



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

FACOLTÀ DI INGEGNERIA

*Corso di Laurea in*

*Ingegneria Biomedica*

*Analisi resistiva dei tessuti tumorali  
trattati con Elettrochemioterapia*

*Laureando*

Fabrizio Franzon

*Relatore*

Ch.mo Prof. Fabrizio Dughiero

*Co-relatore*

Dott.ssa Elisabetta Sieni

# Indice

<b>Introduzione</b>	<b>iii</b>
<b>1 Elettrochemioterapia</b>	<b>1</b>
1.1 Elettroporazione . . . . .	1
1.1.1 Storia dell'Elettroporazione . . . . .	1
1.1.2 Concetti funzionamento . . . . .	2
1.1.3 Elettroporazione Reversibile (EP RE) . . . . .	2
1.1.4 Elettroporazione Irreversibile (EP IRE) . . . . .	3
1.2 Elettrochemioterapia (ECT) . . . . .	3
<b>2 Tumori e Cheloidi</b>	<b>5</b>
2.1 Tumori . . . . .	5
2.1.1 Melanoma . . . . .	6
2.1.2 Basalioma . . . . .	8
2.1.3 Carcinoma Squamoso . . . . .	10
2.1.4 Sarcoma di Kaposi . . . . .	11
2.1.5 Neoplasia della mammella . . . . .	13
2.2 Cheloidi . . . . .	17
2.2.1 Fattori di rischio d'insorgenza . . . . .	18
2.2.2 Trattamenti . . . . .	18
2.2.3 Trattamenti di prevenzione . . . . .	19
2.2.4 Trattamenti principali . . . . .	19
<b>3 Problema dell'analisi</b>	<b>23</b>
3.1 Proprietà resistive dei tessuti . . . . .	23
3.1.1 Modellizzazione . . . . .	23
3.1.2 Effetti dell'ECT . . . . .	25
3.1.3 Problematiche del trattamento . . . . .	26

3.1.4	Fattori d'influenza . . . . .	27
3.2	Funzionamento ed applicazione ECT . . . . .	27
3.2.1	Elettroporatore . . . . .	28
3.2.2	Descrizione degli elettrodi . . . . .	29
3.2.3	Acquisizione e memorizzazione dati . . . . .	31
3.3	Segnali: impulso, tensione applicata, corrente . . . . .	32
3.4	Resistenza . . . . .	32
<b>4</b>	<b>Analisi dei dati</b>	<b>35</b>
4.1	Analisi per tipo di elettrodo . . . . .	35
4.1.1	N-10-4B . . . . .	36
4.1.2	N-20-4B . . . . .	38
4.1.3	N-30-4B . . . . .	40
4.1.4	N-20-HG . . . . .	42
4.1.5	N-30-HG . . . . .	43
4.2	Analisi per tipo di tumore . . . . .	44
4.2.1	Cheloide . . . . .	44
4.2.2	Tumori . . . . .	47
4.2.3	Analisi delle medie per tipo di tumore . . . . .	51
4.3	Analisi per parte anatomica e per lesione . . . . .	55
4.3.1	Generali . . . . .	55
4.3.2	Parte Anatomica . . . . .	61
4.3.3	Analisi delle medie per localizzazione . . . . .	67
	<b>Conclusioni</b>	<b>73</b>
	<b>Ringraziamenti</b>	<b>75</b>
	<b>Bibliografia</b>	<b>77</b>

# Introduzione

I tumori della pelle sono tra i più diffusi nella popolazione mondiale e ne esistono di vario tipo sia benigni, sia maligni.

Esistono molte terapie standardizzate, da quelle chirurgiche a quelle chemioterapiche, e nel tempo ne vengono sperimentate di nuove. Una delle più recenti terapie in fase di sperimentazione e standardizzazione è l'elettrochemioterapia, basata sull'elettroporazione. Questa tecnica ha un'alta percentuale di risposte positive al trattamento con pochi effetti collaterali.

In questo elaborato verranno analizzati i dati di resistenza valutata a partire dai dati di tensione e corrente registrati in alcuni trattamenti di elettrochemioterapia. In base ai risultati si cercherà, se è possibile, di formulare delle ipotesi, su possibili analogie tra tipo di tumore trattato e parte anatomica in cui è localizzata la lesione.



# Capitolo 1

## Elettrochemioterapia

L'elettrochemioterapia è una nuova tecnica per il trattamento dei tumori della cute basata sulla combinazione di elettroporazione e somministrazione di un agente chemioterapico, di norma in loco, come la Bleomicina. In questo capitolo verrà illustrata la storia di questa terapia ed i concetti base.

### 1.1 Elettroporazione

#### 1.1.1 Storia dell'Elettroporazione

Le prime esperienze relative alla elettroporazione risalgono all'incirca nella seconda metà del XVIII secolo, quando, grazie ad esse, si cominciarono a formulare le prime teorie riguardanti la bioelettricità<sup>1</sup>. Un grande contributo venne da Luigi Galvani con il suo esperimento sulle rane morte, attraverso il quale notò che applicando delle scariche elettriche sui nervi delle stesse, i muscoli reagivano contraendosi. Nel 1754 l'abate Nollet pubblicò la prima descrizione scientifica riguardante l'elettroporazione nella quale espose le caratteristiche della comparsa di particolari fenomeni della cute sottoposta a campi elettrici (macchie rosse)[17].

Ma i primi esperimenti di elettroporazione (di cui si è a conoscenza) risalgono agli anni '70 del XX secolo e si praticavano al doppio strato lipidico della pelle. Neumann e suoi colleghi nel 1982 fecero la prima pubblicazione in merito al trasferimento dei geni attraverso l'uso dell'elettroporazione[16]; negli anni seguenti, grazie anche alla tecnologia ed a nuove sperimentazioni, vennero progettati nuovi elettroporatori con la possibilità di applicare campi elettrici

---

<sup>1</sup>Proprietà e fenomeni di natura elettrica riscontrabili negli organismi viventi.

variabili nel tempo per trasferire macromolecole attraverso il doppio strato lipidico e per aumentarne l'assorbimento. Nei primi anni '90 si hanno le prime sperimentazioni di trattamenti di elettrochemioterapia.[14]

### 1.1.2 Concetti funzionamento

L'elettroporazione (EP) si basa su un fenomeno fisico/biologico durante il quale la cellula aumenta la sua permeabilità, aprendo tutti i suoi canali e formando nuovi pori. Questo cambiamento è ottenuto dall'applicazione di un treno di impulsi elettrici di brevissima durata (un centinaio di microsecondi) che creano un campo elettrico di elevata intensità. In base all'intensità del campo elettrico l'EP può essere di due tipi:

- Reversibile (RE)
- Irreversibile (IRE)

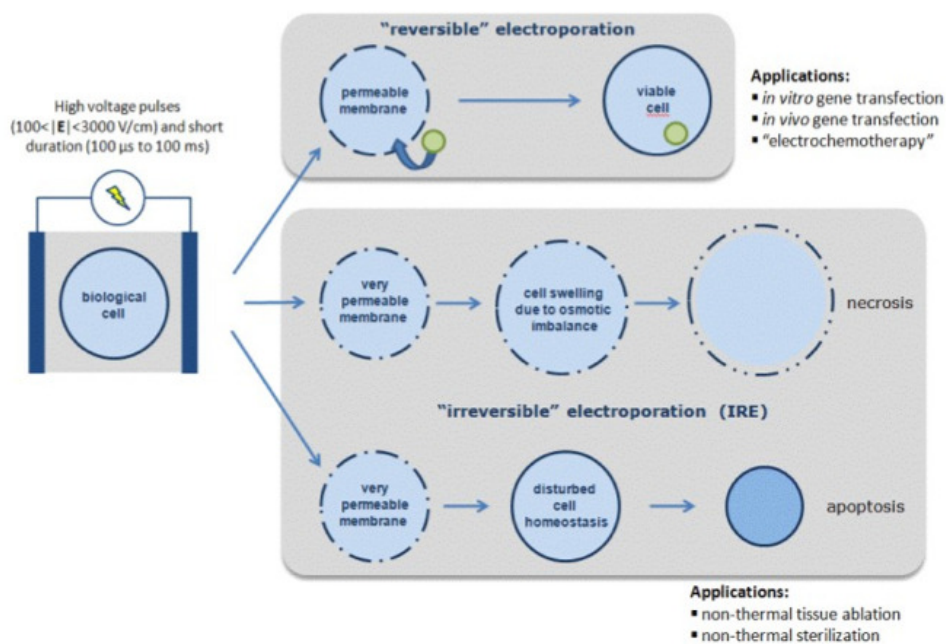


Figura 1.1: Schema elettroporazione.

### 1.1.3 Elettroporazione Reversibile (EP RE)

L'elettroporazione RE viene generata tramite un elettroporatore che produce impulsi elettrici che creano un campo elettrico (circa 1000 V/cm) che modifica

il potenziale di transmembrana della cellula. Perciò il doppio strato lipidico della cellula s'interrompe creando dei pori di dimensione tale da consentire il passaggio sia di micro che macromolecole verso l'interno della cellula. Il trasporto di dette molecole, attraverso i nuovi pori creati, avviene per differenza di gradiente di concentrazione; l'apertura temporanea dei pori consente alla cellula di non morire, riuscendo a ristabilire il suo equilibrio elettrochimico.

Esempi di macromolecole veicolate con questa tecnica sono:

- DNA
- proteine
- farmaci
- coloranti di contrasto

#### 1.1.4 Elettroporazione Irreversibile (EP IRE)

L'elettroporazione IRE è conseguente all'applicazione di campi elettrici di intensità più elevata di quelli utilizzati per la RE, questa tecnica produce la formazione di pori permanenti con la conseguente morte della cellula stessa, perciò questo metodo viene utilizzato per l'ablazione<sup>2</sup> di alcuni tipi di tumore superficiali. Negli ultimi anni questa tecnica viene sempre più approfondita e sperimentata anche per il trattamento di altri tipi di tumore non superficiali (es.: sarcomi).

## 1.2 Elettrochemioterapia (ECT)

L'elettrochemioterapia è una terapia chemioterapica basata sull'elettroporazione RE. Con questa tecnica è possibile veicolare agenti chemioterapici come la Bleomicina (si veda il paragrafo 2.2.4) o Cisplatino, aumentando l'indice di assorbimento del farmaco.

Questa tecnica negli ultimi anni ha mostrato alcuni vantaggi in confronto ad altre terapie:

- applicazione in ambulatorio

---

<sup>2</sup>Erosione superficiale, asportazione.



- possibilità di risposta positiva al trattamento anche con una singola applicazione
- possibilità di somministrazione locale del farmaco chemioterapico
- effetti collaterali marginali (es.: lieve dolore, croste, depigmentazione)
- possibilità di combinazione con altre terapie (es.: radioterapia, chirurgia)
- limitato coinvolgimento dei tessuti sani circostanti al tumore[20]

Durante le varie sperimentazioni si è riscontrato che questo metodo porta ad un'alta percentuale di successo (90%) rappresentato da regressione del tumore. Questi risultati hanno indotto la comunità europea ad avviare il programma ESOPE-II<sup>3</sup>, che è lo studio che ha permesso di mettere a punto le procedure operative per l'utilizzo dell'elettrochemioterapia.[11, 15]

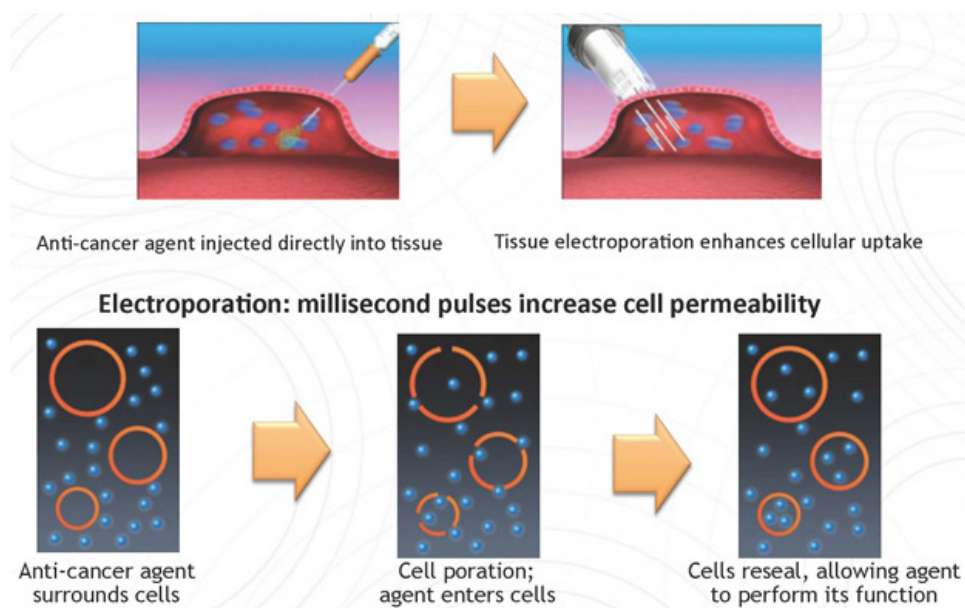


Figura 1.2: Schema funzionamento elettroporazione RE.

<sup>3</sup>European Standard Operating Procedures for Electrochemotherapy

## Capitolo 2

# Tumori e Cheloidi

L'*Elettrochemioterapia* viene utilizzata per tumori che coinvolgono il derma. In questo capitolo verranno illustrati i tipi di tumori che sono stati citati in questo elaborato.

### 2.1 Tumori

Il *tumore* o *neoplasia* (nuova formazione) è una massa di tessuto anormale che si riproduce e cresce in modo incontrollato e sordoordinato rispetto alle cellule normali. Questo fatto dipende da un'alterazione del patrimonio genetico della cellula.

I principali tumori maligni degli epitelii sono detti *carcinomi*. L'insorgenza del tumore è dovuta ad un accumulo di una serie di danni al patrimonio genetico della cellula e ai relativi controlli del ciclo di vita della cellula. L'alterazione dell'assetto cromosomico può comportare:

- alterazione del numero di cromosomi (multipli o mancanti)
- danneggiamento di alcuni tratti (mutazioni)

Si sostiene che le cellule tumorali discendano da un'unica cellula madre alterata dato che condividono lo stesso danno genetico. La variabilità di forma, effetti, sintomi del tumore è causato dalle differenti alterazioni del DNA. Le neoplasie sono divise in due grandi gruppi in base alle loro caratteristiche:

- benigno (tumore)
- maligno (cancro)

Il primo tipo di neoplasia si ha quando è di tipo espansivo e le cellule che la compongono sono simili a quelle di base, mentre il secondo quando la massa in crescita s'infiltra negli organi adiacenti. Se la crescita è lenta e delimitata il tumore è benigno, nel caso cominci a crescere in modo *infiltrativo* diventa un cancro.[24]

### 2.1.1 Melanoma

Il *melanoma* è un tumore di tipo maligno, insorge da un'alterazione del melanocita, la cellula della cute adibita alla sintesi della melanina. Esso può insorgere in qualsiasi parte anatomica che presenta melanociti:

- cute
- mucose
- meningi
- uvea (parte vascolare dell'occhio)

Il melanoma ha maggiore insorgenza nei soggetti di pelle chiara, mentre le cause possono essere:

- eccessiva o precoce esposizione a raggi UV (sole, lampade UV)
- melanoma familiare
- lesioni cutanee
- irradiazione da radiazioni ionizzanti (raggi X)

Questo tipo di tumore può insorge da un *nevo* (o *neo*) pre-esistente oppure crearsi *de novo*. I pazienti più soggetti a melanomi sono gli uomini, l'età è compresa tra i 35 ed i 65, è raro in età infantile ed adolescenziale. Le parti anatomiche più soggette sono il tronco per gli uomini, mentre per le donne sono gli arti, il collo, il cuoio capelluto ed il volto, invece negli uomini di colore si riscontra di più nella pianta dei piedi.

In questo tipo di tumore i geni principalmente alterati sono:

- p16<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup>Proteina che regola il ciclo di divisione cellulare adibita alla soppressione dei tumori

- molecole di adesione
- kit
- EGFR, BFGF, IL-8, fibronectina ed altri geni

Le varietà del melanoma conosciute sono:

- lentigo maligna
- nodulare
- diffusione superficiale
- acrolentiginoso
- corioide

La crescita del melanoma è di tipo bifasica *radiale e verticale*. Solitamente la terapia prescelta è quella dell'escissione. In combinazione all'asportazione chirurgica si utilizza l'immunoterapia per prevenire il rischio di recidive locali. I principali tipi di terapie sono:

- **attiva non specifica**: favorire la risposta infiammatoria con interleuchina 2, interferone, Bacillo di Calmette Guerin<sup>2</sup> (BCG)
- **passiva e specifica**: addestramento del sistema immunitario
- somministrazione di anticorpi monoclonali
- favorire l'immunità cellulare con la somministrazione di interferone
- **indiretta**: somministrazione di inibitori dei fattori di crescita e dell'angiogenesi

L'utilizzo della chemioterapia è inutile se somministrata come adiuvante per ridurre il tumore prima dell'intervento chirurgico, mentre è utilizzata in caso di metastasi. In questo caso si possono utilizzare anche i farmaci per l'immunoterapia descritti in precedenza.[23, 3]

---

<sup>2</sup>Microorganismo principalmente usato per la vaccinazione contro la tubercolosi



Figura 2.1: Melanoma metastatico

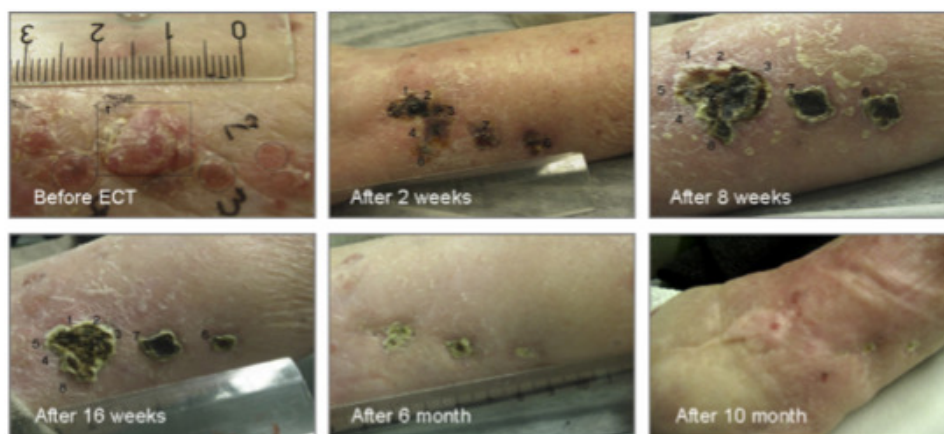


Figura 2.2: Risposta ad un trattamento ECT di un melanoma maligno metastatico. L'ECT è stata applicata con elettrodi piani classici e con la somministrazione di Cisplatino in anestesia locale. Dopo 10 mesi si vede gli effetti positivi del farmaco antitumorale.

### 2.1.2 Basalioma

Il *basalioma* o *carcinoma basocellulare* (BCC) è una neoplasia cutanea ed è la forma maligna più diffusa. Questo tumore colpisce le parti anatomiche più fotoesposte, in particolare il viso. Le cause d'insorgenza, oltre alla luce solare, possono essere l'esposizione all'arsenico inorganico (es. insetticidi), o alle radiazioni ionizzanti. Principalmente i pazienti soggetti al BCC sono persone

di etnia bianca e di sesso maschile appartenenti alla popolazione anziana (raramente colpisce prima dei 20 anni). Questo tipo di tumore presenta cellule molto simili a quelle dello strato basale dell'epidermide e evidenzia una mutazione del gene PTCH1 nel cromosoma 9q22.3. I tipi di basalioma sono:

- Nodulare
- Superficiale, detto anche pagetoide o bowenoide
- Fibroepiteliale, oppure fibroepitelioma di Pinkus

Il BCC può essere a nidi<sup>3</sup> solidi o multifocale, le cellule si dispongono alla periferia dei nidi disponendosi a formare una palizzata, ha una crescita locale aggressiva ed infiltrante. Il trattamento è dipendente da un insieme di fattori:

- se le dimensioni sono ridotte si possono usare il curettage<sup>4</sup>, la crioterapia e la diatermocoagulazione<sup>5</sup>
- sul viso viene usata la laserterapia CO<sub>2</sub> superpulsata, oppure la radioterapia in caso di localizzazione sulle palpebre o sulla cartilagine del naso
- se morfeiforme<sup>6</sup> (o sclerodeiforme) viene usata la tecnica di Mohs<sup>7</sup>
- se è solo superficiale si usa l'imiquimod al 5%<sup>8</sup>
- se le dimensioni della neoplasia e il margine laterale di cute sana è tra i 2 ed i 5 mm si può ricorrere alla rimozione locale mediante escissione chirurgica

Il basalioma raramente crea metastasi e nel caso sono localizzate vicino al nodulo principale rimosso.[22]

---

<sup>3</sup>Struttura come nidi di Von Brunn: un nodulo centrale, piccoli noduli che lo circondano.

<sup>4</sup>Procedura medica di rimozione di tessuto mediante raschiamento e scavamento

<sup>5</sup>È un metodo terapeutico che consiste nel cauterizzare i tessuti mediante l'applicazione di una corrente ad alta frequenza

<sup>6</sup>Lesione con una forma tipo a placca

<sup>7</sup>La chirurgia di Mohs è una tecnica di asportazione seriale progressiva del tessuto tumorale che utilizza controlli istologici immediati al microscopio per verificare l'estensione del tumore.

<sup>8</sup>Pomata contenente il principio attivo Imiquimod che stimola l'attività immunitaria



Figura 2.3: Basalioma

### 2.1.3 Carcinoma Squamoso

Il *Carcinoma Squamoso*[12] o *Carcinoma della pelle a cellule squamose* è un tumore maligno che colpisce la pelle, ha origine quando nuove cellule della pelle sostituiscono quelle vecchie. Il tumore può originarsi sia sulla pelle sana sia su una ferita o infiammazione. I fattori di rischio principali sono:

- sovraesposizione alla luce solare
- sovraesposizione a radiazione UV (es.: abbronzatura tramite luce artificiale)
- il fumo
- ustioni gravi in età precoce
- sovraesposizione ai raggi-X
- esposizione all'arsenico
- esposizione ad agenti chimici
- età avanzata
- pelle chiara, occhi blu o verdi, o capelli biondi o rossi

La crescita del tumore può essere lenta, ma la diffusione è molto veloce.

Le terapie sono principalmente:

- escissione
- curettaggio ed elettrodessiccazione<sup>9</sup>
- chirurgia di Mohs
- criochirurgia<sup>10</sup>
- creme per la pelle (es.: Imiquimod o 5-fluoracile)
- terapia fotodinamica<sup>11</sup>

#### 2.1.4 Sarcoma di Kaposi

Il *Sarcoma di Kaposi*[4] è un tumore maligno molto raro che si origina dalle cellule endoteliali, esso può formarsi sulla cute, sulla mucosa ed in alcuni casi anche negli organi interni. La crescita abnorme delle cellule endoteliali fa comparire delle macchie rosso-violacee a livello della pelle, queste non causano sintomi particolari, ma possono mutare in noduli. La popolazione soggetta è sia di sesso maschile sia femminile, la razza non ha incidenza sulle probabilità d'insorgenza, mentre il rischio aumenta con l'avanzare dell'età. Questo tipo di sarcoma è particolare perché ha origine da un virus: l'*HHV-8* (noto anche come *KSHV*), della famiglia degli *Herpes Virus*; l'infezione da parte di questo virus però non basta da sola, per dare origine al tumore, esso ha bisogno anche di un sistema immunitario debole. Infatti chi è maggiormente soggetto a questo tumore sono i malati di AIDS, pazienti trapiantati, pazienti sottoposti a terapie immunosoppressive.

Alcuni sottotipi di questo tumore sono classificati in base alla caratteristica delle cellule che vengono colpite:

- Epidemico (legato all'HIV)
- Classico (o mediterraneo)
- Endemico (o africano)
- Iatrogeno (associato al trapianto)

---

<sup>9</sup>Basata sul metodo di elettrocoagulazione: tecnica per l'uccisione delle cellule tramite la trasmissione di onde radio al tessuto che fa aumentare la temperatura causando la coagulazione delle proteine portando le cellule all'essiccazione e disidratazione.

<sup>10</sup>Tipo di chirurgia fondato sull'impiego di temperature estremamente basse per distruggere tessuti anormali o malati.

<sup>11</sup>Trattamento laser.



La zona più colpita è la cute. Di norma si hanno lesioni sulle dita dei piedi, agli arti inferiori, nelle parti superiori del corpo e mucose.

Le terapie associate a questo tumore sono:

- stimolazione e rafforzamento del sistema immunitario
- terapia antiretrovirali (per chi è affetto da HIV)
- in caso di trapianto diminuzione o cambio di farmaci antirigetto
- criochirurgia
- chemioterapia intralesionale<sup>12</sup>
- trattamento fotodinamico
- radioterapia
- chemioterapia sistemica in caso di Kaposi infiltrante
- terapie biologiche
- farmaci che bloccano la formazione di nuovi vasi sanguigni (sperimentale)
- farmaci immunoterapici come l'*interleuchina 2*

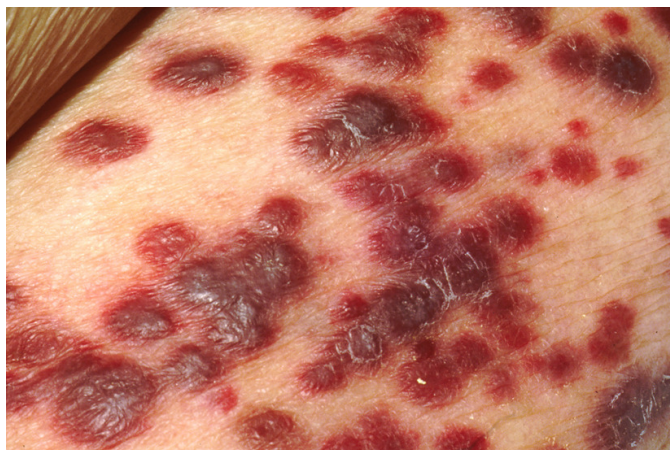


Figura 2.4: Kaposi

---

<sup>12</sup>Somministrazione locale del farmaco antitumorale.

### 2.1.5 Neoplasia della mammella

La *Neoplasia della mammella*[25] (*breast, CWR - Chest Wall Recurrence*), o tumore del seno, è un tumore con una pessima prognosi in caso non venga preventivamente diagnosticato. I suoi aspetti macroscopici e microscopici sono estremamente variabili in base al tipo di tessuto da cui si origina. Le suddivisioni principali sono:

- Cellule stromali<sup>13</sup>
  - benigni
  - maligni
- Cellule epiteliali
  - benigni
  - maligni

La maggior parte di questi tipi di tumore sono di tipo epiteliale, ed ha origine nel tessuto ghiandolare a livello della porzione dutto-lobulare. Sono più soggette le donne, ma in alcuni casi, seppur rari, può colpire anche i maschi. Si è riscontrato che l'incidenza maggiore è nella mammella sinistra nel quadrante supero-esterno. I fattori di rischio sono moltissimi, che vanno dallo stile di vita (es.: alcool, fumo, etc ...), a fattori sia ambientali sia ereditari. Tra i principali fattori si trovano:

- Lesioni al DNA date dall'esposizione agli estrogeni
- Fallimento dell'immunosorveglianza<sup>14</sup>
- Anomalia nel segnale dei fattori di crescita nell'interazione fra cellule connettive e le cellule epiteliali
- Difetti congeniti nei geni di riparazione del DNA, come BRCA1, BRCA2 e p53
- Prolungata esposizione a una stimolazione estrogenica, sia endogena che esogena

---

<sup>13</sup>Cellule accerchiate da quelle tumorali complici dello sviluppo della malattia.

<sup>14</sup>Il sistema immunitario non riesce a bloccare i tumori maligni ad una fase precoce.



Figura 2.5: Breast cancer

Le terapie per la cura di questo tipo di tumore sono molteplici:

- chirurgica
  - tumorectomia (Si asporta il nodulo tumorale con una piccola porzione di tessuto normale circostante)
  - quadrantectomia (Si asporta l'intero quadrante mammario interessato dalla neoplasia con la cute sovrastante)
  - mastectomia radicale (Si asporta tutta la mammella insieme ai muscoli pettorali sottostanti)
  - mastectomia sottocutanea (Si asporta la ghiandola mammaria con risparmio della cute sovrastante)
  - in caso di tumore non infiltrante si asporta solamente il nodulo non infiltrante
- chemioterapia
- radioterapia
- terapia ormonale
- terapia adiuvante<sup>15</sup>
- terapia neoadiuvante<sup>16</sup>

---

<sup>15</sup>E' una chemioterapia somministrata dopo la chirurgia per eliminare eventuali cellule tumorali non visibili e ridurre il rischio di recidiva.

<sup>16</sup>E' una chemioterapia somministrata prima della chirurgia o della radioterapia per ridurre le dimensioni del tumore e facilitarne l'asportazione.

- elettrochemioterapia

**Radioterapia** La radioterapia è indicata quando, dopo la mastectomia radicale o parziale, si rilevano 4 o più linfonodi positivi, oppure quando il tumore è allo stadio 3, o superiore (*bulky*<sup>17</sup>), o quando non è possibile l'escissione chirurgica. Questa terapia però ha un problema principale, i territori irradiati comprendono la mammella residua, la parete toracica sottostante e 2 – 3 cm di parenchima polmonare, questo porta ad un rischio di irradiazione della superficie cardiaca che può danneggiare il cuore (tossicità). Gli effetti collaterali di questa terapia sono:

- Fibrosi sottocutanea
- Teleangectasie<sup>18</sup>
- Fibrosi polmonare, fragilità delle coste
- Edema dell'arto superiore, lesioni al plesso brachiale
- Ischemia cardiaca quali i campi irradiati sconfinano nella superficie cardiaca
- Neoplasie secondarie

**Chemioterapia** La chemioterapia viene utilizzata sia in modo sistemico che in locale, i farmaci utilizzati sono: antracicline, tafani, ciclofosfamide, metotrexate, 5-fluoracile, capecitabina, vinorelbina, gemcitabina, cisplatino, bleomicina.

**Elettrochemioterapia** L'*elettrochemioterapia* è una possibile terapia per il trattamento dei CWR che presentano noduli sia cutanei sia sottocutanei che non possono essere rimossi chirurgicamente. Questo trattamento è un'ottima opzione perché è sicuro, facile da eseguire e somministrabile in ambulatorio. Principalmente vengono utilizzati due farmaci chemioterapici: cisplatino e bleomicina. Il primo può essere somministrato in modo intratumorale, mentre il secondo per via sia intravenosa sia intratumorale. Il trattamento viene eseguito secondo un protocollo standardizzato: gli impulsi vengono

---

<sup>17</sup>Grossa massa tumorale.

<sup>18</sup>Dilatazione di piccoli vasi sanguigni di color rosso violaceo visibili oltre l'epidermide.

applicati attraverso un elettrodo in anestesia locale dopo la somministrazione del farmaco chemioterapico. Le reazioni che si possono riscontrare nella parte anatomica trattata sono:

- lieve dolore
  
- eritema
  
- edema
  
- croste
  
- cicatrici
  
- depigmentazione

Questi effetti, tranne gli ultimi due, tendono a risolversi nell'arco di alcune settimane. Un altro effetto secondario riscontrato è la contrazione muscolare. Alcuni studi hanno dimostrato che il cisplatino aumenta la sua efficienza quando viene combinato con l'elettrochemioterapia in comparazione alla sua somministrazione classica. In ultimo si è visto che l'efficienza del cisplatino è maggiore se prima dell'applicazione dell'elettroporazione si effettua un trattamento per via sistemica con lo stesso farmaco.

Un altro studio ha analizzato gli effetti dell'utilizzo della bleomicina in combinazione all'elettrochemioterapia, sia per somministrazione intravenosa, sia intratumorale. In base ai risultati si è evinto che non esiste molta differenza di risultato tra i due tipi di somministrazione, ma si è notato che per i tumori di piccole dimensioni conviene la via intratumorale, mentre per quelli di grandi dimensioni, rigidi e/o con presenza di metastasi la miglior scelta è quella per via intravenosa. Infine si è osservato che la somministrazione del farmaco in modo sistemico ha una finestra utile per l'applicazione degli impulsi di elettroporazione di al più 20 min. Cioè solo nei 20 minuti successivi alla sua infusione il farmaco in circolazione ha una concentrazione sufficiente ad avere un effetto terapeutico.

Molti degli studi hanno riportato l'efficacia e la sicurezza del trattamento dei tumori della mammella attraverso l'elettrochemioterapia.[21]

## 2.2 Cheloidi

I *Cheloidi*[9] rappresentano un'anormale risposta di cicatrizzazione di una ferita del derma, chiamata anche *cicatrizzazione metaplastica*. Hanno origine dai bordi delle ferite e sono caratterizzati da un'alta produzione e concentrazione di tessuto fibroso. In generale i cheloidi hanno le seguenti caratteristiche:

- non si riassorbono
- in caso di rimozione si riformano

Un cheloide impiega da 3 mesi ad anni per svilupparsi, seguendo 3 fasi:

1. Infiammazione
2. Proliferazione
3. Maturazione e rimodellazione

**Infiammazione** L'infiammazione avviene nei primi giorni post-ferita, quando la cicatrizzazione comincia ad essere al culmine dell'attività (3 - 10 giorni).

**Proliferazione** La cicatrizzazione può mostrare segni di ipertrofia, quale è un tipo di cicatrizzazione regressiva, ma in questo periodo può mutare in metaplastica (10 - 14 giorni).

**Maturazione** La cicatrice è definitivamente di tipo metaplastica. La forma e la densità, caratteristiche di questa lesione, possono svilupparsi in un periodo di tempo che va dalle 2 settimane ad alcuni anni.

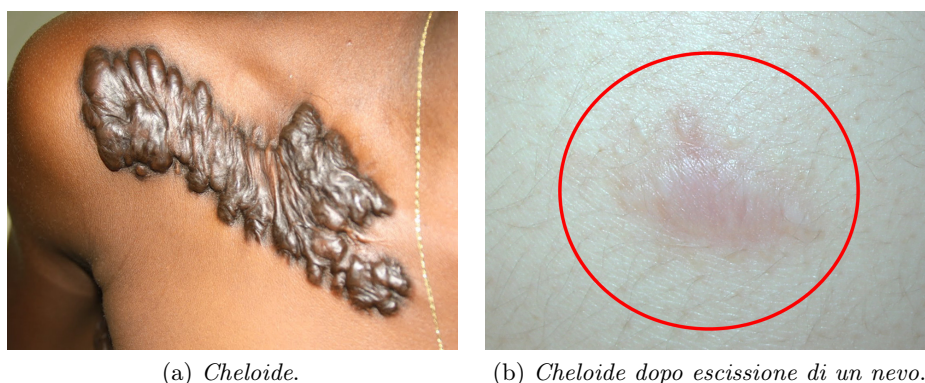
(a) *Cheloide.*(b) *Cheloide dopo escissione di un nevo.*

Figura 2.6: Esempi di cheloidi

### 2.2.1 Fattori di rischio d'insorgenza

I pazienti ad alto rischio per i cheloidi hanno un'età giovane, di norma non oltre i 30 anni, ma si ha un picco di rischio durante la fascia d'età tra i 15 ed i 20 anni, ovvero quando c'è la maggior concentrazione e produzione di ormoni. Un altro fattore di rischio è la pigmentazione della pelle di tipo scuro, che può portare ad un incremento dal 15% al 20% in più, forse a causa di un'anormale stimolazione ormonale. E' stato riscontrato che può esserci anche una predisposizione familiare, causata da un *autosoma dominante* (cromosoma non-sessuale) con una variazione genetica regressiva.

Oltre a fattori principalmente *genetici* esistono anche parti anatomiche che hanno una predisposizione a formazione di *Cheloidi*, le quali sono: spalle, braccia, lobi delle orecchie, zona pre-sternale, cervicale, dorsale, viso.

I traumi che possono portare a formazione di *Cheloidi* possono essere vari: ustioni, piercing, operazioni chirurgiche, ferite, innesti sottocutanei e qualsiasi fattore di prolungamento di rimarginazione delle ferite.

### 2.2.2 Trattamenti

I trattamenti per i cheloidi sono di vario tipo, sia come approccio medico, sia come tempistiche di applicazione. Esistono sia trattamenti *preventivi* sia *curativi*.

### 2.2.3 Trattamenti di prevenzione

In caso di ferita e nel caso in cui ci sia probabilità di sviluppare cheloidi il medico può prescrivere alcuni trattamenti di prevenzione per ridurre la probabilità di formazione di questo tipo di patologia. Questi trattamenti possono avere un'alta percentuale di successo e sono meno invasivi rispetto a trattamenti chirurgici che ricorrono all'escissione. Infatti queste lesioni hanno un alto tasso di recidività. Per i soggetti ad alto rischio si sconsiglia ogni tipo di piercing e di innesti sottocutanei, ma nel caso si debba procedere con operazioni chirurgiche obbligatorie la prima linea di trattamento è:

- iniezione di corticosteroidi
- bendaggi a pressione di silicone elastomero
- sutura adesiva con 2-ottalecianocrilato (Dermabond)
- applicazione di pomate specifiche
- crioterapia

Oppure altri espedienti per la riduzione della tensione della pelle in modo da mantenerla morbida per permettere che la cicatrizzazione non si irrigidisca. In caso di rimozione chirurgica, la ripresentazione del cheloide è pressoché assicurata, ma con un conseguente ingrandimento ed indurimento del tessuto.[9]

### 2.2.4 Trattamenti principali

In periodo postchirurgico di escissione del cheloide si può applicare:

- laser pulsato
- radiazioni
- creme
- iniezioni di *verapamil* intralesionale
- *bleomicina solfato*
- *fluoracile*
- *interferone alfa-2b*



- *radioterapia*
- creme a base di erbe

**Radioterapia** La *radioterapia*[10, 18] è una terapia medica basata sull'irradiazione del tumore con raggi ionizzanti e, fino dagli albori della scoperta dei raggi-X, essa fu applicata al trattamento dei cheloidi.

- **1898** Si utilizza la radioterapia per il trattamento delle ferite ipertrofiche notando che il tessuto che si forma è quello normale;
- **1901** Viene utilizzata la radioterapia in contesto preparatorio di rimozione di un cheloide;
- **1909** Vengono testati e redatti i primi protocolli per l'utilizzo della radioterapia in contesto postchirurgico;

Alcuni di questi trattamenti sono caratterizzati da:

- irradiazione diretta esterna
- ortovoltaggio<sup>19</sup> raggi- $X$  (fotoni) e raggi- $\beta$  (fascio di elettroni)
- brachiterapia: raggi- $\beta$  (fosforo-32 o stronzio90/ittrio-90) e raggi- $\gamma$  (cobalto-60 o iridio-192)

Per il trattamento dei cheloidi tramite la radioterapia si è arrivati alla conclusione che la miglior combinazione è la rimozione chirurgica della lesione e l'applicazione della terapia nelle prime 48 ore seguenti l'intervento. Questo protocollo operativo ha come risultato che il tasso di riformazione del cheloide diminuisce ed il successo della terapia aumenta dal 67 al 98%.

In medicina gli oncologi ed i chirurghi plastici hanno una diversa opinione in caso di rimozione del cheloide: i primi propongono l'utilizzo della radioterapia, mentre i secondi no. Queste diverse opinioni riguardano alla possibilità di formazione di carcinoma causata dalla radioterapia. Tuttavia diversi studi concludono che la maggior parte dei pazienti trattati con radioterapia non hanno avuto formazione di cancro attorno alla zona trattata o sullo stesso cheloide riformato, infatti la radioterapia è un trattamento *aggressivo* mentre il cheloide è un tipo di tumore *benigno*. I medici prima di sottoporre il

---

<sup>19</sup>energia del fascio impiegato da 50 a 500 kV

paziente a questa terapia lo devono informare sui rischi che corrono, su quale protocollo operativo utilizzeranno ed infine ottenerne il consenso.

Le principali variabili da considerare nell'utilizzo della radioterapia per il trattamento del cheloide sono:

1. accertamento della presenza del cheloide
2. dosaggio della radiazione
3. tempistiche di applicazione
4. parte anatomica di applicazione (zona, profondità, tessuti o organi circostanti)
5. età, sesso, razza del paziente
6. area e grandezza del cheloide

Queste variabili hanno portato ad un protocollo base operativo per la rimozione del cheloide e del seguente trattamento con radioterapia:

1. subito dopo la rimozione, il cheloide deve essere analizzato per essere sicuri che lo sia e che non abbia altre complicazioni all'interno (es.: possibili tumori), questo può essere fatto solo dopo la rimozione perché una biopsia potrebbe far reagire il cheloide ed aumentarne la dimensione.
2. dosaggio della radioterapia. Si somministrano tra i 10 ed i 20Gy suddivisi in frazioni da 5Gy ad esempio:
  - tronco anteriore, zona scapare e spalla, si somministrano 20Gy in quattro frazioni in 4 giorni
  - lobo dell'orecchio si somministrano 10Gy in 2 frazioni in 2 giorni
  - per altre parti anatomiche si somministrano 15Gy in 3 giorni
3. il trattamento deve cominciare non oltre le 48 ore dall'operazione chirurgica di rimozione
4. per ridurre il problema di carcinoma sono sconsigliati i trattamenti nelle zone vicine alla tiroide ed alla ghiandola mammaria (facile formazione di breast cancer), o in caso di estrema necessità devono essere adeguatamente protette, soprattutto le zone limitrofe dei bordi del cheloide operato

5. l'area e la grandezza del cheloide influenzano molto il dosaggio dell'irradiazione

**Bleomicina solfato** La *bleomicina* è un chemioterapico della classe degli antibiotici che ha funzione di alchilante del DNA, ovvero si lega al filamento del DNA e ne induce la rottura. La si trova sotto forma di polvere che viene poi disciolta.[1]

**Fluoracile** Il *Fluoracile* o *5FU* è un chemioterapico della classe antimetaboliti, è un agente tossico per le cellule che provoca la morte delle cellule neoplastiche. Lo si trova sia in liquido che in crema, quest'ultima viene impiegata per tumori della pelle, compresi i cheloidi.wiki:fluo

**Interferone alfa-2b** E' una proteina naturale prodotta dallo stesso corpo umano in quantità piccole, ma che può essere sintetizzato in laboratorio. Questa proteina ha la funzione di stimolare il sistema immunitario a contrastare le cellule neoplastiche. Il meccanismo principale di funzionamento è tutt'ora oscuro, ma gli effetti osservati sono[2]:

- rallentamento o blocco della divisione cellulare delle cellule neoplastiche
- riduzione della capacità di difesa delle cellule neoplastiche agli attacchi del sistema immunitario
- stimolazione e rafforzamento del sistema immunitario

**Creme** Creme a base di erbe o *Vitamina E*.

**Altri trattamenti in fase di ricerca e sviluppo** Negli ultimi anni si è cercato di approfondire i fattori di formazione dei cheloidi a livello cellulare e si è notato che essi cominciano a formarsi nella fase dell'infiammazione della ferita. In particolare sono stati identificati anomalie in cellule e alcuni fattori di crescita:

- **KF** Fibroblasti Cheloidali
- **KN** Cheratinociti Cheloidi
- **TGF- $\beta$**  Fattore di crescita di trasformazione  $\beta$ [6]

## Capitolo 3

# Problema dell'analisi

### 3.1 Proprietà resistive dei tessuti

La cellula è l'unità strutturale e funzionale di ogni organismo vivente, è costituita da una membrana<sup>1</sup>, detta *membrana cellulare*, che regola il trasporto selettivo di molecole tra interno ed esterno, inoltre è resistente, flessibile ed autosigillante. Quest'ultima proprietà è fondamentale per l'elettroporazione reversibile in quanto la membrana può autoripararsi dopo la formazione di nuovi pori.

Dato che le cellule mantengono le diverse concentrazioni di ioni tra interno ed esterno, quando si produce uno squilibrio tra queste concentrazioni si ha una differenza di carica elettrica che genera il potenziale di membrana; questo potenziale ha valori medi di circa  $-70\text{ mV}$  (variabile in alcuni tipi di cellule). L'applicazione dell'elettroporazione forma dei pori idrofili che permettono il passaggio di molecole.

#### 3.1.1 Modellizzazione

Per spiegare il modello elettrico dei tessuti occorre fare una premessa, ossia descrivere il modello elettrico della cellula che è stato definito da Fricke nel 1920, ed è tutt'oggi considerato la migliore approssimazione delle proprietà elettriche della cellula fino a diversi MHz.[8]

Ogni porzione infinitesimale di sostanza intracellulare ed extracellulare è modellata come una resistenza, mentre le porzioni infinitesimali di membrana come una capacità. Tale modello, seguendo la teoria dei circuiti, si può sem-

---

<sup>1</sup>Le membrane cellulari sono composte da un doppio strato lipidico di fosfolipidi.

plificare in un circuito equivalente, la cui modellazione viene schematizzata in figura 3.1.

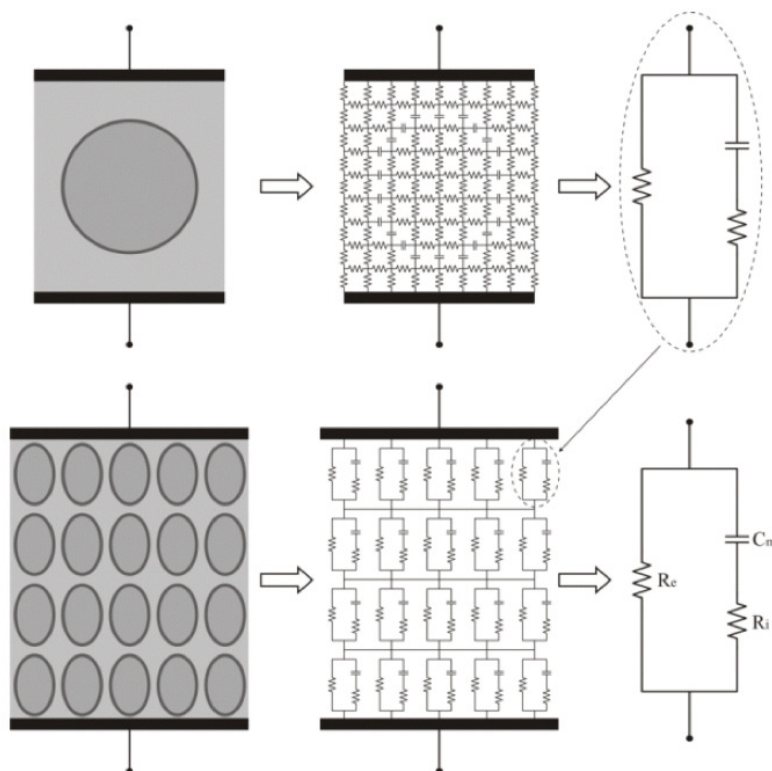


Figura 3.1: Circuito equivalente tessuto.  $R_e$  : resistenza mezzo extracellulare,  $C_m$  : capacità membrana,  $R_i$  : resistenza mezzo intracellulare.

Il sistema è costituito da:

- mezzo extracellulare (soluzione ionica, conducibilità alta)
- doppio strato lipidico (conducibilità bassa, buon dielettrico)
- mezzo intracellulare (soluzione ionica, conducibilità alta)

che formano un sistema conduttore - isolante - conduttore. Le proprietà elettriche dei tessuti biologici presentano, quindi, una conducibilità e una permissività dielettrica.

Date le proprietà elettriche dei tessuti ogni strato omogeneo in cui è inserita una coppia di elettrodi paralleli è modellato con una resistenza in parallelo ad una capacità.

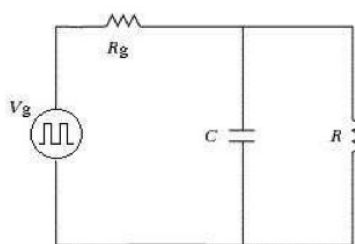


Figura 3.2: Circuito equivalente tessuto-elettrodo.

### 3.1.2 Effetti dell'ECT

L'ECT, che si basa sulla tecnica dell'elettroporazione, applica al tessuto da trattare (tramite un elettroporatore) un treno d'impulsi di tensione attraverso degli elettrodi. Questi impulsi di tensione generano un campo elettrico, che produce un'aumento del potenziale di membrana di entità tale da indurre le formazioni di pori nella membrana delle cellule. Si noti che per elettroporare il tessuto occorre applicare un campo elettrico la cui intensità superi un certo valore di soglia che è una caratteristica dei tessuti biologici stessi, a prescindere dall'influenza del tipo di elettrodo o dall'omogeneità o disomogeneità dei tessuti.[19]

Esiste anche una seconda soglia che, se viene superata, trasforma l'elettroporazione da RE a IRE e provoca la morte della cellula per danneggiamento irreparabile della membrana cellulare. Nella tabella in figura 3.3 sono rappresentati i valori dei due tipi di soglia per alcuni tipi di tessuto biologico.

Tissue Properties Used in the Numerical Model				
Tissue	$\sigma_1$ (S/m)	$\sigma_2$ (S/m)	$E_{rev}$ (V/cm)	$E_{ir}$ (V/cm)
Tumor	0.2	0.7	400	900
Vital organ	0.15	0.5	250	600
Healthy tissue	0.15	0.5	250	600

Figura 3.3: Tabella dei valori delle soglie di conduttività di alcuni tipi di tessuti, usata per i calcoli nei modelli numerici per la simulazione di trattamenti ECT.

Per capire quando si verifica l'elettroporazione sono stati fatti studi sull'aumento di conducibilità del tessuto trattato: è stato osservato che un solo

impulso fa aumentare la conducibilità temporaneamente ed il tessuto ritorna alle condizioni iniziali tramite la fase di *recovery* (ricordando che l'intensità deve superare la prima soglia), e se al primo impulso ne seguono altri, la conducibilità va progressivamente aumentando. Un esempio è riportato in figura 3.4, in cui si nota che per impulsi di intensità superiore a circa  $1000V/cm$  già dal secondo impulso la conducibilità aumenta.[7]

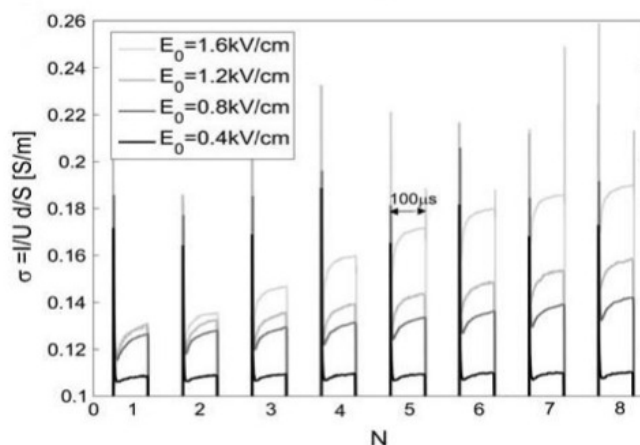


Figura 3.4: Sperimentazioni sulla misura della conducibilità attraverso l'applicazione di un treno di otto impulsi (periodo  $100\mu s$ ) con campi elettrici di diversa intensità.

### 3.1.3 Problematiche del trattamento

I dati di tensione e corrente registrati durante il trattamento di ECT e l'esito del trattamento possono essere condizionati dalle modalità di esecuzione dello stesso; i fattori che ne condizionano la registrazione ed il trattamento sono:

- precedenti trattamenti: se il paziente è stato sottoposto ad altri trattamenti prima dell'ECT, le condizioni del tessuto e le stesse caratteristiche possono essere diverse, ad esempio un'escissione chirurgica, può provocare la presenza di tessuto cicatriziale, oppure la radioterapia può aver portato ad una modifica delle condizioni del tessuto biologico
- profondità elettrodi: la parte anatomica trattata, ad esempio la testa, può compromettere il giusto posizionamento e la profondità degli elettrodi per la presenza dell'osso. Oppure il medico non riesce ad inserire alla profondità richiesta l'elettrodo.

### 3.1.4 Fattori d'influenza

I fattori che influenzano i dati registrati sono principalmente di tipo biologico (oltre a quelli già visti nella precedente sezione):

- presenza di più tipi di tessuti: l'elettrodo può attraversare più tessuti
- stato fisiologico del tessuto: lo stato di salute del tessuto sono alcuni fattori che possono modificare le proprietà dielettriche
- anisotropia del tessuto: (ad esempio le fibre muscolari) ha proprietà dielettriche che variano a seconda della direzione considerate longitudinale o ortogonale alle fibre
- polarizzazione dell'elettrodo: le cariche molecolari presenti nel tessuto tendono a organizzarsi sull'interfaccia dell'elettrodo, compromettendone la misurazione. L'effetto è tanto maggiore quanto maggiore è la conducibilità del tessuto in analisi.[13]

## 3.2 Funzionamento ed applicazione ECT

In figura 3.5 è rappresentato il principio dell'elettrochemioterapia che è applicata seguendo questi step:

1. anestesia locale o totale
2. somministrazione farmaco antitumorale in modo intratumorale o intravenoso
3. applicazione di impulsi elettrici per elettroporare il tessuto



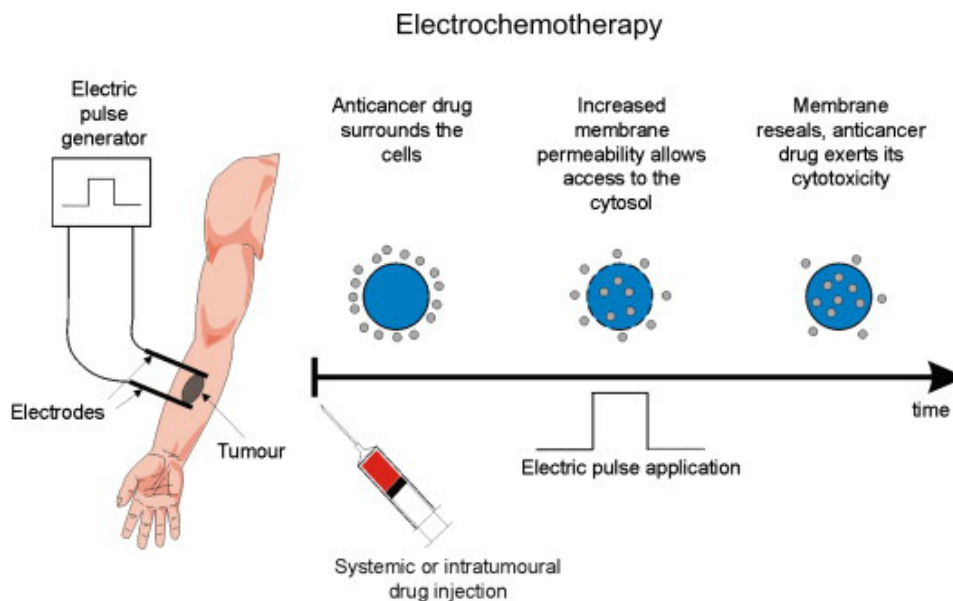


Figura 3.5: Principio dell'elettrochemioterapia

### 3.2.1 Elettroporatore

L'elettroporatore è il dispositivo biomedico usato per attuare l'elettroporazione dei tessuti. Questo strumento è composto da due parti:

- generatore d'impulsi
- elettrodi

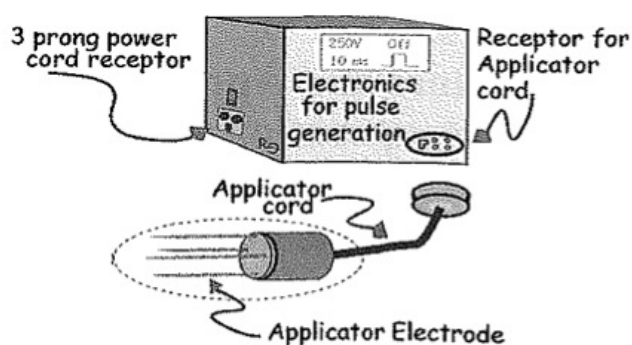


Figura 3.6: Componenti elettroporatore

Il generatore ha il compito di generare gli impulsi con intensità e numero tale da provocare l'elettroporazione. Gli impulsi normalmente hanno forma

d'onda quadra la cui ampiezza è regolata in base al trattamento che deve essere eseguito. Le case produttrici di elettroporatori normalmente forniscono macchine per trattamenti specifici in modo che le caratteristiche del segnale non possano, per ragioni di sicurezza, essere modificate dall'utente, anche se alcune macchine permettono la modifica di alcuni parametri.

In figura 3.7 è illustrato l'unico elettroporatore progettato per effettuare i trattamenti di Elettrochemioterapia.



Figura 3.7: Cliniporator - IGEA

L'attuale protocollo per i trattamenti di ECT prevede che il segnale generato sia un'onda quadra formato da un treno di quattro o otto impulsi di tensione di durata  $100 \mu s$  ciascuno, con una frequenza di 5 kHz.

### 3.2.2 Descrizione degli elettrodi

Gli elettrodi, o applicatori, sono composti da:

- connettore al generatore d'impulsi
- impugnatura
- unità elettrodo

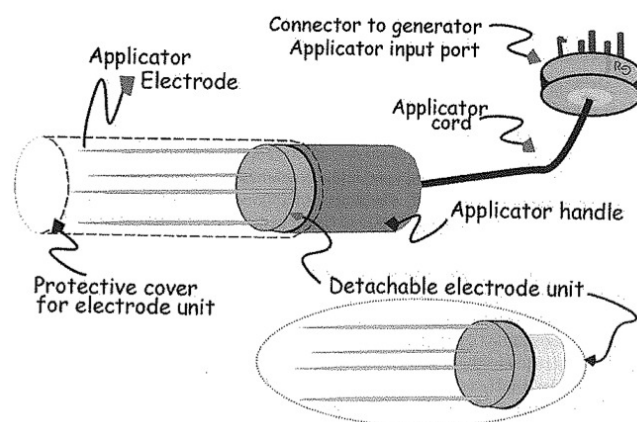


Figura 3.8: Componenti applicatore

Quest'ultimo può essere principalmente di due tipi:

- penetrante
- non penetrante

Quelli non penetranti sono composti da due lamine di acciaio inossidabile che vengono bloccate sui lembi di tessuto ed il campo elettrico è generato tra le due piastre.

Gli elettrodi penetranti sono progettati per sostenere gli impulsi del generatore creando un campo elettrico come quello degli elettrodi non penetranti; questo tipo di applicatore è formato da due o più aghi progettati per introdursi nel tessuto.

Secondo i protocolli degli anni '90 la scelta del tipo di unità elettrodo non è fondamentale per il successo dell'elettroporazione, tuttavia negli ultimi anni si sta dando molta importanza all'insieme applicatore - protocollo.

Nell'ECT si cerca di massimizzare l'efficacia del trattamento scegliendo l'applicatore che può creare un campo elettrico capace di elettroporare tutte le cellule della zona.

Gli elettrodi utilizzati in questa analisi sono:

- N-20-HG: esagonale con aghi di lunghezza 20 mm
- N-30-HG: esagonale con aghi di lunghezza 30 mm
- N-10-4B: lineare con aghi di lunghezza 10 mm

- N-20-4B: lineare con aghi di lunghezza 20 mm
- N-30-4B: lineare con aghi di lunghezza 30 mm

Le loro caratteristiche sono:

- N-XX-HG: l'applicatore ha sette elettrodi, sei disposti ad esagono regolare ed uno centrale
- N-XX-4B: l'applicatore ha quattro coppie di aghi disposti su due file parallele

dove *XX* corrisponde al valore di lunghezza degli aghi (10 - 20 - 30 mm).



Figura 3.9: Tipi di elettrodi: esagonale - lineare - classico

### 3.2.3 Acquisizione e memorizzazione dati

I dati che si acquisiscono durante i trattamenti di ECT sono tensione e corrente tra le coppie di elettrodi per ogni scarica d'impulsi. Vengono memorizzati 9840 campioni di tensione ed altrettanti di corrente con un passo di campionamento di  $0.1 \mu s$ . Per ciascuno degli otto impulsi memorizzati si hanno 1230 campioni di tensione e 1230 di corrente. Le differenze di acquisizione tra il tipo di elettrodi sono:

- N-XX-HG: vengono acquisiti i primi e gli ultimi quattro impulsi, ciascuna sequenza corrisponde a zone diverse e vengono analizzate in modo separato (vedi fig. 3.10)
- N-XX-4B: vengono acquisiti 8 impulsi quindi i dati corrispondono alla stessa zona di tessuto. In questo caso si osserva una progressiva diminuzione di resistenza in quanto l'elettroporazione aumenta la conducibilità del tessuto[5]

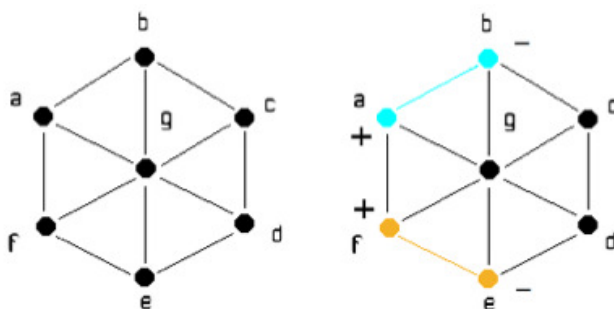


Figura 3.10: Disposizione esagonale degli aghi dell'unità elettrodo - possibili coppie di scarica

### 3.3 Segnali: impulso, tensione applicata, corrente

I segnali generali usati nell'applicazione di trattamenti di ECT sono descritti da un protocollo medico generico:

- tipo d'onda: onda quadra
- tensione:  $1000 V/cm$
- durata impulso:  $100 \mu s$
- periodo:  $200 \mu s$
- frequenza  $5 kHz$

### 3.4 Resistenza

La resistenza è ricavata dai dati di tensione e corrente registrati dall'elettroporatore. In figura 3.11 sono rappresentati rispettivamente l'impulso di tensione (rosso) e quello di corrente (blu). La zona compresa tra le due righe tratteggiate verdi è il plateau alto. Per ogni impulso di tensione si considerano la parte di plateau (zona compresa tra le due righe tratteggiate verdi). A questo punto per ogni coppia di valori (V e I) di campioni si calcola la resistenza corrispondente attraverso la formula:

$$\frac{V_i}{I_i} = R_i$$

Infine si trova la resistenza media per quell'impulso facendo la somma di tutte le resistenze e dividendo per il numero dei campioni:

$$\frac{\sum_{i=1}^N R_i}{N} = R_m$$

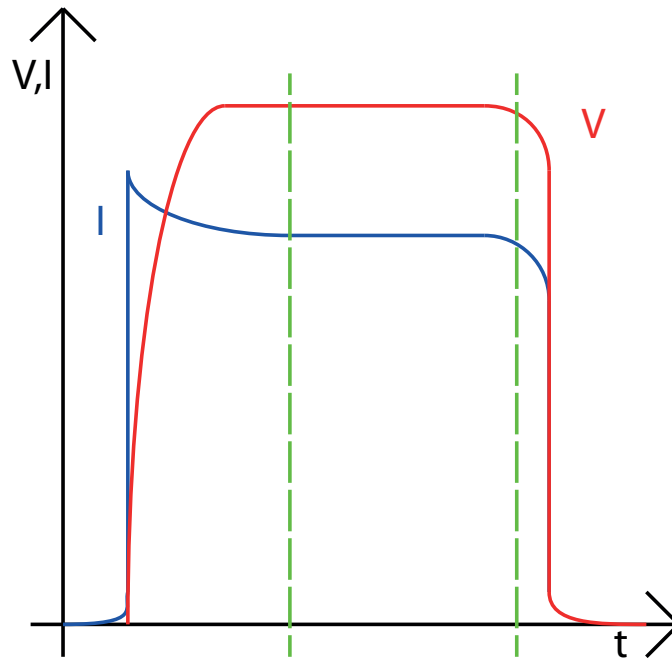


Figura 3.11: Impulso tensione - corrente



## Capitolo 4

# Analisi dei dati

In questo capitolo verranno analizzate delle serie di dati delle resistenze dei trattamenti di elettrochemioterapia effettuati presso lo *IOV* (Istituto Oncologico Veneto) di Padova. L'indagine verterà su tre principali temi:

- Analisi per tipo di elettrodo
- Analisi per tipo di elettrodo in funzione del tipo di tumore
- Analisi per tipo di elettrodo in funzione della localizzazione del tumore e del tipo di tumore

Si cercherà di capire se esistono similitudini tra diversi trattamenti di diversi pazienti che possano portare a capire come risponde al trattamento il tessuto trattato.

### 4.1 Analisi per tipo di elettrodo

In questa prima analisi vengono valutate le resistenze in base al tipo di elettrodo. Nei seguenti grafici verranno rappresentati in ascissa i valori di resistenza in Ohm [ $\Omega$ ] ed in ordinata le sigle dei trattamenti.



## 4.1.1 N-10-4B

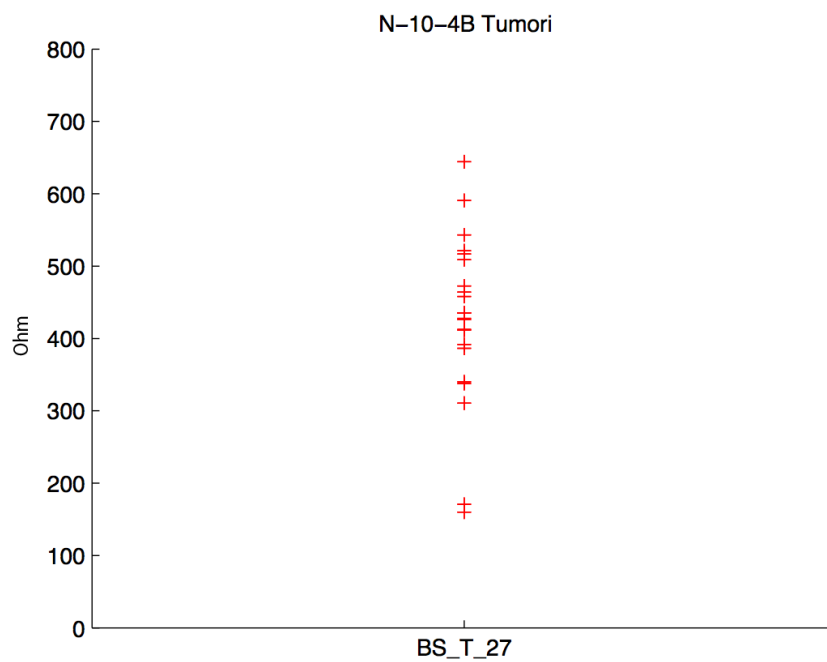
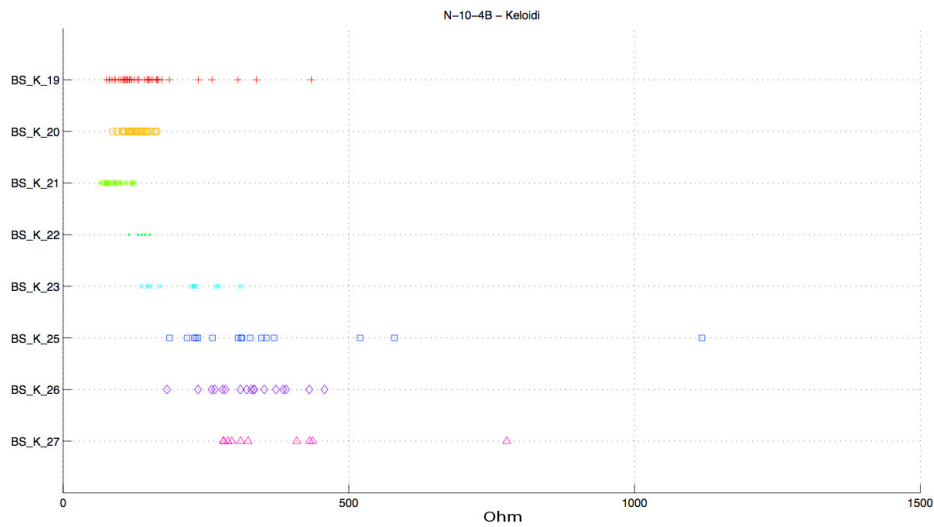
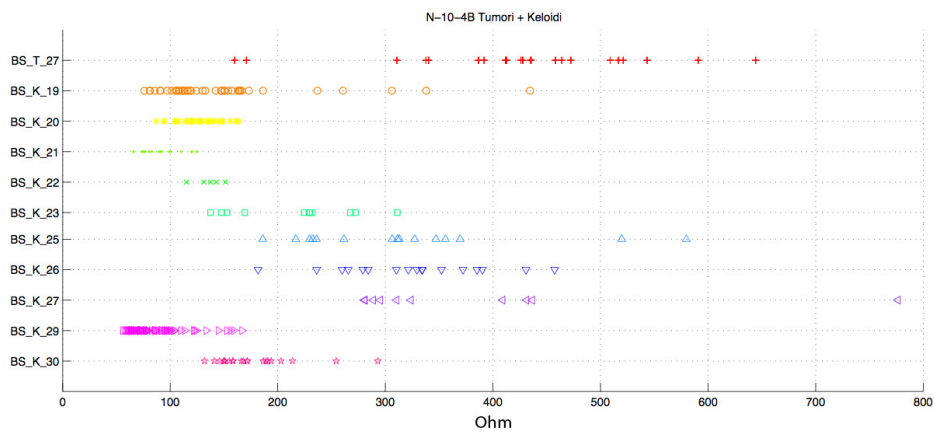


Figura 4.1: Tumori N-10-4B

In figura 4.1 viene rappresentata l'unica serie di valori di resistenza (in ordinata) di un trattamento ECT su tumore effettuato con l'elettrodo N-10-4B. Il range di variazione di  $R$  è tra  $150\ \Omega$  e  $700\ \Omega$  con una densità maggiore di valori tra  $300\ \Omega$  e  $600\ \Omega$ .

Figura 4.2: **Cheloidi N-10-4B**

In figura 4.2 si riportano i trattamenti eseguiti su alcuni Cheloidi. Si nota come i valori di resistenza di alcuni trattamenti siano simili tra loro. In altri trattamenti la resistenza assume valori molto diversi. Quindi a parità di tipo di lesione (cheloide) si notano delle differenze.

Figura 4.3: **Tumori e Cheloidi N-10-4B**

In figura 4.3 sono stati riportati i valori di resistenza valutati per il tumore (la prima serie di dati) e quelli relativi ai cheloidi. Possiamo notare che il range di variazione di resistenza nel caso del tumore è maggiore di quello delle serie corrispondenti ai cheloidi.

## 4.1.2 N-20-4B

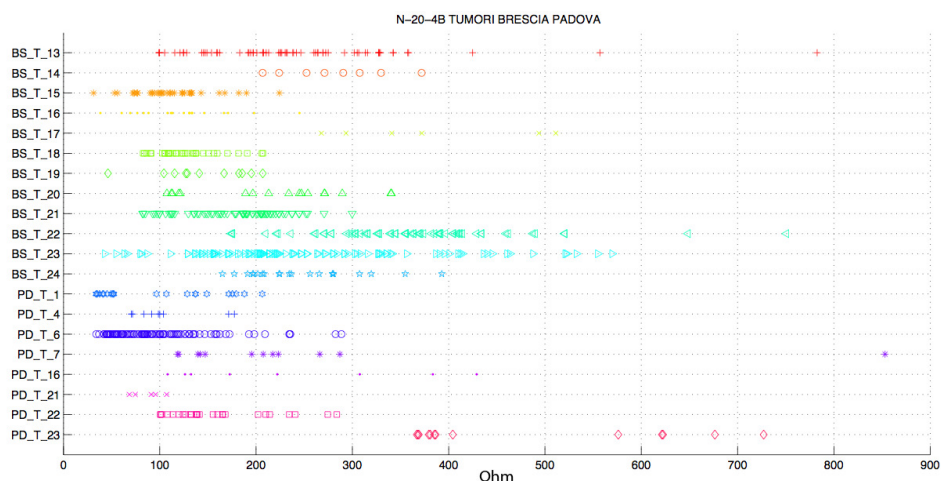


Figura 4.4: Tumori N-20-4B

In figura 4.4 i valori delle resistenze sono per la maggior parte inferiori a  $600\ \Omega$ . Tuttavia si notano anche valori singoli distanti dagli altri.

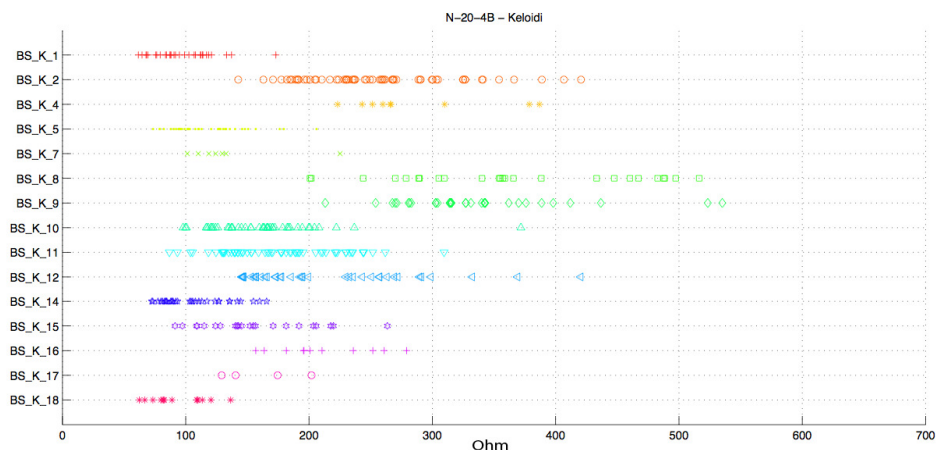


Figura 4.5: Cheloidi N-20-4B

In figura 4.5 sono riportati i valori di resistenza di trattamenti effettuati sullo stesso tipo di lesione (cheloide). Si può notare che, come per l'elettrodo N-10-4B, si hanno range di valori simili. Si può altresì osservare che i valori di resistenza non superano  $550\ \Omega$

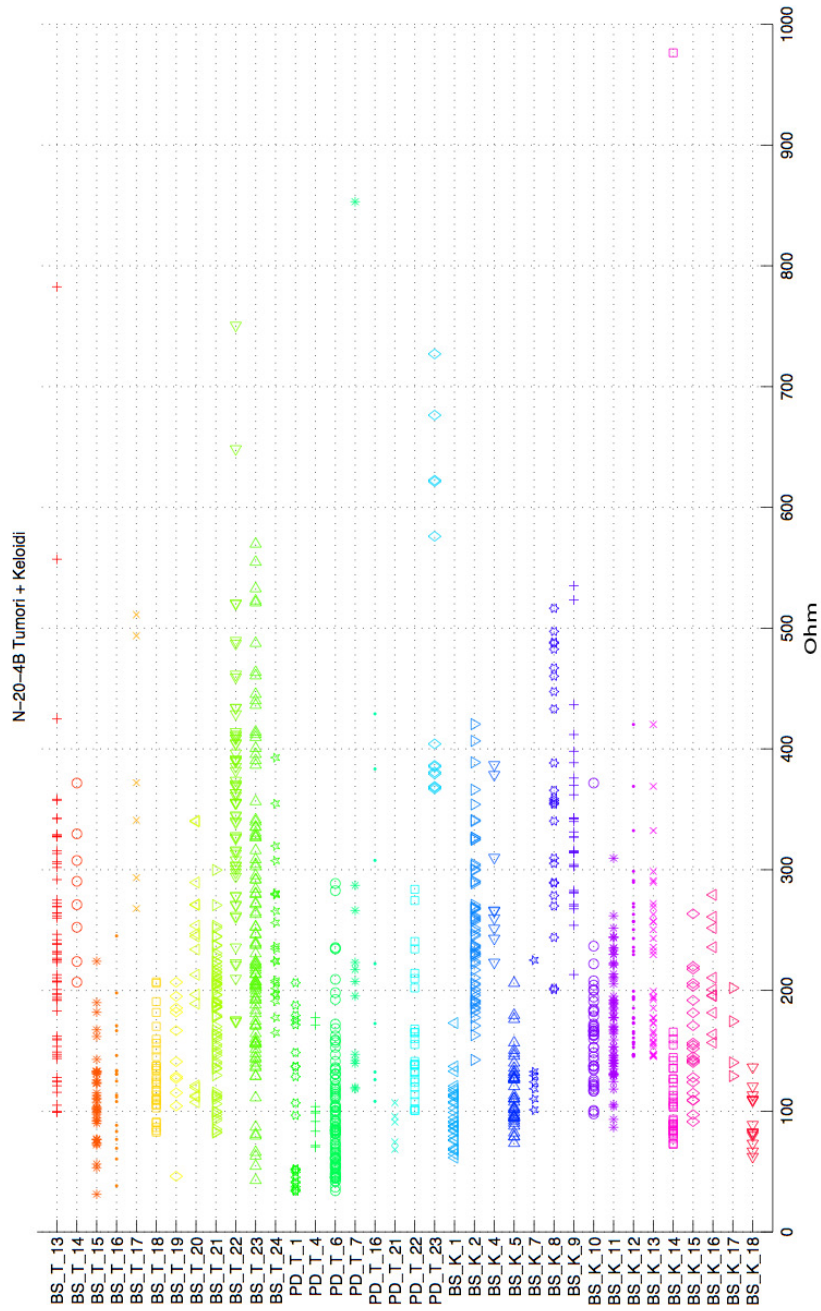


Figura 4.6: Tumori e Cheloidi N-20-4B

In figura 4.6 notiamo che a differenza dei trattamenti con l'elettrodo N-10-4B i valori di resistenza corrispondenti a un trattamento si distribuiscono in un range di valori la cui ampiezza può variare da decine a centinaia di

Ohm.

### 4.1.3 N-30-4B

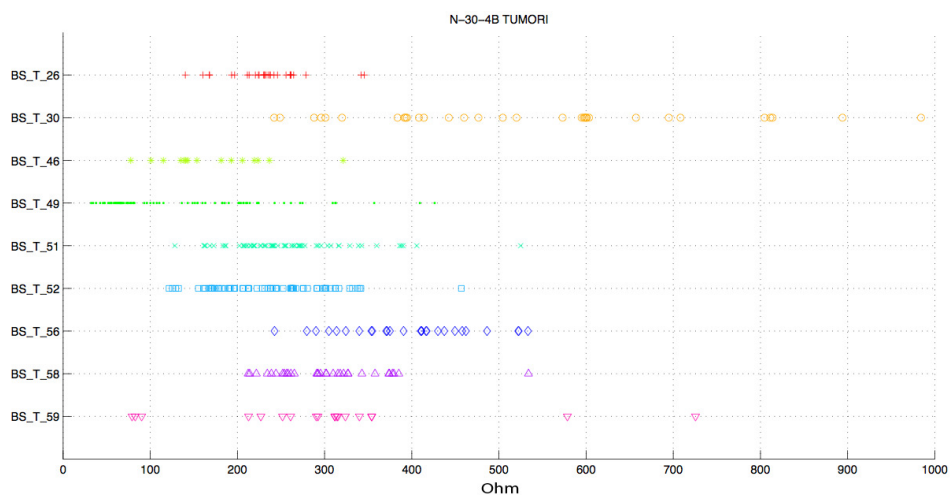


Figura 4.7: Tumori N-30-4B

In figura 4.7 sono riportati i valori di resistenza ricavati per trattamenti effettuati con l'elettrodo N-30-4B. La maggior parte dei valori di resistenza di questi trattamenti non supera il valore di  $600\ \Omega$ , tranne BS\_T\_30 per il quale le R presentano valori più elevati che arrivano anche a  $1000\ \Omega$

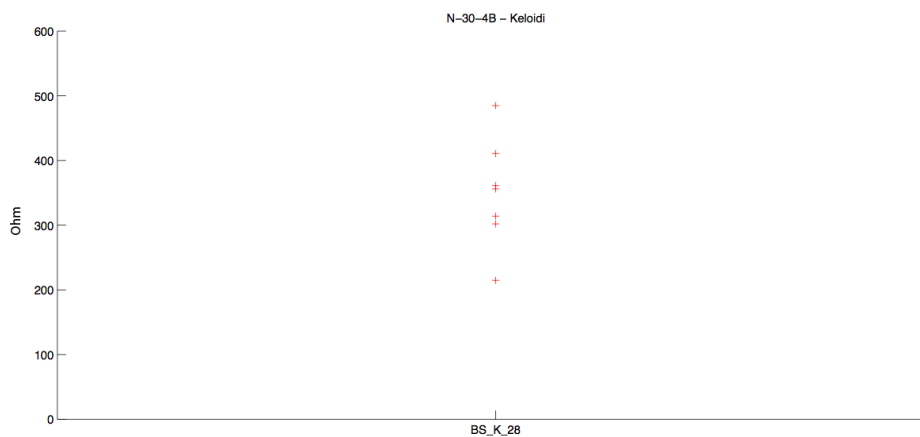


Figura 4.8: Cheloidi N-30-4B

In figura 4.8 sono rappresentati in ordinata i valori di resistenza dell'unico trattamento su cheloidi eseguito con l'elettrodo N-30-4B. I valori di resistenza hanno dispersione ampia nel range di variazione tra 200  $\Omega$  e 500  $\Omega$ .

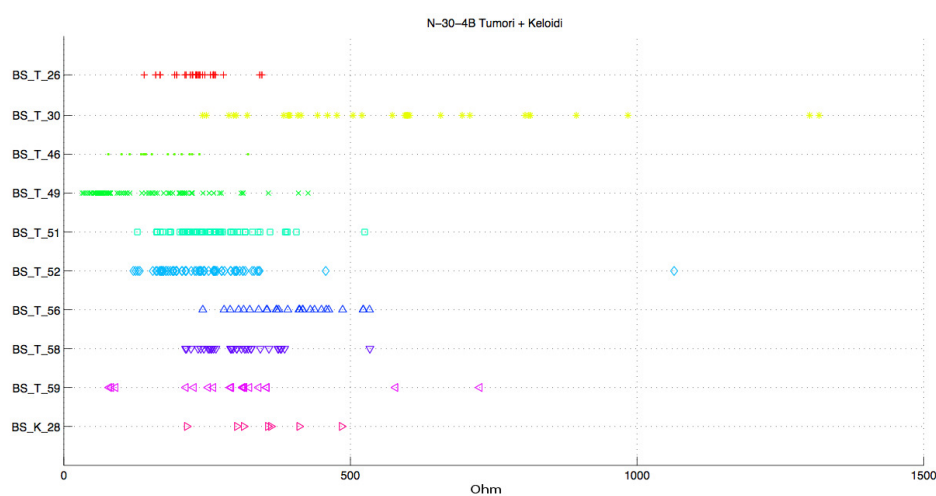


Figura 4.9: **Tumori e Cheloidi N-30-4B**

In figura 4.9 sono raggruppati i valori delle resistenze valutate per trattamenti di tumori e cheloide. Si nota che i valori di resistenza trovati per la serie di dati corrispondente al cheloide risultano comparabili ai valori di resistenza corrispondenti a trattamenti di tumori.

## 4.1.4 N-20-HG

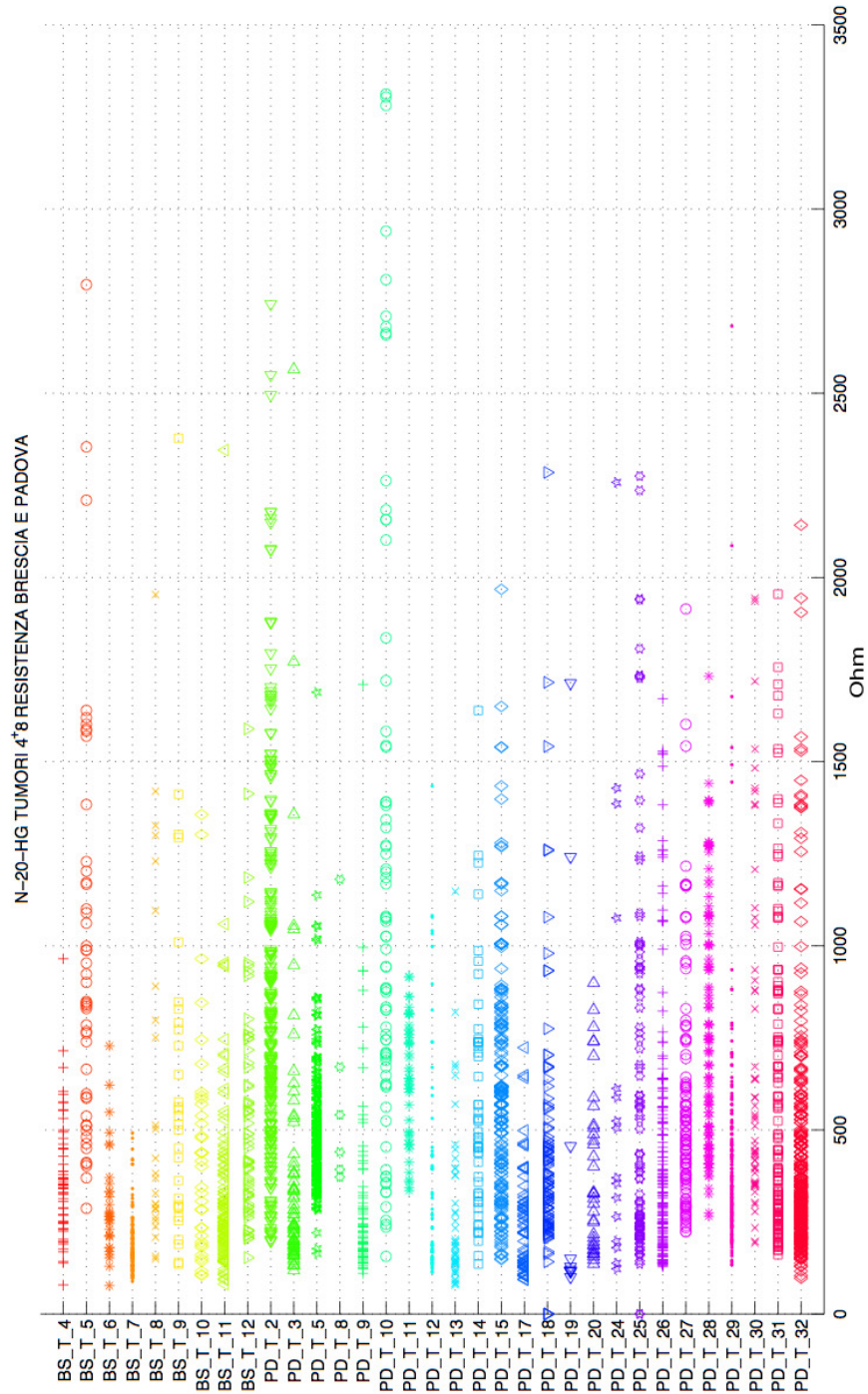


Figura 4.10: Tumori N-20-HG

4.1.5 N-30-HG

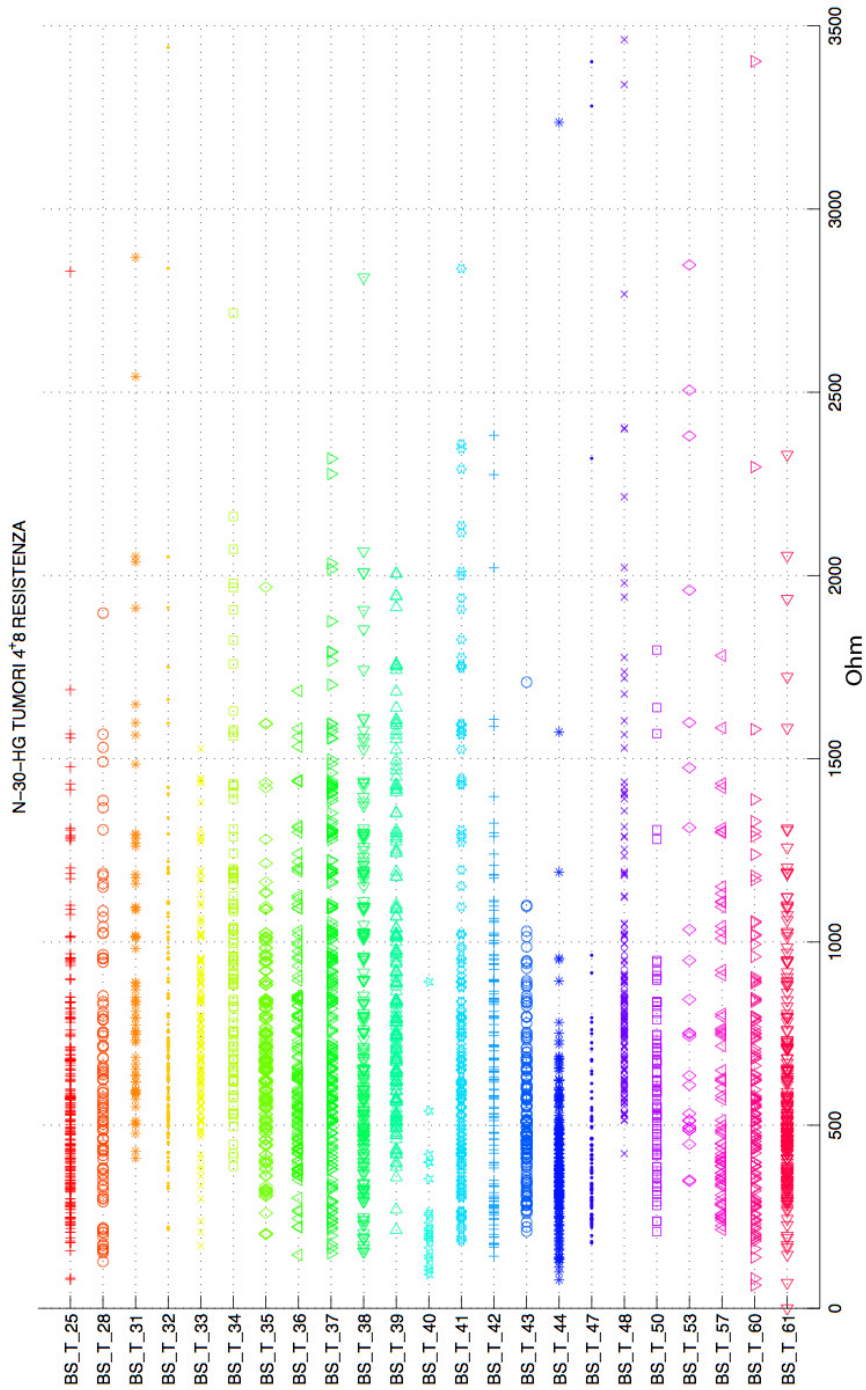


Figura 4.11: Tumori N-30-HG



Nelle figure 4.10 e 4.11 sono riportate le serie di valori di resistenza di trattamenti ECT eseguiti su tumori con gli elettrodi esagonali N-20-HG (la prima figura) e N-30-HG (la seconda). I range di variazione dei valori di resistenza sono diversi tra le serie, alcuni sono da un centinaio di  $\Omega$  fino a circa 3500  $\Omega$ , mentre altri, ad esempio PD\_T\_19, non superano i 500  $\Omega$ . Si osserva altresì che quasi tutte le serie presentano pochi valori che si discostano dal range che ne racchiude la maggior parte. Si consideri, ad esempio il trattamento BS\_T\_47 in cui il range va da 100 a 1000  $\Omega$  ed alcuni valori unici di resistenza a circa 2400  $\Omega$ , 3300  $\Omega$  e 3400  $\Omega$ .

## 4.2 Analisi per tipo di tumore

L'analisi per *tipo di tumore* è stata condotta in modo da poter osservare se esistono analogie tra i tessuti tumorali e il valore di resistenza stimato dai valori di tensione e corrente registrati dalla macchina. Nei grafici che seguiranno saranno rappresentati in ordinata il tipo di tumore trattato ed in ascissa i valori di resistenza in [ $\Omega$ ].

### 4.2.1 Cheloide

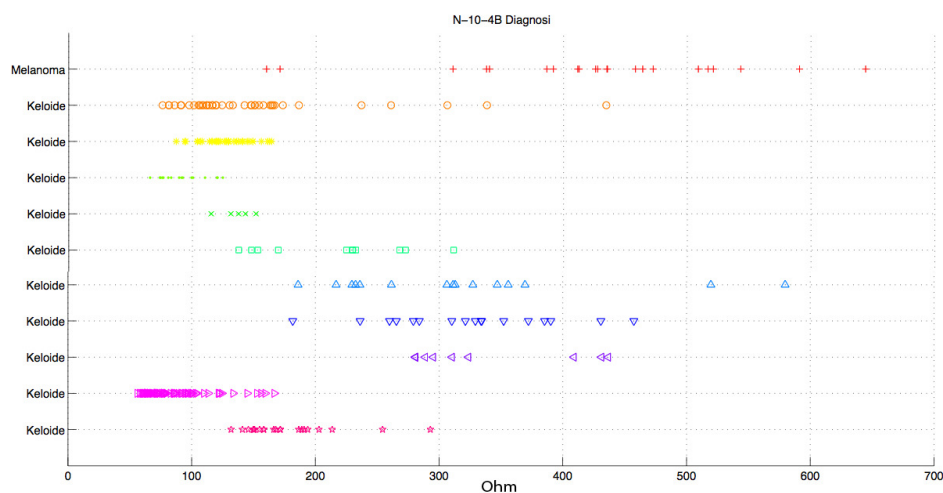


Figura 4.12: Cheloide - N-10-4B

In figura 4.12 sono riportati le serie di valori di resistenza di trattamenti con l'elettrodo N-10-4B. Dalla figura si evince che per i cheloidi ci sono alcuni

trattamenti nei quali i valori delle resistenze sono simili, mentre per altri il range di variazione ha estremi ed estensione diversi ( $50\ \Omega/180\ \Omega$  -  $180\ \Omega/460\ \Omega$ ). Considerando il trattamento di un melanoma trattato con lo stesso elettrodo si può notare che per questo caso i valori di resistenza sono molto diversi da quelli dei cheloidi sia per ampiezza del range di variazione sia per la dispersione dei valori registrati ( $150\ \Omega/650\ \Omega$ ).

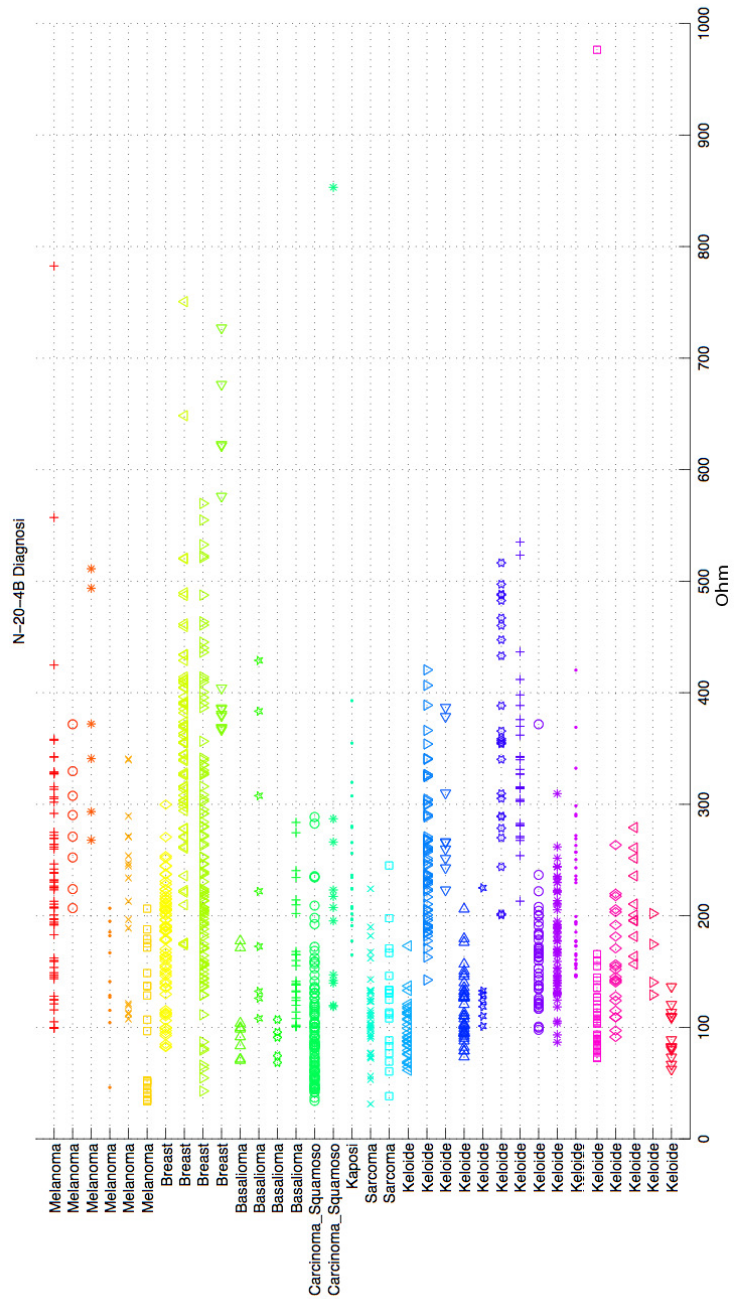


Figura 4.13: Cheloide - N-20-4B

In figura 4.13 sono raggruppati per tipo di tumore i valori di resistenza di

trattamenti effettuati con l'elettrodo N-20-4B. Si nota che la maggior parte dei valori di resistenza sono inferiori a  $600\ \Omega$ . In alcuni casi, nonostante il tipo di lesione sia lo stesso (melanoma, cheloide, ecc) si hanno range di variazione della resistenza, ma anche presentano distribuzione e estremi diversi (es. melanoma:  $100\ \Omega/790\ \Omega$  -  $200\ \Omega/380\ \Omega$ ).

### 4.2.2 Tumori

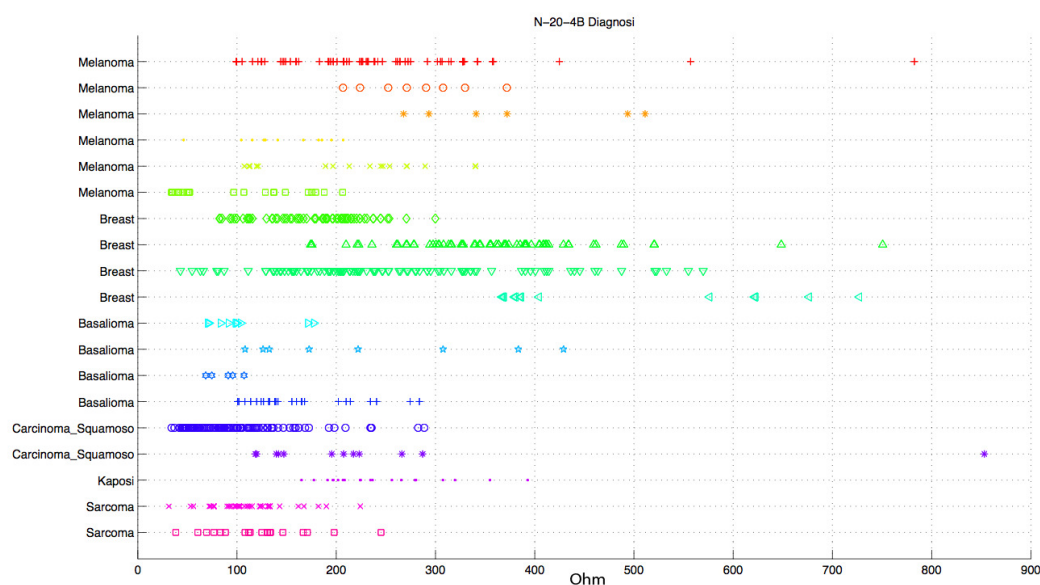


Figura 4.14: Tumori - N-20-4B

In figura 4.14 sono riportate le resistenze calcolate dai dati di tensione e corrente di alcuni trattamenti ECT. Le serie di resistenze sono raggruppate in base al tipo di tumore trattato. In alcuni casi (es. sarcoma) i valori di resistenza presentano un range di variazione simile, in altri casi (es. melanoma) i valori di resistenza presentano range di variazione diversi.

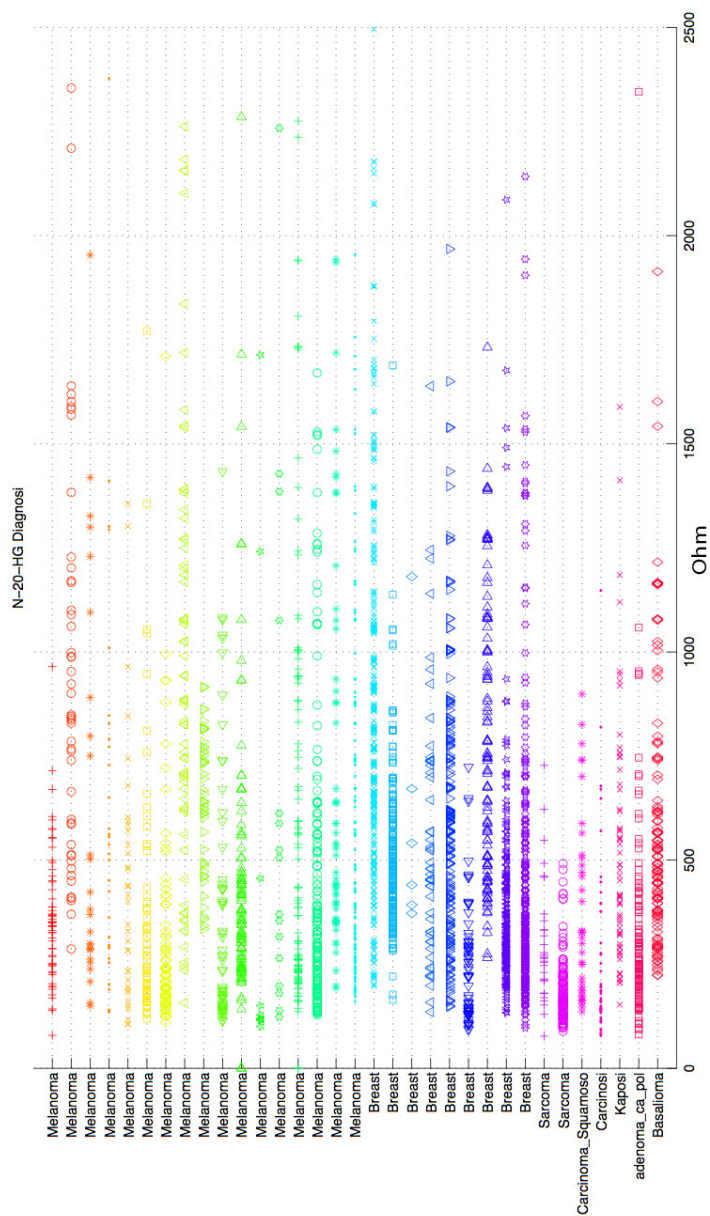


Figura 4.15: Tumori - N-20-HG

In figura 4.15 sono raggruppati per tipo di tumore i valori delle resistenze di alcuni trattamenti di ECT. I valori di resistenza variano tra un minimo di circa  $50 \Omega$  ed un massimo di  $2500 \Omega$ . Si può osservare, ad esempio, che per il

”Breast cancer” i valori di resistenza sono distribuiti allo stesso modo. Come si è visto in precedenza, si può notare che i due casi di ”sarcoma” hanno valori di resistenza simili.

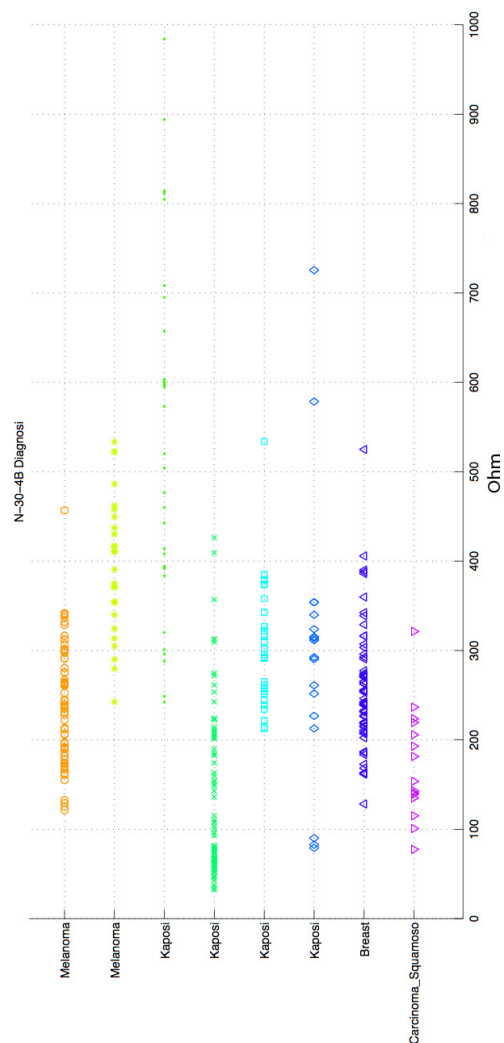


Figura 4.16: **Tumori - N-30-4B**

In figura 4.16 i valori di resistenza di ciascuna serie corrispondente al trattamento di un paziente ha un range di variazione più stretto ( $30 - 1000 \Omega$ ) rispetto ai dati riportati in figura 4.15.

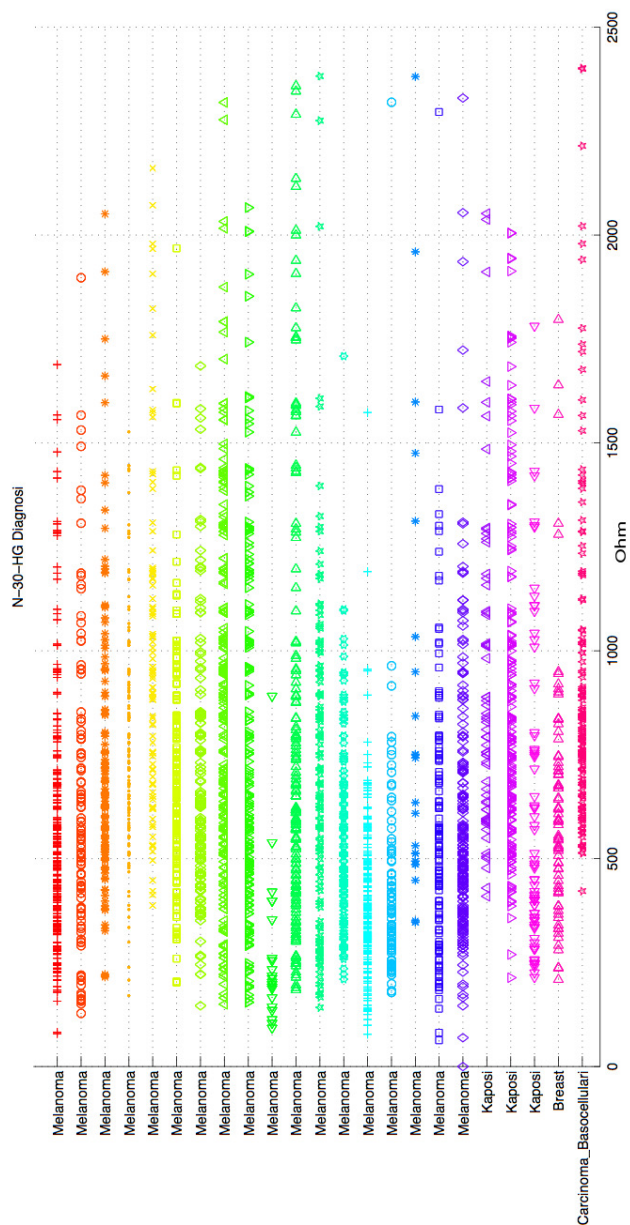


Figura 4.17: Tumori - N-30-HG

In figura 4.17 sono riportati i valori di resistenza di trattamenti ECT effettuati con l'elettrodo N-30-HG analizzati per tipo di tumore. I range di variazione hanno minimi di un centinaio di  $\Omega$  ed un massimo di circa 2500  $\Omega$ .

Nonostante le serie siano raggruppate per tipo di tumore si osservano range diversi, ad esempio la prima serie corrispondente a un caso di melanoma ha range  $50 - 1700 \Omega$  mentre la decima  $50 - 900 \Omega$  e l'ultima  $300 - 2400 \Omega$  nonostante si tratti sempre di trattamenti effettuati su melanomi.

### 4.2.3 Analisi delle medie per tipo di tumore

In questa sezione vengono analizzate le medie dei valori di resistenza (in ordinata  $[\Omega]$ ) per tipo di tumore (in ascissa).

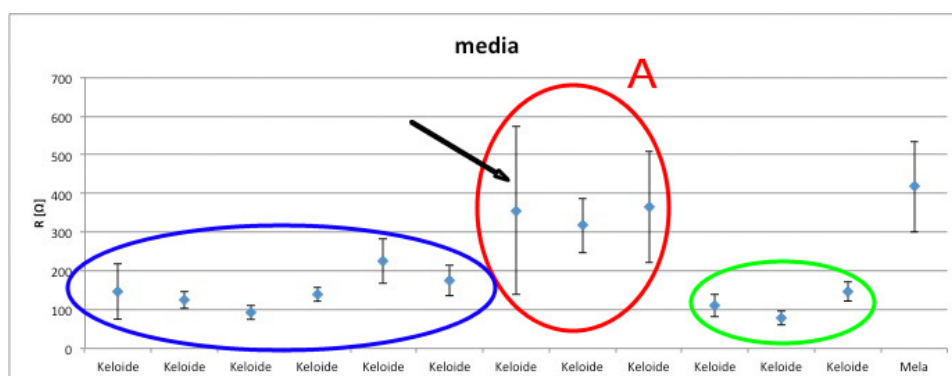


Figura 4.18: Medie - N-10-4B

In figura 4.18 sono rappresentate le medie e le corrispondenti standard deviation delle resistenze dei trattamenti eseguiti con l'elettrodo N-10-4B su cheloidi ed un tumore. Se si osservano i trattamenti dei cheloidi, si nota che i valori di resistenza media sono diversi tra loro nonostante si tratti dello stesso tipo di lesione. Alcune serie sono confrontabili (cerchio blu), altre sono più alte (cerchio rosso), mentre il trattamento indicato con la freccia presenta dispersione maggiore. Si può notare che gli altri 3 valori cerchiati in verde sono confrontabili tra loro. Per cui si possono distinguere diversi gruppi di valori di resistenza comparabili tra loro. Il dato relativo alla media del tumore, un melanoma, è paragonabile alla media delle resistenze dei trattamenti appartenenti al gruppo A.



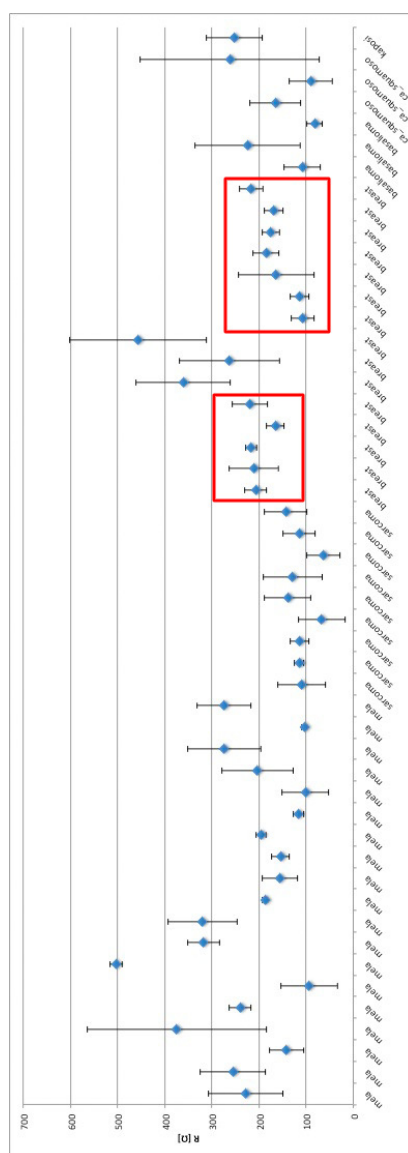


Figura 4.19: Medie - N-20-4B

In figura 4.19 sono rappresentati i valori delle medie di trattamenti eseguiti con l'elettrodo N-20-4B raggruppati per tipo di lesione. Si nota subito che il gruppo riguardante il tipo di tumore sarcoma ha valori comparabili, mentre per il breast cancer si hanno due sotto-gruppi di valori comparabili. Inoltre si vede che due trattamenti di basalioma sono confrontabili, mentre uno centrale è del tutto differente. I dati corrispondenti ai trattamenti di melanomi, presentano valori di resistenza media con dispersioni diverse: alcuni trattamenti hanno

una dispersione molto alta.

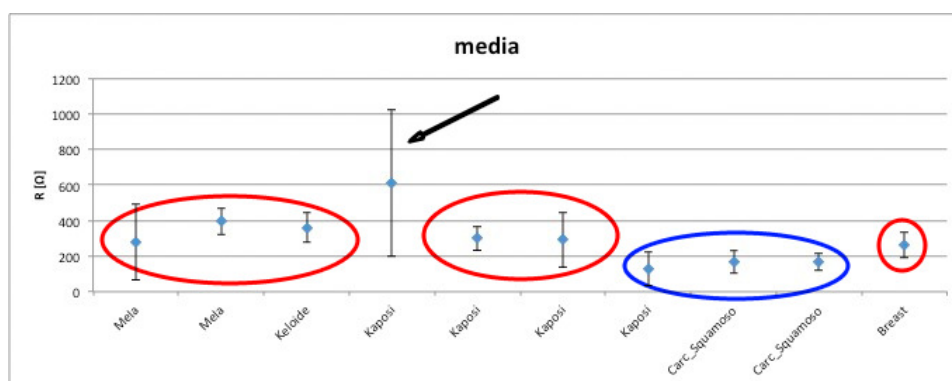


Figura 4.20: Medie - N-30-4B

In figura 4.20 sono rappresentate le medie di trattamenti eseguiti con l'elettrodo N-30-4B suddivisi per tipo di lesione. Si possono identificare due gruppi: A (cerchio rosso) e B (cerchio blu), che presentano all'interno del proprio gruppo valori di medie comparabili. Dalla figura si nota anche che il trattamento corrispondente ad un tumore di tipo kaposi, indicato dalla freccia, ha media più alta e dispersione maggiore se confrontato con gli altri trattamenti.

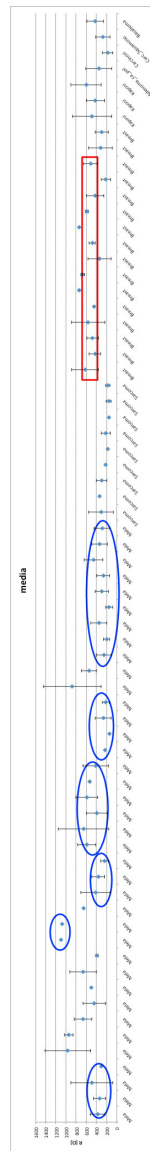


Figura 4.21: **Medie - N-20-HG**

In figura 4.21 sono rappresentati i valori delle medie di trattamenti eseguiti con l'elettrodo N-20-HG suddivisi per tipo di lesione. Dalla figura si evince che il gruppo corrispondente ai melanomi ha medie e dispersioni differenti in generale, ma a piccoli gruppi sono comparabili tra loro (cerchi blu). Per il gruppo riguardante i sarcomi sia il valore di media, sia la dispersione corrispondente, sono comparabili tra loro. Per il gruppo di valori corrispondenti al breast cancer il sotto-gruppo evidenziato in rosso ha valori

comparabili.

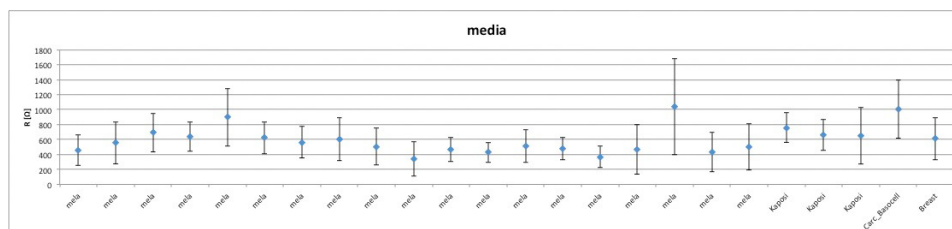


Figura 4.22: Medie - N-30-HG

In figura 4.22 sono rappresentati i valori delle medie di trattamenti eseguiti con l'elettrodo N-30-HG raggruppati per tipo di tumore. Dalla figura si può osservare che i valori delle medie relative a trattamenti di melanomi sono confrontabili ed hanno dispersione simile tranne i due trattamenti indicati con una freccia. Il gruppo riguardante il tumore kaposi ha valori di media comparabili. Il valore di media del breast cancer e la sua relativa dispersione sono comparabili con quelli di alcuni melanomi.

### 4.3 Analisi per parte anatomica e per lesione

In questa sezione verranno analizzati i dati di resistenza ricavati da trattamenti di ECT. L'analisi si concentrerà sulla parte anatomica trattata ed al tipo di lesione, suddivisi sempre per tipo di elettrodo. Le voci con l'*asterisco* significano che la zona trattata non è unica, ad esempio per l'*arto inferiore* significa che il trattamento è stato effettuato anche su zone riguardanti il *piede*.

#### 4.3.1 Generali

Nella prima analisi generale sono riportati in ascissa i valori di resistenza in  $[\Omega]$ , mentre in ordinata la parte anatomica trattata. Ogni figura indicherà quale tipo di elettrodo è stato usato e se il tessuto è di tipo tumorale o cheloidale.

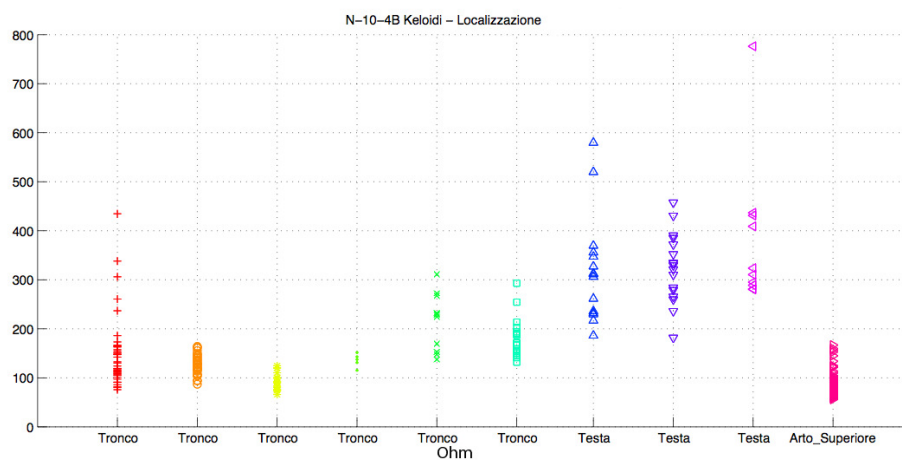


Figura 4.23: Cheloidi - N-10-4B

In figura 4.23 sono rappresentati in ordinata i valori di resistenza raggruppati per parte anatomica (ascissa). Si nota che c'è analogia per parte anatomica. Si osserva che la serie riguardante l'arto superiore ha range di variazione simile alle prime quattro serie corrispondenti a trattamenti effettuati sul tronco ( $50 - 200 \Omega$ ).

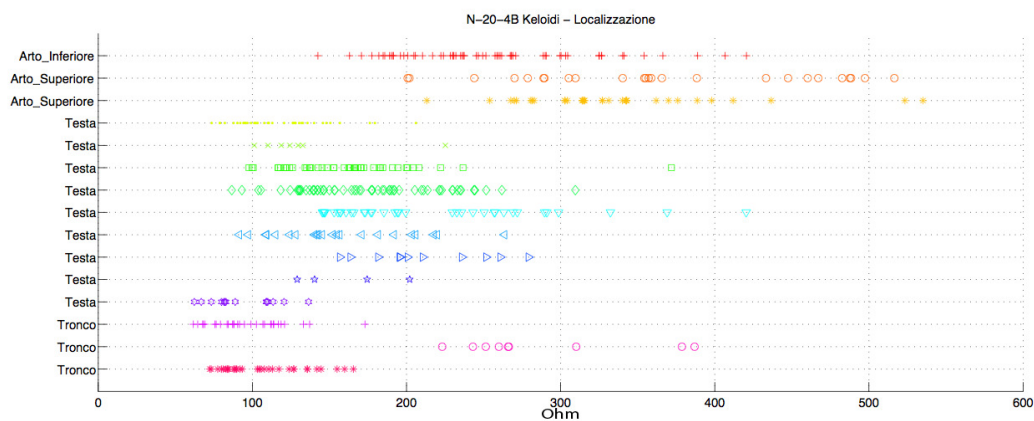


Figura 4.24: Cheloidi - N-20-4B

In figura 4.24 sono riportate le serie di valori di resistenza raggruppate per parte anatomica trattata. Si evince che i range di variabilità sono diversi per gruppo di localizzazione, ma anche all'interno dello stesso gruppo.

- arto inferiore:  $130 - 430 \Omega$
- arto superiore:  $200 - 540 \Omega$

- testa:  $80 - 180 \Omega$  o  $150 - 290 \Omega$
- tronco  $50 - 180 \Omega$  o  $210 - 390 \Omega$

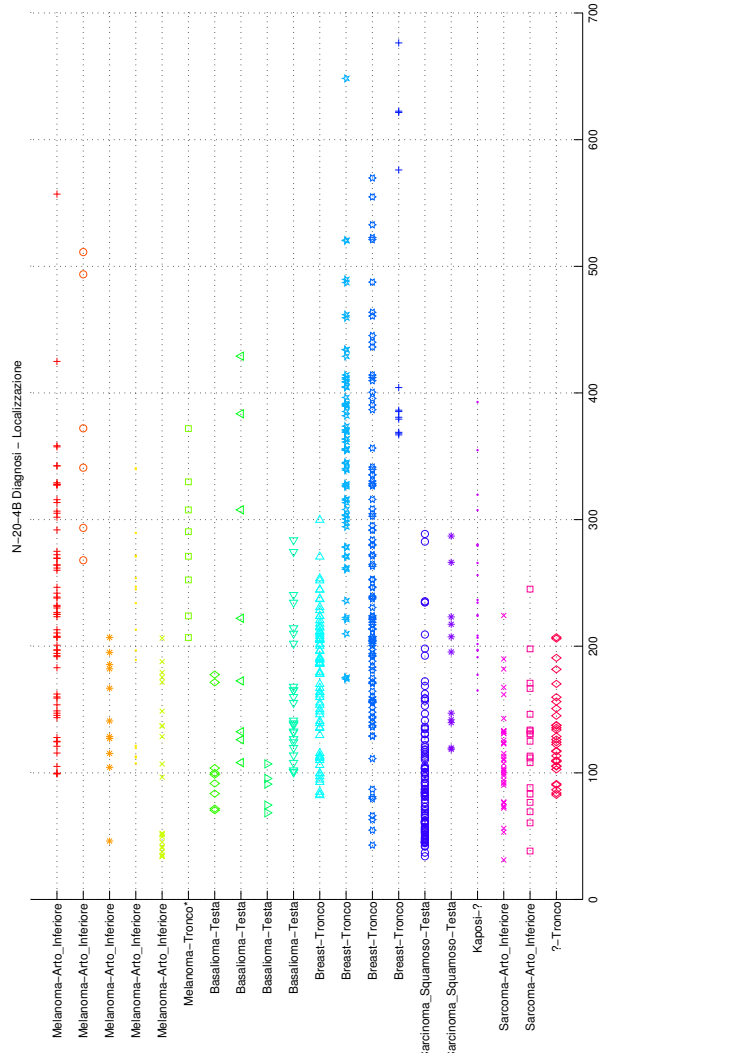


Figura 4.25: Tumori - N-20-4B

In figura 4.25 le serie riportate sono raggruppate per tipo di tumore e parte anatomica trattata. Si evidenzia un'alta variabilità dei valori di resistenza: si notano massimi che oscillano tra  $100 \Omega$  e  $680 \Omega$  e i minimi che variano da una decina di  $\Omega$  a oltre  $250 \Omega$ .

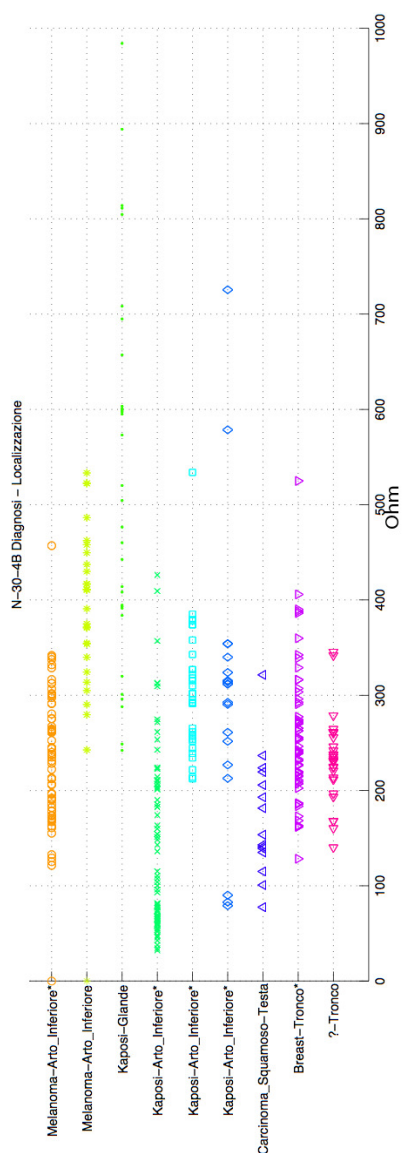


Figura 4.26: Tumori - N-30-4B

In figura 4.26 sono raggruppate per zona e tipo di tumore le serie di valori di resistenza ricavati da trattamenti di ECT con l'elettrodo N-30-4B. Si osserva che i range di variabilità dei valori di resistenza hanno estremi diversi ( $110 - 450 \Omega$ ,  $20 - 410 \Omega$ ) anche a parità di tipo di tumore, come si nota per il melanoma ed il tumore kaposi.





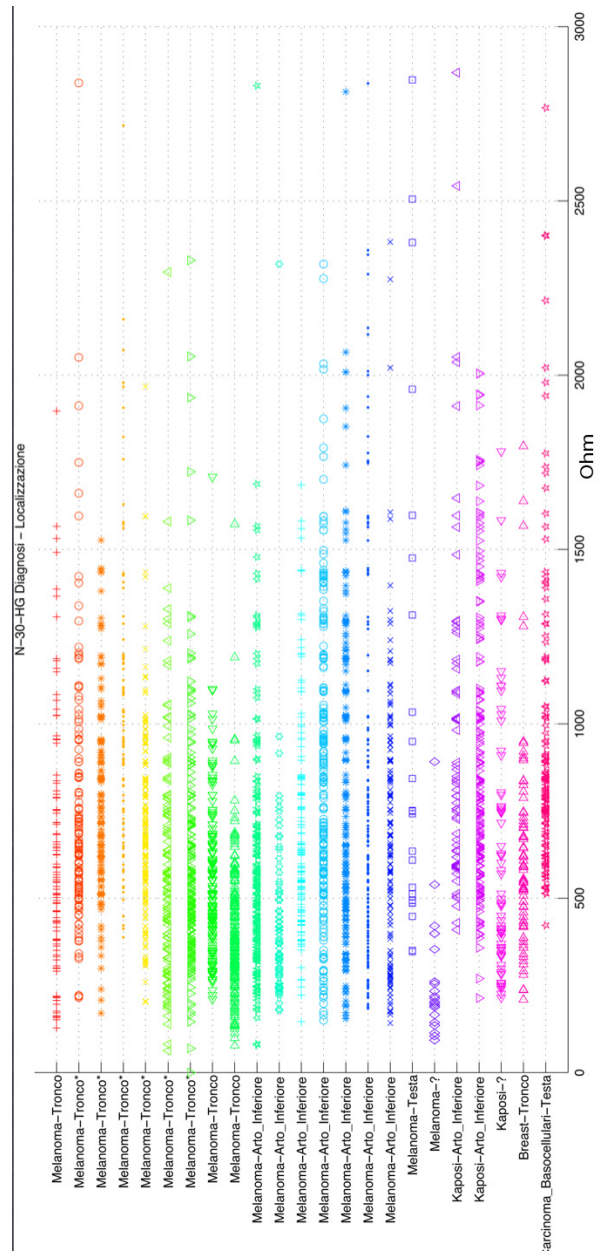


Figura 4.28: Tumori - N-30-HG

In figura 4.28 le serie di valori di resistenza riportate e raggruppate secondo il tipo di tumore evidenziano range di valori diversi, ma per lo più simili tra i gruppi ( $100 - 2000 \Omega / 100 - 2500 \Omega$ ). Si osservano anche molti valori di resistenza isolati.

### 4.3.2 Parte Anatomica

In questa parte di analisi verranno analizzate le resistenze raggruppate per parte anatomica mettendo in evidenza sull'asse delle ordinate il tipo di tumore (in caso di voci con *asterisco* la parte anatomica principale è quella indicata dalla figura, ma ci possono essere delle applicazioni localizzate in zone anatomiche diverse), mentre sull'asse delle ascisse i valori di resistenza ricavati dai trattamenti di ECT.

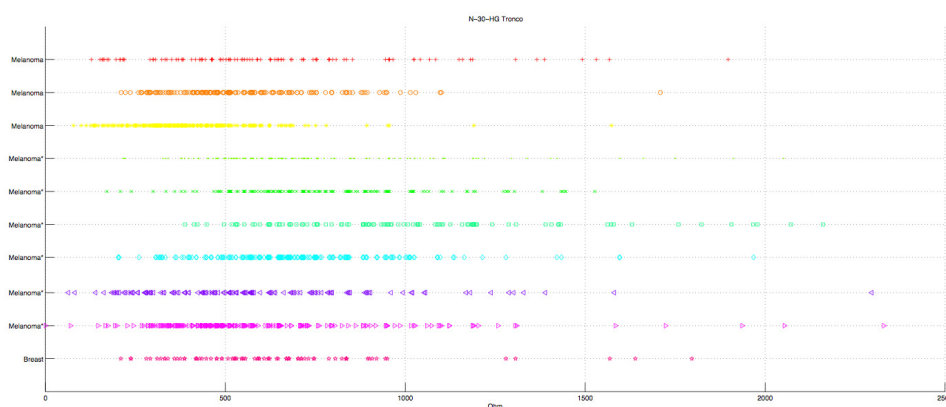


Figura 4.29: **Tronco - N-30-HG**

In figura 4.29 sono riportati i valori di resistenza di trattamenti ECT eseguiti sul tronco. Le serie sono raggruppate per melanoma e breast cancer. I range di variabilità di resistenza sono diversi tra le serie ( $400 - 2200 \Omega$ / $100 - 1400 \Omega$ ) e presentano valori singoli oltre i  $1500 \Omega$ . Si può notare, però, che le zone dense hanno valori comparabili.

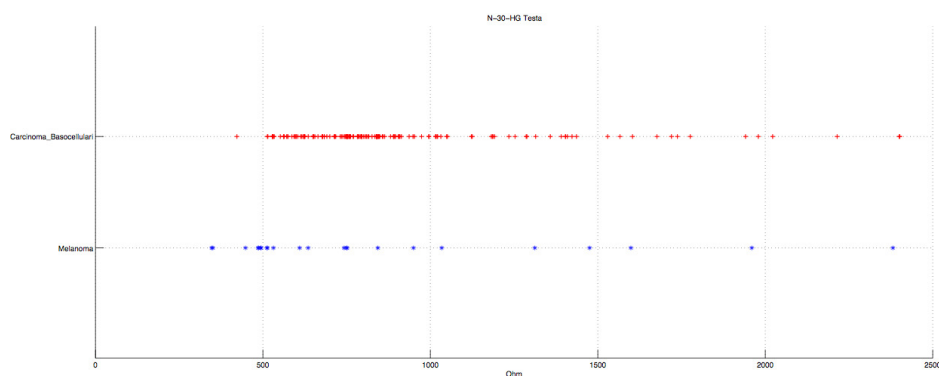


Figura 4.30: **Testa - N-30-HG**

In figura 4.30 sono rappresentate due serie di valori di resistenza di trattamenti applicati sulla testa. La prima corrisponde ad un Carcinoma Basocellulare ed ha un range di variazione tra  $400 - 2500 \Omega$  con densità di valori maggiore all'interno del range  $500 - 1500 \Omega$ , mentre per la serie corrispondente al melanoma si ha circa lo stesso range di variabilità dei valori di R, ma con una concentrazione maggiore dei valori vicino al valore  $500 \Omega$ .

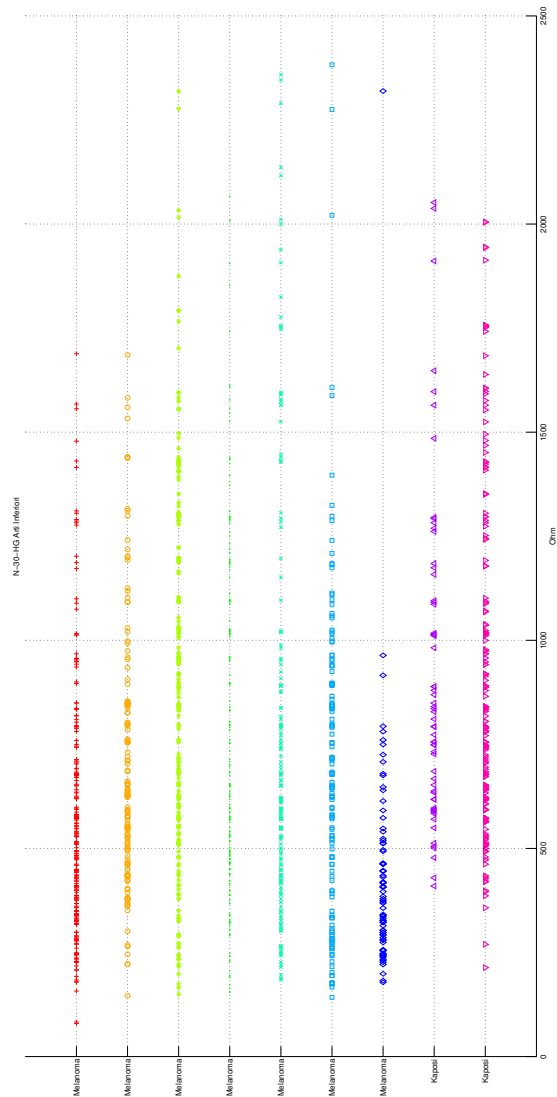


Figura 4.31: Arti Inferiori - N-30-HG

In figura 4.31 sono raggruppati i valori di resistenza di trattamenti ECT

effettuati sugli arti inferiori con l'unità elettrodo N-30-HG. Tutte le serie hanno un'alta concentrazione tra il valore  $200\ \Omega$  e  $1500\ \Omega$ . Le due serie corrispondenti al tumore di tipo kaposi sono molto simili, sia per range di variabilità, sia per diffusione dei valori. L'unica serie anomala è l'ultima corrispondente ad un melanoma. Tale serie ha un range di valori fitto compreso tra  $200\ \Omega$  e  $800\ \Omega$ , dopodiché si hanno 3 valori singoli. Infine si può notare che i valori di resistenza sono comparabili tra le serie.

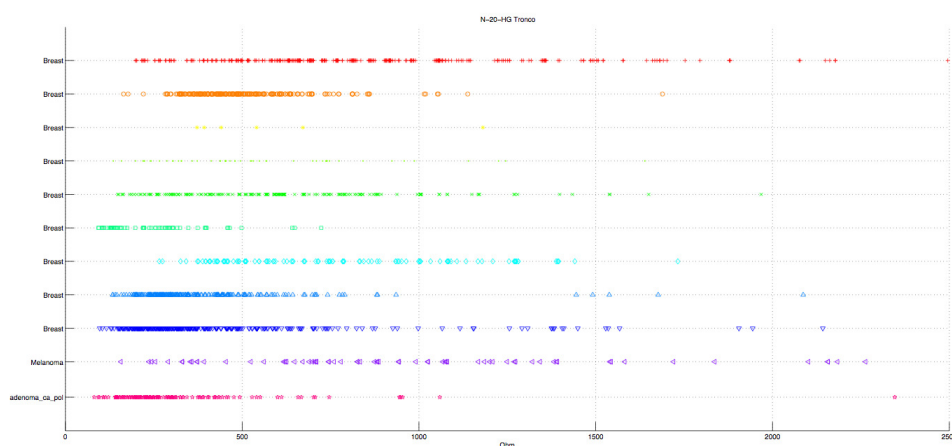


Figura 4.32: **Tronco - N-20-HG**

In figura 4.32 sono rappresentate le serie di valori di resistenza raggruppate per tipo di tumore di trattamenti eseguiti sul tronco. Si nota che gli estremi dei range di variabilità sono diversi nonostante si tratti dello stesso tipo di lesione ( $50 - 400\ \Omega / 200 - 2500\ \Omega$ ). Anche i valori singoli presenti sono molto variabili tra loro. I valori di resistenza sono comparabili, però due serie di breast cancer sono anomale rispetto alle altre: la terza dall'alto è composta da valori in un range di  $400 - 1200\ \Omega$ , mentre la sesta dall'alto ha un range piccolo ( $100 - 700\ \Omega$ ) con punti singoli in un range di circa  $480 - 700\ \Omega$ .

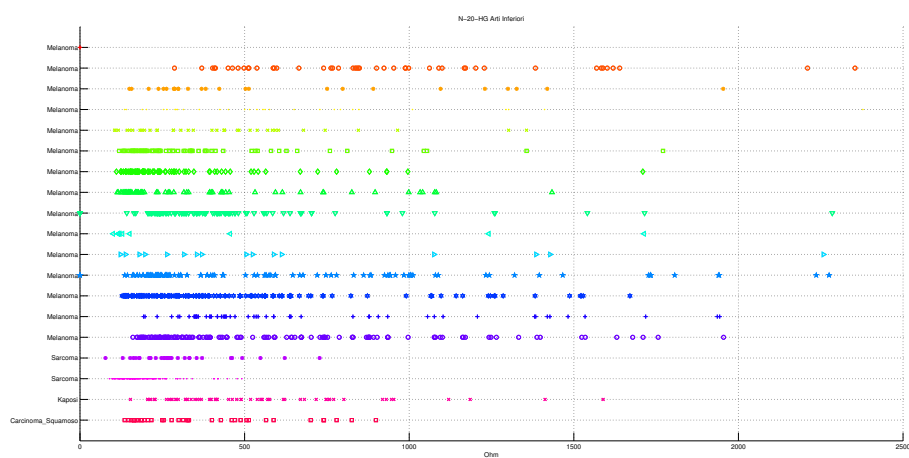


Figura 4.33: Arti Inferiori - N-20-HG

In figura 4.33 sono rappresentati i valori di resistenza ricavati per trattamenti di ECT effettuati sugli arti inferiori e sono raggruppati per tipo di tumore. Si nota che per le serie corrispondenti ai melanomi il valore minimo del range è quasi simile (circa  $200 \Omega$ ), mentre i massimi sono diversi con variabilità tra  $1700 - 2500 \Omega$  e fino a  $1000 \Omega$  i valori di resistenza sono comparabili. Si può osservare che le due serie relative a trattamenti di sarcomi hanno range simili, soprattutto la parte fitta di valori (fino a  $500 \Omega$ ), dopodiché solo la prima serie ha alcuni valori di resistenza singoli.

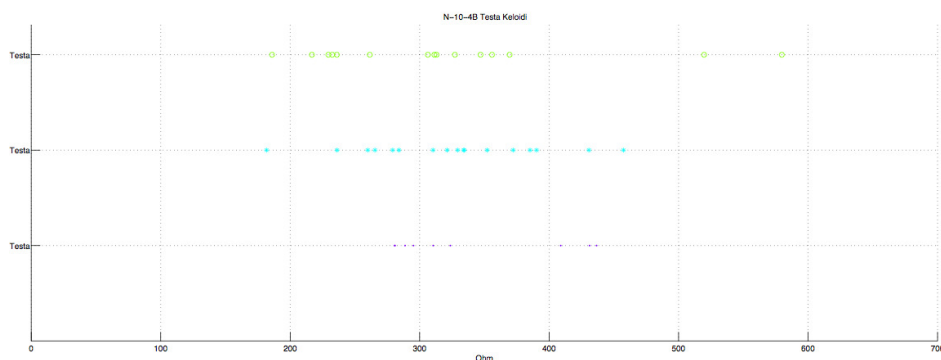


Figura 4.34: Testa - Cheloidi - N-10-4B

In figura 4.34 i valori di resistenza rappresentati corrispondono a trattamenti di ECT effettuati su cheloidi. I range di variabilità sono diversi tra loro ( $190 - 590 \Omega / 190 - 470 \Omega / 280 - 440 \Omega$ ). Si può notare che la prima serie ha

due punti singoli, mentre l'ultima ha due range uno attorno a  $300\ \Omega$ , l'altro tra  $400\ \Omega$  e  $440\ \Omega$ .

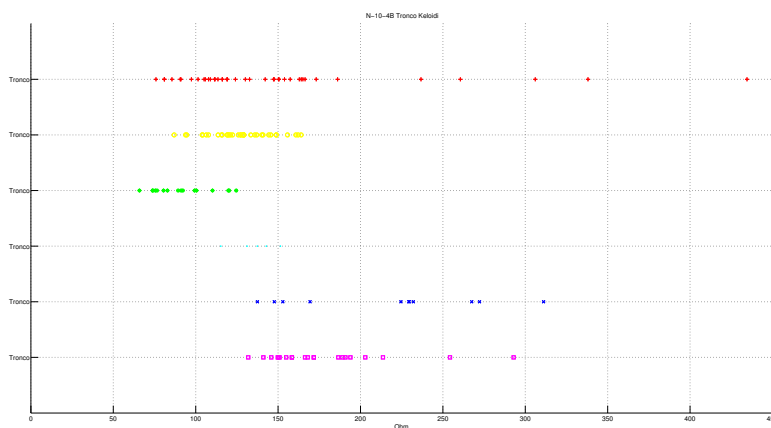


Figura 4.35: **Tronco - Cheloidi - N-10-4B**

In figura 4.35 le serie di valori di resistenza corrispondono allo stesso tipo di tessuto trattato (cheloide) ed alla stessa parte anatomica (tronco). Si evidenzia che i range di variabilità sono molto diversi tra le serie e la loro dispersione ( $60 - 150\ \Omega/160 - 310\ \Omega$ ).

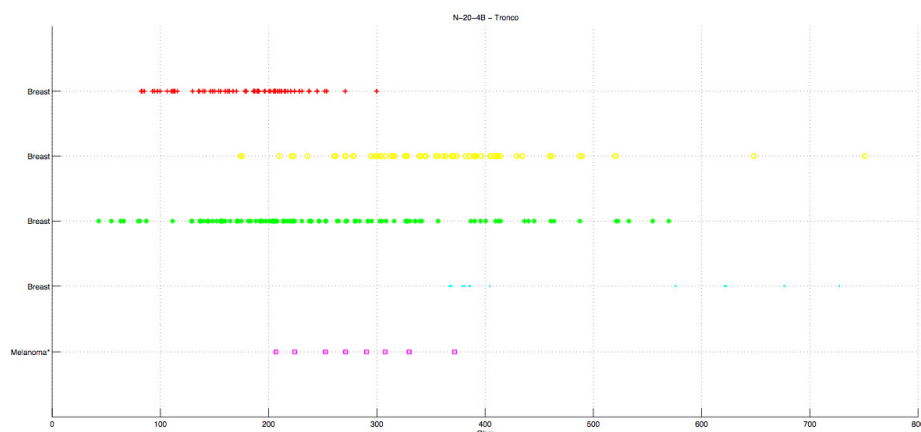


Figura 4.36: **Tronco - N-20-4B**

In figura 4.36 sono riportate le serie di valori di resistenza raggruppate per tipo di tumore trattato. Si evidenziano nelle quattro serie corrispondenti a trattamenti di breast cancer che i range di variabilità sono abbastanza

stretti e si assestano tra  $80 - 300 \Omega$  e  $350 - 740 \Omega$ . La serie corrispondente al melanoma è completamente diversa, con un range che va da  $200 \Omega$  a  $380 \Omega$ .

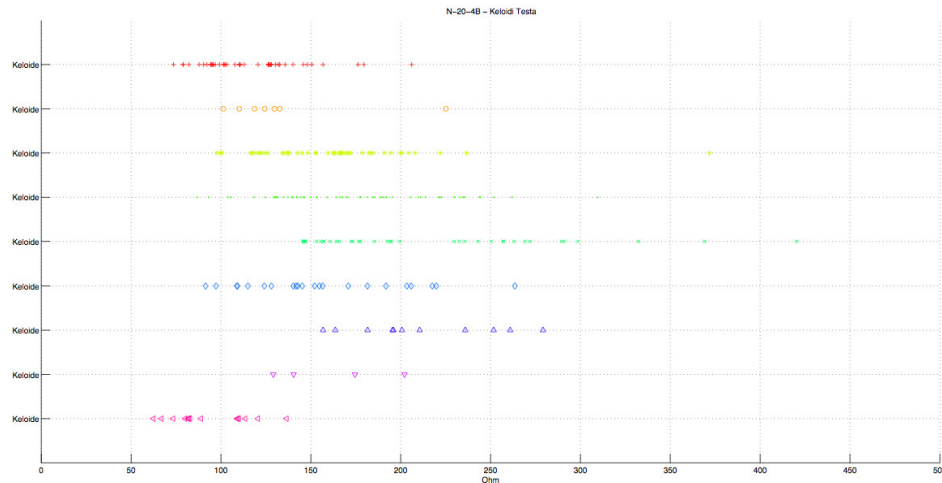


Figura 4.37: Testa - Cheloidi - N-20-4B

In figura 4.37 i valori di resistenza corrispondono a trattamenti di ECT eseguiti su cheloidi presenti sulla testa. I massimi ed i minimi dei range di variabilità di resistenza sono molto diversi tra le serie ( $min 60 - 150 \Omega$   $max 140 - 430 \Omega$ ).

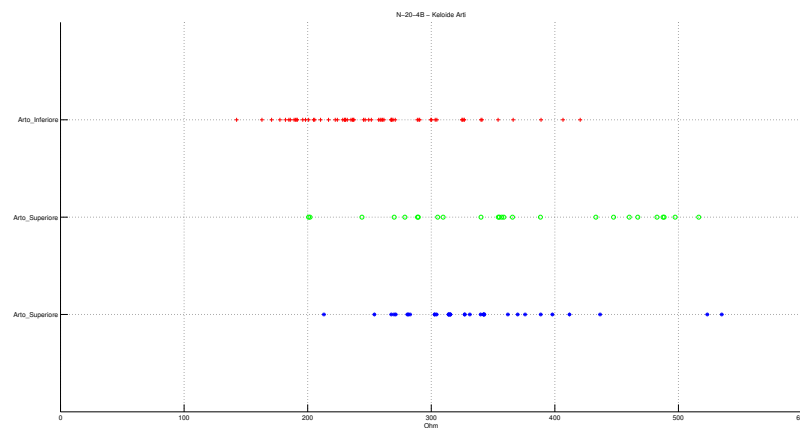


Figura 4.38: Arti - Cheloidi - N-20-4B

In figura 4.38 sono rappresentate tre serie di valori di resistenza per i trattamenti eseguiti su dei cheloidi. La prima serie corrisponde ad un

trattamento eseguito su di un arto inferiore ed ha un range di variazione tra 150 e 420  $\Omega$ , mentre le ultime due serie corrispondono ad un trattamento eseguito su di un arto superiore ed hanno range simile (200 – 530  $\Omega$ ).

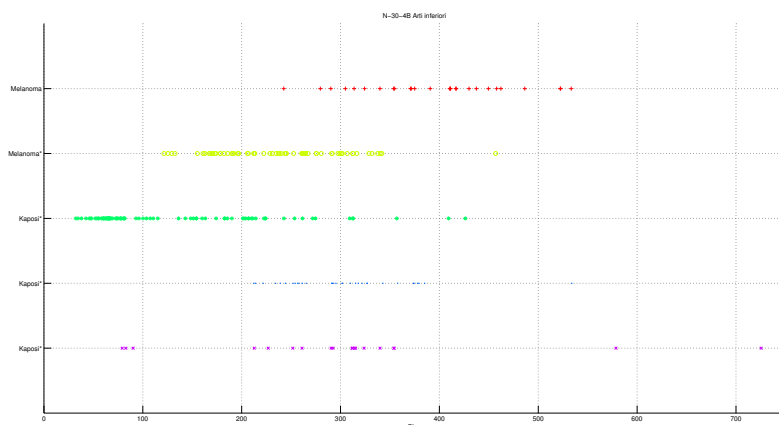


Figura 4.39: **Arti Inferiori - N-30-4B**

In figura 4.39 sono riportati valori di resistenza ricavati da trattamenti di ECT eseguiti su arti inferiori, sono raggruppati in melanoma e kaposi.

### 4.3.3 Analisi delle medie per localizzazione

In questa sezione vengono analizzate le medie dei valori di resistenza eseguite per ciascuna serie di dati corrispondenti ad un trattamento (in ordinata [ $\Omega$ ]). Oltre al valore medio è riportata la deviazione standard (barre). In ascissa è indicata la parte anatomica trattata.

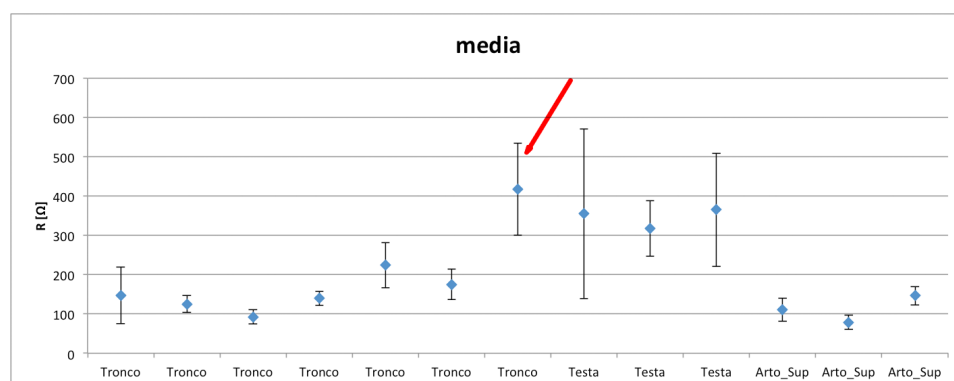


Figura 4.40: **Medie - N-10-4B**



In figura 4.40 sono rappresentate le medie relative a trattamenti eseguiti con l'elettrodo N-10-4B raggruppati per parte anatomica. Si osserva che i gruppi suddivisi per parte anatomica hanno valori di media di resistenza comparabili. Il valore di media indicato dalla freccia indica la resistenza media relativa a un melanoma, mentre i restanti valori riguardanti il tronco fanno riferimento a cheloidi.

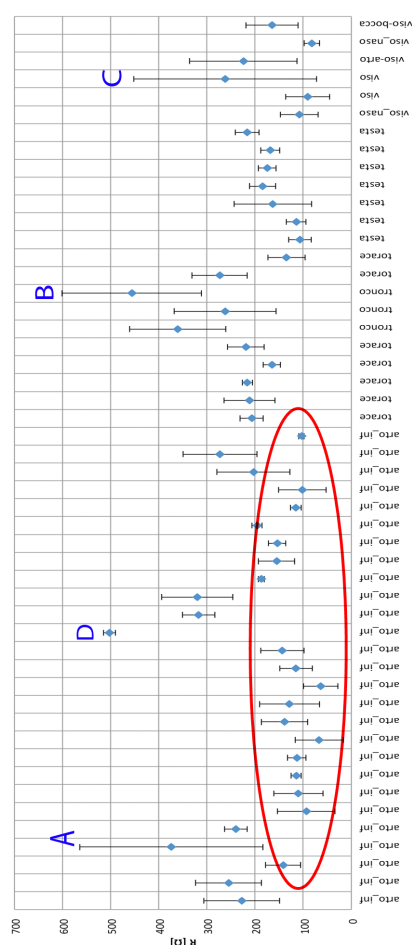


Figura 4.41: Medie - N-20-4B

In figura 4.41 sono rappresentate le medie di trattamenti eseguiti con l'elettrodo N-20-4B. In questo caso si può dare una corrispondenza anatomica per gruppi di valori anomali:

- A: arto inferiore - melanoma
- B: tronco - breast cancer

- C: viso - carcinoma squamoso
- D: arto inferiore - melanoma

Si osserva che un gruppetto di lesioni trattati sull'arto inferiore ha valori confrontabili.

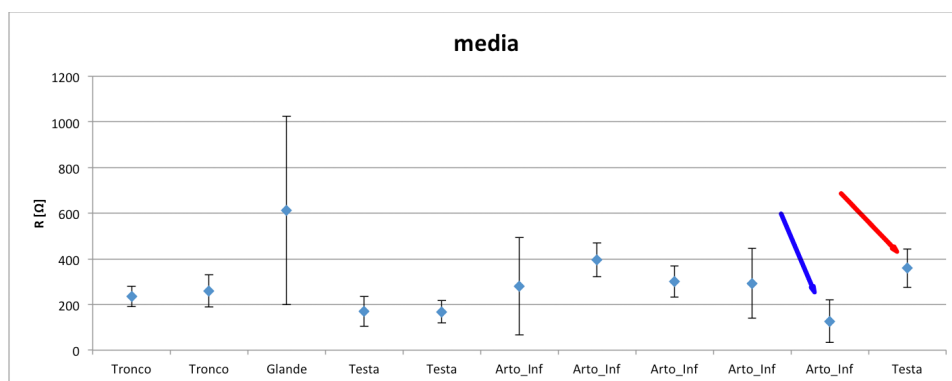


Figura 4.42: Medie - N-30-4B

In figura 4.42 sono rappresentati i valori delle medie di trattamenti eseguiti con l'elettrodo N-30-4B raggruppati per zona trattata. In questa figura si può notare che il valore di resistenza media con l'alta dispersione corrisponde ad un trattamento eseguito sul glande per un tumore di tipo kaposi. Per ogni gruppo di trattamenti corrispondenti a una parte anatomica i valori medi sono comparabili, tranne per due casi:

- freccia blu: Arto inferiore, kaposi: a differenza degli altri due trattamenti comparabili tra loro che riguardano la stessa lesione, ha un valore di media differente
- freccia rossa: testa, cheloide: questo valore medio differisce dal valore medio degli altri due trattamenti corrispondenti alla testa, che sono carcinomi squamosi.

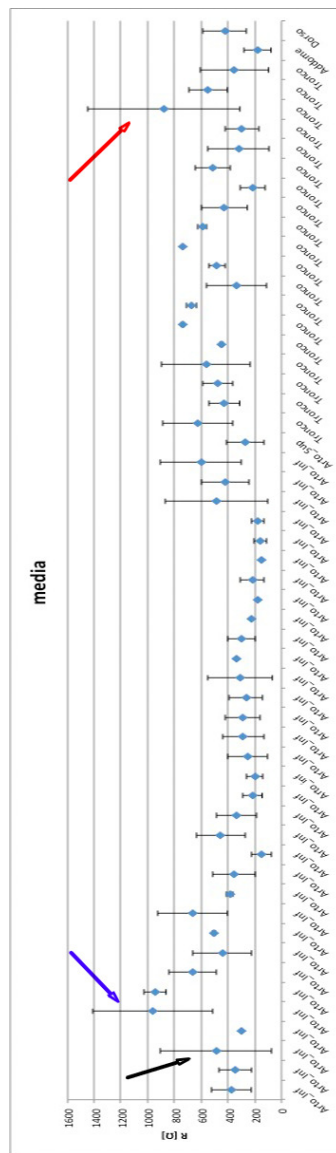


Figura 4.43: Medie - N-20-HG

In figura 4.43 sono rappresentate le medie di trattamenti eseguiti con l'elettrodo N-20-HG. I valori delle medie di resistenza indicate dalle frecce, che hanno un'alta dispersione, corrispondono a trattamenti eseguiti su tumori di tipo melanoma.

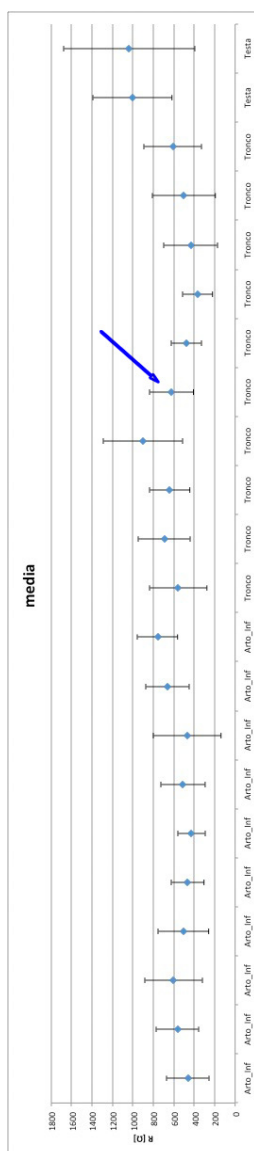


Figura 4.44: Medie - N-30-HG

In figura 4.44 sono rappresentate le medie di trattamenti eseguiti con l'elettrodo N-30-HG. Si può osservare che i due trattamenti con valori medi più alti e dispersione maggiore corrispondono a trattamenti eseguiti sulla testa, il primo è relativo ad un carcinoma basocellulare, mentre il secondo ad un melanoma. Si osserva altresì che il gruppo di medie corrispondenti al tronco sono confrontabili ed corrispondono al trattamento di melanomi e di un breast cancer (freccia blu). Anche il gruppo relativo agli arti inferiori ha

valori di resistenza media confrontabili, mentre gli ultimi due, più alti, sono relativi ad una lesione di tipo kaposi.

# Conclusioni

In questo elaborato sono state analizzate alcune serie di valori di resistenza ricavate dai dati di tensione e corrente di trattamenti ECT di cheloidi e tumori superficiali. I valori di resistenza dei trattamenti analizzati sono stati suddivisi per tipo di elettrodo, per tipo di lesione e infine in funzione della parte anatomica trattata. Per ogni trattamento è stata analizzata anche la media dei valori di resistenza con le corrispondenti deviazioni standard.

Si è notato che ciascun trattamento ha valori di resistenza che variano in un range la cui ampiezza va da qualche decina di Ohm a qualche centinaia di Ohm. Per ciascun trattamento vi è, quindi, una grande variabilità dei valori di resistenza, tuttavia in alcuni casi si è potuto notare la loro comparabilità: in alcuni casi si sono rilevate alcune analogie che consentono di osservare una certa dipendenza tra tipo di lesione e/o localizzazione. Dalle analisi fatte, si osserva che i valori di resistenza di trattamenti eseguiti su melanomi sul tronco, sono simili a quelli dei trattamenti eseguiti per il breast cancer recurrence (tumore della mammella).

Un altro esempio di dipendenza lesione-parte anatomica riguarda i trattamenti eseguiti con l'elettrodo N-10-4B sui cheloidi. Anche in questo caso si nota che alcuni valori della media delle resistenze dei trattamenti corrispondenti sono simili per trattamenti effettuati nella stessa zona anatomica.

Lo stesso si nota con gli altri tipi di elettrodi.



# Ringraziamenti

Ringrazio il Prof. Fabrizio Dughiero per avermi dato la possibilità di partecipare a questo progetto di ricerca e l'Ing. Elisabetta Sieni per la disponibilità, precisione e pazienza nel seguirmi per la realizzazione di questa tesi.

Un ringraziamento va anche a tutti coloro che hanno contribuito e mi hanno sostenuto in tutti questi anni.





# Bibliografia

- [1] AIMAC. *Bleomicina solfato su AIMAC*. 2010. URL: [http://www.aimac.it/cura-tumore/chemioterapici-antitumorali/bleomicina-trattamento-cancro\\_maqc\\_k6Sc\\_k6Sc\\_3p.html](http://www.aimac.it/cura-tumore/chemioterapici-antitumorali/bleomicina-trattamento-cancro_maqc_k6Sc_k6Sc_3p.html).
- [2] AIMAC. *Interferone alfa su AIMAC*. 2010. URL: <http://www.aimac.it/page.php?idtree=mKyU>.
- [3] AIMAC. *Melanoma alfa su AIMAC*. 2005. URL: <http://www.aimac.it/>.
- [4] AIRC. *Sarcoma di Kaposi*. 2010. URL: <http://www.airc.it/tumori/sarcoma-di-kaposi.asp>.
- [5] Nicola Bottaro. «Analisi di caratteristiche di tessuti in trattamenti di elettroporazione». Tesi. Università degli Studi di Padova, 2012.
- [6] Paris D. Butler, Michael T. Longaker e George P. Yang. «Current Progress in Keloid Research and Treatment». In: *Journal of the American College of Surgeons* 206.4 (apr. 2008), pp. 731–741.
- [7] Diego Corradini. «Software per l’analisi dei dati nei trattamenti di elettroporazione». Tesi. Università degli Studi di Padova, 2012.
- [8] Hugo Fricke. «A Mathematical Treatment of the Electric Conductivity and Capacity of Disperse Systems I. The Electric Conductivity of a Suspension of Homogeneous Spheroids». In: *Phys. Rev.* 24 (5 nov. 1924), pp. 575–587. DOI: 10.1103/PhysRev.24.575. URL: <http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.24.575>.
- [9] G. Juckett e H. Hartman-Adams. «Management of keloids and hypertrophic scars.» In: *American family physician* 80.3 (2009), p. 253.

- [10] Annekatrien L. van de Kar et al. «The Results of Surgical Excision and Adjuvant Irradiation for Therapy-Resistant Keloids: A Prospective Clinical Outcome Study». In: *Plastic and Reconstructive Surgery* 119.7 (2007). URL: [http://journals.lww.com/plasreconsurg/Fulltext/2007/06000/The\\_Results\\_of\\_Surgical\\_Excision\\_and\\_Adjuvant.40.aspx](http://journals.lww.com/plasreconsurg/Fulltext/2007/06000/The_Results_of_Surgical_Excision_and_Adjuvant.40.aspx).
- [11] Michel Marty et al. «Electrochemotherapy - An easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: Results of ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study». In: *European Journal of Cancer Supplements* 4.11 (2006). <ce:title>Electrochemotherapy</ce:title>, pp. 3 –13. ISSN: 1359-6349. DOI: 10.1016/j.ejcsup.2006.08.002. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359634906001868>.
- [12] Medicinalive. *Carcinoma della pelle a cellule squamose*. 2010. URL: <http://www.medicinalive.com/malattia/carcinoma-della-pelle-a-cellule-squamose/>.
- [13] Damijan Miklavcic, Natasa Pavselj e Francis X. Hart. «Electric Properties of Tissues». In: *Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering*. John Wiley & Sons, Inc., 2006. ISBN: 9780471740360. DOI: 10.1002/9780471740360.ebs0403. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/9780471740360.ebs0403>.
- [14] L M Mir et al. «Electrochemotherapy, a new antitumor treatment: first clinical trial». In: *C R Acad Sci III* 313.13 (1991), pp. 613–8. ISSN: 0764-4469. URL: <http://www.biomedsearch.com/nih/Electrochemotherapy-new-antitumor-treatment-first/1723647.html>.
- [15] Lluís M. Mir et al. «Standard operating procedures of the electrochemotherapy: Instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systemically or locally and electric pulses delivered by the Cliniporator™ by means of invasive or non-invasive electrodes». In: *European Journal of Cancer Supplements* 4.11 (2006). <ce:title>Electrochemotherapy</ce:title>, pp. 14 –25. ISSN: 1359-6349. DOI: 10.1016/j.ejcsup.2006.08.003. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S135963490600187X>.

- [16] E. Neumann et al. «Gene transfer into mouse lymphoma cells by electroporation in high electric fields.» In: *The EMBO journal* 1 (7 1982), pp. 841–845.
- [17] J.A. Nollet. *Ricerche sopra le cause particolari de' fenomeni elettrici e sopra gli effetti nocivi o vantaggiosi che se ne puo attendere del signor abate Nollet ...* presso Giambattista Pasquali, 1750. URL: <http://books.google.it/books?id=VdZhJKvnYfAC>.
- [18] Rei Ogawa et al. «Is Radiation Therapy for Keloids Acceptable? The Risk of Radiation-Induced Carcinogenesis». In: *Plastic and Reconstructive Surgery* 124.4 (2009).
- [19] G. Pokhomov e D. Miklavcic. «Modeling electric field distribution 'in vivo'». In: *advanced electroporation techniques in biology and medicine* ().
- [20] G. Sersa et al. «Electrochemotherapy in treatment of tumours». In: *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 34.2 (2008), pp. 232–240. ISSN: 0748-7983. DOI: 10.1016/j.ejso.2007.05.016. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0748798307002326>.
- [21] Gregor Sersa et al. «Electrochemotherapy of chest wall breast cancer recurrence». In: *Cancer Treatment Reviews* 38.5 (2012), pp. 379–386. ISSN: 0305-7372. DOI: 10.1016/j.ctrv.2011.07.006. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305737211001733>.
- [22] Wikipedia. *Basalioma* — *Wikipedia, L'enciclopedia libera*. 2012. URL: <http://it.wikipedia.org/w/index.php?title=Basalioma&oldid=52132136>.
- [23] Wikipedia. *Melanoma* — *Wikipedia, L'enciclopedia libera*. 2012. URL: <http://it.wikipedia.org/w/index.php?title=Melanoma&oldid=52562110>.
- [24] Wikipedia. *Neoplasia* — *Wikipedia, L'enciclopedia libera*. 2012. URL: <http://it.wikipedia.org/w/index.php?title=Neoplasia&oldid=52712966>.
- [25] Wikipedia. *Neoplasia della mammella*. 2012. URL: [http://it.wikipedia.org/wiki/Neoplasia\\_della\\_mammella](http://it.wikipedia.org/wiki/Neoplasia_della_mammella).