella di altre geometrie [18].

Il coefficiente di attenuazione totale del mezzo, μ, somma i contributi di assorbimento e di scattering, $\mu = \mu_a + \mu_s$. A entrambi concorrono il tessuto e le nanoparticelle, $\mu_a = \mu_{a,t} + \mu_{a,G}$ e $\mu_s = \mu_{s,t} + \mu_{s,G}$. Dombrovsky et al. [19] esprimono i contributi delle nanoparticelle in funzione della loro frazione volumetrica locale f_v,

$$\mu_{a,G} \;=\; 0.75\, f_v\, \frac{Q_a}{r}, \qquad \mu_{s,G} \;=\; 0.75\, f_v\, \frac{Q'_s}{r}, \qquad f_v \;=\; c_G\, V_m|_{Au}, \tag{2.8}$$

dove c_G è la concentrazione molare delle nanoparticelle, $V_m|_{Au}$ il volume molare dell'oro, Q_a e Q'_s i fattori di efficienza di assorbimento e di scattering di trasporto, e r il raggio efficace delle nanobarre. A tale raggio si ricorre perché l'espressione presuppone particelle sferiche e otticamente indipendenti. I valori adottati sono riportati nella Tabella 5.1.

Tale frazione è spesso assunta uniforme nel volume tumorale nei modelli numerici, mentre nella pratica dipende dalla via di somministrazione e dalla migrazione successiva all'iniezione intratumorale [5]. Nei tumori solidi il trasporto di agenti terapeutici è dominato dalla diffusione, come attesta un numero di Péclet di massa ampiamente inferiore all'unità [2]. L'evoluzione della concentrazione molare è pertanto governata dalla sola equazione di diffusione,

$$\frac{\partial c_G}{\partial t} \;=\; \boldsymbol{\nabla} \cdot \big(D_G \, \boldsymbol{\nabla} c_G \big), \tag{2.9}$$

dove D_G denota il coefficiente di diffusione delle nanoparticelle, che assume valori distinti nella regione tumorale e nel tessuto sano circostante. La migrazione richiede ore, mentre il trattamento laser si esaurisce in alcune centinaia di secondi. La distribuzione delle nanoparticelle è dunque già stabilita quando la sorgente viene accesa. Le condizioni imposte sul campo di concentrazione, e l'origine di quello assunto come condizione iniziale, sono precisate nella Sezione 5.1.2.

2.4 Legge di Beer–Lambert e sorgente laser

Nel volume tumorale, dominato dall'assorbimento, la legge di Beer–Lambert fornisce una descrizione adeguata [5, 20]. Detta s la direzione di propagazione e $I(s)$ l'intensità locale del fascio, l'attenuazione lungo un tratto $\mathrm{d}s$ è proporzionale all'intensità stessa attraverso il coefficiente μ,

$$\frac{\mathrm{d}I}{\mathrm{d}s} \;=\; -\,\mu\, I.$$

L'integrazione a partire dalla superficie di incidenza, dove $I(0) = I_0$, restituisce il decadimento esponenziale

$$I(s) \;=\; I_0 \, \exp(-\mu\, s)\,. \tag{2.10}$$

La sorgente termica G_L discende da un bilancio di potenza su un volume elementare di sezione A e spessore $\mathrm{d}s$. La potenza che il fascio perde attraversandolo vale

$$\big[I(s) - I(s + \mathrm{d}s) \big] A;$$

riferita al volume $A\,\mathrm{d}s$ e valutata nel limite $\mathrm{d}s \to 0$, essa fornisce la potenza dissipata per unità di volume [16],

$$G_L \;=\; -\,\frac{\mathrm{d}I}{\mathrm{d}s}.$$

Derivando l'equazione (2.10) si ottiene infine

$$G_L \;=\; \mu\, I(s) \;=\; \mu\, I_0 \, \exp(-\mu\, s)\,. \tag{2.11}$$

L'equazione (2.11) è costruita sul coefficiente di attenuazione totale, come nei lavori di riferimento [2, 4], e non sul solo coefficiente di assorbimento: anche la quota diffusa è dunque convertita in calore nel punto in cui il fascio la perde. Un elevato valore di μ nel tumore concentra per questa via la deposizione nella lesione e ne scherma il tessuto sottostante [4]. L'approssimazione è ben posta nel bersaglio, mentre nel tessuto sano, dove prevale lo scattering, sovrastima la potenza depositata.

L'intensità incidente è infine modulata secondo il protocollo pulsato descritto nella Sezione 5.1.3. Nell'equazione (2.11) la grandezza I_0 assume pertanto il valore nominale durante gli impulsi e si annulla nelle fasi di riposo.

3 Modelli di Danneggiamento Termico

3.1 Regimi termici e dipendenza tempo–temperatura

L'effetto biologico prodotto dall'innalzamento della temperatura si articola in regimi distinti, ciascuno caratterizzato da un proprio intervallo termico. Nel regime di ipertermia, compreso tra 42 e 50 °C, si manifestano cambiamenti nella conformazione delle molecole, e il mantenimento di tale condizione per diversi minuti conduce alla necrosi. Il regime coagulativo comprende a sua volta tre intervalli: tra 50 e 60 °C si osserva una riduzione dell'attività enzimatica, tra 60 e 80 °C la denaturazione delle proteine con conseguente necrosi cellulare, e oltre gli 80 °C l'alterazione degli equilibri delle reazioni chimiche in corso. È questo il regime cui mira il trattamento ablativo [4].

Il raggiungimento dei 100 °C segna l'ingresso nel regime di vaporizzazione, nel quale l'acqua contenuta nel tessuto cambia fase: la transizione sottrae al bilancio energetico il calore latente. Nella formulazione adottata la transizione è distribuita fra i 99 e i 100 °C, con le conseguenze sul campo termico esposte nella Sezione 2.1. Per esposizioni prolungate oltre tale soglia subentra la carbonizzazione, con annerimento del tessuto e formazione di fumo, che il modello adottato nel presente lavoro non descrive. Il regime di vaporizzazione è pertanto assunto come condizione da evitare, ed è monitorato fra le metriche introdotte nella Sezione 5.3.

La successione dei regimi suggerirebbe di identificare la regione trattata mediante il superamento di una temperatura di soglia, tipicamente l'isoterma dei 50 °C. Tale criterio, per quanto immediato, si rivela inadeguato, poiché associa il medesimo esito a esposizioni di durata arbitrariamente diversa e tende a sovrastimare l'estensione della lesione [6, 12]. L'evidenza sperimentale mostra infatti che il danno biologico non dipende dalla sola temperatura raggiunta, bensì dalla combinazione di temperatura e tempo di esposizione.

Tale dipendenza è comunemente rappresentata mediante diagrammi tempo–temperatura, la cui formulazione risale agli studi di Henriques sulle ustioni epidermiche [21]. Nel piano (t, T) una curva separa la regione in cui il tessuto conserva la propria vitalità da quella in cui il danno è ormai irreversibile, secondo lo schema qualitativo riportato in Figura 3.1. I punti A e B mostrano come alla medesima temperatura T_1 corrispondano esiti opposti, reversibile per t_1 e irreversibile per t_2.

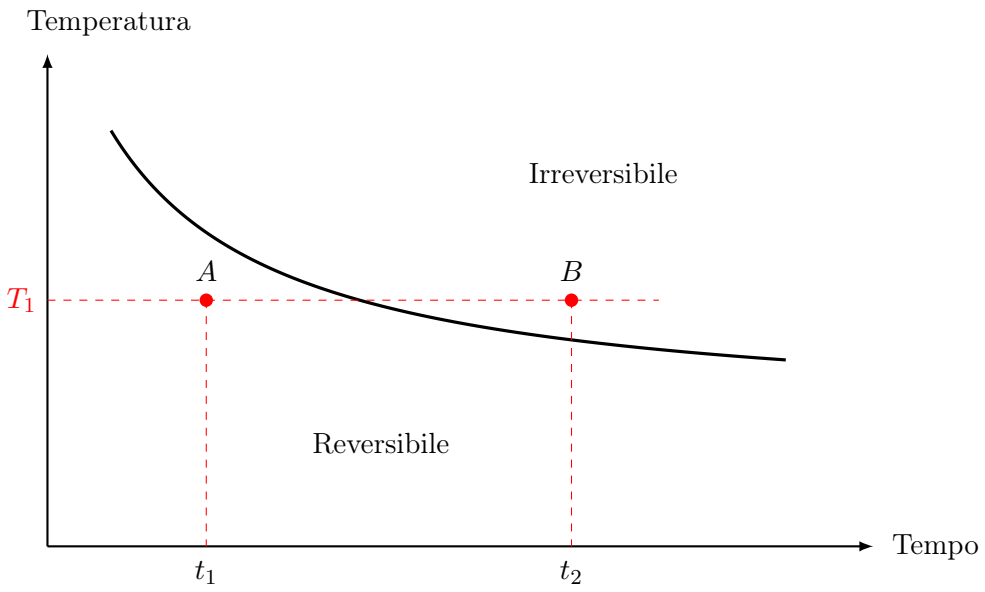


Figura 3.1: Diagramma qualitativo tempo–temperatura del danno termico.

Ne risulta vincolata la forma dei modelli di danneggiamento. Una soglia applicata al valore massimo della temperatura non basta. Serve un'equazione di evoluzione, nella quale il danno si accumula con una velocità funzione della temperatura istantanea, e nella quale entra dunque l'intera storia termica del tessuto.

3.2 Il modello cinetico di Arrhenius

Il modello di Arrhenius assimila la denaturazione tissutale a una reazione chimica del primo ordine, nella quale una popolazione di cellule vitali si converte irreversibilmente in una popolazione danneggiata. Detta $C(t)$ la concentrazione di cellule ancora integre all'istante t, la sua evoluzione è governata da

$$\frac{\mathrm{d}C}{\mathrm{d}t} \;=\; -\,k\big(T(t)\big)\,C, \tag{3.1}$$

dove la costante di velocità segue la legge omonima,

$$k(T) \;=\; A\,\exp\!\left(-\frac{E_a}{R\,T}\right).$$

In essa A è il fattore pre-esponenziale [s^{-1}], E_a l'energia di attivazione [$\mathrm{J\,mol}^{-1}$], ovvero la barriera energetica che separa lo stato integro da quello denaturato, R la costante universale dei gas e T la temperatura assoluta.

Separando le variabili nell'equazione (3.1) e integrando tra l'istante iniziale, in cui $C = C_0$, e il generico istante t, si ottiene

$$\ln\frac{C_0}{C(t)} \;=\; \int_0^t k\big(T(\tau)\big)\,\mathrm{d}\tau \;\equiv\; \Omega(t), \tag{3.2}$$

avendo introdotto l'indice di danno termico

$$\Omega(t) \;=\; A\int_0^t \exp\!\left(-\frac{E_a}{R\,T(\tau)}\right)\mathrm{d}\tau, \tag{3.3}$$

adimensionale e definito come integrale della storia termica subita dal punto materiale considerato [22]. La frazione di popolazione ancora vitale si ottiene per inversione dell'equazione (3.2),

$$\frac{C(t)}{C_0} \;=\; e^{-\Omega(t)}, \qquad \text{e dunque} \qquad D_d(t) \;=\; 1 - e^{-\Omega(t)}, \tag{3.4}$$

dove D_d denota la frazione di tessuto denaturato.

La condizione di danno irreversibile è convenzionalmente associata al superamento della soglia $\Omega = 1$ [2, 4]. Occorre tuttavia osservare che tale soglia non individua la completa distruzione del volume considerato. Dall'equazione (3.4) segue infatti che $\Omega = 1$ corrisponde a una frazione denaturata pari a $1 - e^{-1} \simeq 0.632$, ossia al 63.2% della popolazione iniziale.

Il modello di Arrhenius descrive il tessuto mediante un'unica variabile di stato, ammette per essa una sola direzione di evoluzione e affida l'intero processo a un'unica coppia di parametri cinetici. A ciascuna di queste tre scelte corrisponde una limitazione.

La prima riguarda la monotonia dell'indice di danno. Poiché la costante di velocità $k(T)$ è strettamente positiva per ogni temperatura fisicamente ammissibile, la derivata $\mathrm{d}\Omega/\mathrm{d}t = k(T)$ non può mai assumere segno negativo. L'indice cresce durante l'intera simulazione, tanto nelle fasi di riscaldamento quanto in quelle di raffreddamento, e continua a crescere, seppure impercettibilmente, anche a temperatura fisiologica. L'impossibilità di rappresentare un recupero cellulare non costituisce pertanto un'approssimazione perfezionabile mediante una diversa calibrazione dei parametri, ma una proprietà strutturale della formulazione.

La seconda riguarda il carattere illimitato dell'indice. Diversamente dalle frazioni cellulari, Ω appartiene all'intervallo $[0, +\infty)$ e non ammette dunque un'interpretazione diretta come porzione di tessuto danneggiato; tale lettura è possibile solo per il tramite dell'equazione (3.4). Ne consegue che valori di Ω molto superiori all'unità, di frequente riscontro nelle regioni prossime alla superficie irraggiata, non recano informazione aggiuntiva sullo stato del tessuto, essendo la frazione denaturata ormai satura.

La terza attiene alla descrizione del processo mediante un'unica coppia di parametri (A, E_a), il che equivale ad assumere che un solo meccanismo governi la denaturazione sull'intero intervallo termico di interesse. L'evidenza sperimentale mostra per contro che il diagramma di Arrhenius del tessuto biologico presenta un cambio di pendenza, indicativo di una transizione tra meccanismi distinti [10, 12], sicché una sola coppia di parametri non può descrivere l'intero processo.

Il modello di Arrhenius conserva, malgrado tali limitazioni, un'ampia diffusione, motivata dalla sua compattezza analitica, dal numero minimo di parametri richiesti e dalla disponibilità di calibrazioni per un'estesa varietà di tessuti. Esso costituisce inoltre il riferimento rispetto al quale la formulazione alternativa adottata in questo lavoro viene valutata.

3.3 Il modello di Dombrovsky

Dombrovsky e Timchenko [7] hanno proposto una variante del modello monostadio che risponde alle prime due limitazioni. L'accumulo è riscritto in forma differenziale sulla frazione denaturata, in luogo dell'indice cumulativo, ed è affiancato da un termine di rigenerazione proporzionale alla perfusione,

$$\frac{\mathrm{d}\Omega_D}{\mathrm{d}t} \;=\; k(T)\,\big(1 - \Omega_D\big) \;-\; \beta\,\omega_b\,\Omega_D, \tag{3.5}$$

dove β è un coefficiente adimensionale che ne misura l'intensità. La variabile Ω_D resta per costruzione compresa fra zero e uno, a differenza dell'indice di Arrhenius che cresce illimitatamente, e ammette pertanto lettura diretta come frazione di tessuto danneggiato.

Per $\beta = 0$ l'equazione (3.5) si integra esattamente e restituisce $\Omega_D = 1 - e^{-\Omega}$. La variabile di Dombrovsky coincide dunque con la frazione denaturata D_d già introdotta nella (3.4), e il modello si riduce identicamente a quello di Arrhenius. La soglia di irreversibilità è fissata a $\Omega_D = 0.632$, valore che in tale limite corrisponde a $\Omega = 1$, ed è mantenuta anche per β non nullo, quando però la corrispondenza con l'indice di Arrhenius viene meno.

Il coefficiente β è assegnato per regione, nullo nel volume tumorale, al quale non si attribuisce alcuna capacità di recupero, e pari a 100 nel tessuto sano. Incorvaia [23] ne ha proposto una variante, detta *bounded*, nella quale la rigenerazione viene disattivata dove il danno locale abbia già superato la soglia, così da impedire il ripristino di tessuto ormai necrotico.

La necessità stessa della variante *bounded* mostra che l'irreversibilità non è garantita dalla formulazione: il termine di rigenerazione agisce sulla variabile di danno in proporzione alla perfusione, e nulla nell'equazione (3.5) ne impedisce l'azione su tessuto già oltre la soglia. Il vincolo va dunque imposto dall'esterno. Il coefficiente β, per parte sua, è privo di riscontro sperimentale.

Il modello di Dombrovsky non è adottato nel presente lavoro, e i risultati che se ne ottengono sono richiamati nella Sezione 6.4 quale termine di paragone. Pur ammettendo una forma di recupero, esso continua a descrivere il tessuto mediante un'unica variabile di stato, e non distingue pertanto il tessuto danneggiato in modo reversibile da quello compromesso in via definitiva.

3.4 Il modello a tre stati $N \rightleftharpoons U \to D$

La crescita monotona dell'indice di danno e la sua estensione all'intera semiretta positiva derivano entrambe dal descrivere il tessuto mediante una sola variabile di stato, alla quale è ammessa un'unica direzione di evoluzione. L'ipotesi del passaggio unico non trova riscontro nella fenomenologia della denaturazione proteica. Questa procede attraverso stati conformazionali intermedi, nei quali la struttura terziaria è parzialmente compromessa ma la funzionalità non è ancora perduta in modo definitivo [9].

Il modello a tre stati, proposto da O'Neill et al. [8] e ripreso da Park et al. [9], riunisce tali configurazioni in un unico stato e descrive il tessuto mediante tre popolazioni cellulari mutuamente esclusive. Lo stato *nativo* N raccoglie le cellule pienamente funzionali, lo stato *unfolded* U quelle che hanno subito un danno conformazionale reversibile, lo stato *denaturato* D quelle che ne hanno perso in modo irreversibile l'integrità strutturale.

Il modello originale descrive due componenti del processo di morte cellulare: una rapida, attiva durante il riscaldamento, e una lenta, che prosegue a temperatura fisiologica nei giorni successivi al trattamento. La riscrittura di Park et al. [9], qui adottata, riguarda la sola componente rapida.

La reversibilità della transizione $N \to U$ è l'elemento distintivo della formulazione. Durante le fasi di spegnimento della sorgente il raffreddamento del tessuto favorisce la retro-transizione e ripristina in parte la popolazione nativa a spese di quella *unfolded*, mentre il passaggio allo stato denaturato prosegue, seppure con velocità ridotta, in

funzione della frazione U ancora presente [8, 9]. L'esito del trattamento dipende pertanto non soltanto dal livello termico raggiunto, ma anche dalla struttura temporale del protocollo di irraggiamento.

L'irreversibilità del danno discende qui dalla struttura stessa delle transizioni. Lo stato denaturato è assorbente, giacché nessuna transizione ne esce, e non occorre imporre dall'esterno alcun vincolo che impedisca il ripristino di tessuto ormai necrotico, come richiede invece la variante *bounded* richiamata nella Sezione 3.3.

L'interazione tra le tre popolazioni è sintetizzata dallo schema di reazione riportato in Figura 3.2.

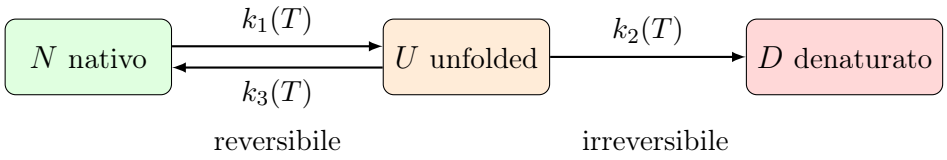


Figura 3.2: Schema delle transizioni del modello a tre stati.

Ciascuna costante cinetica dipende dalla temperatura secondo una legge di tipo Arrhenius,

$$k_i(T) \;=\; A_i \,\exp\!\left(-\frac{E_{a,i}}{R\,T}\right), \qquad i = 1, 2, 3,$$

dove A_i è il fattore pre-esponenziale [s^{-1}], $E_{a,i}$ l'energia di attivazione [$\mathrm{J\,mol}^{-1}$], R la costante universale dei gas e T la temperatura assoluta. Ciascuna transizione dispone in tal modo di una propria coppia di parametri, in luogo dell'unica coppia del modello monostadio.

L'evoluzione temporale delle tre frazioni è descritta dal sistema di equazioni differenziali ordinarie

$$\begin{cases} \dfrac{\mathrm{d}N}{\mathrm{d}t} = -\,k_1(T)\,N \;+\; k_3(T)\,U, \\[2ex] \dfrac{\mathrm{d}U}{\mathrm{d}t} = \;\; k_1(T)\,N \;-\; \big(k_2(T) + k_3(T)\big)\,U, \\[2ex] \dfrac{\mathrm{d}D}{\mathrm{d}t} = \;\; k_2(T)\,U, \end{cases} \tag{3.6}$$

integrato a partire dalla condizione iniziale $(N, U, D) = (1, 0, 0)$, che corrisponde all'assunzione di tessuto integralmente nativo all'inizio del trattamento. In ogni istante le tre frazioni soddisfano il vincolo di conservazione

$$N(t) + U(t) + D(t) \;=\; 1, \tag{3.7}$$

conseguenza immediata della struttura delle equazioni cinetiche. Il vincolo è sfruttato nell'implementazione numerica per eliminare una delle tre incognite e ridurre il sistema a due sole equazioni, come descritto nella Sezione 4.3.

La determinazione delle sei quantità A_i ed $E_{a,i}$ è l'aspetto più critico dell'impiego del modello, poiché richiede una calibrazione su dati sperimentali specifici per il tessuto considerato. La letteratura consultata ne riporta due sole indipendenti. La prima, di Park et al. [9], deriva da prove di ritiro isotermo su *chordae tendineae* bovine. La seconda, di Petras et al. [10], è stata ottenuta su cardiomiociti, e con essa coincidono, salvo lievi scostamenti, i valori impiegati da Haselbacher et al. [11] per il tessuto esofageo. Per il tessuto cutaneo e per quello tumorale non ne esiste alcuna.

Nel presente lavoro si adottano i valori di Park et al. [9], raccolti nella Tabella 3.1. La scelta risponde anzitutto a un requisito di consistenza fisiologica. Tali parametri mantengono sostanzialmente stabile lo stato nativo alla temperatura corporea, condizione che una descrizione di tessuto vivo deve necessariamente soddisfare, come documentato nella Sezione 6.1. La calibrazione è inoltre condotta su tessuto connettivo a prevalente componente collagenica, dunque compositivamente più prossimo al derma di quanto non lo siano i cardiomiociti della calibrazione alternativa.

Tabella 3.1: Parametri cinetici del modello a tre stati [9].

Parametro	Unità	Valore
A_1	s^{-1}	3.68×10^{30}
A_2	s^{-1}	5.68×10^{3}
A_3	s^{-1}	2.85×10^{5}
$E_{a,1}$	$\mathrm{J\,mol}^{-1}$	210.0×10^{3}
$E_{a,2}$	$\mathrm{J\,mol}^{-1}$	38.6×10^{3}
$E_{a,3}$	$\mathrm{J\,mol}^{-1}$	47.2×10^{3}

Il medesimo insieme è attribuito anche al tessuto tumorale, cosicché la differenziazione fra le due regioni del dominio è affidata alle sole proprietà termofisiche e ottiche e non alla risposta cinetica allo stress termico. Il trasferimento a tessuto cutaneo di una calibrazione ottenuta su tessuto bovino e la sua estensione al tumore restano assunzioni non verificate sperimentalmente, riprese tra i limiti del modello nella Sezione 7.2.

Il modello a tre stati richiede un criterio di danno irreversibile formulato sulle frazioni cellulari, in luogo della soglia $\Omega = 1$ adottata convenzionalmente per il modello di Arrhenius. Il valore risale a O'Neill et al. [8], nei quali il fitting dei dati sperimentali individua una vitalità critica prossima all'80%, riferita alla misura condotta a due ore dal riscaldamento: le colture che si mantengono al di sopra di tale valore conservano nel tempo una vitalità non nulla, mentre quelle al di sotto evolvono verso la morte completa. La vitalità così misurata corrisponde alla somma delle popolazioni nativa e intermedia, $N + U$, mentre i lavori successivi [10, 11, 12] applicano la medesima soglia alla sola frazione nativa. Il tessuto è dichiarato irreversibilmente danneggiato quando essa scende al di sotto del valore

$$N_{thr} \;=\; 0.8.$$

La condizione $N < N_{thr}$ individua pertanto la perdita di integrità della popolazione nativa, e non coincide con la necrosi in senso stretto. Parte del tessuto che la soddisfa si trova infatti nello stato U, per definizione potenzialmente reversibile.

3.5 Effetto del danneggiamento sulla perfusione

Al progredire del danneggiamento termico il microcircolo viene distrutto, e si instaura una stasi vascolare che riduce la perfusione fino ad annullarla. Il tasso ω_b, mantenuto costante nella formulazione di Pennes della Sezione 2.2, dipende dunque dallo stato del tessuto. Nei lavori di riferimento [2, 4] il fenomeno è rappresentato mediante un decadimento rispetto al valore basale $\omega_{b,0}$,

$$\omega_b \;=\; \omega_{b,0}\,\big(1 - \beta_s\big), \qquad \beta_s \;=\; 1 - e^{-\Omega}, \tag{3.8}$$

dove $\beta_s \in [0,1]$ denota il grado di stasi vascolare [24].

Il fattore $e^{-\Omega}$ che scala la perfusione nell'equazione (3.8) rappresenta, nel modello di Arrhenius, la frazione di popolazione ancora integra, grandezza che il modello a tre stati esprime esplicitamente mediante la frazione nativa. Si adotta pertanto

$$\omega_b \;=\; \omega_{b,0}\, f(N), \qquad f(N) \;=\; \begin{cases} 0 & \text{se } N \le N_{thr}, \\ 1 - \dfrac{1-N}{1-N_{thr}} & \text{se } N_{thr} < N \le 1. \end{cases} \tag{3.9}$$

Tale legge non è ripresa dalla letteratura ed è proposta nell'ambito del presente lavoro. La perfusione è piena nel tessuto integro, decresce linearmente al progredire del danno e si annulla alla soglia di irreversibilità. La forma funzionale differisce da quella dell'equazione (3.8), con un andamento lineare in N anziché esponenziale in Ω e un annullamento che avviene in corrispondenza di una soglia finita anziché asintoticamente. Del modello originario si trasporta dunque il principio, ossia scalare la perfusione con la frazione di tessuto integro, non la forma della legge. Adottando per $f(N)$ la medesima soglia del criterio di danno, la perfusione si annulla là dove il tessuto è dichiarato non più vitale.

4 Approssimazione Numerica

4.1 Discretizzazione ai volumi finiti

Le equazioni introdotte nelle Sezioni 2 e 3 sono risolte mediante un solutore basato sulla libreria `foam-extend` v.5.0, che estende quello impiegato in [2, 4] con l'implementazione del modello di danneggiamento a tre stati. La discretizzazione spaziale impiega il metodo dei volumi finiti [25, 4].

Il dominio è suddiviso in celle, a ciascuna delle quali è associato un valore medio di ogni incognita, collocato nel suo centro. Le equazioni sono integrate sul volume di ciascuna cella anziché imposte punto per punto. Per il teorema della divergenza l'integrale della divergenza sul volume della cella si trasforma in un integrale sulla superficie che la delimita,

$$\int_V \boldsymbol{\nabla} \cdot \mathbf{F} \, \mathrm{d}V \;=\; \oint_S \mathbf{F} \cdot \mathbf{n} \, \mathrm{d}S,$$

dove $\mathbf{F}$ denota il flusso della grandezza conservata e $\mathbf{n}$ la normale uscente. Il termine diffusivo si riduce così alla somma dei contributi delle singole facce. Quanto esce da una cella è esattamente quanto entra in quella adiacente, e il bilancio energetico risulta pertanto rispettato anche a livello discreto.

Il gradiente normale a ciascuna faccia è approssimato con la differenza fra i valori nei centri delle due celle che essa separa, indicati con P e N, divisa per la loro distanza d,

$$\boldsymbol{\nabla}\phi \cdot \mathbf{n}\big|_f \;=\; \frac{\phi_N - \phi_P}{d},$$

con accuratezza del secondo ordine su griglia ortogonale a celle uniformi. La conducibilità termica è costante all'interno di ciascuna regione, cosicché il flusso alla faccia non richiede l'interpolazione delle proprietà. Nelle equazioni risolte non compaiono termini convettivi, che richiederebbero uno schema di interpolazione dedicato.

La discretizzazione trasforma ciascuna equazione differenziale in un sistema algebrico lineare della forma $A\mathbf{x} = \mathbf{b}$. La matrice A raccoglie i coefficienti prodotti dalla discretizzazione dei termini temporale, diffusivo e sorgente, il vettore $\mathbf{x}$ i valori incogniti nei centri delle celle e il termine noto $\mathbf{b}$ i contributi espliciti e le condizioni al contorno.

Tali sistemi sono risolti con il metodo del gradiente biconiugato stabilizzato con precondizionatore di Cholesky [2, 4], adatto alle matrici sparse di grandi dimensioni prodotte dalla discretizzazione ai volumi finiti. La tolleranza assoluta sul residuo è posta a 10^{-15} per tutte le equazioni risolte, con tolleranza relativa nulla: la convergenza è dunque richiesta in termini assoluti a ogni passo, e non può essere dichiarata per semplice riduzione del residuo iniziale. Sull'equazione dell'energia è inoltre applicato un fattore di sotto-rilassamento pari a 0.7. Il calcolo è eseguito in parallelo mediante decomposizione del dominio su ventiquattro processori.

4.2 Discretizzazione temporale

L'avanzamento nel tempo impiega lo schema implicito del secondo ordine noto come BDF2 (*Backward Differentiation Formula*) [4], nel quale la derivata temporale al passo $n+1$ è approssimata combinando i valori ai tre passi $n+1$, n e $n-1$:

$$\left.\frac{\partial \phi}{\partial t}\right|^{n+1} \simeq \frac{3\phi^{n+1} - 4\phi^{n} + \phi^{n-1}}{2\,\Delta t}.$$

Trattandosi di uno schema implicito, il valore incognito al nuovo istante compare direttamente nel sistema lineare da risolvere. L'integrazione ne risulta più robusta, e il passo temporale non è soggetto al vincolo di stabilità che una formulazione esplicita imporrebbe. Lo stesso schema governa l'equazione dell'energia nelle due regioni del dominio e quelle delle frazioni cellulari.

Lo schema del secondo ordine riduce l'errore di discretizzazione nel tempo rispetto all'implicito del primo ordine. La riduzione è qui necessaria, perché la sorgente pulsata impone al campo termico variazioni rapide a ogni accensione e a ogni spegnimento, e da quel campo dipende l'evoluzione delle frazioni cellulari. Il passo temporale è dunque determinato dalla sola accuratezza, ed è mantenuto costante e pari a $\Delta t = 2 \times 10^{-4}$ s, dello stesso ordine di quello adottato nei lavori di riferimento [2]. Con una durata complessiva del trattamento di 1000 s, la simulazione richiede cinque milioni di passi.

4.3 Integrazione del sistema cinetico a tre stati

Il vincolo di chiusura (3.7) consente di eliminare la popolazione intermedia dal sistema (3.6), ponendo $U = 1 - N - D$, e di ricondurre il problema a due sole incognite:

$$\begin{cases} \dfrac{\mathrm{d}N}{\mathrm{d}t} = -\big(k_1(T) + k_3(T)\big)N \;+\; k_3(T) \;-\; k_3(T)\,D, \\[2ex] \dfrac{\mathrm{d}D}{\mathrm{d}t} = -\,k_2(T)\,D \;+\; k_2(T)\,\big(1 - N\big). \end{cases} \tag{4.1}$$

È la riduzione che O'Neill et al. [8] operano già nella formulazione originale del modello, eliminando anch'essi lo stato intermedio.

Oltre a diminuire il numero di incognite, l'eliminazione di U fa sì che la somma delle tre frazioni valga uno per costruzione, e non entro una tolleranza numerica. L'intero errore di integrazione si scarica tuttavia sulla popolazione *unfolded*, che viene ricostruita a valle della soluzione. Proprio per questo la sua ammissibilità, $0 \le U \le 1$, fornisce un controllo diretto sull'accuratezza dell'integrazione, documentato nella Sezione 6.1.

Le due equazioni (4.1) sono scritte separando il termine proporzionale all'incognita da quello che ne è indipendente. Il primo agisce da pozzo ed è trattato implicitamente, cosicché il suo contributo rafforza la diagonale del sistema discreto e stabilizza l'integrazione.

Il sistema ridotto comporta dunque due equazioni, contro l'unica di una formulazione monostadio: l'onere aggiuntivo è di una sola equazione scalare. Le equazioni cinetiche non contengono operatori spaziali e lasciano le celle fra loro indipendenti, sicché non danno luogo ad alcun sistema lineare paragonabile a quello dell'energia, accoppiato a blocchi fra le due regioni; il trattamento implicito del termine di pozzo, a sua volta, non impone alcun vincolo sul passo temporale. Il costo del modello a tre stati non risiede dunque nel calcolo, ma nei sei parametri cinetici che esso richiede, discussi nella Sezione 3.4.

4.4 Strategia di accoppiamento delle equazioni di governo

Nel problema in esame si distinguono due accoppiamenti. Il primo interessa le due regioni del dominio, che si scambiano calore attraverso l'interfaccia. Il secondo interessa il problema termico e quello cinetico, legati dalla dipendenza delle costanti di velocità dalla temperatura.

Le equazioni scritte sul tessuto sano e sul tessuto tumorale non sono risolte in successione, con scambio iterativo delle condizioni all'interfaccia. Sono invece assemblate in un unico sistema lineare a blocchi, nel quale i termini di accoppiamento compaiono esplicitamente [2, 4]. La continuità della temperatura e del flusso termico è così imposta in modo implicito e soddisfatta esattamente a ogni passo temporale, senza iterazioni esterne di convergenza. Anche le equazioni delle frazioni cellulari sono assemblate allo stesso modo, con un blocco per ciascuna regione. Al loro interno, però, le celle non si accoppiano fra loro.

Nella stessa struttura rientra anche l'equazione di diffusione delle nanoparticelle (2.9), risolta insieme a quella dell'energia. All'interno di ciascun passo temporale le operazioni si susseguono nell'ordine seguente:

1. aggiornamento del contatore di fase del protocollo pulsato e conseguente determinazione dello stato, acceso o spento, della sorgente;

2. aggiornamento delle proprietà termofisiche dipendenti dalla temperatura, tra cui la capacità termica volumetrica efficace definita dall'equazione (2.5), e, qualora la perfusione sia governata dall'equazione (3.9), del tasso di perfusione stesso;

3. soluzione dell'equazione di diffusione delle nanoparticelle (2.9) nelle due regioni e conseguente aggiornamento dei coefficienti ottici locali secondo l'equazione (2.8);

4. valutazione del termine sorgente laser, mediante determinazione per ciascuna cella della distanza dall'asse del fascio e del cammino ottico percorso, e applicazione dell'equazione (2.11) alle sole celle contenute entro il raggio del fascio, definito nella Sezione 5.1.3;

5. soluzione del campo di temperatura nelle due regioni;

6. soluzione della frazione nativa e, di seguito, di quella denaturata, la cui equazione impiega la frazione nativa appena aggiornata;

7. ricostruzione esplicita della frazione *unfolded*.

Con il tasso di perfusione costante, la sequenza rende esplicito il carattere unidirezionale di tale accoppiamento. Le frazioni cellulari sono calcolate a valle del campo di temperatura e non lo influenzano in alcun modo. Quando invece la perfusione dipende dal danno, il passo 2 impiega la frazione nativa aggiornata al passo precedente, e l'accoppiamento cessa di essere a senso unico. La perfusione ridotta attenua il termine di raffreddamento nell'equazione dell'energia, il livello termico si innalza, e il danno accelera così la propria progressione. I casi simulati e la ragione per cui tale dipendenza è attivata in uno solo di essi sono esposti nella Sezione 5.2.

5 Setup Numerico e Casi Simulati

5.1 Configurazione del problema

5.1.1 Dominio computazionale e parametri del modello

La configurazione riproduce quella proposta da Ren et al. [26], impiegata in [2] come caso di validazione del solutore e ripresa in [4]. Si tratta di una lesione affiorante sulla superficie cutanea, rappresentata da una regione rettangolare estesa per 5 mm in direzione radiale e per 3 mm in profondità, entro un dominio complessivo di 10×6 mm (Figura 5.1). Il problema è assialsimmetrico, e il calcolo è condotto sulla sezione meridiana, di cui la frontiera sinistra costituisce l'asse. Il dominio ha dunque dimensioni doppie rispetto alla lesione, così da contenere l'influenza delle condizioni al contorno sulla regione di interesse.

Sulla figura sono riportati anche i quattro punti nei quali, nel seguito, sono valutate le storie temporali di temperatura: A e B sulla superficie irraggiata, rispettivamente sull'asse e al margine della lesione, C sull'asse alla profondità dell'interfaccia e D sullo spigolo della lesione.

Tessuto sano e tumore sono trattati come due regioni distinte, ciascuna con i propri parametri e la propria discretizzazione, con griglie strutturate a celle uniformi di lunghezza caratteristica $L_c = 1.3 \times 10^{-5}$ m e con 8.8×10^4 celle nel tumore e 2.64×10^5 nel tessuto sano.

L'indipendenza della soluzione dalla discretizzazione spaziale è ereditata dall'analisi di sensitività condotta sulla medesima configurazione in [4], dove tre griglie sono confrontate con il medesimo protocollo di irraggiamento e intensità nominale $I_0 = 0.75$ W/cm^2. Le due più fitte danno gli stessi risultati: le temperature medie nei punti di monitoraggio differiscono al più di un decimo di grado, l'efficacia di trattamento di sei decimi di punto. Si adotta pertanto l'intermedia, che a parità di accuratezza richiede un onere computazionale sensibilmente inferiore. La più rada sottostima invece di circa due gradi la temperatura sull'asse e di otto punti l'efficacia.

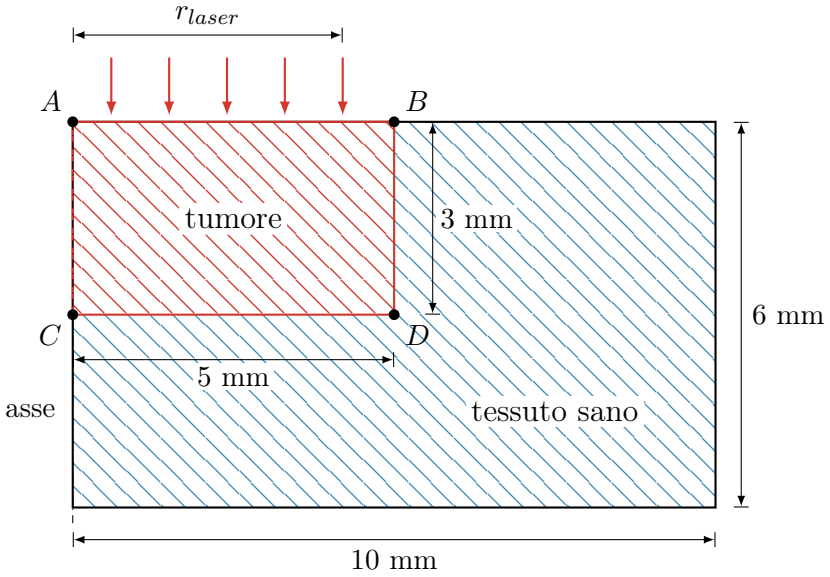


Figura 5.1: Dominio computazionale e punti di monitoraggio A–D.

Definiti il dominio e la sua discretizzazione, restano da assegnare i valori delle grandezze fisiche. Quelli termofisici, ottici e di trasporto sono raccolti nella Tabella 5.1, mentre i parametri cinetici del modello a tre stati sono riportati nella Tabella 3.1.

Le proprietà dei tessuti e del sangue e i fattori di efficienza delle nanobarre coincidono con quelli dei lavori di riferimento [2, 4], che li desumono da Ren et al. [26]. Il tasso di generazione metabolica, la geometria delle nanobarre e i coefficienti di diffusione provengono da Falone et al. [2]. I coefficienti ottici si riferiscono alla lunghezza d'onda di 808 nm, propria di un laser ad arseniuro di gallio [2], e quelli del tumore descrivono il tessuto privo di nanoparticelle, al quale il contributo delle nanobarre si somma secondo l'equazione (2.8). Per la transizione di fase (2.5) si adottano infine i valori impostati nel solutore di riferimento.

Entro ciascuna regione le proprietà sono assunte indipendenti dalla temperatura e uniformi nello spazio. A ciascuna delle due condizioni fa eccezione una grandezza, secondo quanto introdotto nella Sezione 2: la capacità termica volumetrica, che varia attraverso la transizione di fase mentre la conducibilità termica resta costante, e il coefficiente di attenuazione del tumore, che segue la distribuzione locale delle nanoparticelle.

Tabella 5.1: Proprietà termofisiche, ottiche e di trasporto adottate nelle simulazioni.

Grandezza	Unità	Tessuto sano	Tumore
Proprietà termofisiche del tessuto			
ρ_t	$\mathrm{kg\,m^{-3}}$	1.0×10^3	1.1×10^3
$c_{p,t}$	$\mathrm{J\,kg^{-1}K^{-1}}$	4.2×10^3	4.2×10^3
λ_t	$\mathrm{W\,m^{-1}K^{-1}}$	0.50	0.55
Perfusione e metabolismo			
$\omega_{b,0}$	$\mathrm{s^{-1}}$	1.0×10^{-3}	9.1×10^{-4}
ρ_b	$\mathrm{kg\,m^{-3}}$	1.0×10^3	
$c_{p,b}$	$\mathrm{J\,kg^{-1}K^{-1}}$	4.2×10^3	
$T_{a,0}$	°C	37	
G_m	$\mathrm{W\,m^{-3}}$	1091	
Transizione di fase			
h_{fg}	$\mathrm{J\,m^{-3}}$	2.17×10^9	
$C_{w,t}$	–	0.61	0.82
ΔT	K	1	
ρ_g	$\mathrm{kg\,m^{-3}}$	370	
$c_{p,g}$	$\mathrm{J\,kg^{-1}K^{-1}}$	2156	
Proprietà ottiche (lunghezza d'onda 808 *nm)*			
$\mu_{a,t}$	$\mathrm{m^{-1}}$	12	100
$\mu_{s,t}$	$\mathrm{m^{-1}}$	1920	2020
Nanobarre d'oro			
Q_a	–	10.38	
Q'_s	–	0.78	
r	nm	11.43	
rapporto d'aspetto	–	3.9	
$V_m\|_{Au}$	$\mathrm{m^3\,mol^{-1}}$	1.021×10^{-5}	
Trasporto delle nanoparticelle			
D_G	$\mathrm{m^2\,s^{-1}}$	9×10^{-12}	9×10^{-11}

5.1.2 Condizioni al contorno e condizione iniziale

Le condizioni sul campo termico riproducono quelle dei lavori di riferimento [2, 4]. Sulle frontiere destra e inferiore del dominio si impone la temperatura corporea,

$$T \;=\; T_B \;=\; 37\,^{\circ}\mathrm{C}.$$

La condizione descrive il tessuto circostante, che il trattamento non raggiunge, come un serbatoio termico alla temperatura corporea. Vale però solo finché le frontiere restano fuori dalla regione che si riscalda: se il calore vi arrivasse, tenerle a 37 °C equivarrebbe a raffreddare il dominio dall'esterno. La Sezione 6.1 mostra che ciò non avviene. Sulla superficie superiore, interfaccia tra cute e ambiente esterno, si assegna una condizione di Robin per lo scambio termico convettivo naturale,

$$-\lambda_t\, \boldsymbol{\nabla} T \cdot \mathbf{n} \;=\; h\,\big(T - T_\infty\big),$$

con coefficiente di scambio $h = 5\ \mathrm{W\,m^{-2}K^{-1}}$ e temperatura ambiente $T_\infty = 25\,^\circ\mathrm{C}$. Sull'asse di simmetria, infine, si annulla il flusso termico normale,

$$\boldsymbol{\nabla} T \cdot \mathbf{n} \;=\; 0.$$

Il campo termico è inizializzato a 35 °C uniformi sull'intero dominio. Nei primi istanti del calcolo esso si riassesta sulle condizioni al contorno, e a questo si sovrappone il riscaldamento prodotto dalla sorgente. Per tale ragione le grandezze a regime sono valutate nella seconda metà del trattamento, come precisato nella Sezione 5.3. Le frazioni cellulari sono inizializzate a $(N, U, D) = (1, 0, 0)$, ossia a tessuto integralmente nativo, come detto nella Sezione 3.4.

Per le nanoparticelle si impone una condizione di gradiente nullo su tutte le frontiere, così da confinare nel dominio solido la massa inoculata. Coerentemente con la separazione delle scale temporali richiamata nella Sezione 2.3, il campo di concentrazione impiegato come condizione iniziale proviene da uno stadio di diffusione che precede il trattamento, secondo la catena di modellazione introdotta e validata da Falone et al. [2]. Il tempo di diffusione è fissato a ventiquattro ore: in quel lavoro la distribuzione delle nanoparticelle in prossimità della superficie tumorale si uniforma progressivamente al crescere di tale intervallo, e oltre quel valore si mantiene pressoché costante. Durante il calcolo termico l'equazione di diffusione continua a essere risolta insieme a quella dell'energia, secondo quanto descritto nella Sezione 4.4; è a tale calcolo che si riferiscono le simulazioni del presente lavoro.

5.1.3 Modellazione della sorgente laser pulsata

La sorgente è modellata come un fascio di raggio $r_{laser} = 4.2$ mm, incidente ortogonalmente sulla superficie cutanea e coassiale con l'asse del dominio [4]. L'intensità è uniforme entro tale raggio e nulla al di fuori. Poiché la lesione si estende radialmente per 5 mm, il fascio non ne investe direttamente il margine più esterno, che riceve calore per sola conduzione. L'attenuazione lungo la direzione di propagazione segue la legge di Beer–Lambert introdotta nella Sezione 2.4.

Il protocollo pulsato è definito da un ciclo elementare di periodo τ, all'interno del quale la sorgente eroga l'intensità nominale I_0 per una durata π, detta ampiezza dell'impulso, e rimane spenta per il tempo residuo $\tau - \pi$ (Figura 5.2).

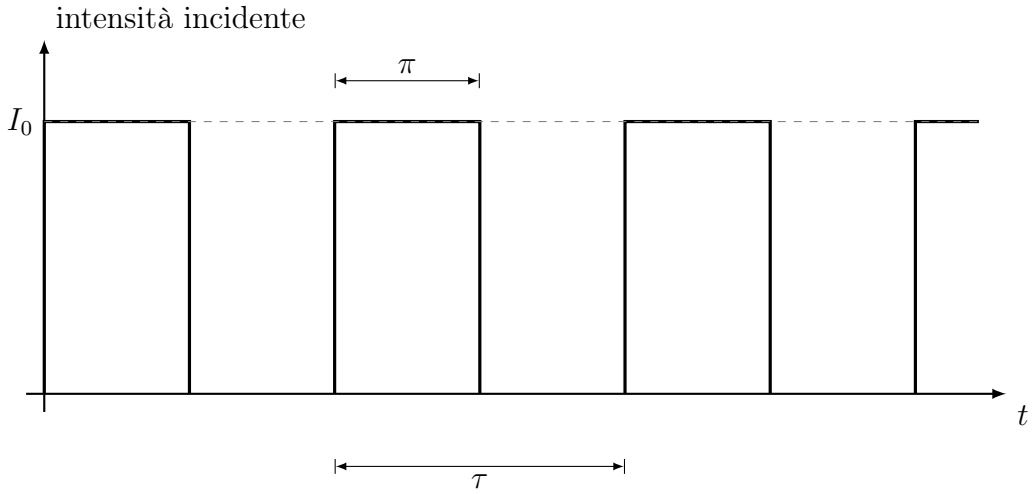


Figura 5.2: Protocollo di irraggiamento pulsato.

Dal periodo e dall'ampiezza dell'impulso discendono i due parametri del protocollo, la frequenza di pulsazione e il duty cycle [4],

$$f = \frac{1}{\tau}, \qquad \mathcal{D} = \frac{\pi}{\tau}.$$

Per il duty cycle si adotta il simbolo $\mathcal{D}$, distinto dalla lettera D con la quale si denota la frazione di popolazione denaturata introdotta nella Sezione 3.4.

Nella configurazione di riferimento del presente lavoro l'intensità nominale è $I_0 = 1.0$ W/cm^2, con ampiezza dell'impulso e tempo di riposo entrambi pari a 50 s, cui corrispondono un periodo $\tau = 100$ s, una frequenza $f = 0.01$ Hz e un duty cycle $\mathcal{D} = 0.5$. Il trattamento ha durata complessiva $t_{tot} = 1000$ s.

5.2 Matrice dei casi simulati

I tre casi simulati condividono i parametri cinetici di Park et al. [9] e la cadenza del protocollo pulsato definita nella Sezione 5.1.3, e si differenziano unicamente per l'intensità nominale della radiazione incidente e per il modo in cui è descritta la perfusione (Tabella 5.2). A ciascuno di essi è associato, accanto alle frazioni cellulari del modello a tre stati, l'indice di danno di Arrhenius.

Tabella 5.2: Casi simulati.

Caso	I_0 [W/cm^2]	Perfusione
I (riferimento)	1.00	costante, pari al valore basale
II	1.50	costante, pari al valore basale
III	1.50	dipendente dal danno, secondo l'equazione (3.9)

L'impostazione della campagna discende da una proprietà del modello adottato. La perfusione dipendente dal danno è l'unico meccanismo attraverso il quale lo stato di danneggiamento retroagisce sul campo termico, giacché nessun altro coefficiente dell'equazione dell'energia dipende da esso e i fenomeni di carbonizzazione non sono modellati. Mantenendo la perfusione costante, come nei casi I e II, l'accoppiamento fra

problema termico e problema cinetico resta pertanto unidirezionale. Il campo termico risulta allora indipendente dalla descrizione del danno, e le differenze fra le previsioni dei due criteri sono imputabili alla sola cinetica. Nel caso III, invece, la perfusione segue la frazione nativa, e il campo termico cessa di essere indipendente dal modello di danno.

Su tale base, il caso I fornisce la configurazione di riferimento, impiegata per la verifica dell'implementazione e per la caratterizzazione delle tre frazioni cellulari. Il confronto con il caso II isola l'effetto dell'intensità incidente (Sezione 6.3.1); quello fra i casi II e III quantifica l'effetto della stasi vascolare, e con esso l'entità dell'accoppiamento trascurato negli altri due casi (Sezione 6.3.2). L'intensità $I_0 = 1.5$ W/cm^2, comune a entrambi, è anche quella cui si riferiscono i risultati delle formulazioni monostadio richiamati nel confronto della Sezione 6.4.

5.3 Metriche di valutazione

Efficacia e danno collaterale. Seguendo i lavori di riferimento [2, 4], l'esito del trattamento è sintetizzato dall'efficacia ε_L, percentuale della sezione tumorale che soddisfa il criterio di danno, e dall'effetto indesiderato U_L (da non confondere con la frazione *unfolded* U), percentuale di tessuto sano che lo soddisfa a sua volta:

$$\varepsilon_L \;=\; \frac{A_{tum}^{danno}}{A_{tum}} \cdot 100, \qquad U_L \;=\; \frac{A_{sano}^{danno}}{A_{sano}} \cdot 100,$$

dove A denota l'area della sezione del dominio. Le due grandezze sono rapporti di aree sulla sezione meridiana, non dei corrispondenti volumi di rivoluzione. Il criterio di danno cui esse si riferiscono dipende dal modello impiegato, $\Omega > 1$ per la formulazione di Arrhenius e $N < N_{thr}$ per quella a tre stati.

Risposta termica. Il campo di temperatura è monitorato mediante le storie temporali nei punti A–D definiti in Figura 5.1. Per ciascuno di essi si riportano i valori estremi e medi valutati a regime, ossia nella seconda metà del trattamento, e l'ampiezza dell'oscillazione indotta dalla modulazione temporale. Il massimo raggiunto nel punto A, posto sulla superficie cutanea, è confrontato con la soglia di vaporizzazione discussa nella Sezione 2.1. Alle storie temporali si affianca la distribuzione spaziale della temperatura a un istante assegnato, sulla quale l'isoterma a 50 °C fornisce un riferimento immediato per l'estensione della regione riscaldata.

Indicatori propri del modello a tre stati. Le metriche precedenti, mutuate dalla letteratura sulla formulazione monostadio, non esauriscono l'informazione resa disponibile dal modello a tre stati, il quale distingue il danno potenzialmente reversibile da quello definitivo. Si riporta pertanto, per ciascuna delle due regioni, la frazione nativa media al termine del trattamento, e per il tessuto sano il suo valore minimo, che misura quanto esso si sia avvicinato al criterio. Viene inoltre esaminata la distribuzione della frazione *unfolded*, che individua la popolazione ancora in grado di recuperare e non ammette alcun corrispettivo nella formulazione di Arrhenius. I profili delle tre frazioni lungo l'asse di simmetria ne documentano la collocazione rispetto al fronte del danno.

Alle metriche si affiancano tre controlli sulla consistenza del calcolo, i cui esiti aprono la discussione nella Sezione 6.1.

6 Discussione dei Risultati

6.1 Parametrizzazione e verifiche preliminari

L'adozione dei parametri di Park et al. [9], motivata nella Sezione 3.4, è stata preceduta dall'esame della calibrazione alternativa disponibile in letteratura, quella ottenuta su cardiomiociti da Petras et al. [10] e impiegata per il tessuto esofageo da Haselbacher et al. [11]. L'esito ne ha imposto l'abbandono.

Applicata alla configurazione in esame, tale calibrazione restituisce al termine del trattamento una frazione nativa prossima a zero sull'intero dominio, tumore e tessuto sano indistintamente, cosicché il criterio $N < N_{thr}$ risulta soddisfatto ovunque (Figura 6.1). Il risultato non è compatibile con il campo termico calcolato: la frazione nativa si abbatte anche in corrispondenza delle frontiere esterne del dominio, dove la temperatura non si discosta apprezzabilmente da quella corporea, e un tessuto che non subisce alcun incremento termico risulterebbe dunque danneggiato. La prova è stata ripetuta variando il periodo di pulsazione a parità di energia depositata, senza che il campo di danno ne risultasse modificato, sicché l'esito non dipende dalla struttura temporale del protocollo.



Figura 6.1: Frazione nativa al termine del trattamento, ottenuta con la calibrazione su cardiomiociti.

Se ne conclude che tali parametri non sono trasferibili alla cute. In discussione non è il modello a tre stati, ma il trasferimento di una calibrazione fra tessuti di composizione troppo distante. I risultati riportati nel seguito si riferiscono esclusivamente alla parametrizzazione di Park, i cui limiti sono richiamati nella Sezione 7.2.

Su di essa si riportano anzitutto tre controlli di consistenza. Il primo riguarda l'integrazione delle frazioni cellulari: la frazione *unfolded*, ricostruita per differenza come descritto nella Sezione 4.3, ne raccoglie l'intero errore, e un suo valore negativo segnalerebbe una perdita di accuratezza; in tutti i casi simulati essa si mantiene invece positiva in ogni cella e in ogni istante. Il secondo riguarda la stabilità dello stato nativo in assenza di riscaldamento: con i parametri di Park, nel caso I, la frazione nativa del tessuto sano lontano dalla sorgente vale 0.992 al termine dei 1000 s (Figura 6.4a), e la degradazione accumulata a temperatura corporea resta dunque inferiore al punto percentuale. È il controllo che la calibrazione scartata non supera, come mostra il confronto con la Figura 6.1. Il terzo riguarda l'estensione del dominio: la temperatura

minima registrata coincide con quella corporea imposta sulle frontiere destra e inferiore, che l'onda termica non raggiunge e la cui posizione non influenza dunque la soluzione.

6.2 Configurazione di riferimento

6.2.1 Evoluzione del campo termico

Il caso I, assunto come configurazione di riferimento secondo la Tabella 5.2, è discusso per primo. Le storie temporali di temperatura nei quattro punti di monitoraggio sono riportate in Figura 6.2, a confronto con quelle restituite dal solutore di Arrhenius. Il protocollo pulsato imprime al campo termico un'oscillazione di periodo τ sovrapposta a un livello medio. La finestra riportata, relativa agli ultimi quattrocento secondi del trattamento, mostra la condizione raggiunta una volta esaurito il transitorio iniziale: ciascun impulso riproduce il precedente.

L'ampiezza dell'oscillazione decresce allontanandosi dalla sorgente, come documentano i valori a regime riportati nella Tabella 6.1. È massima nel punto A, sulla superficie irraggiata in prossimità dell'asse, dove il tessuto risponde quasi istantaneamente all'accensione e allo spegnimento del fascio. Nel punto D, il più lontano, si riduce a meno di un decimo: l'inerzia termica del mezzo smorza la modulazione fino a lasciare una fluttuazione di pochi gradi attorno al valore medio. Nemmeno in A, tuttavia, la temperatura raggiunge la soglia di vaporizzazione, e il regime di cambiamento di fase discusso nella Sezione 2.1 non viene pertanto attivato.

Le due famiglie di curve presentano il medesimo andamento e valori molto prossimi: lo scarto non supera il grado e mezzo nel punto più caldo e resta inferiore al grado negli altri. Il solutore di Arrhenius restituisce sistematicamente i valori superiori. All'origine della differenza non è il modello di danno, che in queste simulazioni non retroagisce sul campo termico, ma la stasi vascolare, attiva in quel solutore e qui disattivata.

Tabella 6.1: Caso I: temperature nei punti di monitoraggio, valutate a regime nella seconda metà del trattamento.

Punto	T_{max} [°C]	T_{media} [°C]	T_{min} [°C]	Ampiezza [K]
A	89.28	71.70	54.08	35.19
B	55.03	51.06	47.08	7.95
C	54.88	51.48	48.06	6.82
D	46.25	44.96	43.66	2.59

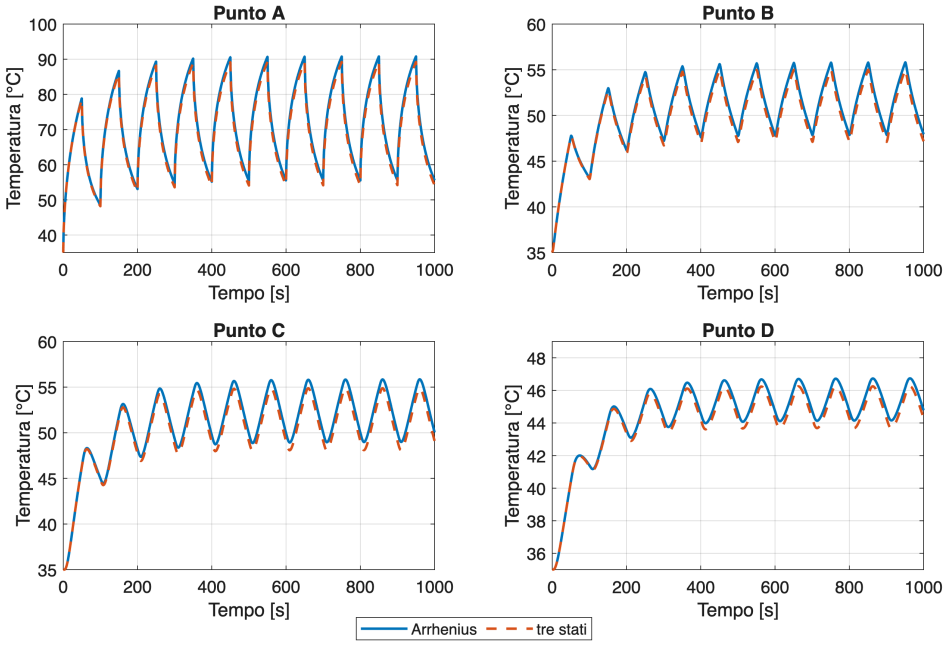


Figura 6.2: Caso I: storie temporali di temperatura nei punti A–D, solutore di Arrhenius e solutore a tre stati.

La distribuzione spaziale (Figura 6.3) riflette la funzione di schermatura delle nanoparticelle. Il riscaldamento si concentra nel volume tumorale, dove il coefficiente di assorbimento è accresciuto dal contributo delle nanobarre. Nel tessuto sano la temperatura decresce allontanandosi dall'interfaccia, fino a ritrovare il valore corporeo alle frontiere esterne. La porzione immediatamente adiacente alla lesione resta però su valori elevati, raggiunta per conduzione dal calore che questa le trasmette.

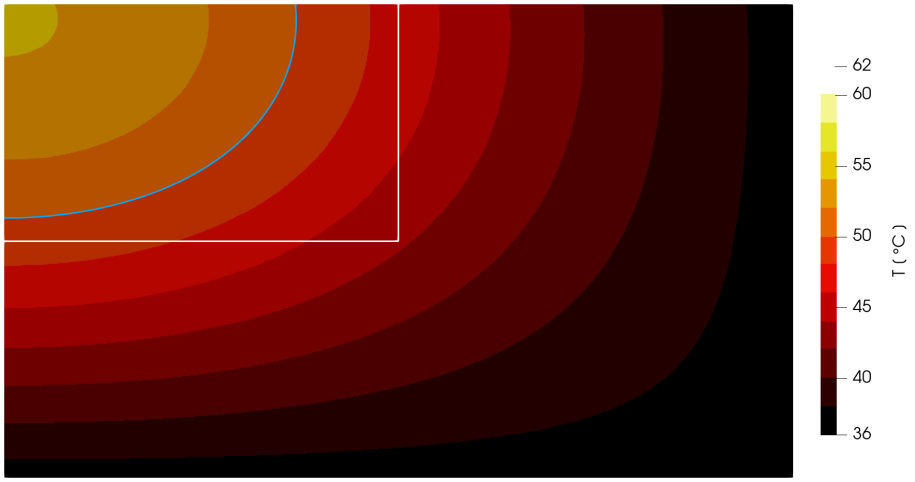
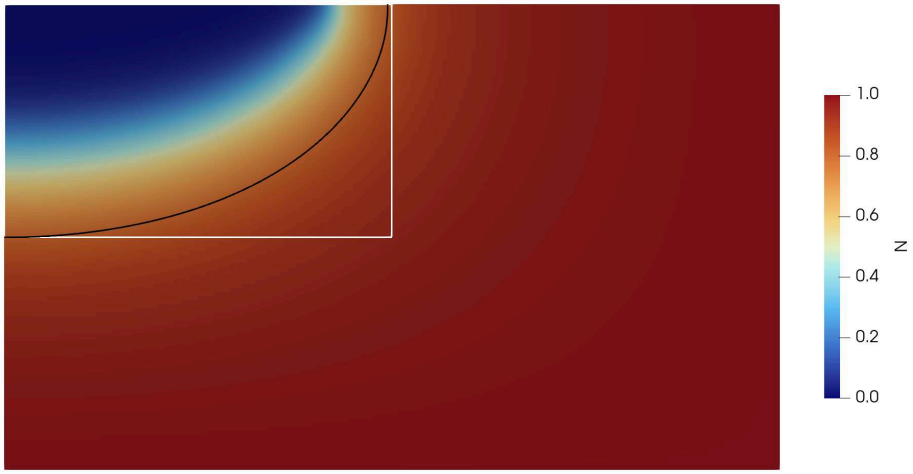


Figura 6.3: Caso I: campo di temperatura al termine di una fase di riposo, rappresentato a fasce di 2 K. La linea bianca delimita la regione tumorale, quella celeste è l'isoterma a 50 °C.

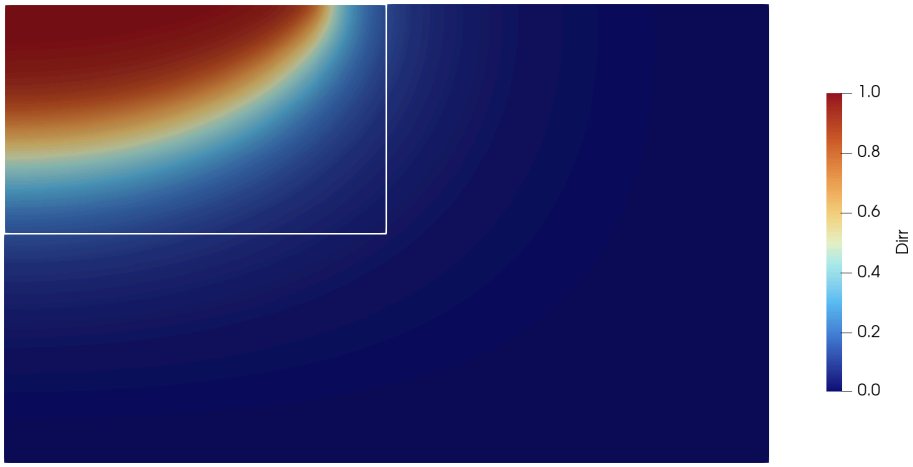
6.2.2 Evoluzione spazio-temporale delle frazioni N, U, D

I campi delle tre frazioni al termine del trattamento sono riportati in Figura 6.4. Nel volume tumorale la frazione nativa media si riduce a 0.460 e il criterio di danno risulta soddisfatto dal 78.75% della sezione. Nel tessuto sano la frazione nativa media si mantiene a 0.972 e il criterio non è soddisfatto da alcuna cella: il valore minimo registrato è 0.800273, superiore alla soglia per meno di tre decimillesimi. La lesione è dunque interamente confinata nel bersaglio, e il suo confine cade sull'interfaccia fra le due regioni.

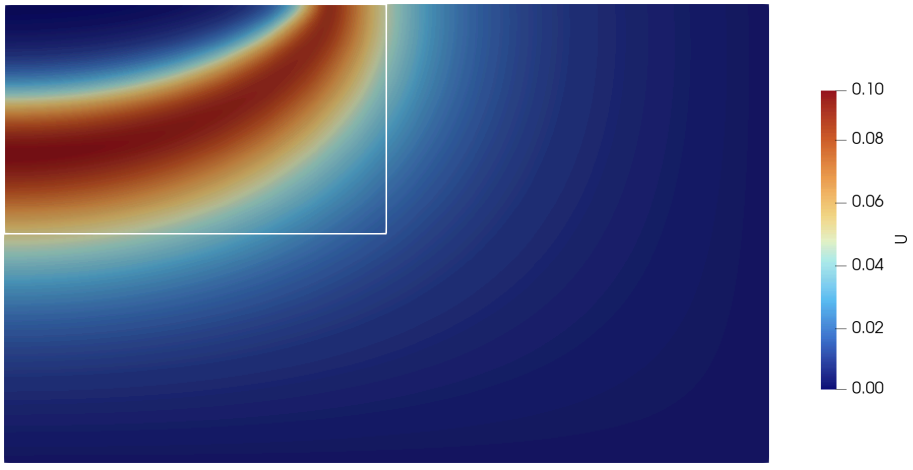
Il confronto fra i tre campi mostra l'informazione che il modello aggiunge rispetto a una descrizione monostadio. La frazione *unfolded* non è distribuita come le altre due: risulta trascurabile tanto nel nucleo della lesione, ormai denaturato, quanto nel tessuto lontano dalla sorgente, rimasto integro, e si concentra in una banda sottile che segue il fronte del danno. È la regione in cui il tessuto ha abbandonato lo stato nativo senza che la transizione irreversibile si sia completata, una condizione che il criterio di Arrhenius non distingue né dal tessuto integro né da quello definitivamente compromesso.



(a) N, frazione nativa.



(b) D, frazione denaturata.



(c) U, frazione *unfolded*.

Figura 6.4: Caso I: campi delle tre frazioni al termine del trattamento. In (a) la linea nera è l'isolinea $N = N_{thr}$, quella bianca l'interfaccia.

La lettura delle tre frazioni lungo l'asse di simmetria (Figura 6.5) riassume la struttura in una sola immagine. In prossimità della superficie irraggiata il tessuto è completamente denaturato, con D prossima all'unità e N praticamente nulla; allontanandosi dalla superficie le due frazioni si scambiano, fino al recupero delle condizioni native nella porzione più profonda del dominio. L'attraversamento della soglia cade in corrispondenza dell'interfaccia, mentre la frazione *unfolded* si annulla su entrambi i lati e presenta il proprio massimo all'interno del volume tumorale, in posizione arretrata rispetto al fronte del danno. È su questa fascia che potrebbe agire un intervallo di riposo successivo al trattamento, considerato fra gli sviluppi futuri nella Sezione 7.3.

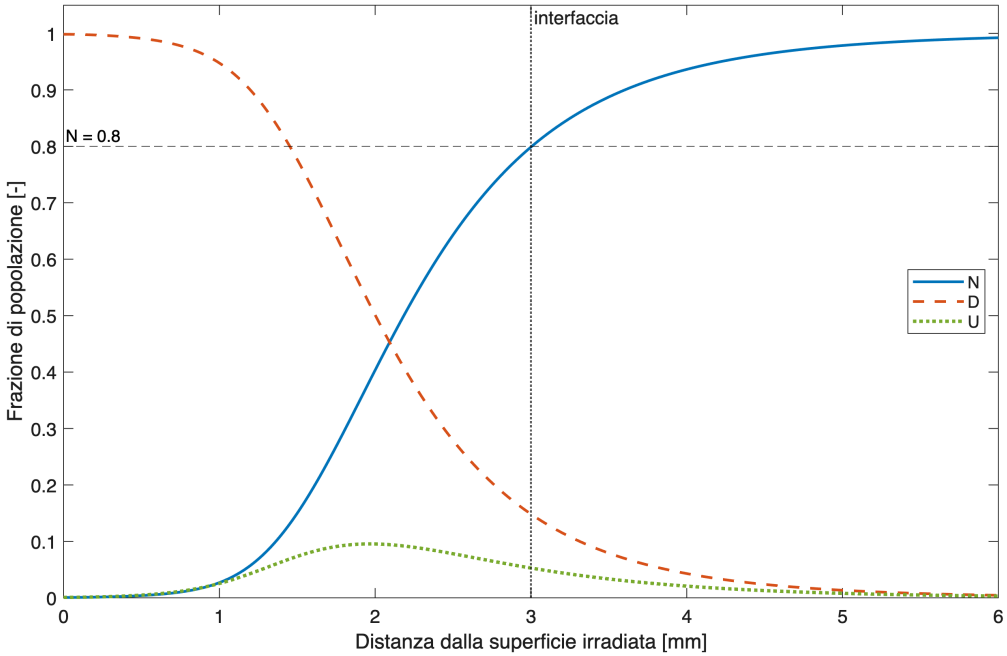


Figura 6.5: Caso I: profili di N, D e U lungo l'asse di simmetria. La linea tratteggiata indica la soglia $N = N_{thr}$, quella punteggiata l'interfaccia.

6.3 Effetto dell'intensità e della stasi vascolare

6.3.1 Effetto dell'intensità della sorgente

Il confronto fra i casi I e II isola l'effetto dell'intensità incidente, essendo identica ogni altra condizione. L'aumento da 1.0 a 1.5 W/cm^2 produce l'atteso innalzamento del livello termico in tutti i punti di monitoraggio (Figura 6.6), ma introduce anche una differenza qualitativa. Nel punto A la temperatura non prosegue oltre i 99 °C e si arresta su un *plateau* che si ripete a ogni impulso, firma dell'ingresso nel regime di vaporizzazione discusso nella Sezione 2.1. La transizione di fase agisce dunque da limite superiore effettivo sulla temperatura superficiale, limite che nel caso I non veniva raggiunto. Il caso II entra però così nel regime che la Sezione 3.1 assume come condizione da evitare.

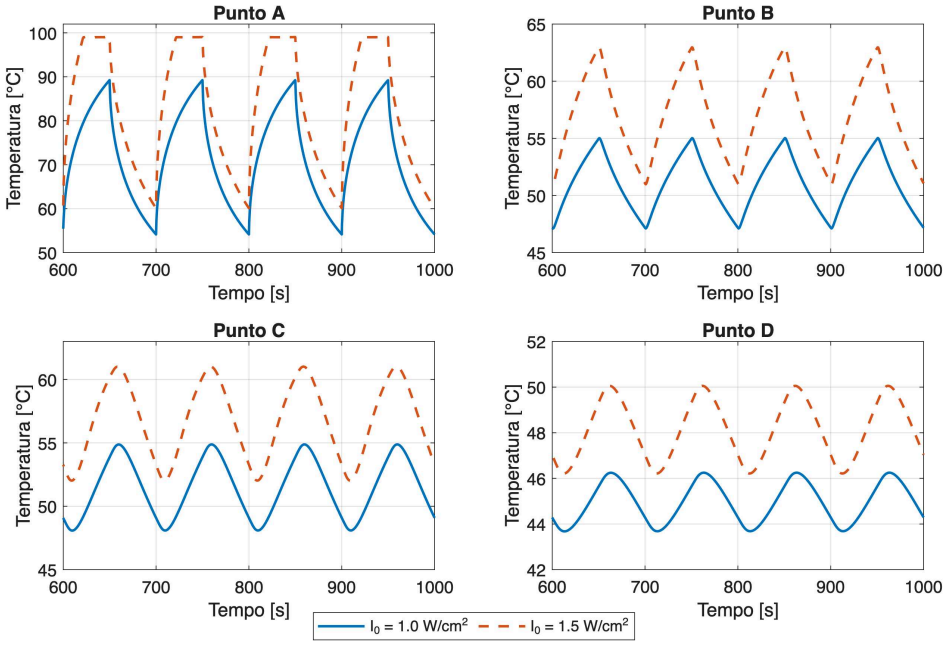


Figura 6.6: Temperature nei punti A–D per i casi I e II.

La distribuzione spaziale che ne consegue è riportata in Figura 6.7, con la medesima scala della Figura 6.3 e dunque direttamente confrontabile con essa. L'isoterma a 50 °C, che nel caso I rimane contenuta nel volume tumorale, lo oltrepassa qui in entrambe le direzioni. È questa fuoriuscita del campo termico a rendere conto del danno collaterale quantificato nel seguito.

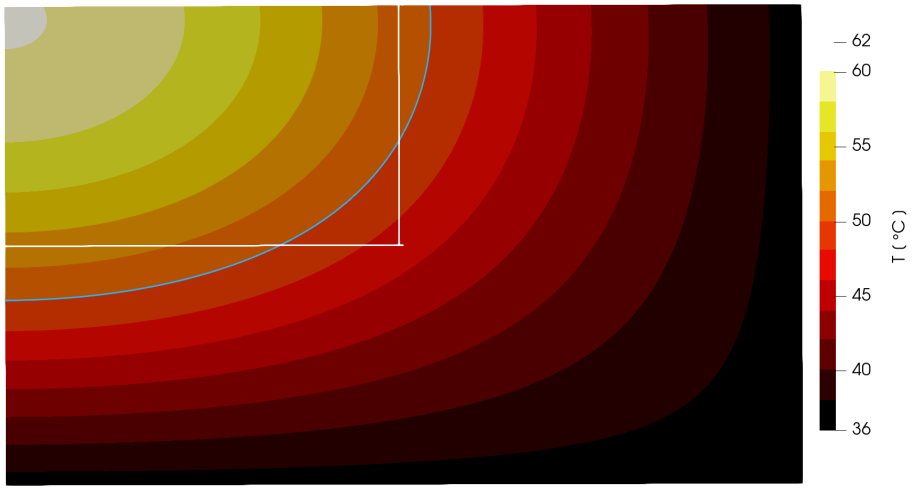
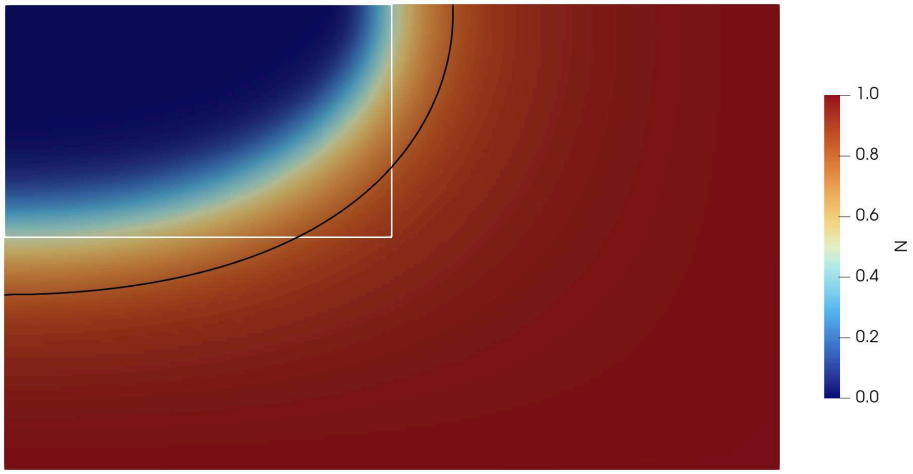
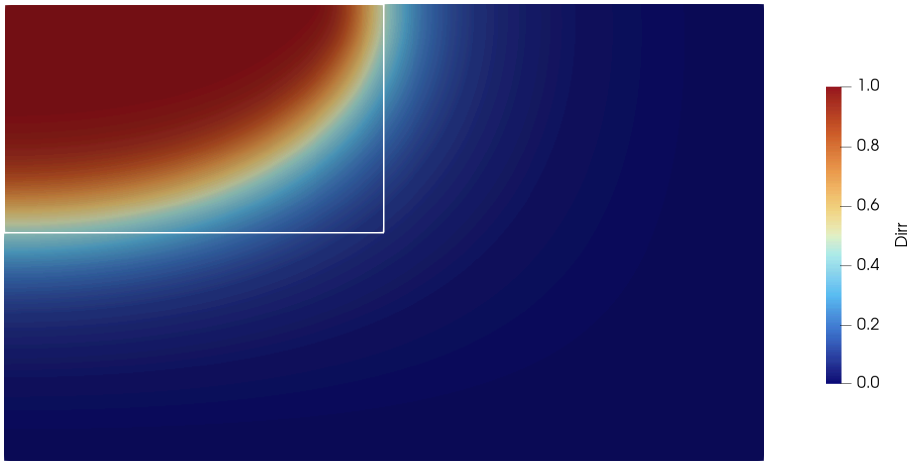


Figura 6.7: Caso II: campo di temperatura al termine di una fase di riposo, rappresentato a fasce di 2 K; la scala è satura al di sopra di 62 °C. Linee come nella Figura 6.3.

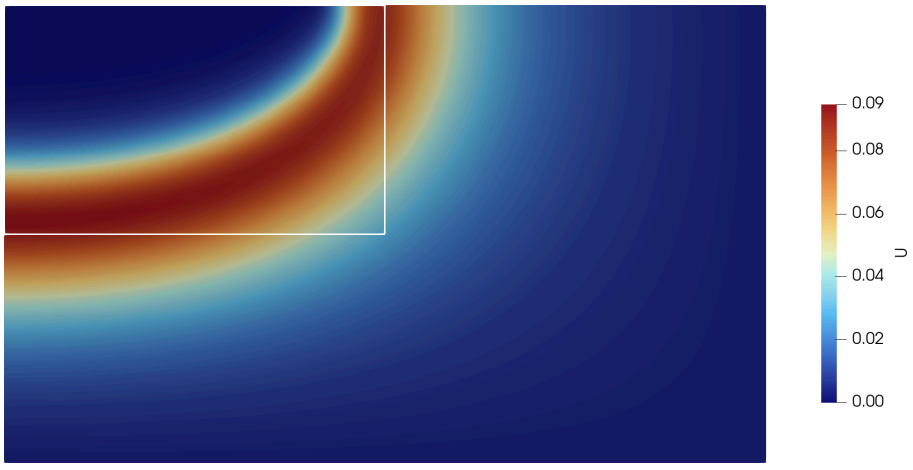
Il campo di danno si estende corrispondentemente (Figura 6.8). Il criterio $N < N_{thr}$ risulta ora soddisfatto dal 96.81% della sezione tumorale, contro il 78.75% del caso I, ma la regione danneggiata oltrepassa l'interfaccia e interessa il 6.94% del tessuto sano, dove prima non risultava danneggiata alcuna cella. L'incremento di intensità produce quindi un guadagno di efficacia accompagnato dalla comparsa di un danno collaterale prima assente. Le due metriche non crescono in modo proporzionale, ed è in questa asimmetria che risiede il problema dosimetrico.



(a) N, frazione nativa.



(b) D, frazione denaturata.



(c) U, frazione *unfolded*.

Figura 6.8: Caso II: campi delle tre frazioni al termine del trattamento. Linee come nella Figura 6.4.

Il confronto dei profili assiali (Figura 6.9) chiarisce il meccanismo. L'attraversamento della soglia si sposta dall'interfaccia verso l'interno del tessuto sano, ed è tale traslazione a produrre il contributo a U_L. La frazione *unfolded* conserva per contro il medesimo valore di picco nei due casi e trasla insieme al fronte del danno. L'aumento di intensità non rende il tessuto più densamente popolato nello stato intermedio, ma sposta più in profondità la fascia in cui tale stato si manifesta. Ne discende che la porzione di tessuto sano conteggiata in U_L coincide con la regione compresa tra l'interfaccia e l'isolinea $N = N_{thr}$, ed è costituita da tessuto nel quale la transizione irreversibile non si è ancora completata.

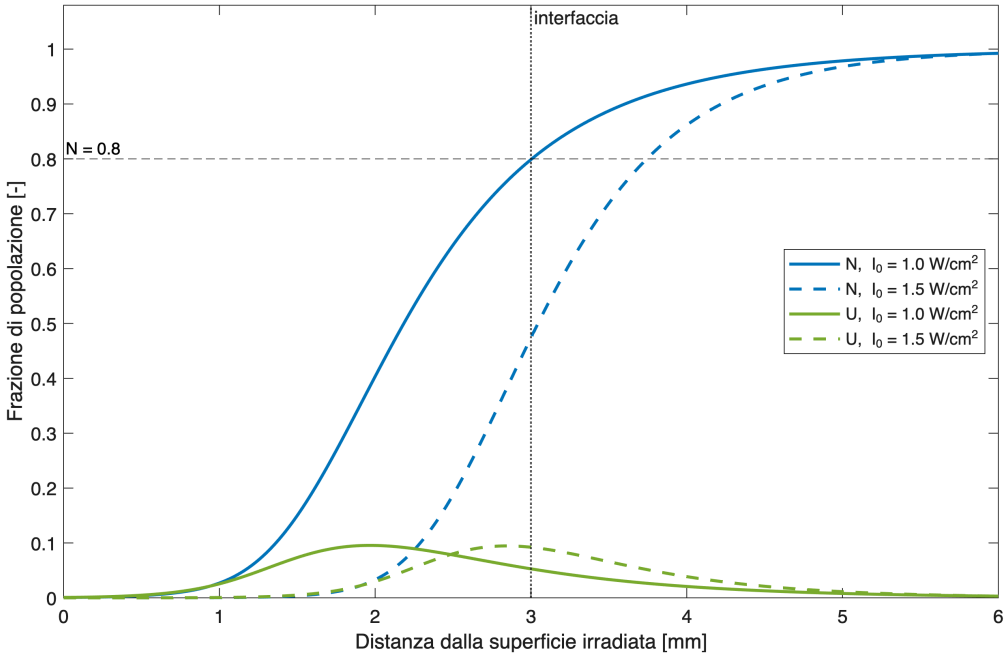


Figura 6.9: Profili di N e U lungo l'asse di simmetria per i casi I e II. La frazione D, complemento delle altre due, è omessa per leggibilità.

6.3.2 Effetto della stasi vascolare

Il caso III ripete la configurazione del caso II con la perfusione governata dalla legge (3.9). Entrambe le metriche aumentano, l'efficacia da 96.81 a 97.85% e l'effetto indesiderato da 6.94 a 8.42%. Il segno è quello atteso, poiché una perfusione ridotta sottrae meno calore e innalza il livello termico, estendendo il danno tanto nel bersaglio quanto nel tessuto sano.

L'entità dell'effetto sul campo termico è però contenuta (Figura 6.10). La configurazione con stasi risulta sistematicamente più calda, con uno scostamento che resta limitato per l'intera durata del trattamento e che interessa tanto i massimi quanto i minimi di ciascun ciclo. Fa eccezione il punto A, dove le due storie sono di fatto sovrapposte: la temperatura è già limitata dal *plateau* di vaporizzazione, e la minore sottrazione di calore non può innalzarla oltre. Pochi decimi di grado bastano dunque a spostare in misura apprezzabile l'effetto indesiderato, che dipende dalla storia termica accumulata nell'intera durata del trattamento.

L'esito concorda con quanto riportato in Falone et al. [2], dove l'introduzione della stasi nella formulazione (3.8) ha un effetto complessivamente marginale sull'esito

del trattamento. Gli stessi autori osservano tuttavia che per trattamenti di durata maggiore la stasi potrebbe non essere trascurabile.

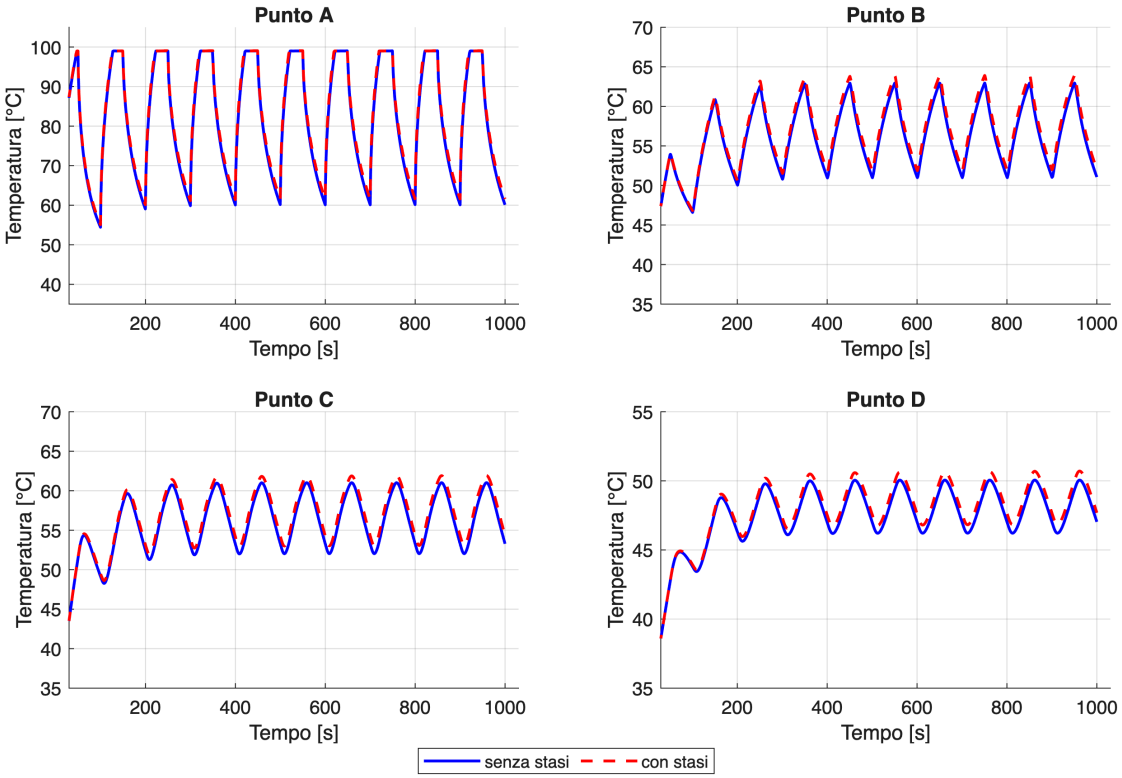


Figura 6.10: Casi II e III: temperature nei punti A–D, con e senza stasi vascolare.

I profili assiali (Figura 6.11) si discostano soltanto nella fascia a forte gradiente, dove l'attraversamento della soglia si sposta ulteriormente verso l'interno del tessuto sano, mentre la frazione *unfolded* conserva valore di picco e larghezza di banda. Anche la stasi, come l'aumento di intensità discusso nella Sezione 6.3.1, trasla il fronte del danno senza alterare la struttura locale della transizione.

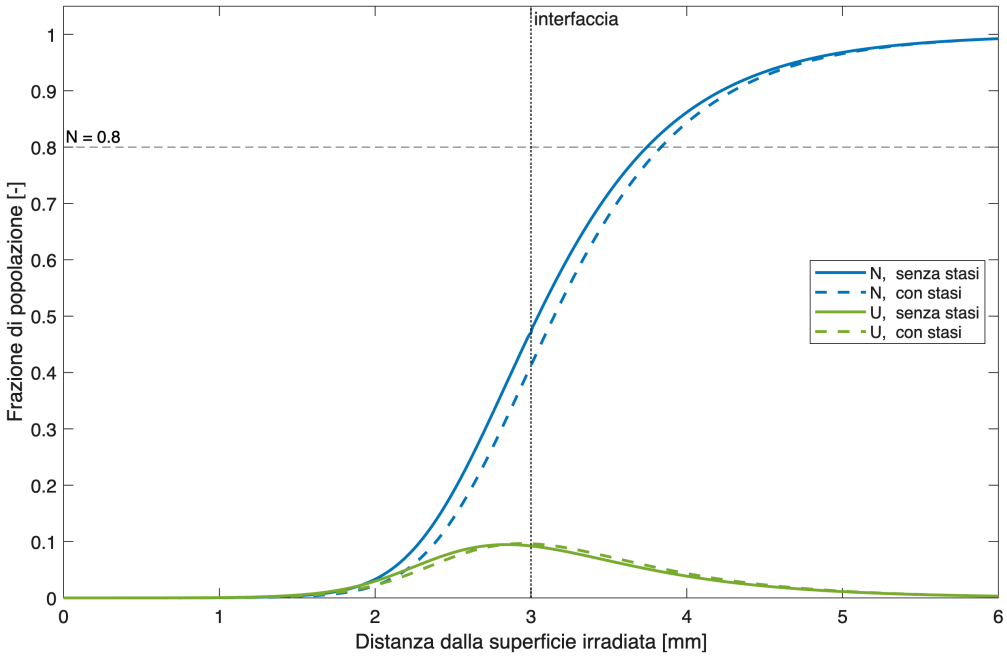


Figura 6.11: Profili di N e U lungo l'asse di simmetria per i casi II e III.

6.4 Confronto con le formulazioni monostadio

L'indice di Arrhenius è valutato secondo l'equazione (3.3) sul medesimo campo termico impiegato per il criterio $N < N_{thr}$. Le due previsioni si riferiscono dunque alla stessa storia termica e differiscono per la sola formulazione cinetica. La Tabella 6.2 raccoglie l'esito dei due criteri nei tre casi simulati e, nelle ultime due righe, i valori pubblicati per le formulazioni monostadio.

Tabella 6.2: Percentuali di tumore ablato (ε_L) e di tessuto sano danneggiato (U_L) al termine del trattamento.

Caso	Modello	ε_L [%]	U_L [%]
I	Arrhenius	88.16	1.53
	Tre stati	78.75	0.00
II	Arrhenius	99.02	10.94
	Tre stati	96.81	6.94
III	Arrhenius	99.50	12.53
	Tre stati	97.85	8.42
Arrhenius [4]		100.0	12.5
Dombrovsky *bounded* [23]		99.44	3.46

Il confronto con i valori di Falone et al. [4] consente una verifica della configurazione adottata. Nel caso III l'indice di Arrhenius restituisce valori prossimi a quelli pubblicati, mentre nel caso II, in assenza di stasi, l'efficacia resta sostanzialmente la stessa ma il danno al tessuto sano risulta inferiore di oltre un punto e mezzo percentuale. È dunque sul danno collaterale che la stasi incide, e l'accordo si stabilisce soltanto quando essa è attiva.

I due criteri, fra loro, non sono confrontabili sui valori assoluti. Le soglie sono entrambe convenzionali, derivano da tradizioni sperimentali distinte e individuano frazioni danneggiate diverse, poiché $\Omega = 1$ corrisponde al 63.2% della popolazione iniziale mentre $N < N_{thr}$ è formulato sulla sola frazione ancora nativa. Si osserva comunque che il criterio a tre stati restituisce in ogni caso una regione danneggiata meno estesa, sia nel tumore sia nel tessuto sano.

Le variazioni fra un caso e l'altro sono invece confrontabili, perché per ciascun criterio la soglia resta la stessa. Aumentando l'intensità, entrambi segnalano un'estensione del danno nel tumore e la comparsa di danno nel tessuto sano: la differenza sta nell'entità, non nel comportamento. Il criterio a tre stati guadagna più efficacia di quanto non ne guadagni quello di Arrhenius, e il divario fra le due previsioni sul tessuto sano si allarga.

La formulazione di Dombrovsky nella variante *bounded*, ripresa da Incorvaia [23], adotta la soglia $\Omega_D \geq 0.632$, equivalente a $\Omega = 1$ di Arrhenius. Anch'essa prevede per il tessuto sano un danno minore, e il valore particolarmente contenuto che restituisce si spiega con la capacità rigenerativa esplicita che quel modello assegna al tessuto, assente nel modello a tre stati, il cui unico meccanismo di recupero è la transizione $U \to N$.

Nel complesso, all'intensità maggiore le tre formulazioni concordano nel prevedere l'ablazione pressoché completa del volume tumorale, e differiscono invece, in misura non trascurabile, sul danno collaterale. Poiché è quest'ultimo a determinare il margine di sicurezza di un trattamento, la scelta del modello di danno incide sulla dosimetria e non è un dettaglio implementativo.

7 Conclusioni

7.1 Sintesi dei risultati

Il presente lavoro ha introdotto, nel solutore impiegato da Falone et al. [2, 4], il modello cinetico a tre stati $N \rightleftharpoons U \rightarrow D$ accanto alla descrizione monostadio del danno termico, conservata quale termine di paragone. Il comportamento del modello è stato caratterizzato sulla configurazione di Ren et al. [26], la stessa adottata nei lavori di riferimento. Per quanto risulta dalla letteratura consultata, si tratta della prima applicazione del modello a tre stati al trattamento termoablativo delle neoplasie cutanee mediante LITT assistita da nanoparticelle d'oro.

Il primo risultato riguarda la parametrizzazione cinetica. Delle due calibrazioni indipendenti disponibili in letteratura, quella ottenuta su cardiomiociti e impiegata per il tessuto esofageo si è rivelata non trasferibile al tessuto cutaneo: nella configurazione in esame essa annulla la frazione nativa ovunque, comprese le regioni che non subiscono alcun incremento termico apprezzabile. La calibrazione di Park et al. [9], condotta su tessuto connettivo a prevalente componente collagenica, lascia per contro sostanzialmente integro il tessuto sano lontano dalla sorgente, e soddisfa dunque il requisito minimo che una descrizione di tessuto vivo deve rispettare. La verifica dell'implementazione, condotta sulla chiusura delle frazioni e sull'estensione del dominio, non ha evidenziato anomalie.

Nel caso di riferimento, a $I_0 = 1.0$ W/cm^2, il criterio $N < N_{thr}$ è soddisfatto dal 78.75% della sezione tumorale e da nessuna cella del tessuto sano: la lesione risulta interamente confinata nel bersaglio. L'aumento dell'intensità a 1.5 W/cm^2 porta l'efficacia al 96.81% ma fa comparire un danno collaterale pari al 6.94% del tessuto sano, assente nel caso precedente. La maggiore efficacia si paga dunque con la perdita del confinamento: il problema dosimetrico sta nel trovare il compromesso fra le due.

La frazione *unfolded* è l'osservabile più caratteristico della formulazione. Diversamente dalle altre due, non cresce né decresce con la distanza dalla sorgente, ma si addensa in una banda stretta che accompagna il fronte del danno, dove individua il tessuto sollecitato a sufficienza per abbandonare lo stato nativo ma non abbastanza perché la transizione irreversibile si sia completata. Al crescere dell'intensità la banda conserva il proprio valore di picco e trasla in profondità insieme al fronte: la dose più elevata non popola più densamente lo stato intermedio, ne cambia soltanto la posizione.

Quanto alla perfusione, si è proposta una legge di stasi vascolare dipendente dalla frazione nativa. Della legge basata sull'integrale di Arrhenius, adottata nei lavori di riferimento, si è ripreso il principio e non la forma. La sua attivazione porta l'efficacia al 97.85% e il danno collaterale all'8.42%, a fronte di uno scostamento del campo termico di pochi decimi di grado, che interessa l'intera durata del trattamento. È peraltro soltanto con la stasi attiva che l'indice di Arrhenius, calcolato sul campo termico così ottenuto, restituisce valori prossimi a quelli pubblicati in Falone et al. [4]: è una verifica indiretta della configurazione adottata.

Il confronto con le formulazioni monostadio mostra infine che le descrizioni cinetiche concordano sul bersaglio e divergono sul tessuto sano. All'intensità maggiore tutte prevedono l'ablazione pressoché completa del volume tumorale, mentre le previsioni sul danno collaterale differiscono in misura non trascurabile. I valori assoluti non sono direttamente confrontabili, poiché le soglie convenzionali non individuano la medesima frazione danneggiata. L'indice di Arrhenius, valutato sul medesimo campo termico del criterio a tre stati, risulta in ogni caso il più severo, e ciò è coerente con la struttura

delle due descrizioni: esso è per costruzione non decrescente e continua ad accumularsi durante le fasi di riposo, mentre la frazione nativa in quelle stesse fasi può risalire. È il danno collaterale a fissare il margine di sicurezza di un trattamento: la descrizione cinetica adottata entra perciò nella dosimetria, e non si limita a ridescriverne l'esito.

Resta la domanda posta nella Sezione 1, ossia se l'onere del modello a tre stati trovi compenso in ciò che esso restituisce. Tale onere non è computazionale: il vincolo di chiusura riduce il sistema a due equazioni, prive di operatori spaziali e risolte cella per cella, e l'incremento rispetto a una formulazione monostadio è di una sola equazione scalare. Il costo sta nei parametri, sei in luogo dei due di Arrhenius, e nel fatto che per il tessuto cutaneo non ne esiste alcuna calibrazione misurata.

A fronte di tale onere, i guadagni accertati sono due. Il primo è strutturale: nel modello a tre stati l'irreversibilità discende dalla struttura stessa delle transizioni, mentre nella formulazione di Dombrovsky e Timchenko non è garantita, e va imposta dall'esterno disattivando il termine di rigenerazione oltre la soglia, come nella variante *bounded*. Il secondo è la frazione *unfolded*, che individua il tessuto il cui esito non è ancora deciso e che una descrizione a variabile unica non può definire.

Nessuno dei due, però, si è qui tradotto in una scelta dosimetrica diversa. Se la domanda posta è dove cada il confine della lesione al termine di un'esposizione, le formulazioni monostadio rispondono con molti meno parametri, e la variante differenziale di Dombrovsky e Timchenko fornisce inoltre una variabile di danno limitata e direttamente interpretabile; in assenza di validazione sperimentale, nulla autorizza a ritenere più accurata la risposta del modello a tre stati. Il guadagno si realizza quando la domanda cambia natura e verte non più sul confine, ma su dove si trovi il tessuto danneggiato e non ancora morto, e su come tale porzione evolva al variare della struttura temporale del trattamento: è il caso dell'intervallo di riposo successivo al trattamento e dei criteri di ottimizzazione del protocollo proposti nella Sezione 7.3.

7.2 Limiti del modello

I risultati presentati nella Sezione 6 vanno letti alla luce delle assunzioni su cui il modello si regge. Se ne richiamano di seguito le principali, distinte in due gruppi: quelle che riguardano la descrizione cinetica del danno, ossia ciò che il presente lavoro aggiunge ai modelli di riferimento, e quelle che riguardano il quadro entro cui il confronto è condotto, condiviso dalle due descrizioni cinetiche messe a paragone. La distinzione non è formale, poiché soltanto il primo gruppo incide su ciò che il confronto può stabilire.

Calibrazione dei parametri cinetici. Il limite di maggior rilievo attiene alla calibrazione del modello a tre stati. I sei parametri adottati provengono da prove di ritiro isotermo condotte su *chordae tendineae* bovine e sono trasferiti al tessuto cutaneo sulla base dell'affinità compositiva discussa nella Sezione 3.4, trattandosi in entrambi i casi di tessuti a prevalente componente collagenica, ma il trasferimento non è suffragato da evidenza sperimentale diretta. Al medesimo insieme di parametri è inoltre ricondotto il comportamento sia del tessuto sano sia di quello tumorale, mentre è ragionevole attendersi che la diversa organizzazione della neoplasia comporti una differente risposta alla denaturazione termica; nessuna calibrazione riferita al tessuto tumorale risulta tuttavia a oggi disponibile. Nei casi a perfusione costante il modello di danno non retroagisce sull'equazione dell'energia, cosicché la calibrazione non influenza il campo termico né l'indice di Arrhenius che da esso discende, e le sole grandezze che ne risentono sono

le tre frazioni cellulari; nel caso III, dove la perfusione segue la frazione nativa, tale indipendenza viene meno.

Legge di stasi vascolare. La legge (3.9) adottata nel caso III è una proposta formulata nel presente lavoro. La sua forma lineare e la soglia finita in cui la perfusione si annulla non discendono da evidenza sperimentale, ma dalla sola coerenza con la variabile di stato del modello.

Assenza di validazione sperimentale. Il confronto condotto nel presente lavoro è di natura esclusivamente modellistica. Esso contrappone due descrizioni cinetiche del danno termico applicate al medesimo campo termico, e non dispone di alcun riscontro sperimentale che consenta di stabilire quale delle due riproduca più fedelmente la risposta del tessuto cutaneo. Le differenze rilevate vanno pertanto intese come una misura della sensibilità della previsione alla scelta del modello di danno, e non come una dimostrazione della superiorità dell'uno sull'altro.

Le assunzioni che seguono appartengono invece al quadro comune, e valgono allo stesso modo per entrambe.

Proprietà del tessuto e distribuzione delle nanoparticelle. I valori adottati per densità, calore specifico, conducibilità termica e coefficienti di assorbimento e di scattering sono ripresi dalla letteratura, secondo quanto riportato nella Sezione 5.1.1, e descrivono un tessuto di riferimento: sono costanti entro ciascuna regione e indipendenti dalla temperatura, fatta eccezione per la capacità termica volumetrica nell'intervallo di transizione di fase. Non rendono dunque conto della variabilità interindividuale né della disomogeneità locale del tessuto reale, dalle quali dipendono tanto il livello termico raggiunto quanto l'estensione del danno che ne consegue. La distribuzione delle nanoparticelle non è assegnata a priori ma discende dall'equazione di diffusione (2.9), secondo quanto descritto nella Sezione 2.3; resta nondimeno idealizzata, poiché il coefficiente di diffusione è assunto costante e isotropo entro ciascuna regione, il trasporto convettivo è trascurato e la condizione di gradiente nullo al contorno confina l'intera massa inoculata nel dominio. Poiché il coefficiente di attenuazione del tumore segue la concentrazione locale, una distribuzione diversa da quella calcolata sposterebbe la deposizione di potenza e con essa il fronte del danno.

Riduzione bidimensionale e geometria della lesione. Il dominio è ricondotto alla propria sezione e la neoplasia è rappresentata da una regione rettangolare, secondo quanto descritto nella Sezione 5.1.1. Entrambe le semplificazioni, ereditate dai lavori di riferimento per garantirne la comparabilità, prescindono dalla morfologia irregolare delle lesioni reali. Una geometria irregolare modificherebbe tanto il cammino ottico percorso dal fascio, e con esso la distribuzione della potenza depositata, quanto la superficie attraverso cui la lesione cede calore al tessuto circostante.

Descrizione della perfusione. Il contributo ematico è rappresentato mediante il modello di Pennes, con i limiti esposti nella Sezione 2.2. La formulazione è adeguata a un tessuto irrorato da una rete capillare distribuita, mentre non descrive il trasporto entalpico direzionale né la presenza di vasi di grosso calibro. Un vaso prossimo alla

regione trattata sottrarrebbe calore in misura che il termine isotropo di perfusione non può rappresentare.

Le assunzioni del secondo gruppo non inficiano il confronto: le due descrizioni cinetiche operano sul medesimo campo termico e sulle medesime proprietà, e le differenze fra le rispettive previsioni non dipendono da esse, ma dalla sola descrizione cinetica del danno. È questa la grandezza che il presente lavoro misura, ed è su di essa che le conclusioni si reggono. Le assunzioni del primo gruppo, per contro, ne delimitano la portata.

7.3 Sviluppi futuri

Gli sviluppi che discendono con maggiore naturalezza dal lavoro svolto riguardano la fase successiva al trattamento, la calibrazione, l'accoppiamento, i criteri di ottimizzazione e la validazione.

Valutazione di un intervallo di riposo successivo al trattamento. È lo sviluppo più immediato, ed è anche quello che mette alla prova la caratteristica distintiva del modello. A temperatura corporea la transizione $N \to U$ si riduce a un valore trascurabile, essendo la sua energia di attivazione di gran lunga la più elevata fra le tre, mentre la popolazione intermedia continua a evolvere in entrambe le direzioni. Quale delle due prevalga è fissato dal rapporto fra le costanti k_2 e k_3 alla temperatura di riposo, mentre l'entità della redistribuzione e la sua collocazione nel dominio richiedono una simulazione dedicata. La questione tocca direttamente il criterio di danno: poiché la frazione nativa può risalire durante il riposo, parte del tessuto che allo spegnimento soddisfa $N < N_{thr}$ potrebbe tornare al di sopra della soglia, e l'estensione della lesione valutata a fine trattamento ne risulterebbe sovrastimata. Nel lavoro originale la soglia dell'80% è del resto riferita a misure effettuate due ore dopo il riscaldamento, e alla vitalità complessiva $N+U$ anziché alla sola frazione nativa cui è qui applicata, secondo quanto precisato nella Sezione 3.4.

Estensione al meccanismo di morte cellulare lenta. La formulazione impiegata descrive la sola componente rapida del modello di O'Neill et al. [8] (Sezione 3.4). Gli autori ne propongono un'estensione con due ulteriori transizioni verso lo stato denaturato, attive a temperatura fisiologica nei giorni successivi al trattamento, introdotta per rendere conto dell'allargamento della zona ablata osservato dopo la terapia. La sua implementazione consentirebbe di prevedere l'estensione finale della lesione, e non soltanto quella raggiunta allo spegnimento della sorgente; richiederebbe tuttavia i due parametri che governano tale componente, calibrati anch'essi sulle colture impiegate da quegli autori. I due meccanismi attivi dopo lo spegnimento agiscono del resto in direzioni opposte, poiché il recupero della frazione nativa riduce l'estensione del danno mentre la morte lenta la accresce, e quale dei due prevalga non è stabilito da alcuna delle simulazioni condotte.

Calibrazione su tessuto cutaneo e tumorale. L'ottenimento di parametri cinetici specifici, mediante prove di denaturazione isoterma su tessuto cutaneo e su tessuto neoplastico, rimuoverebbe il limite di maggior rilievo richiamato nella Sezione 7.2 e consentirebbe di differenziare la risposta delle due regioni anche sotto il profilo cinetico, e non soltanto termofisico e ottico.

Accoppiamento completo tra danno e campo termico. L'estensione della legge di stasi (3.9) a tutti i casi simulati renderebbe bidirezionale l'accoppiamento fra problema termico e problema cinetico. La formulazione proposta richiede tuttavia una calibrazione indipendente, in assenza della quale il guadagno in realismo è controbilanciato dall'arbitrarietà della forma funzionale adottata.

Ottimizzazione del protocollo sulla popolazione intermedia. Le analisi dosimetriche condotte in [4] perseguono tre obiettivi: massimizzare l'ablazione del volume tumorale e minimizzare il danno al tessuto circostante, entrambi misurati sull'indice di Arrhenius, e contenere il surriscaldamento della superficie cutanea, misurato sulla temperatura. Il confronto procede fra configurazioni simulate indipendentemente, a parità di energia ceduta al bersaglio. Tale procedura si presta a essere automatizzata, mediante algoritmi che individuino la combinazione di intensità, duty cycle e durata degli impulsi corrispondente a un obiettivo assegnato. Disponendo di una grandezza che individua il tessuto in condizione intermedia, diviene inoltre possibile formulare l'obiettivo in termini diversi, assumendo come funzione da minimizzare l'estensione della fascia in cui l'esito resta indeterminato, criterio che la formulazione monostadio non consente di esprimere.

Validazione sperimentale. Resta infine la verifica che nessuna considerazione modellistica può sostituire: misure di vitalità cellulare su tessuto cutaneo irraggiato secondo i protocolli simulati, che fornirebbero al confronto il riscontro che oggi gli manca.

Riferimenti bibliografici

[1] International Agency for Research on Cancer, *Global Cancer Observatory: Cancer Today. Non-Melanoma Skin Cancer and Melanoma of Skin Fact Sheets, GLOBOCAN 2024*, World Health Organization, Lione, 2026 (stime riferite all'anno 2024). Dati pubblicati in H. Sung et al., *Global Cancer Statistics 2024: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 34 Cancers in 186 Countries*, CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2026, DOI: 10.3322/caac.70090. `https://gco.iarc.who.int`

[2] M. Falone, V. D'Alessandro, L. Giammichele, R. Ricci, *Numerical Modeling of Skin Tumors Subjected to Gold Nanoparticle Assisted Laser-Induced Thermal Therapy*, International Journal of Thermal Sciences, vol. 197, 108820, 2024.

[3] L. Shi, L. A. Sordillo, A. Rodríguez-Contreras, R. Alfano, *Transmission in Near-Infrared Optical Windows for Deep Brain Imaging*, Journal of Biophotonics, vol. 9, no. 1–2, pp. 38–43, 2016.

[4] M. Falone, V. D'Alessandro, L. Giammichele, R. Ricci, *Assessment of Laser Dosimetry Parameters for Efficient Thermal Ablation of a Skin Tumor*, Computational Thermal Sciences, vol. 17, no. 3, pp. 13–25, 2025.

[5] S. Soni, H. Tyagi, R. A. Taylor, A. Kumar, *Investigation on Nanoparticle Distribution for Thermal Ablation of a Tumour Subjected to Nanoparticle Assisted Thermal Therapy*, Journal of Thermal Biology, vol. 43, pp. 70–80, 2014.

[6] J. A. Pearce, *Comparative Analysis of Mathematical Models of Cell Death and Thermal Damage Processes*, International Journal of Hyperthermia, vol. 29, no. 4, pp. 262–280, 2013.

[7] L. A. Dombrovsky, V. B. Timchenko, *Laser Hyperthermia of Surface Tumors: Models of Radiation Transfer, Complex Heat Transfer and Biodegradation of Biological Tissues*, Thermal Processes in Engineering, vol. 7, no. 1, pp. 24–36, 2015 (in lingua russa).

[8] D. P. O'Neill, T. Peng, P. Stiegler, U. Mayrhauser, S. Koestenbauer, K. Tscheliessnigg, S. Payne, *A Three-State Mathematical Model of Hyperthermic Cell Death*, Annals of Biomedical Engineering, vol. 39, no. 1, pp. 570–579, 2011. DOI: 10.1007/s10439-010-0177-1.

[9] C. S. Park, S. K. Hall, C. Liu, S. J. Payne, *A Model of Tissue Contraction During Thermal Ablation*, Physiological Measurement, vol. 37, no. 9, pp. 1474–1484, 2016. DOI: 10.1088/0967-3334/37/9/1474.

[10] A. Petras, M. Leoni, J. M. Guerra, L. Gerardo-Giorda, *Calibration of a Three-State Cell Death Model for Cardiomyocytes and Its Application in Radiofrequency Ablation*, Physiological Measurement, vol. 44, no. 6, 065003, 2023.

[11] J. Haselbacher, M. Anees, Z. Moreno Weidmann, D. Viladés Medel, J. M. Guerra, A. Petras, L. Gerardo-Giorda, *A Three-State Thermal Cell Death Model for the Assessment of Esophageal Damage in Cardiac Ablation*, Computing in Cardiology, vol. 52, 2025. DOI: 10.22489/CinC.2025.036.

[12] F. Bianconi, M. Leoni, A. Petras, E. Schena, L. Gerardo-Giorda, A. Gizzi, *Higher-Order Thermal Modeling and Computational Analysis of Laser Ablation in Anisotropic Cardiac Tissue*, Biomechanics and Modeling in Mechanobiology, vol. 24, no. 2, pp. 559–577, 2025. DOI: 10.1007/s10237-025-01926-x.

[13] C. Tucci, M. Trujillo, E. Berjano, M. Iasiello, A. Andreozzi, G. P. Vanoli, *Pennes' Bioheat Equation vs. Porous Media Approach in Computer Modeling of Radiofrequency Tumor Ablation*, Scientific Reports, vol. 11, no. 1, 5272, 2021.

[14] J. Abraham, E. Sparrow, *A Thermal-Ablation Bioheat Model Including Liquid-to-Vapor Phase Change, Pressure- and Necrosis-Dependent Perfusion, and Moisture-Dependent Properties*, International Journal of Heat and Mass Transfer, vol. 50, no. 13, pp. 2537–2544, 2007.

[15] H. H. Pennes, *Analysis of Tissue and Arterial Blood Temperatures in the Resting Human Forearm*, Journal of Applied Physiology, vol. 1, no. 2, pp. 93–122, 1948.

[16] V. D'Alessandro, *Lezioni di Termofluidodinamica dei Sistemi Biologici*, Società Editrice Esculapio, Bologna, 2026. ISBN 9788893855075.

[17] S. Asadi, L. Bianchi, M. De Landro, S. Korganbayev, E. Schena, P. Saccomandi, *Laser-Induced Optothermal Response of Gold Nanoparticles: From a Physical Viewpoint to Cancer Treatment Application*, Journal of Biophotonics, vol. 14, no. 2, e202000161, 2021.

[18] P. K. Jain, K. S. Lee, I. H. El-Sayed, M. A. El-Sayed, *Calculated Absorption and Scattering Properties of Gold Nanoparticles of Different Size, Shape, and Composition: Applications in Biological Imaging and Biomedicine*, Journal of Physical Chemistry B, vol. 110, no. 14, pp. 7238–7248, 2006. DOI: 10.1021/jp057170o.

[19] L. Dombrovsky, V. Timchenko, M. Jackson, G. Yeoh, *A Combined Transient Thermal Model for Laser Hyperthermia of Tumors with Embedded Gold Nanoshells*, International Journal of Heat and Mass Transfer, vol. 54, no. 25, pp. 5459–5469, 2011.

[20] S. Jacques, *Role of Tissue Optics and Pulse Duration on Tissue Effects during High-Power Laser Irradiation*, Applied Optics, vol. 32, pp. 2447–2454, 1993. DOI: 10.1364/AO.32.002447.

[21] F. C. Henriques, *Studies of Thermal Injury: The Predictability and the Significance of Thermally Induced Rate Processes Leading to Irreversible Epidermal Injury*, Archives of Pathology, vol. 43, pp. 489–502, 1947.

[22] N. T. Wright, *On a Relationship between the Arrhenius Parameters from Thermal Damage Studies*, Journal of Biomechanical Engineering, vol. 125, no. 2, pp. 300–304, 2003.

[23] D. Incorvaia, *Ablazione termica di neoplasie cutanee mediante pulsazione LASER controllata: analisi dei modelli di danneggiamento termico*, Tesi di Laurea Triennale in Ingegneria Biomedica, Università Politecnica delle Marche, A.A. 2025–2026.

[24] X. He, S. McGee, J. E. Coad, F. Schmidlin, P. A. Iaizzo, D. J. Swanlund, S. Kluge, E. Rudie, J. C. Bischof, *Investigation of the Thermal and Tissue Injury Behaviour in Microwave Thermal Therapy Using a Porcine Kidney Model*, International Journal of Hyperthermia, vol. 20, no. 6, pp. 567–593, 2004.

[25] C. J. Greenshields, H. G. Weller, *Notes on Computational Fluid Dynamics: General Principles*, CFD Direct Ltd, Reading, 2022.

[26] Y. Ren, H. Qi, Q. Chen, L. Ruan, *Thermal Dosage Investigation for Optimal Temperature Distribution in Gold Nanoparticle Enhanced Photothermal Therapy*, International Journal of Heat and Mass Transfer, vol. 106, pp. 212–221, 2017.

Ringraziamenti

Non sono bravo a dire queste cose. Queste righe diranno meno di quello che vorrei, e chi mi conosce lo sa: spero sappia leggere anche quello che non sono riuscito a scrivere.

Il primo pensiero va ai miei genitori, che mi hanno sostenuto sempre, in qualunque cosa abbia scelto di fare. Avervi alle spalle, in ogni momento e senza che ve lo dovessi chiedere, è la fortuna più grande che mi sia capitata. La gratitudine che provo per avere due genitori come voi non la so ricambiare, se non cercando di rendervi fieri e di farvi sentire un minimo ripagati di quello che fate per me.

Grazie alla mia famiglia, che mi è sempre stata vicina. E grazie a quella che lo è diventata anche senza legami di sangue: mi avete sempre trattato come un figlio vostro, e per me siete famiglia esattamente allo stesso modo.

Un pensiero a parte va a mia sorella Camilla e a mia cugina Giulia. Siete, sempre e per sempre, due colonne portanti della mia vita: ci siamo sopportati e supportati a vicenda, nel bene e nel male, e so che potrò affrontare qualunque cosa, finché ci siete voi al mio fianco.

Grazie a UniAmigo. L'inizio di questo percorso è stato solitario e cupo, e siete stati voi a cambiarlo di netto: mi avete fatto conoscere persone che mi porterò dentro sempre e mi avete dato la forza di arrivare in fondo, trasformando quello che sembrava un obiettivo mio in un obiettivo di tutti. Per questo non la sento una vittoria personale: questa laurea è di tutti noi, come lo sono i traguardi di ognuno.

Grazie infine a tutti gli amici che non ho nominato e che mi sono stati vicino. Anche solo inconsapevolmente, mi avete aiutato a diventare la persona che sono oggi, e siete più di quanti ne entrino in una pagina.

Da solo non ci sarei arrivato. Grazie.