



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Facoltà di Ingegneria

Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione

Tesi di Laurea

Trattamento di cheloidi mediante elettroporazione: analisi dei dati sperimentali

Relatore: Ch.mo Prof. Fabrizio Dughiero

Correlatore: Ing. Elisabetta Sieni

Dott. Luca Giovanni Campana

Laureanda: Silvia Boccardo

Anno Accademico 2013 – 2014

Sommario

1	INTRODUZIONE	7
1.1	Elettrochemioterapia.....	7
1.2	Impulsi.....	9
1.3	Proprietà dei tessuti.....	10
1.4	Cheloidi.....	13
1.4.1	Fattori di rischio di insorgenza.....	14
1.4.2	Trattamenti.....	14
1.5	Cliniporator.....	17
1.6	Elettrodi.....	18
1.6.1	Manipoli ed elettrodi monouso.....	20
2	ANALISI DEI DATI	23
2.1	Descrizione dei dati.....	23
2.1.1	Metodi di analisi.....	25
2.2	Calcolo della resistenza.....	30
2.3	Procedura di analisi.....	31
2.4	Metodi statistici.....	32
3	RISULTATI	33
3.1	Situazione iniziale dei pazienti.....	33
3.2	Analisi resistenze medie.....	36
3.3	Analisi mediante TestT.....	41
3.4	Studio di correlazione tra resistenza media e thickness/stiffness.....	43
3.5	Analisi dei ritrattamenti.....	48
3.6	Analisi dei diametri e dei volumi.....	57
4	CONCLUSIONI	63
	BIBLIOGRAFIA	65
	RINGRAZIAMENTI	66

*Ringrazio il Dott. Giorgio Manca dell'ospedale di Brescia
che ha fornito i dati analizzati in questo elaborato*

Capitolo 1

INTRODUZIONE

1.1 Elettrochemioterapia

L'elettrochemioterapia è una terapia antitumorale per tumori solidi che combina farmaci citotossici non permanenti, ad esempio la bleomicina, con impulsi elettrici usati localmente. Gli impulsi elettrici usati sono ad onda quadra, di breve durata (periodo 200 μ s) e con ampiezza adeguata in modo da avere campi elettrici di circa 1000 V/cm. Tali impulsi sono in grado di permeabilizzare temporaneamente e reversibilmente le cellule che vengono trattate. Sono loro a rendere possibile il maggior assorbimento, da parte delle cellule, di quelle sostanze per le quali la membrana cellulare è una barriera che ne limita il passaggio all'interno. I risultati ottenuti dalle varie sperimentazioni confermano l'efficacia di questa nuova terapia medica basata sulla combinazione di un farmaco antitumorale, la bleomicina, con impulsi elettrici che permeabilizzano la membrana, per migliorare l'assorbimento del farmaco antitumorale direttamente all'interno delle cellule bersaglio. Gli impulsi elettrici o la bleomicina usati singolarmente non sono capaci di perturbare la crescita del tumore trattato mentre il trattamento combinato mostra buoni effetti antitumorali (vedi Figure 1.1 e 1.2).

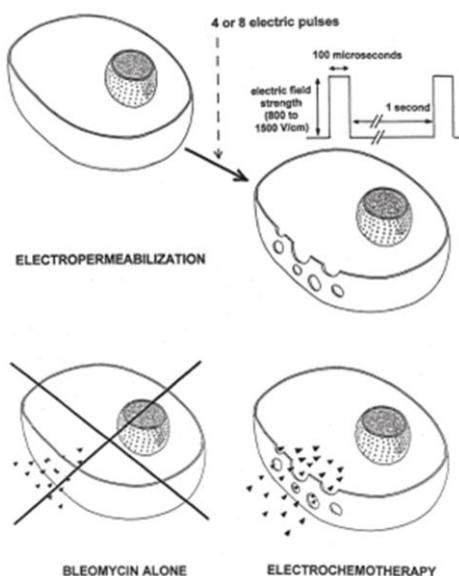


Fig. 1.1 meccanismo dell'elettrochemioterapia [15]

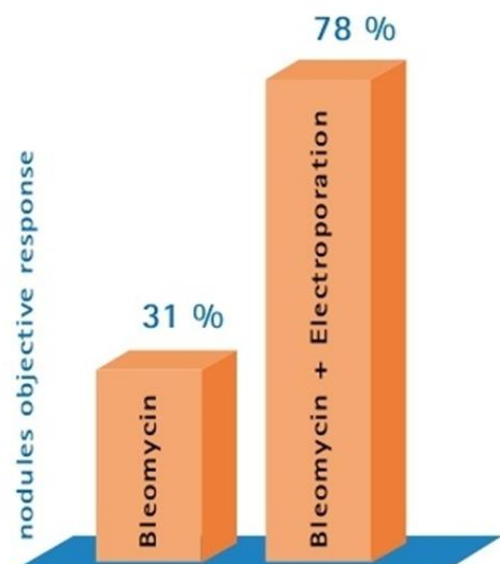


Fig. 1.2 bleomicina vs. bleomicina+elettroporazione [8]

L'elettrochemioterapia è un trattamento locale. Da un punto di vista macroscopico lo scopo di questa nuova terapia è quello di utilizzare campi elettrici in grado di permeabilizzare le cellule solo temporaneamente. Come terapia contro il cancro, questo approccio è adeguato per noduli localizzati e posizionati a livello cutaneo, mentre si dimostra meno conveniente per una patologia estesa. Come già detto precedentemente gli impulsi elettrici che si utilizzano sono solo dei mezzi tramite i quali il farmaco antitumorale viene somministrato all'interno delle cellule; ciò significa sia che il farmaco deve essere già presente nelle vicinanze delle cellule quando vengono applicati gli impulsi sia che gli stessi impulsi non devono danneggiare la cellula (vedi Fig. 1.3).

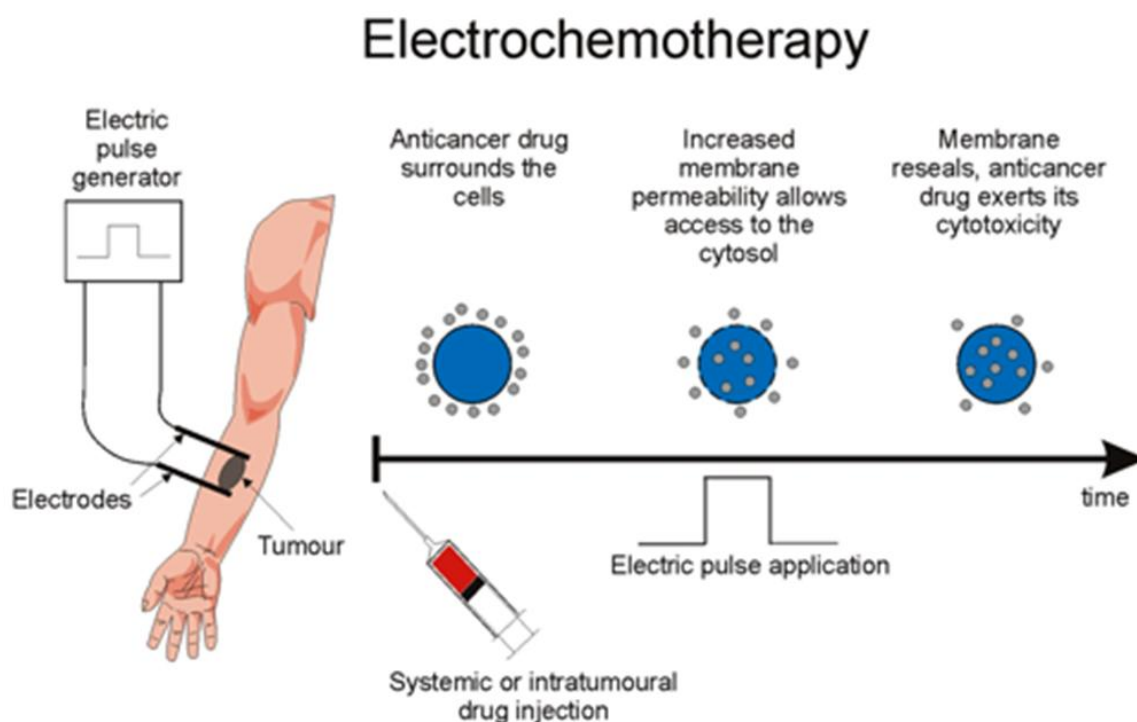


Fig. 1.3 fasi dell'elettrochemioterapia [10]

I test eseguiti prima che la terapia potesse essere utilizzata in campo clinico hanno dimostrato che impulsi di 100 μ s ad onda quadra non perturbano mai la crescita del tumore in assenza di bleomicina. Gli studi dimostrano anche la possibile presenza di piccole bruciature nelle aree a stretto contatto con gli elettrodi, specialmente quando si sta utilizzando la bleomicina, ma si tratta di conseguenze della procedura.

L'elettrochemioterapia usata in combinazione con la bleomicina è stata testata su vari tipi di tumori animali ed è già entrata a far parte della pratica medica. La bleomicina è, al momento, il farmaco più adatto da usare in combinazione con gli impulsi elettrici permeabilizzanti anche se sono stati individuati altri farmaci. [16] [6]

1.2 Impulsi

Sia la teoria sia la pratica mostrano che il controllo dei parametri elettrici è critico per ottenere nello stesso momento sia la permeabilizzazione, che non superi quella di elettroporazione irreversibile, sia la sopravvivenza delle cellule. Si è cercato quindi di capire che cosa guida la scelta dell'appropriato impulso elettrico per ottenere la permeabilizzazione nei tessuti. È noto che un campo elettrico esterno causa una variazione ΔV del potenziale transmembrana. Se ci poniamo in un punto M sulla superficie della cellula, il valore ΔV_M in tale punto si può calcolare grazie alla seguente formula:

$$\Delta V_M = f \cdot E_{ext} \cdot r \cdot \cos\theta$$

dove r è il raggio della cellula, E_{ext} è il valore del campo elettrico esterno, θ è l'angolo tra la direzione del campo elettrico e la normale alla superficie della cellula in M e f è un fattore geometrico ($f = 1.5$ per cellule sferiche). La permeabilizzazione delle cellule è possibile quando ΔV_M raggiunge un valore al di sopra del valore di soglia ΔV_S .

In vitro sono stati utilizzati diversi tipi di impulsi elettrici per ottenere la permeabilizzazione delle cellule ma solo due tipi di impulsi, istantanei a corrente continua, si sono rivelati i più indicati:

- *impulsi esponenziali decrescenti*
- *impulsi ad onda quadra*

Gli impulsi di tipo esponenziale decrescente possono essere ottenuti scaricando una capacità su un carico (rappresentato da una cuvette contenente la coltura di cellule da trattare). Sebbene fosse un sistema facilmente realizzabile, facile da usare e poco costoso, la qualità della permeabilizzazione era limitata e per ottenere un risultato efficace venivano distrutte tra il 50 e l'80% delle cellule esposte agli impulsi elettrici. In base a queste condizioni questo tipo di impulsi non può essere considerato un metodo utile per migliorare l'assorbimento dei farmaci antitumorali all'interno delle cellule.

Gli impulsi ad onda quadra, invece, permettono di scegliere indipendentemente la tensione e la lunghezza di ogni impulso elettrico. Con generatori di impulsi ad onda quadra, contrariamente agli impulsi esponenziali decrescenti, è possibile esporre le cellule per il tempo sufficiente al campo elettrico permeabilizzante senza che siano soggette al deterioramento dovuto ad un campo elettrico eccessivamente elevato. È stato dimostrato sia

teoreticamente sia sperimentalmente, in vitro, che gli impulsi ad onda quadra permettono la sopravvivenza delle cellule elettropermeabilizzate.

Nelle applicazioni di ECT in clinica si usano quattro o otto impulsi ad onda quadra della durata di 100 μ s a frequenza 1 kHz. La scelta di questo tempo di durata si basa su tutti gli esperimenti svolti sui topi in fase pre-clinica, inoltre, si è visto che usare impulsi di 100 μ s in vitro è il miglior compromesso per assicurare che la loro durata sia lunga il tempo necessario ad ottenere la permeabilizzazione reversibile della membrana e che la loro intensità non sia così elevata da rendere la permeabilizzazione irreversibile.

Il numero di impulsi, quattro o otto, non è un parametro cruciale per l'esito della terapia. Infatti se la bleomicina viene somministrata al dosaggio massimo, si ottengono migliori effetti antitumorali utilizzando otto impulsi. Tuttavia, in alcuni esperimenti sui topi, si è provato a cambiare la polarizzazione degli elettrodi fornendo otto impulsi suddivisi in quattro impulsi con una polarità e quattro impulsi cambiando la polarità degli elettrodi e si è verificato che questo migliora l'efficacia dell'elettroporazione delle cellule tumorali. Questo fatto è già utilizzato nella macchina usata in clinica.

La scelta dell'appropriata intensità di campo elettrico, invece, è una questione cruciale per il successo dell'elettropermeabilizzazione delle cellule e per la reversibilità o irreversibilità del trattamento. Non è ancora del tutto noto se siano necessari campi elettrici con intensità diversa per ottenere la permeabilizzazione di diverse tipologie di tessuti o tumori. [16]

1.3 Proprietà dei tessuti

La cellula è costituita dalla membrana cellulare, che regola il trasporto selettivo di molecole tra interno ed esterno, è resistente, flessibile e autosigillante. Quest'ultima è una proprietà fondamentale per l'elettroporazione reversibile; infatti la membrana è in grado di autoripararsi dopo la formazione dei pori provocati dal campo elettrico.

È noto che le cellule sono in grado di mantenere diverse concentrazioni di ioni tra interno ed esterno e quando si produce uno squilibrio tra queste due diverse concentrazioni, si ha una differenza di carica elettrica che genera il potenziale di membrana, dell'ordine di 70 mV. L'elettroporazione è in grado di modificare il potenziale di membrana e di creare dei pori idrofili che permettono il passaggio di molecole.

Per spiegare il modello elettrico dei tessuti bisogna riferirsi al modello elettrico della cellula, descritto da Fricke nel 1920, che a oggi rimane la migliore approssimazione a livello elettrico delle proprietà della cellula. Secondo il modello di Fricke ogni porzione di sostanza extracellulare ed intracellulare viene modellata come una resistenza, mentre le porzioni infinitesimali di membrana vengono modellate come delle capacità. Grazie alla teoria dei circuiti questo modello è semplificabile in un circuito equivalente (vedi Fig. 1.4).

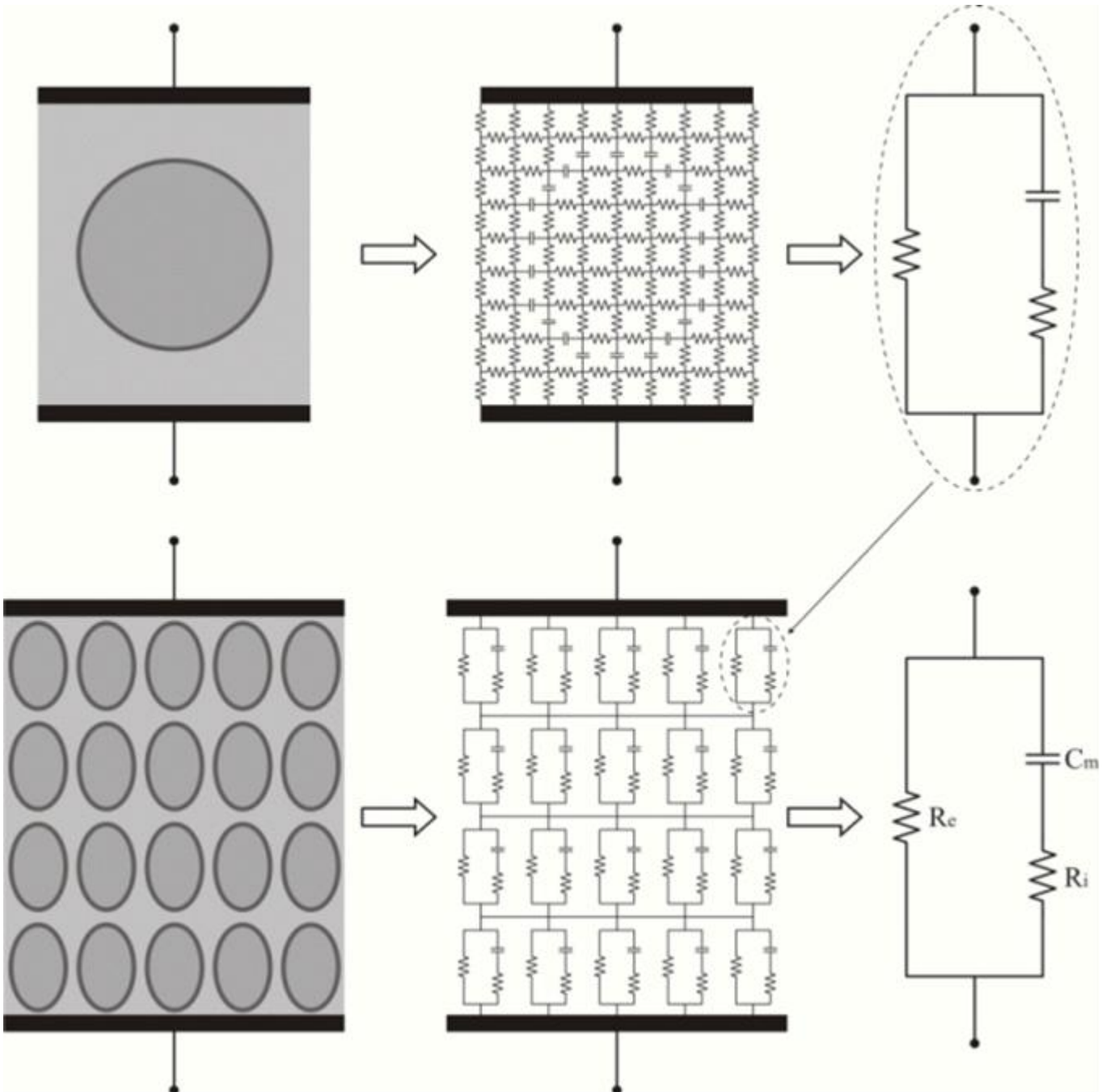


Fig. 1.4 circuito equivalente tessuto. R_e : resistenza mezzo extracellulare, C_m : capacità membrana, R_i : resistenza mezzo intracellulare. [13]

Il modello equivalente è formato da:

- Un mezzo extracellulare composto da una soluzione ionica con conducibilità elevata
- Un doppio strato lipidico che costituisce un buon dielettrico ed ha una conducibilità bassa

- Un mezzo intracellulare composto anch'esso da una soluzione ionica con conducibilità alta

che costituiscono un sistema conduttore – isolante – conduttore.

Da un punto di vista macroscopico e viste le proprietà elettriche dei tessuti, il tessuto in cui viene inserita una coppia di elettrodi paralleli viene modellato con una resistenza in parallelo ad una capacità (vedi Fig. 1.5).

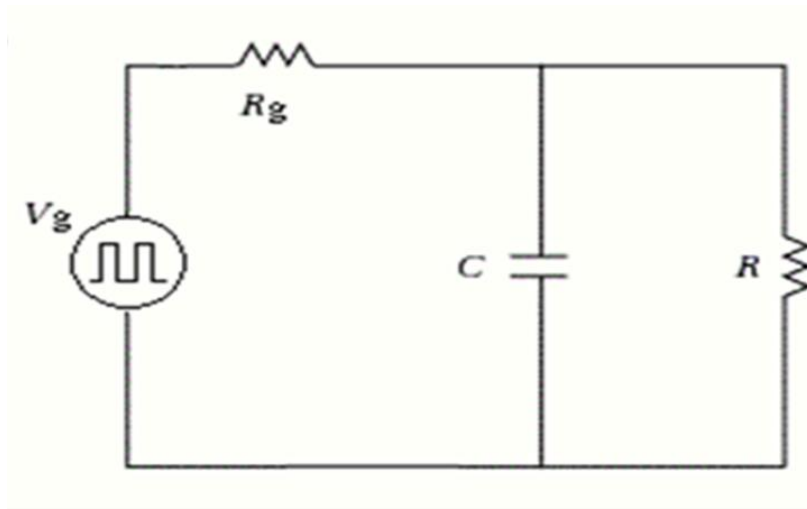


Fig. 1.5 circuito equivalente tessuto-elettrodo [13]

L'elettrochemioterapia (ECT), che si basa sugli effetti dell'elettroporazione, applica al tessuto da trattare, mediante elettroporatore, un treno di impulsi di tensione applicato ai capi di due elettrodi. Gli impulsi di tensione creano un campo elettrico che fa aumentare il potenziale transmembrana in modo tale da indurre la formazione di pori nella membrana cellulare. Questo effetto microscopico si traduce a livello macroscopico con un aumento della conducibilità del tessuto e una conseguente riduzione della resistenza ai capi degli elettrodi. La resistenza ai capi degli elettrodi si ricava a partire dai dati di tensione e corrente registrati dalla macchina.

I dati di corrente e tensione registrati durante il trattamento e l'esito dello stesso possono essere condizionati da [13]:

- Ritrattamenti: se il paziente è stato sottoposto ad altri trattamenti precedentemente all'ECT, le condizioni e le caratteristiche del tessuto possono essere state modificate
- Profondità degli elettrodi: alcune zone anatomiche, ad esempio la testa, possono impedire di piantare a sufficienza gli elettrodi per la presenza dell'osso, oppure il

medico non riesce ad inserire alla giusta profondità l'elettrodo perché il tessuto risulta duro.

- Presenza di diversi tipi di tessuti: l'elettrodo può attraversare più tessuti scendendo in profondità
- Anisotropia del tessuto: alcuni tessuti, ad esempio le fibre muscolari, hanno delle proprietà dielettriche che variano a seconda della direzione delle fibre

1.4 Cheloidi

I cheloidi si formano a causa di un'anormale risposta di cicatrizzazione del derma dopo una ferita, detta anche cicatrizzazione metaplastica. Si formano dai bordi delle ferite e sono caratterizzati da un'alta concentrazione e produzione di tessuto fibroso. In generale sono caratterizzati dal fatto che difficilmente si riassorbono e che tendono a riformarsi dopo la rimozione (vedi Figure 1.6 e 1.7). Un cheloide impiega da tre mesi ad anni per svilupparsi, seguendo le fasi di:

- Infiammazione
- Proliferazione
- Maturazione e rimodellazione

L'infiammazione avviene nei primi giorni post ferita, quando l'attività di cicatrizzazione è al culmine (3-10 giorni).

Nella fase di proliferazione la cicatrizzazione può mostrare segni di ipertrofia, un tipo di cicatrizzazione regressiva, che proprio in questa fase può mutare in metaplastica (10-14 giorni).

Nella fase di maturazione, invece, la cicatrice è definitivamente di tipo metaplastico. La forma e la densità della lesione possono svilupparsi in un periodo che va dalle due settimane ad alcuni anni.



Fig. 1.6 esempio di cheloide sulla spalla [11]



Fig. 1.7 esempio di cheloide su lobo dell'orecchio [12]

1.4.1 Fattori di rischio di insorgenza

I pazienti più a rischio di insorgenza di cheloidi sono i giovani, di norma non oltre i 30 anni, e con un picco di rischio nella fascia compresa tra i 15 e i 20 anni in cui si ha la maggiore concentrazione e produzione di ormoni. Un altro fattore di rischio è la pigmentazione scura della pelle, 15-20% di insorgenza in più, forse a causa di un'anormale stimolazione ormonale. È stato riscontrato che può esserci anche una predisposizione familiare a causa di un autosoma dominante (cromosoma non-sessuale) con una variazione genetica regressiva. Oltre ai fattori genetici esistono anche parti anatomiche che hanno una predisposizione alla formazione dei cheloidi, quali: spalle, braccia, lobi delle orecchie, zona pre-sternale, cervicale, dorsale e viso. I traumi che possono portare alla formazione di cheloidi possono essere di varie tipologie: ustioni, piercing, operazioni chirurgiche, ferite, innesti sottocutanei e in generale qualsiasi fattore di prolungamento di rimarginazione delle ferite.

1.4.2 Trattamenti

I trattamenti previsti per i cheloidi sono di vario tipo, sia come approccio medico che come tempistiche di applicazione, e ne esistono sia di preventivi che di curativi. Nel caso ci sia la probabilità di sviluppare cheloidi, in caso di ferita il medico può prescrivere trattamenti di prevenzione per ridurre la probabilità di formazione di questa patologia. Questi trattamenti sono meno invasivi rispetto ai trattamenti chirurgici che ricorrono all'escissione e possono avere un'alta percentuale di successo, infatti questo tipo di lesioni ha un'alta recidività. Per i soggetti ad alto rischio si sconsiglia ogni tipo di piercing e di innesti sottocutanei e nel caso

si debba ricorrere ad operazioni chirurgiche obbligatorie bisogna prevenire l'insorgenza con:

- Iniezioni di corticosteroidi
- Bendaggi a pressioni di silicone elastomero
- Sutura adesiva con 2-ottalecianocrilato (Dermabond)
- Applicazione di pomate specifiche
- Crioterapia

oppure ad altri espedienti per la riduzione della tensione della pelle in modo da mantenerla morbida e permettere che la cicatrizzazione non si irrigidisca. In caso di rimozione chirurgica del cheloide, la ripresentazione dello stesso è pressoché assicurata, ma con un conseguente indurimento e ingrandimento del tessuto. Un protocollo di trattamento chirurgico dei cheloidi usa la radioterapia, essa è una terapia medica basata sull'irradiazione del tumore con raggi ionizzanti e, fino agli inizi della scoperta dei raggi-X, veniva usata per il trattamento di cheloidi e ferite ipertrofiche. Relativamente l'uso della radioterapia nel trattamento dei cheloidi si è concluso che la miglior combinazione è la rimozione chirurgica della lesione e l'applicazione della terapia nelle prime 48 ore post intervento. Questo protocollo operativo ha portato al risultato di un minor tasso di riformazione del cheloide con un successo che va dal 67 al 98%.

In medicina chirurghi plastici e oncologi hanno una diversa opinione riguardo la rimozione del cheloide; i primi sconsigliano l'uso della radioterapia, i secondi no. Le diverse opinioni nascono dal fatto che c'è la possibilità di formazione di carcinoma causato dalla radioterapia. Tuttavia diversi studi mostrano come la maggior parte dei pazienti trattati con radioterapia non hanno avuto formazione di cancro attorno alla ferita trattata o sullo stesso cheloide riformatosi. In ogni caso il paziente, prima di essere sottoposto a questa terapia, deve essere informato dei rischi che corre, di quale protocollo verrà utilizzato e deve dare il suo consenso. Per il trattamento del cheloide mediante radioterapia ci sono alcune principali variabili da considerare:

- Accertamento della presenza del cheloide
- Dosaggio della radiazione
- Tempi di applicazione
- Parte anatomica di applicazione (zona, profondità, tessuti o organi circostanti)
- Età, sesso, etnia del paziente
- Area e grandezza del cheloide

Queste sono le variabili che hanno portato ad un protocollo operativo base per la rimozione del cheloide e del conseguente trattamento con radioterapia:

1. Subito dopo la rimozione deve essere analizzato per essere sicuri che si tratti di un cheloide e che non abbia complicazioni al suo interno (es.: possibili tumori); l'analisi può essere fatta solo dopo la rimozione perché un'eventuale biopsia potrebbe far reagire il cheloide ed aumentarne le dimensioni
2. Dosaggio della radioterapia
3. Il trattamento deve cominciare non oltre le 48 ore post operazione
4. Per ridurre il rischio di carcinoma sono sconsigliati i trattamenti nelle zone vicine alla tiroide, alla ghiandola mammaria; in caso di estrema necessità devono essere adeguatamente protette
5. L'area e la grandezza del cheloide influenzano molto il dosaggio dell'irradiazione

È stato sviluppato un diverso trattamento che non utilizza la radioterapia ma altri agenti quali:

- Bleomicina solfato
- Fluoracile o 5FU
- Interferone alfa-2b
- Creme a base di erbe o Vitamina E

La bleomicina è un chemioterapico che ha funzione di alchilante del DNA, cioè si lega al filamento di DNA e ne provoca la rottura; la si trova sotto forma di polvere che viene fatta sciogliere.

Il Fluoracile o 5FU è un chemioterapico tossico per le cellule che provoca la morte delle cellule neoplastiche. Lo si trova sia in liquido sia in crema; questa seconda tipologia viene usata per i tumori della pelle, compresi i cheloidi.

L'interferone alfa-2b è una proteina naturale prodotta dal corpo umano in piccole quantità, ma può essere sintetizzata in laboratorio; ha la funzione di stimolare il sistema immunitario e di contrastare le cellule neoplastiche. Gli effetti osservati sono:

- Un rallentamento o blocco della divisione cellulare delle cellule neoplastiche
- Una riduzione della capacità di difesa delle cellule neoplastiche agli attacchi da parte del sistema immunitario
- Rafforzamento e stimolazione del sistema immunitario

Ci sono molti altri trattamenti in fase di ricerca e di sviluppo. Negli ultimi anni si sta cercando di approfondire i fattori di formazione, a livello cellulare, dei cheloidi e si è notato che cominciano a formarsi nella fase di infiammazione della ferita. [13] [4] [18]

1.5 Cliniporator

Il Cliniporator, realizzato da IGEA, è l'unico macchinario grazie al quale sono possibili i trattamenti di ECT in clinica. Questa apparecchiatura genera impulsi ad alta tensione inducendo l'elettroporazione della membrana cellulare che diventa permeabile ad un farmaco chemioterapico; durante questo processo il Cliniporator misura i valori di tensione e corrente erogate e visualizza le informazioni in tempo reale permettendo di verificare l'efficacia del trattamento. Il generatore di impulsi imposta automaticamente i parametri a seconda della geometria dell'applicatore scelto per il trattamento. [7]

IGEA si è focalizzata sul trattamento di tumori e lesioni della pelle e fornisce una selezione di applicatori creati appositamente per applicazioni cutanee e sottocutanee fino a 4 cm di profondità o lamellari per lesioni superficiali aventi un diametro inferiore a 8 mm. Questi applicatori sono utilizzabili esclusivamente con il generatore di impulsi del Cliniporator. Gli elettrodi ad ago con configurazione esagonale o lineare si usano per lesioni che si estendono sottocute, aghi lunghi sono invece usati per trattare tumori più profondi come alcuni tipi di sarcomi. Per ogni applicatore standard c'è un manipolo riutilizzabile mentre gli aghi lunghi sono connessi alla macchina singolarmente. [2]

Il Cliniporator è costituito da (vedi Fig. 1.8):

- Console Unit: computer che tramite interfaccia grafica consente di inserire i dati del paziente, scegliere l'elettrodo e praticare il trattamento
- PowerUnit: è il generatore di impulsi elettrici
- Manipoli: consentono il collegamento del generatore all'elettrodo



Fig. 1.8 Cliniporator IGEA [9]

1.6 Elettrodi

Per avere un'elettroporazione di successo è richiesto di combinare un protocollo, che può includere o meno un agente terapeutico, un generatore di impulsi e un appropriato tipo di applicatore. Il numero e la forma degli elettrodi dipende dal tipo di lesione e dal tipo di trattamento richiesti.

Il design tipico di un applicatore è mostrato in Fig. 1.9 e comprende un collegamento elettrico (power cord) che lo collega al generatore di impulsi, un manico e un'unità di elettrodo, intercambiabile, formata dal vero e proprio elettrodo. L'uso di un'unità di elettrodo intercambiabile aiuta a mantenere bassi i costi del trattamento. I diversi tipi di applicatori possono essere divisi in due grandi categorie:

- penetranti
- non penetranti

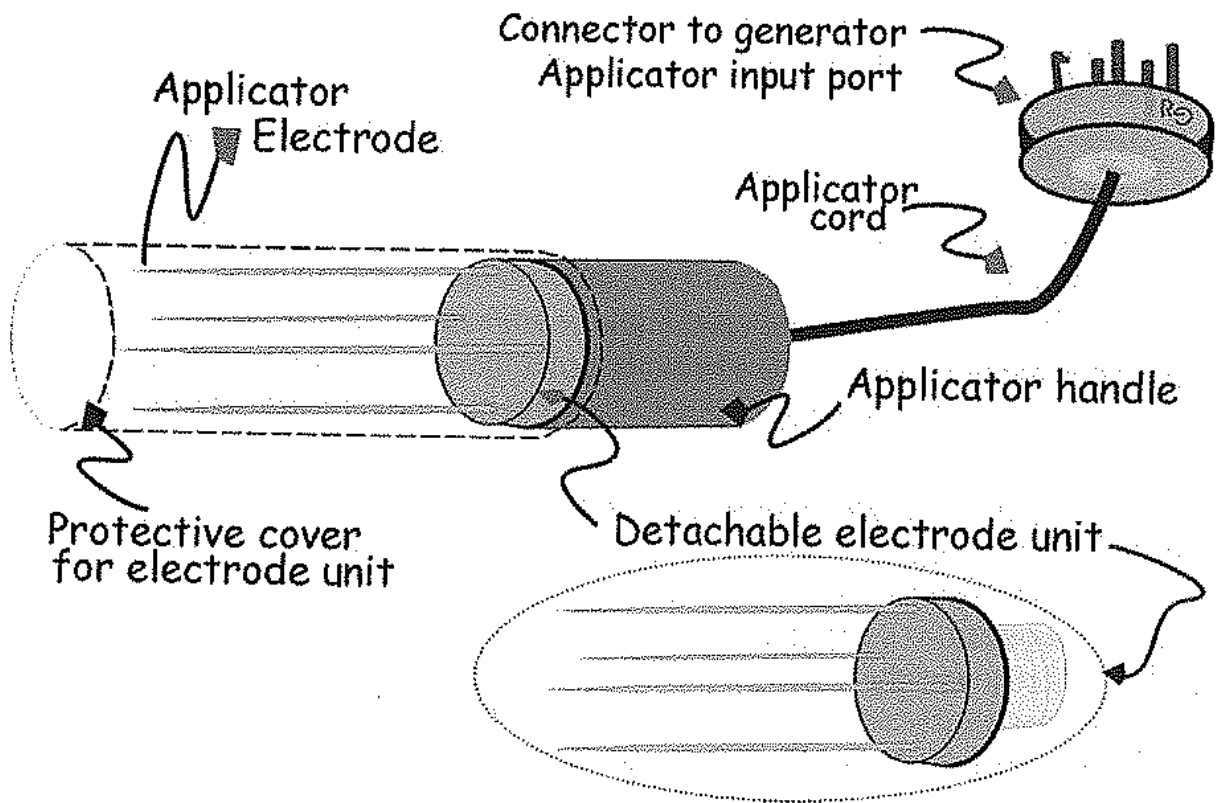


Fig. 1.9 applicatore [13]

La geometria degli applicatori non penetranti consiste in due piatti rettangolari di acciaio inossidabile (vedi Fig. 1.10). Questi due piatti vengono applicati ai bordi del tessuto da trattare e il campo elettrico viene imposto tra i due piatti dell'elettrodo. Per far sì che il campo elettrico sia uniforme in tutto il tessuto l'applicatore viene rimosso, ruotato di 90°, riposizionato sul tessuto e viene riapplicato il campo elettrico. Per eliminare l'incertezza nei dati, dovuta alla rotazione fisica dell'applicatore, sono stati sviluppati degli elettrodi con più coppie di piatti e la rotazione viene ricreata da un software che sceglie elettronicamente la sequenza delle coppie tra le quali applicare il campo elettrico.



Fig. 1.10 manipolo con elettrodo non penetrante [15]

La struttura degli elettrodi penetranti è costituita da aghi con la punta studiata appositamente per essere in grado di penetrare nel tessuto (vedi Fig. 1.11). Possono essere costituiti da una singola coppia o da una serie (array) di aghi, posti su due file parallele, che ricevono l'impulso elettrico dal generatore di impulsi secondo una sequenza predeterminata. [1]



Fig. 1.11 manipoli con elettrodi penetranti [15]

1.6.1 Manipoli ed elettrodi monouso

I manipoli del Cliniporator connettono gli elettrodi alla Power Unit. Sono disponibili in due tipologie e sono completamente sterilizzabili (Figure 1.12 e 1.13).



Fig. 1.12 IG0M910 [14]



Fig. 1.13 IG0M915 [14]

Il Cliniporator deve essere utilizzato esclusivamente con i dispositivi “Elettrodo per elettroporatore serie EPS” forniti da IGEA. Essi costituiscono la vera e propria parte applicata del manipolo e consentono l’applicazione dell’elettroporazione ai tessuti. Come già detto gli elettrodi si distinguono tra penetranti e non penetranti, ma possono essere ulteriormente distinti per lunghezza e configurazione degli aghi (vedi Fig. 1.14) [1]:

- N – 10 – HG Aghi [N], lunghezza 10 mm [10], configurazione esagonale [H],
manipolo verde [G]
- N – 20 – HG Aghi [N], lunghezza 20 mm [20], configurazione esagonale [H],
manipolo verde [G]
- N – 30 – HG Aghi [N], lunghezza 30 mm [30], configurazione esagonale [H],
manipolo verde [G]
- I – 40 – HG Aghi parzialmente isolati [I], lunghezza 40 mm [40],
configurazione
esagonale [H], manipolo verde [G]
- N – 10 – 4B Aghi [N], lunghezza 10 mm [10], configurazione lineare [4],
manipolo
blu [B]
- N – 20 – 4B Aghi [N], lunghezza 20 mm [20], configurazione lineare [4],
manipolo
blu [B]
- N – 30 – 4B Aghi [N], lunghezza 30 mm [30], configurazione lineare [4],
manipolo
blu [B]

- P – 30 – 8B Placchette [P], lunghezza 30 mm [30], configurazione lineare [8],
manipolo blu [B]
- F – 05 – OR Configurazione Finger [F], lunghezza 5 mm [05], aghi ortogonali [OR]
- F – 10 – OR Configurazione Finger [F], lunghezza 10 mm [10], aghi ortogonali [OR]
- F – 05 – LG Configurazione Finger [F], lunghezza 5 mm [05], aghi longitudinali [LG]
- F – 10 – LG Configurazione Finger [F], lunghezza 10 mm [10], aghi longitudinali [LG]



Fig. 1.14 da sinistra a destra: elettrodo esagonale [H] – lineare [4] – a placchette [P] – finger [F]. [14]

Capitolo 2

ANALISI DEI DATI

In questo capitolo si analizzano delle serie di dati, relative all'applicazione dell'ECT su cheloidi, ottenute da trattamenti eseguiti presso l'ospedale di Brescia.

2.1 Descrizione dei dati

Il database a disposizione comprende 18 pazienti. Ad ogni paziente viene associato un acronimo costituito da due lettere seguite da due numeri. Le due lettere permettono di risalire allo specifico paziente mentre i numeri tengono traccia del numero di trattamento ECT eseguito. In questo modo nel caso in cui un paziente sia stato trattato più volte avrà più file a lui corrispondenti e identificabili dalle due lettere e diversi numeri.

Per ciascun paziente, per una certa data di trattamento, sono stati registrati più file Excel contenenti i valori di tensione e corrente degli impulsi applicati. Ciascun file si riferisce ad una posizione dell'elettrodo e/o ad un nodulo specifico.

I file che sono stati forniti dal medico sono distinguibili e identificabili a partire dal nome. Esso si presenta nella forma X-Y-Z dove X è l'acronimo del paziente, Y è un numero che rappresenta quale nodulo del paziente stiamo trattando mentre Z è un numero progressivo che tiene conto delle applicazioni per singolo nodulo (vedi Fig. 2.1). In questo modo i file sono facilmente raggruppabili per paziente, all'occorrenza.

GF1-01-001

Fig.2.1 esempio nome file di una applicazione

In ogni file sono registrati i valori di tensione e di corrente di otto dei 96 impulsi applicati dalla macchina. Questi dati sono campionati con un periodo di campionamento di un microsecondo.

Dato un paziente con N noduli (N da 1 a 3) si applicano per ogni nodulo M applicazioni ECT (M da 1 a 42) e per ognuna di queste si considera l'ottavo impulso come descritto nello schema seguente:

Paziente XY

Numero noduli = N

- Nodulo 1 \longrightarrow M applicazioni
 - Applicazione 1 \longrightarrow 8 impulsi \longrightarrow ottavo impulso
 - Applicazione 2 \longrightarrow 8 impulsi \longrightarrow ottavo impulso
 -
 - Applicazione M \longrightarrow 8 impulsi \longrightarrow ottavo impulso

- Nodulo 2 \longrightarrow M applicazioni
 - Applicazione 1 \longrightarrow 8 impulsi \longrightarrow ottavo impulso
 - Applicazione 2 \longrightarrow 8 impulsi \longrightarrow ottavo impulso
 -
 - Applicazione M \longrightarrow 8 impulsi \longrightarrow ottavo impulso

-

-

- Nodulo N \longrightarrow M applicazioni
 - Applicazione 1 \longrightarrow 8 impulsi \longrightarrow ottavo impulso
 - Applicazione 2 \longrightarrow 8 impulsi \longrightarrow ottavo impulso
 -
 - Applicazione M \longrightarrow 8 impulsi \longrightarrow ottavo impulso

2.1.1 Metodi di analisi

In Tabella 2.1 sono riportati, per un singolo impulso, i valori dei campioni di tensione e corrente registrati dalla macchina. In Fig. 2.2 è riportato uno schema di un singolo impulso di tensione sovrapposto al corrispondente impulso di corrente.

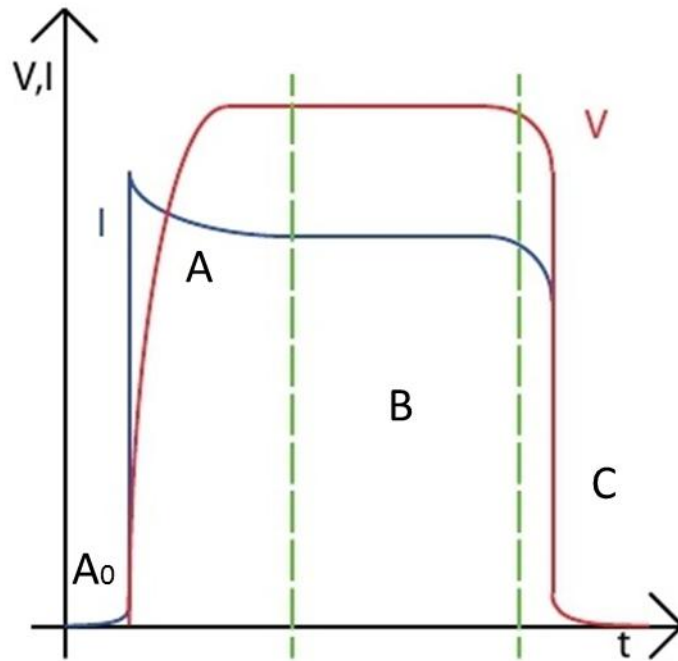


Fig. 2.2 impulso tensione – corrente e zona di plateau (tra le due righe verdi tratteggiate) [13]

In Tabella 2.1 e in Fig. 2.2, sono evidenziate quattro aree:

- **A₀** : rampa di salita del segnale
- **A** : transitorio di salita
- **B** : zona di plateau
- **C** : transitorio di discesa
- **D** : valori di resistenza calcolati (solo in Tabella 2.1)

Dai valori di tensione e corrente registrati dalla macchina si è ricavato, per ciascun impulso, un valore di resistenza.

In Tabella 2.1 è riportato un esempio di dati presenti nei file Excel dei pazienti in cui sono individuati i campioni di tensione e corrente relativi ad un singolo impulso e i corrispondenti valori di resistenza calcolati a partire dai 41 campioni scelti nella zona di plateau (sezione B).

Tabella 2.2

	media tensioni	std V	media correnti	std I	resistenza media	std R	max R	min R	N.campioni
pul 1	398.0	0.00	0.9	0.00	462.0	0.00	462	462	41
pul 2	398.1	0.78	0.9	0.00	462.1	0.94	468	462	41
pul 3	398.0	0.00	0.9	0.00	462.0	0.00	462	462	41
pul 4	398.9	1.90	0.8	0.00	511.0	2.29	516	510	41
pul 5	399.2	2.17	0.8	0.00	511.5	2.61	516	510	41
pul 6	399.3	2.24	0.8	0.00	511.6	2.69	516	510	41
pul 7	399.1	2.10	0.8	0.00	511.3	2.51	516	510	41
pul 8	398.7	1.79	0.8	0.00	510.9	2.15	516	510	41

A questo punto si è creato un file Excel per ogni paziente nel quale sono stati inseriti i dati contenuti nei file di tutte le applicazioni di ECT effettuate per ciascun nodulo e tanti fogli quanti sono i noduli del paziente che sono stati trattati. Nei fogli relativi ai noduli sono stati riportati tutti i dati degli ottavi impulsi di tutte le applicazioni relative a tali noduli (vedi Tabella 2.3).

Tabella 2.3

Applicazioni	media tensioni	std V	media correnti	std I	resistenza media	std R	max R	min R	N. campioni
001	398.0	0.00	1.3	0.00	299.0	0.00	299	299	41
002	398.0	0.00	1.3	0.00	318.0	0.00	318	318	41
003	398.2	1.09	1.2	0.00	337.2	0.87	341	337	41
004	398.1	0.78	1.1	0.00	361.1	0.78	366	361	41
005	398.0	0.00	1.9	0.00	211.0	0.00	211	211	41
006	398.0	0.00	1.7	0.00	241.0	0.00	241	241	41
007	398.0	0.00	1.8	0.03	226.3	4.49	230	221	41

Per ciascun nodulo sono stati calcolati i valori medi e le deviazioni standard (std) delle tensioni, delle correnti e delle resistenze corrispondenti all'ottavo impulso delle M applicazioni di ECT, riportati in Tabella 2.4, nonché i valori massimo e minimo di resistenza.

Tabella 2.4

	V av	std V	I av	std I	R av	std R	max R	min R
nodulo 2	398.1	0.10	1.4	0.31	284.8	58.69	366	211

Il risultato ottenuto è stato inserito in un foglio specifico che riporta le informazioni riassuntive di tutti i noduli del paziente (vedi Tabella 2.5). Il procedimento è stato ripetuto per tutti i pazienti.

Tabella 2.5

	V av	std V	I av	std I	R av	std R	max R	min R
nodulo 1	398.0	0.18	1.6	0.37	264.6	77.63	516	175
nodulo 2	398.1	0.10	1.4	0.31	284.8	58.69	366	211

Completata questa prima fase di analisi si riportano tutti i risultati ottenuti in una tabella riassuntiva (vedi Tabella 2.6) contenente i dati relativi alla valutazione clinica della lesione dei pazienti analizzati e ai parametri del trattamento:

- Tipo di elettrodo usato
- Acronimo paziente
- Acronimo nodulo
- Localizzazione anatomica
- Spessore (thickness)
- Rigidità (stiffness)
- Numero noduli
- Resistenze medie,
- Deviazione standard di resistenza
- Correnti medie

I valori di rigidità e spessore sono parametri provenienti dall'analisi clinica effettuata dal medico.

Il database riassunto in Tabella 2.6 comprende 18 pazienti con un totale di 28 noduli trattati.

Tabella 2.6

elettrodo	paziente_ID	acronimo	acronimo_nodulo	location	spessore	rigidità	#nodulo	media resistenze	std R	2*std R	media correnti
N204B	AC74	k1	k1	trunk	1	1	1	96.4	25.0	50.0	4.1
N204B	MG96	k11	k11	trunk	5.8	3	1	106.8	26.4	52.7	3.7
N204B	CC52	k3	k3	trunk	2	1	1	292.3	59.2	118.4	1.4
N-20-4B	GF1	k26	k26	trunk	3.5	3	1	69.2	12.1	24.2	5.82
N-20-4B	MM3	k28	k28	trunk	2.5	2	1	207.6	28.8	57.5	1.94
N-20-4B	LS5	k30	k30_1	trunk	4	3	1	123.0	27.0	54.0	3.36
N-20-4B	LS5	k30	k30_2	trunk	4	3	2	119.3	24.3	48.5	3.42
N-20-4B	KT9	k32	k32_1	trunk	2	1	1	155.8	14.6	29.2	2.57
N-20-4B	KT9	k32	k32_2	trunk	2.9	2	2	205.8	28.1	56.2	1.95
N-10-4B	LS22	k38	k38_1	trunk	0.8	0	1	149.2	17.0	34.1	2.69
N-10-4B	LS22	k38	k38_2	trunk	0.8	0	2	117.9	18.9	37.9	3.42
N-10-4B	CC19	k37	k37	trunk	2.5	2	1	154.1	31.3	62.6	2.67
N-20-4B	MF2	k27	k27	breast	0.75	1	1	152.2	35.2	70.3	2.72
N-20-4B	TD18	k36	k36	giugular notch	3	2	1	284.3	81.8	163.5	1.53
N204B	MB39	k6	k6	shoulder	2	3	1	368.6	93.1	186.3	1.10
N204B	MB46	k7	k7	shoulder	2	3	1	332.0	67.9	135.8	1.20
N-20-4B	KT9	k32	k32_3	shoulder	2	2	3	122.3	11.3	22.6	3.26
N204B	AG84	k27	k27	shoulder	2.5	3	1				
N204B	AR87	k2	k2_1	limb	5	4	1	255.9	63.3	126.6	1.50
N204B	AR87	k2	k2_2	limb	4.5	4	2	249.4	34.5	69.1	1.60
N-30-4B	AR15	k34	k34_1	feet dx	1	2	1	264.6	77.6	155.3	1.60
N-30-4B	AR15	k34	k34_2	feet sx	0.5	1	2	284.8	58.7	117.4	1.45
N204B	MF71	k8	k8_1	face	4.8	3	1	159.0	33.3	66.6	2.50
N204B	MF71	k8	k8_2	face	9.5	3	2	157.7	61.2	122.4	2.50
N204B	MF78	k9	k9	face	4.8	3	1	173.9	47.6	95.1	2.30
N204B	MF86	k10	k10_1	face	2.5	2	1	226.9	70.8	141.5	1.70
N204B	MF86	k10	k10_2	face	3	2	3	173.4	27.1	54.2	2.30
N204B	MT70	k12	k12_1	face	4	4	1	155.2	43.6	87.2	2.50
N204B	MT70	k12	k12_2	face	4	4	2	111.1	20.0	40.0	3.60
N204B	MT70	k12	k12_3	face	3	4	3	135.4	11.2	22.3	2.90
N204B	MT70	k12	k12_4	face	3	4	4	191.5	42.1	84.1	2.10
N204B	MT80	k13	k13	face	3	2	1	209.2	37.2	74.3	1.90
N-10-4B	YF13	k33	k33	head	2	2	1	255.2	67.4	134.9	1.67
N-10-4B	MT17	k35	k35	cheek dx	1.5	2	1	231.8	62.1	124.1	1.84
N204B	SM73	k14	k17	ear	2.5	2	1	158.7	26.5	53.0	2.50
N204B	YH40	k15	k15_1	ear	15	3	1	88.5	21.1	42.3	4.50
N204B	YH40	k15	k15_2	ear	8	3	2	105.7	18.9	37.9	3.70
N204B	EN85	k4	k4	ear	16	4	1	117.6	28.7	57.3	3.40
N204B	IC89	k5	k5	ear	9.9	3	1	129.0	37.5	75.1	3.10
N-20-4B	EN4	k29	k29_1	ear dx	13	3	1	115.0	31.2	62.3	3.68
N-20-4B	EN4	k29	k29_2	ear sx	5	2	2	158.6	39.4	78.9	2.65
N-20-4B	SM8	k31	k31	ear dx	9.4	3	1	75.0	15.4	30.7	5.43

2.2 Calcolo della resistenza

I dati acquisiti durante i trattamenti sono la tensione e la corrente tra le coppie di elettrodi misurate per ogni scarica di impulsi. Nel caso di elettrodi ad aghi con configurazione lineare vengono acquisiti otto impulsi i cui dati corrispondono sempre alla stessa zona di tessuto

trattato. In questo caso viene osservata una diminuzione progressiva della resistenza in quanto la conducibilità del tessuto aumenta in seguito all'elettroporazione.

Dai dati di tensione e corrente, per ciascuno degli otto impulsi applicati, è calcolato il valore della resistenza corrispondente: per ognuno degli otto impulsi vengono selezionati 41 campioni presi nella zona di plateau (sezione B, Fig. 2.2) individuata tra la fine del transitorio di salita (sezione A, Fig. 2.2) e l'inizio del transitorio di discesa (sezione C, Fig. 2.2) dei valori di tensione e di corrente. Sfruttando i dati si ricava il valore di resistenza, per ogni campione selezionato, mediante la formula:

$$R_i = \frac{V_i}{I_i} \quad (1)$$

La resistenza media per ogni impulso si trova dividendo la somma di tutte le resistenze per il numero di campioni, mediante la formula:

$$R_m = \frac{\sum_{i=1}^N R_i}{N} \quad (2)$$

Il procedimento è ripetuto per ciascuno degli otto impulsi del file Excel.

La resistenza media per ogni nodulo si calcola dividendo la somma delle resistenze medie degli ottavi impulsi per il numero di applicazioni, mediante la formula:

$$R_n = \frac{\sum_{i=1}^M R_m}{M} \quad (3)$$

2.3 Procedura di analisi

In questo paragrafo si illustra come viene eseguita l'analisi delle serie di dati relative ai trattamenti di ECT. I passi principali dell'analisi sono i seguenti:

- Analisi grafica
- Confronto delle resistenze medie
- Analisi mediante TestT
- Studio statistico di correlazione
- Analisi dei trattamenti successivi
- Analisi dei diametri e dei volumi

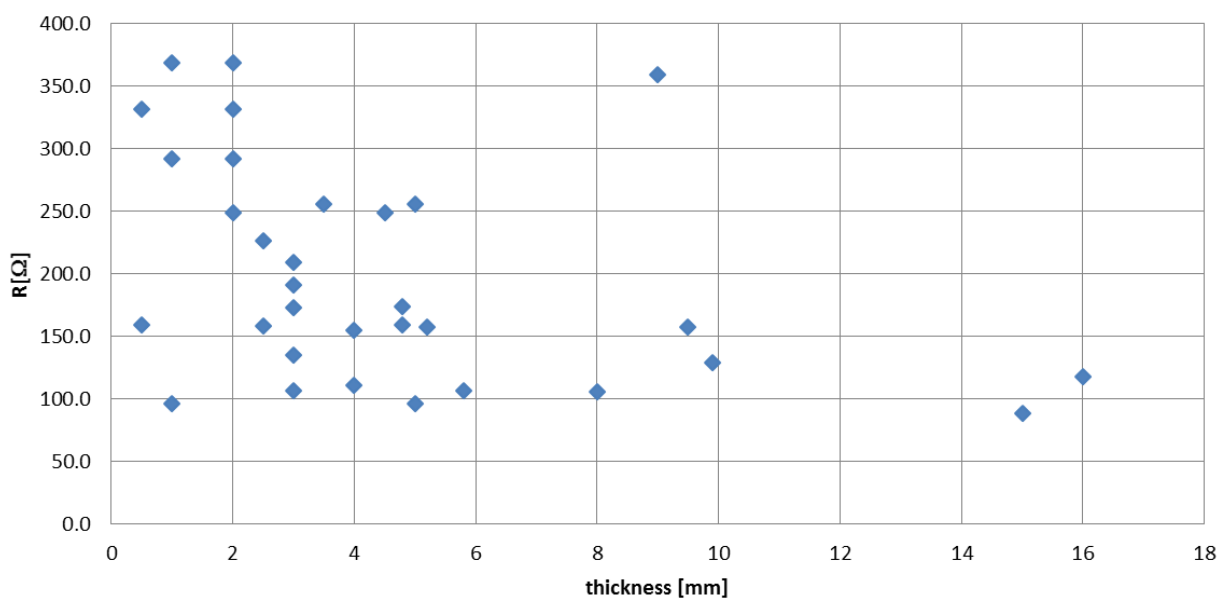


Fig. 2.3 grafico di R con thickness

L'analisi grafica presuppone di graficare la resistenza dei cheloidi in funzione della localizzazione anatomica della thickness e/o della stiffness (ad esempio Fig. 2.3). L'osservazione del grafico porta a pensare all'esistenza, o meno, di correlazione tra le due variabili considerate. Per consolidare tale ipotesi di correlazione si procede al confronto delle resistenze medie nel quale è possibile individuare zone di sovrapposizione delle bande di incertezza; le resistenze comparabili o apparentemente correlate con la variabile indipendente suggeriscono un ulteriore approfondimento mediante metodi statistici.

L'analisi mediante TestT consente di stabilire se, presi due dati indipendenti, c'è o meno una differenza rilevante tra loro. Il TestT confronterà i valori delle resistenze medie di cheloidi, corrispondenti a zone anatomiche diverse e restituirà un valore di probabilità che consentirà di valutare se i valori analizzati possono considerarsi comparabili.

L'analisi mediante lo studio di correlazione, invece, mette in relazione i valori di resistenza media dei cheloidi con il relativo spessore o rigidità restituendo un valore compreso tra -1 e 1 che indicherà il grado di correlazione tra le variabili.

I dati a disposizione mostrano che alcuni pazienti sono stati sottoposti a più trattamenti della stessa lesione a intervalli di qualche settimana. L'analisi dei ritrattamenti mira a valutare le variazioni nei valori di resistenza media, spessore e rigidità del cheloide riscontrate dopo ogni trattamento.

Prima e dopo ogni trattamento vengono misurati anche il diametro e il volume del cheloide; vengono registrate le variazioni che il diametro e/o il volume subiscono, nota la predisposizione di questo tipo di lesioni ad accrescersi e ripresentarsi.

2.4 Metodi statistici

In statistica per correlazione si intende una relazione tra due variabili casuali tale che, a ciascun valore della prima variabile corrisponda con una certa regolarità un valore della seconda. Il grado di correlazione fra due variabili viene espresso mediante gli indici di correlazione. Questi assumono valori compresi tra **-1** (quando le variabili considerate sono inversamente correlate) e **1** (quando vi è correlazione assoluta). Un indice di correlazione pari a zero indica un'assenza di correlazione. Due variabili indipendenti hanno sicuramente indice di correlazione nullo ma, viceversa, un valore pari a zero non implica necessariamente che le due variabili siano indipendenti. [3]

Il TestT (detto anche test di Student) è un tipo di analisi che serve per verificare se ci sono differenze tra due medie. Consente di stabilire se due risultati sono (o meno) significativamente diversi grazie al test di significatività. Il test di significatività parte da un'ipotesi nulla (detta anche ipotesi zero) secondo la quale non c'è differenza rilevante tra i due risultati.

Per stabilire se l'ipotesi zero è vera o falsa si è definita una convenzione. Una probabilità maggiore del 5% ($P > 0.05$) non scarta l'ipotesi nulla (non c'è una differenza significativa tra i risultati), mentre una probabilità inferiore al 5% ($P < 0.05$) scarta l'ipotesi nulla (i due risultati sono significativamente diversi). Il TestT è in grado di confrontare due gruppi diversi rispetto ad una singola variabile (TestT per dati indipendenti), ma anche due misurazioni diverse fatte sugli stessi soggetti (TestT per dati appaiati). Lo studio statistico si avvarrà del T-test per dati indipendenti. [5]

Capitolo 3

RISULTATI

3.1 Situazione iniziale dei pazienti

Prima di analizzare i risultati ottenuti mediante i diversi tipi di analisi svolte, è utile organizzare la casistica dei pazienti trattati in opportune tabelle.

Nelle Tabelle 3.1 e 3.2 le etichette delle righe identificano le localizzazioni dei noduli per aree anatomiche, mentre le etichette delle colonne indicano i diversi tipi di elettrodi che sono stati utilizzati nei trattamenti. La Tabella 3.1 consente di avere una panoramica generale di quanti noduli sono presenti per singola zona anatomica e di quanti noduli vengono trattati con uno specifico elettrodo. La Tabella 3.2, invece, fornisce una panoramica generale di quanti pazienti presentavano cheloidi in quella determinata zona anatomica e di quanti pazienti sono stati trattati con un particolare elettrodo.

Tabella 3.1

	N-10-4B	N-20-4B	N-30-4B	totale noduli
trunk	3	7	0	10
shoulder	0	1	0	1
limb	0	0	2	2
ear	0	3	0	3
face	3	1	0	4
totale noduli per elettrodo	6	12	2	20

Noduli per tipo di elettrodo per microaree

Tabella 3.2

	N-104B	N-20-4B	N-30-4B	totale pazienti
trunk	2	5	0	7
shoulder	0	1	0	1
limb	0	0	1	1
ear	0	2	0	2
face	2	1	0	3
totale pazienti per elettrodo	4	9	1	14

Pazienti per tipo di elettrodo per microaree

Nelle Tabelle 3.3 e 3.4 le etichette delle righe indicano le localizzazioni dei noduli considerate per zone anatomiche (che raggruppano le aree indicate in Tabella 3.1 e 3.2), mentre le etichette delle colonne identificano i diversi tipi di elettrodi che sono stati utilizzati. La Tabella 3.3 riassume quanti noduli sono presenti per singolo segmento anatomico e quanti noduli vengono trattati con uno specifico elettrodo. La Tabella 3.4, invece, fornisce il numero di pazienti che presentavano cheloidi in quella determinata area e il numero di pazienti che sono stati trattati con un particolare elettrodo.

Tabella 3.3

	N-10-4B	N-20-4B	N-30-4B	totale noduli
trunk	3	7	0	10
limb	0	1	2	3
head	3	4	0	7
totale noduli per elettrodo	6	12	2	20

Noduli per tipo di elettrodo per macroaree

Tabella 3.4

	N-10-4B	N-20-4B	N-30-4B	totale pazienti
trunk	2	5	0	7
limb	0	1	1	2
head	2	3	0	5
totale pazienti per elettrodo	4	9	1	14

Pazienti per tipo di elettrodo per macroaree

Le etichette delle colonne in Tabella 3.5 riportano i pazienti che hanno ricevuto trattamenti di ECT, la localizzazione dei relativi noduli sia per microaree sia per macroaree, il particolare nodulo che si sta trattando e il totale di trattamenti ai quali è stato sottoposto il paziente.

Tabella 3.5

pazienti	location		N° noduli	trattamenti
MG	trunk	trunk	1	1
IC	ear	head	1	1
ME	trunk	trunk	1	1
GF	trunk	trunk	1	1
MM	breast	trunk	1	1
YF	head	head	1	1
YH	ear	head	2	1
KT	trunk	trunk	3	1
SM	ear	head	1	2
AG	shoulder	limb	1	2
LS	trunk	trunk	2	2
TD	face	head	1	2
AR	limb	limb	2	2
MB	shoulder	limb	1	2
EN	ear	head	1	2
MT	face	head	4	3
LB	face	head	1	3
CC	trunk	trunk	1	3
AC	trunk	trunk	1	4
MF	face	head	3	4

Nelle colonne della Tabella 3.6 sono indicati i pazienti, le date del primo, secondo, terzo, quarto trattamento e gli intervalli temporali trascorsi tra il primo e il secondo, tra il secondo e il terzo e tra il terzo e il quarto trattamento.

Tabella 3.6

paziente	I trattamento	II trattamento	III trattamento	IV trattamento	intervallo I-II tratt	intervallo II-III tratt	intervallo III-IV tratt
AC	4/23/2010	8/4/2010	12/21/2010	9/23/2011	3-4 mesi	4 mesi	9 mesi
CC	5/21/2010	7/6/2010	4/11/2012		1-2 mesi	21 mesi	---
MG	11/11/2011				---	---	---
AR	7/19/2011	2/22/2012			7 mesi	---	---
MB	2/26/2010	5/4/2010			2-3 mesi	---	---
EN	7/8/2011	12/6/2011			5 mesi	---	---
IC	8/16/2011				---	---	---
SM	2/25/2011	12/22/2011			10 mesi	---	---
YH	2/26/2010				---	---	---
MF	2/17/2011	4/22/2011	7/15/2011	12/1/2011	2 mesi	3 mesi	5 mesi
MT	2/17/2011	5/12/2011	3/20/2012		3 mesi	10 mesi	---
AG	2/4/2011	6/29/2011			4-5 mesi	---	---
LB	8/4/2010	9/23/2010	2/4/2011		1-2 mesi	4-5 mesi	---
ME	2/18/2011				---	---	---
TD	9/2/2011	4/11/2012			7 mesi	---	---
GF	11/25/2011				---	---	---
MM	12/6/2011				---	---	---
LS	12/7/2011	5/2/2012			5 mesi	---	---
KT	12/22/2011				---	---	---
YF	2/16/2012				---	---	---

3.2 Analisi resistenze medie

In Fig. 3.1 sono state graficate le resistenze medie dei cheloidi dei pazienti trattati individuandone anche le relative localizzazioni. I valori di resistenza sono compresi tra un minimo di 50 Ohm e un massimo di 400 Ohm; i valori più alti si riscontrano per cheloidi localizzati su spalle, arti e testa (compresi circa tra 250 e 400 Ohm), mentre i valori più bassi si hanno per cheloidi localizzati su viso, orecchie e tronco (compresi circa tra 50 e 170 Ohm).

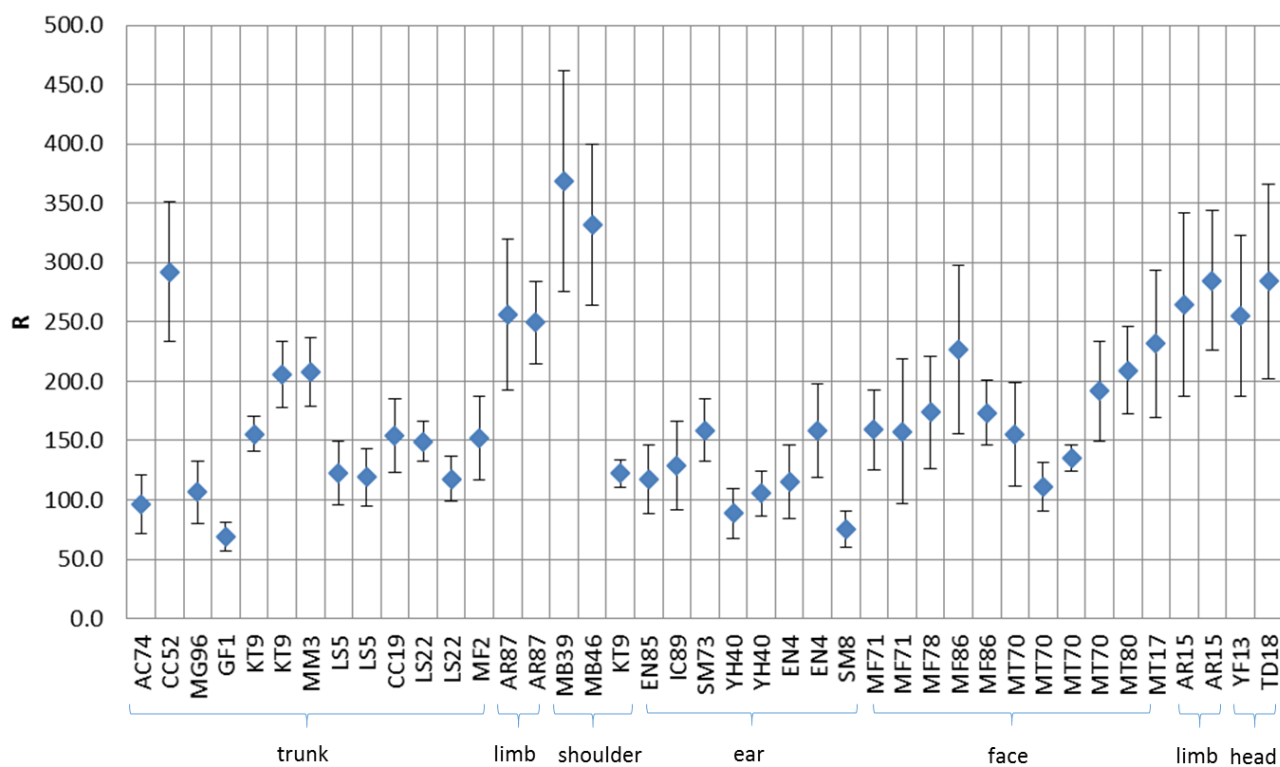


Fig. 3.1 grafico di resistenza con ID_pazienti e aree anatomiche

Le lesioni trattate in Fig. 3.1 sono localizzate principalmente nelle seguenti aree anatomiche:

- Tronco
- Arti
- Spalle
- Viso
- Cranio
- Lobi delle orecchie

che possono essere raggruppate in tre zone anatomiche:

- Testa (head) → viso, cranio e lobi delle orecchie
- Arti (limb) → spalle, braccia e gambe
- Tronco (trunk) → petto e schiena

In Fig. 3.2 è rappresentato il grafico delle resistenze medie per microaree. Dal grafico risulta ben visibile e chiaro come i cheloidi delle aree di trunk, face ed ear presentino valori di resistenze medie (comprese all'incirca tra 120 e 180 Ohm) inferiori rispetto a quelli di cheloidi delle aree di limb e shoulder (comprese all'incirca tra 260 e 270-275 Ohm).

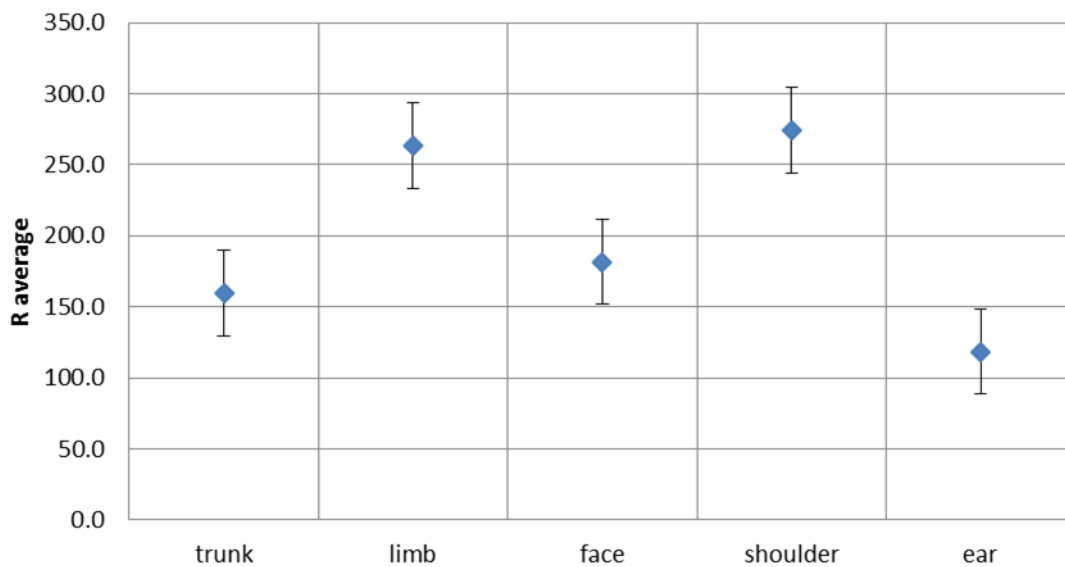


Fig. 3.2 grafico resistenze medie per microaree

In Tabella 3.7 sono stati riportati i valori delle resistenze medie calcolate per microaree e le relative deviazioni standard. Si cerca di capire se si possono considerare comparabili i valori di resistenza.

Tabella 3.7

	R av	std
trunk	159.5	66.5
limb	263.7	15.4
face	181.7	42.5
shoulder	274.3	132.9
ear	118.5	30.0
all	176.6	72.5

Resistenze medie e std per microaree

In Fig. 3.3 è rappresentato il grafico delle resistenze medie per macroaree. Tra le tre zone anatomiche considerate limb è quella che presenta il valore di resistenza media più elevato (circa 260 Ohm) rispetto alle altre due; trunk e head, invece, presentano una sovrapposizione delle bande di incertezza che rende confrontabili le relative resistenze medie.

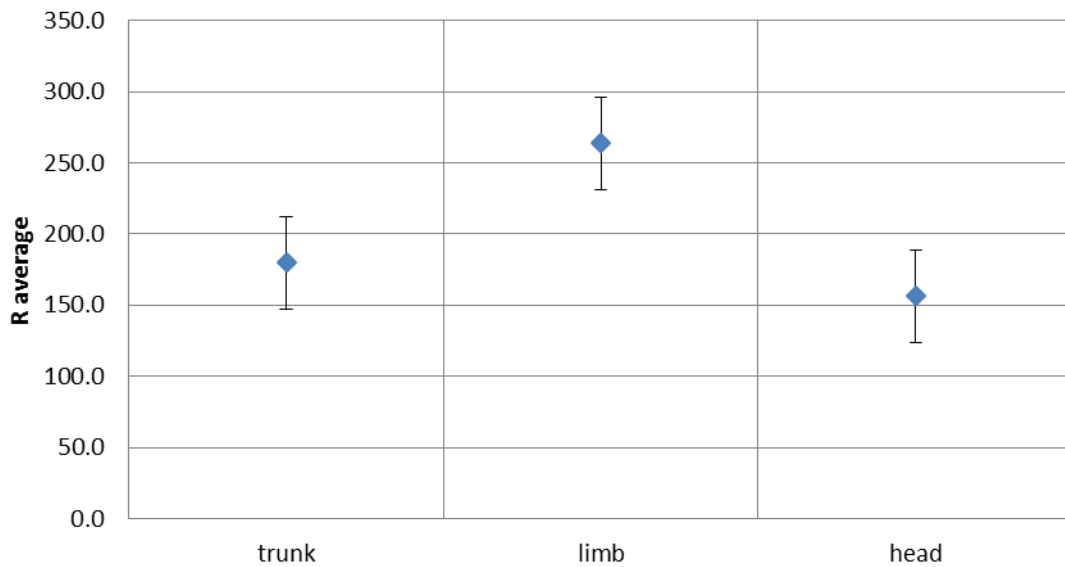


Fig. 3.3 grafico resistenze medie per macroaree

In Tabella 3.8 sono stati riportati i valori delle resistenze medie per macroaree e le relative deviazioni standard.

Tabella 3.8

	R av	std
trunk	179.8	88.5
limb	263.7	15.4
head	156.4	48.9

Resistenze medie e std per macroaree

In Fig. 3.4 e Fig. 3.5 sono riportati i grafici della corrente, misurata dalla macchina durante il trattamento, in funzione della thickness e stiffness, rispettivamente. Le Fig. 3.6 e 3.7, invece, rappresentano i grafici della resistenza media rispetto alla thickness e alla stiffness. Questi

grafici mostrano come si distribuiscono i valori di corrente e di resistenza media in funzione della thickness e della stiffness.

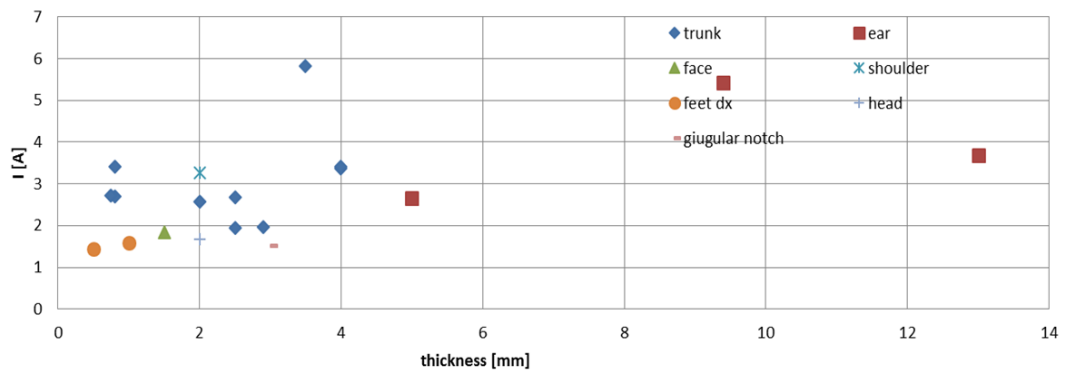


Fig. 3.4 grafico della corrente rispetto alla thickness

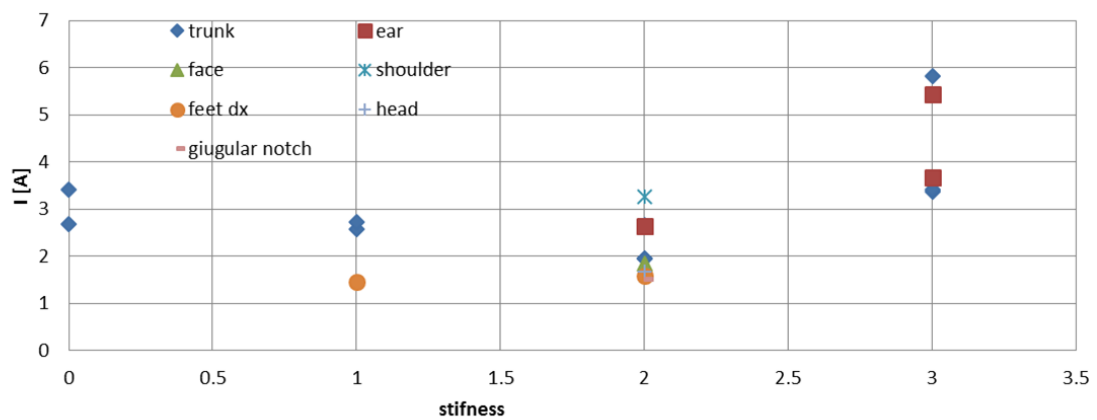


Fig. 3.5 grafico della corrente rispetto alla stiffness

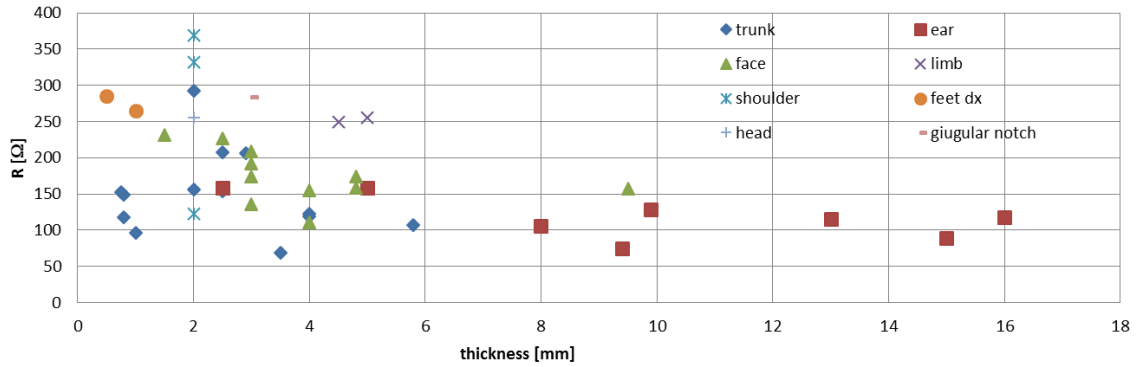


Fig. 3.6 grafico della resistenza rispetto alla thickness

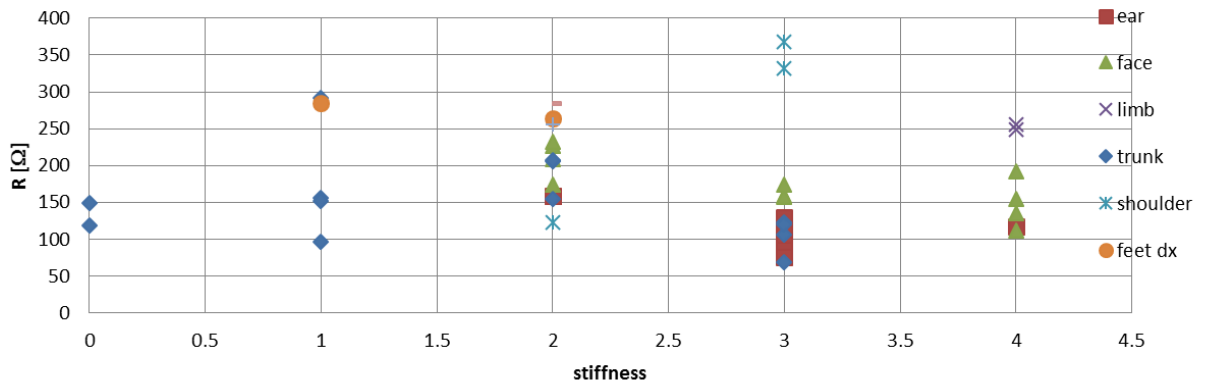


Fig. 3.7 grafico della resistenza rispetto alla stiffness

3.3 Analisi mediante TestT

In Fig. 3.2 è stato rilevato che le resistenze medie di limb e shoulder, di trunk e head sono comparabili; in Fig. 3.3 sono allo stesso modo confrontabili le resistenze medie di cheloidi localizzati in trunk e head. Per avere una conferma di questa ipotesi si analizzano gli stessi dati mediante il TestT.

I valori presenti in Tabella 3.9 sono il risultato del TestT per dati indipendenti e rappresentano i valori della probabilità P che permette di verificare se c'è una differenza rilevante, o meno, tra le resistenze medie calcolate per ciascuna posizione anatomica del cheloide.

Sono stati cerchiati in rosso i valori con $P < 0.05$ e in blu quelli con $P > 0.05$. Ricordando che l'ipotesi nulla afferma l'assenza di una differenza rilevante tra i dati confrontati e che viene accettata solo se c'è una probabilità maggiore del 5%, dai risultati ottenuti possiamo asserire che non si scarta l'ipotesi zero confrontando cheloidi localizzati su arti e spalle o su tronco e

viso; viceversa si attesta una differenza rilevante confrontando cheloidi localizzati su tronco e arti o su viso e arti.

Tabella 3.9

Test T	trunk	limb	face	shoulder	ear	all
trunk	--	0.00006	0.32	0.27	0.06	0.43
limb		--	0.00007	0.90	0.00000	0.00000
face			--	0.35	0.00107	0.76
shoulder				--	0.18	0.33
ear					--	0.00090
all						--

TestT per microaree

In Tabella 3.10 sono stati riportati i risultati del TestT per dati indipendenti confrontando i dati relativi alle macroaree. Sono stati cerchiati in rosso e in blu, rispettivamente, i valori di probabilità minore e maggiore del 5%. Si nota che per cheloidi localizzati su tronco e testa non c'è una differenza rilevante tra le relative resistenze medie, mentre si scarta l'ipotesi nulla confrontando cheloidi localizzati su tronco e arti cioè si ha una differenza rilevante tra le relative resistenza medie.

Tabella 3.10

Test T	trunk	limb	head
trunk	--	0.0016	0.34
limb		--	0.00
head			--

TestT per macroaree

3.4 Studio di correlazione tra resistenza media e tickness/stiffness

L'ipotesi fatta nel confronto delle resistenze medie è stata confermata dall'analisi mediante TestT. I dati in Tabella 2.6 sono stati analizzati per capire se ci fosse correlazione tra:

- Resistenza e spessore
- Resistenza e rigidità
- Resistenza e zona anatomica

I grafici in Fig. 3.8 e 3.9 rappresentano l'andamento della resistenza in funzione, rispettivamente, della thickness e della stiffness senza distinguere le lesioni né per zone di localizzazione né per tipologia di elettrodi usati. I punti del grafico in Fig. 3.8 denotano una correlazione della resistenza con la thickness in quanto la resistenza si riduce all'aumentare della thickness della lesione, mentre i punti del grafico in Fig. 3.9 non rivelano alcuna correlazione di R con la stiffness in quanto restano più o meno tutti localizzati nella stessa zona.

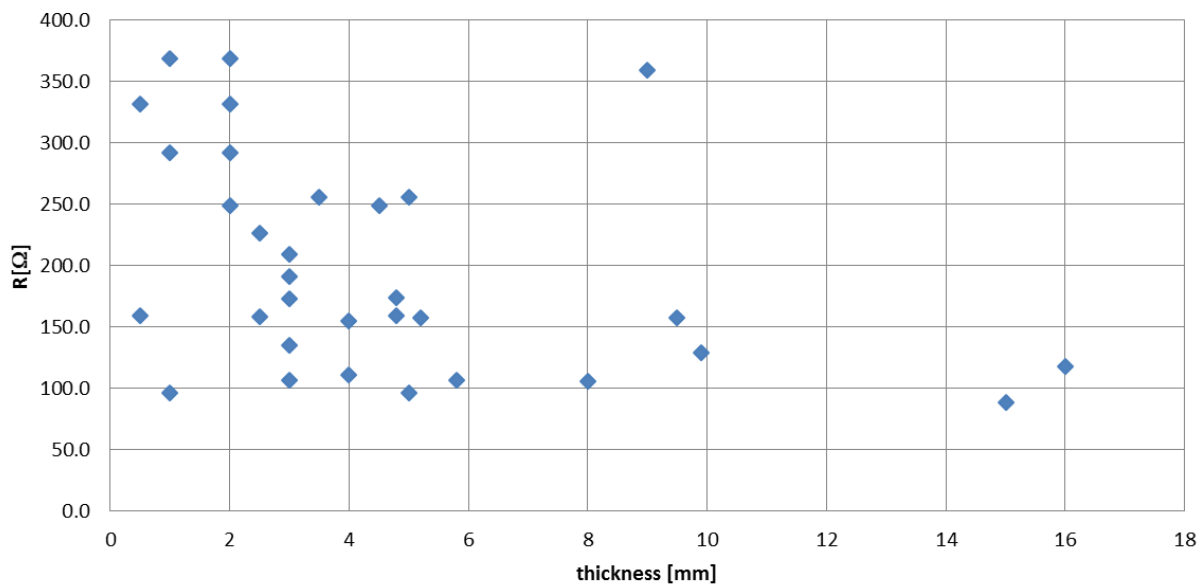


Fig. 3.8 grafico R rispetto a thickness

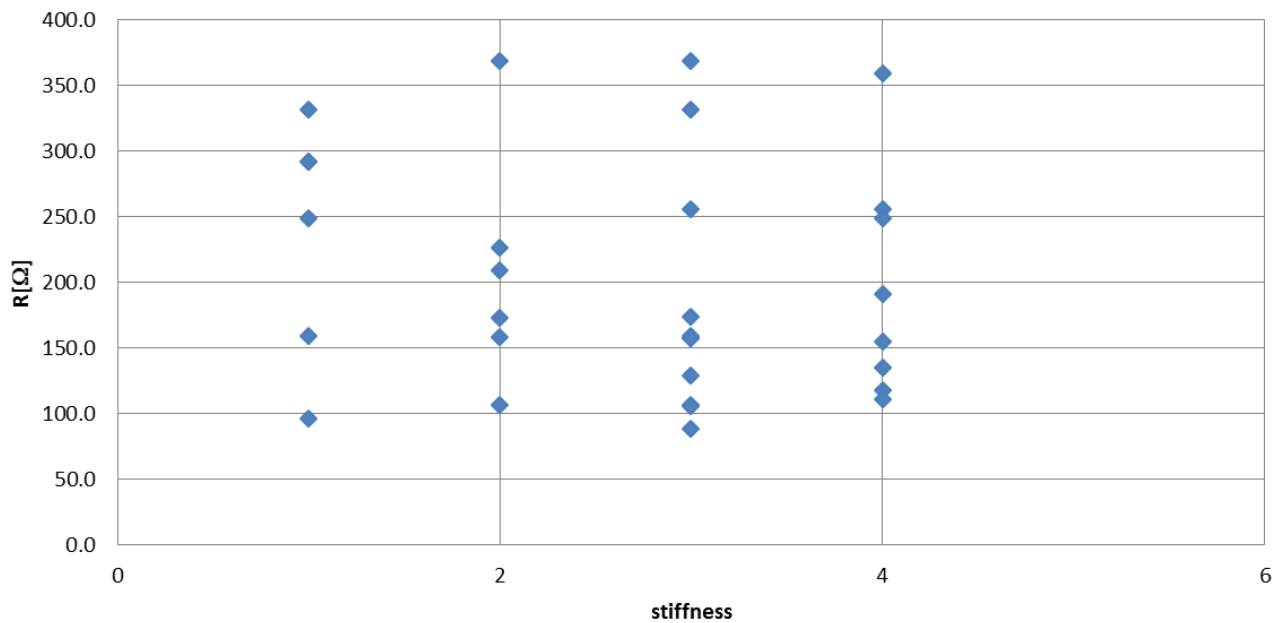


Fig. 3.9 grafico R rispetto a stiffness

Le Figure 3.10 e 3.11 riportano i grafici dell'andamento della resistenza in funzione della thickness e della stiffness suddivisi secondo le aree anatomiche in Tabella 2.6: entrambi i grafici tengono conto del tipo di elettrodo usato. Anche in questo caso si rileva una correlazione della resistenza solamente con la thickness. In particolare, per cheloidi situati sul viso e sui lobi delle orecchie, i valori di resistenza sono più correlati alla thickness, mentre i valori di resistenza per cheloidi su spalle, tronco e arti sono meno correlati alla thickness.

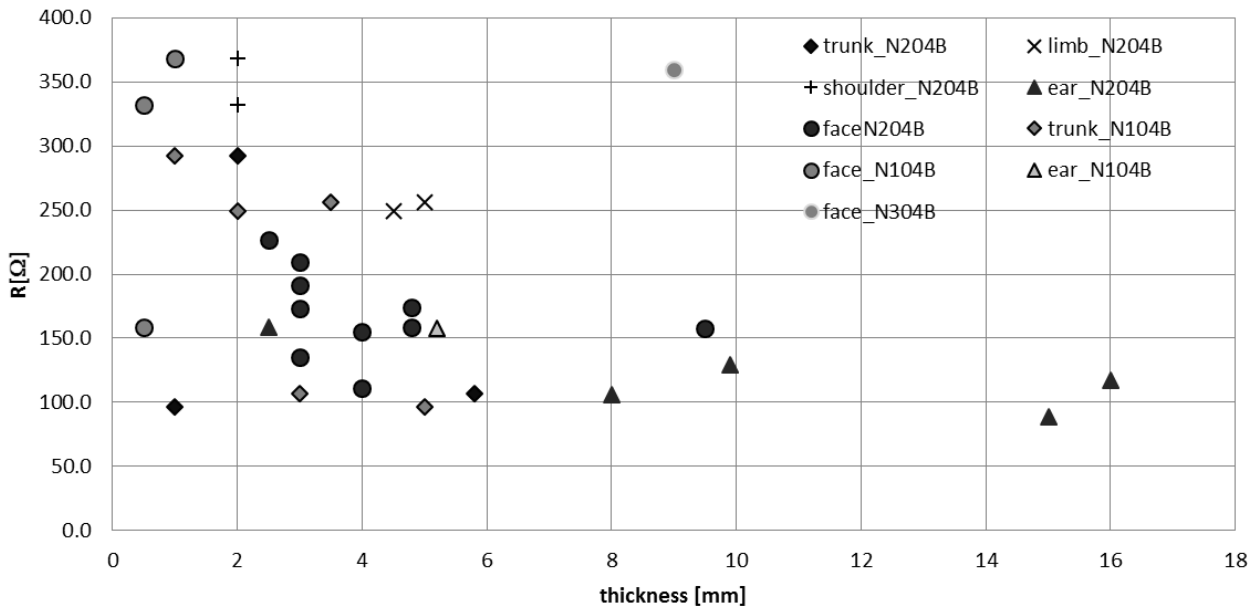


Fig. 3.10 grafico R rispetto a thickness per microaree

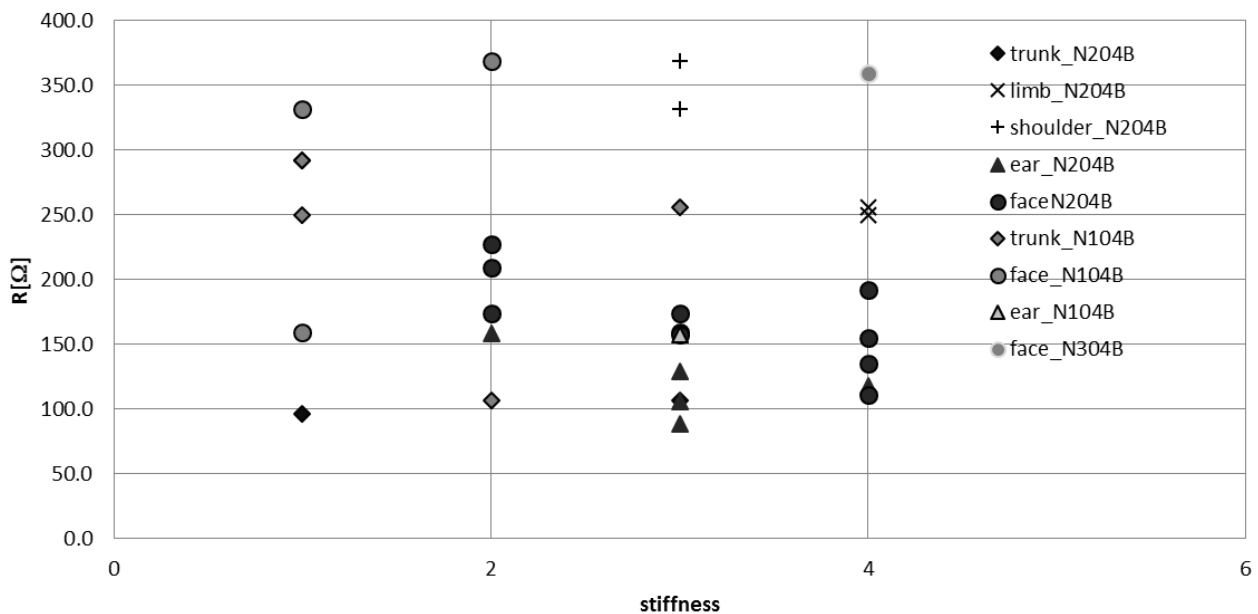


Fig. 3.11 grafico R rispetto a stiffness per microaree

La prima colonna della Tabella 3.11 riporta i risultati dell'analisi statistica di correlazione tra la resistenza media, per ciascuna posizione anatomica del cheloide, e la thickness, spessore del cheloide; mentre la seconda colonna riporta i risultati di correlazione tra la resistenza media e la stiffness, rigidità del cheloide. Ricordando che i risultati che si ottengono mediante correlazione variano nell'intervallo $[-1,1]$, si assume che i valori

compresi tra $|0.6| < x < |1|$ siano rappresentativi di un alto grado di correlazione tra resistenza e thickness o stiffness; per gli altri valori possiamo ritenere basso il grado di correlazione esistente.

Sono stati cerchiati in rosso i dati rappresentativi di un alto grado di correlazione e in blu quelli che hanno una bassa correlazione. Un valore di correlazione prossimo a 1 porta a pensare che sia statisticamente probabile che un cheloide posto sulle spalle, sugli arti o sulle orecchie abbia un valore di resistenza correlato a thickness e/o stiffness; mentre con un valore di correlazione minore di $|0.6|$ un cheloide posto sul tronco avrebbe un valore di resistenza meno correlato a thickness e/o stiffness.

Tabella 3.11

correlazione	thickness	stiffness
trunk	-0.13	-0.19
limb	-0.85	-0.94
face	-0.49	-0.76
shoulder	--	0.99
ear	-0.62	-0.60
all	-0.44	-0.10

Analisi di correlazione per microaree

Come già detto le zone anatomiche presenti in Tabella 3.11 sono state raggruppate nelle macro zone anatomiche: trunk, limb, head.

Le Figure 3.12 e 3.13 riportano i grafici dell'andamento della resistenza in funzione della thickness e della stiffness suddivisi secondo le zone anatomiche: entrambi i grafici tengono conto del tipo di elettrodo usato. I punti del grafico in Fig. 3.12 denotano una correlazione della resistenza con la thickness in quanto diminuiscono all'aumentare dello spessore del cheloide, mentre i punti del grafico in Fig. 3.13 non rivelano alcuna correlazione della resistenza con la stiffness in quanto restano più o meno tutti localizzati nella stessa zona. In particolare, per cheloidi trattati nella zona head, i valori di resistenza sembrano più correlati alla thickness; mentre le resistenze delle altre due zone sembrano meno correlati alla thickness.

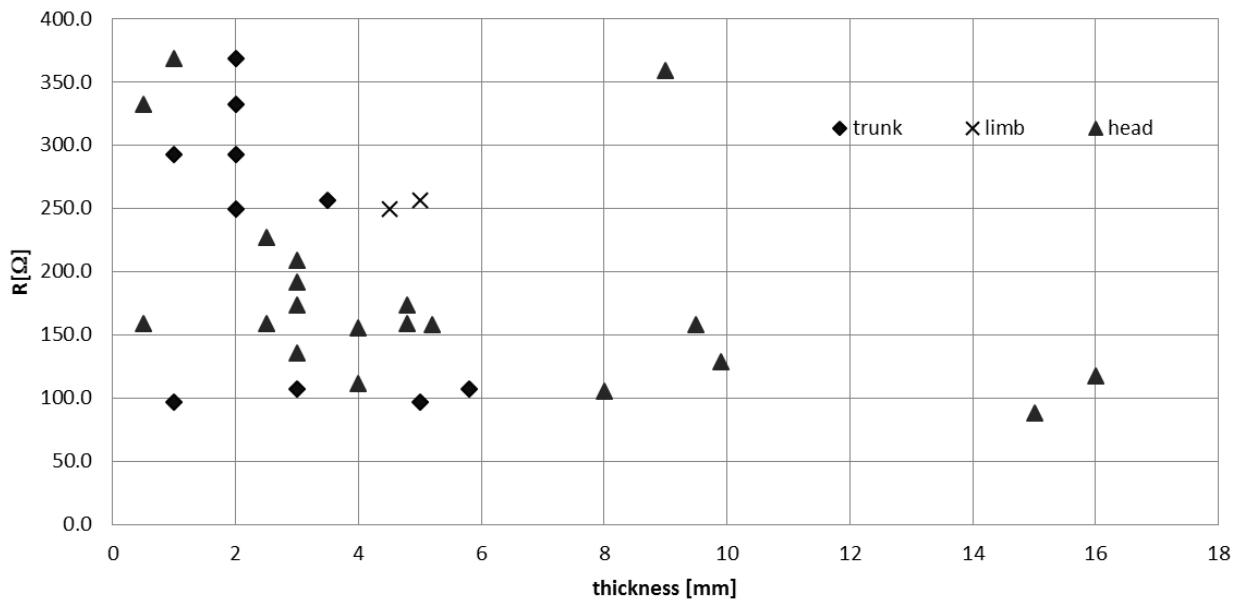


Fig. 3.12 grafico R rispetto a thickness per macroaree

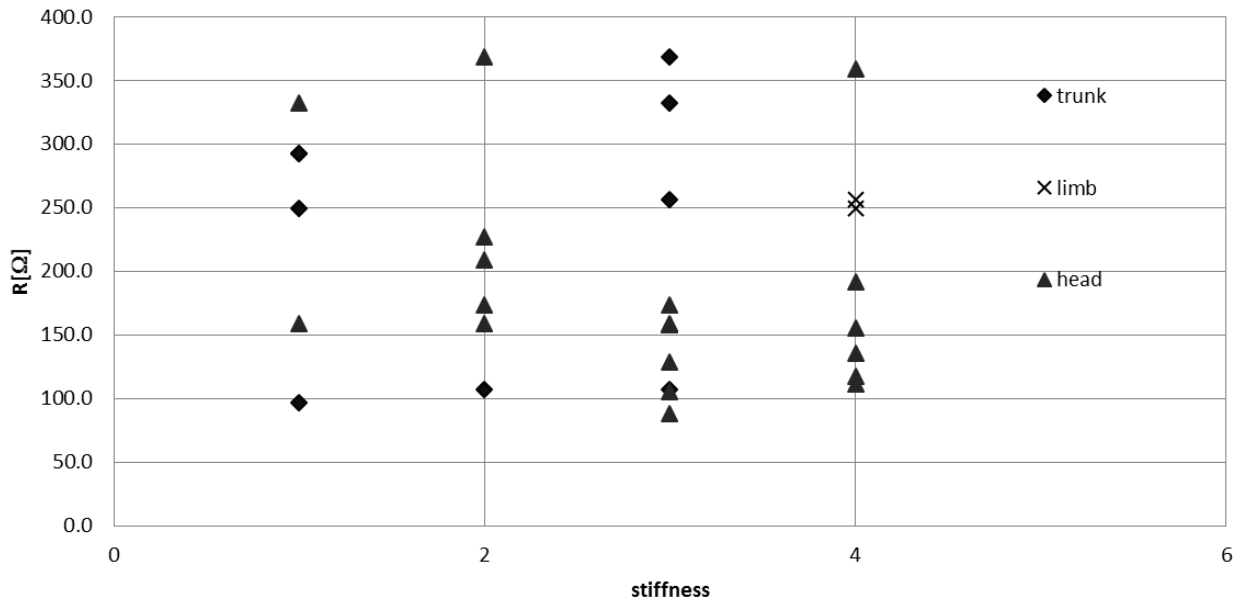


Fig. 3.13 grafico R rispetto a stiffness per macroaree

In Tabella 3.12 sono riportati i risultati di correlazione tra resistenza media, per macroarea, e thickness/stiffness. In rosso e in blu sono stati cerchiati, rispettivamente, i valori più rappresentativi di alta e di bassa correlazione. Lo studio di correlazione per macroaree mostra come le osservazioni fatte in precedenza, relativamente ai cheloidi sugli arti e sul

tronco, risultino valide: si trova un alto grado di correlazione tra resistenza e thickness e/o stiffness per gli arti, mentre resta molto basso quello relativo a cheloidi situati sul tronco.

Tabella 3.12

correlazione	thickness	stiffness
trunk	-0.17	0.17
limb	-0.85	-0.94
head	-0.71	-0.53

Analisi di correlazione per macroaree

3.5 Analisi dei ritrattamenti

In Tabella 3.13 sono elencati i pazienti i cui noduli sono stati ritrattati più volte a distanza di alcune settimane.

Tabella 3.13

pazienti	location		ritrattamenti
CC	trunk	trunk	1
LS	trunk	trunk	1
AR	limb	limb	1
MB	shoulder	limb	1
EN	ear	head	1
SM	ear	head	1
MF	face	head	3
MT	face	head	2

Tabella riassuntiva pazienti ritrattati

Per distinguere i dati relativi agli specifici ritrattamenti sono state create delle tabelle apposite (vedi Tabelle 3.15, 3.16, 3.17). Per ciascun trattamento è stata fatta anche un'analisi grafica per evidenziare le variazioni della resistenza media in funzione sia della thickness sia della stiffness dopo ogni ritrattamento. Nei grafici vengono riportati i dati dei ritrattamenti, i dati di ogni paziente vengono raggruppati sotto lo stesso acronimo; i dati relativi a quello specifico trattamento vengono individuati da un puntino nero (ad es:

nell'analisi del terzo trattamento il puntino nero indica i dati relativi al terzo trattamento), man mano i dati relativi ai trattamenti precedenti, ove presenti, vengono evidenziati da una croce rossa per il primo trattamento, azzurra per il secondo e nera per il terzo.

Nei trattamenti successivi è possibile notare una diminuzione di spessore e/o rigidità del cheloide ed un corrispondente aumento del valore di resistenza media; ciò è dovuto, probabilmente, al fatto che il medico non riesce ad inserire completamente l'elettrodo nella lesione.

In Tabella 3.14 troviamo i dati relativi al primo trattamento dei cheloidi dei pazienti mentre in Fig. 3.14 e Fig. 3.15 sono graficate le resistenze, dei casi in Tabella 2.6, in funzione di thickness e stiffness. Il puntino nero identifica per ciascun paziente la resistenza valutata con i dati del primo trattamento.

Tabella 3.14

elettrodo	N104B	N204B	N204B	N204B	N204B	N204B	N204B	N204B
paziente_ID	CC52	LS5	EN85	SM73	MF71	MT70	AR87	MB39
location	trunk	trunk	ear	ear	face	face	limb	shoulder
spessore	2	4	16	2.5	4.8	4	5	2
rigidità	1	3	4	2	3	4	4	3
								3
acronimo	k4	k30	k4	k14	k8	k12	k2	k6
#nodulo	1	1	1	1	1	1	1	1
	k4	k30_1	k4	k14	k8_1	k12_1	k2_1	k6
media	292.3	123.0	117.6	158.7	159.0	155.2	255.9	368.6
std	59.2	26.993	28.7	26.5	33.3	43.6	63.3	93.1

Primo trattamento

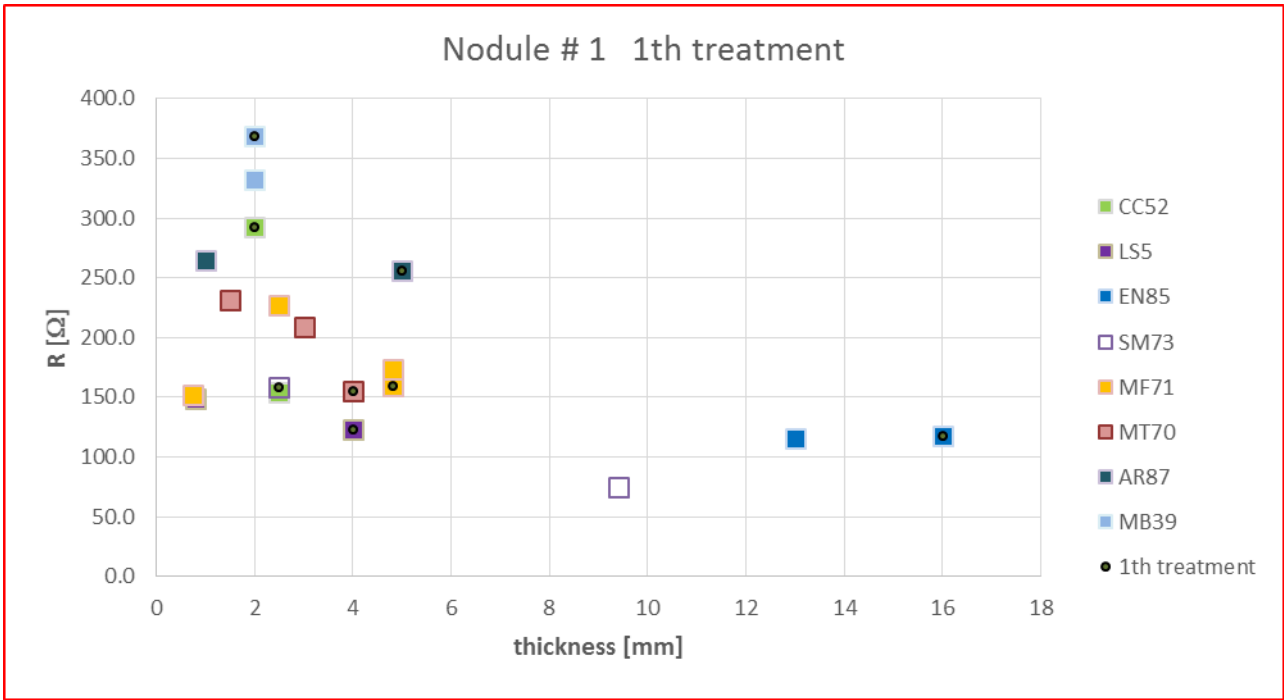


Fig. 3.14 analisi grafica primo trattamento: resistenza in funzione della thickness

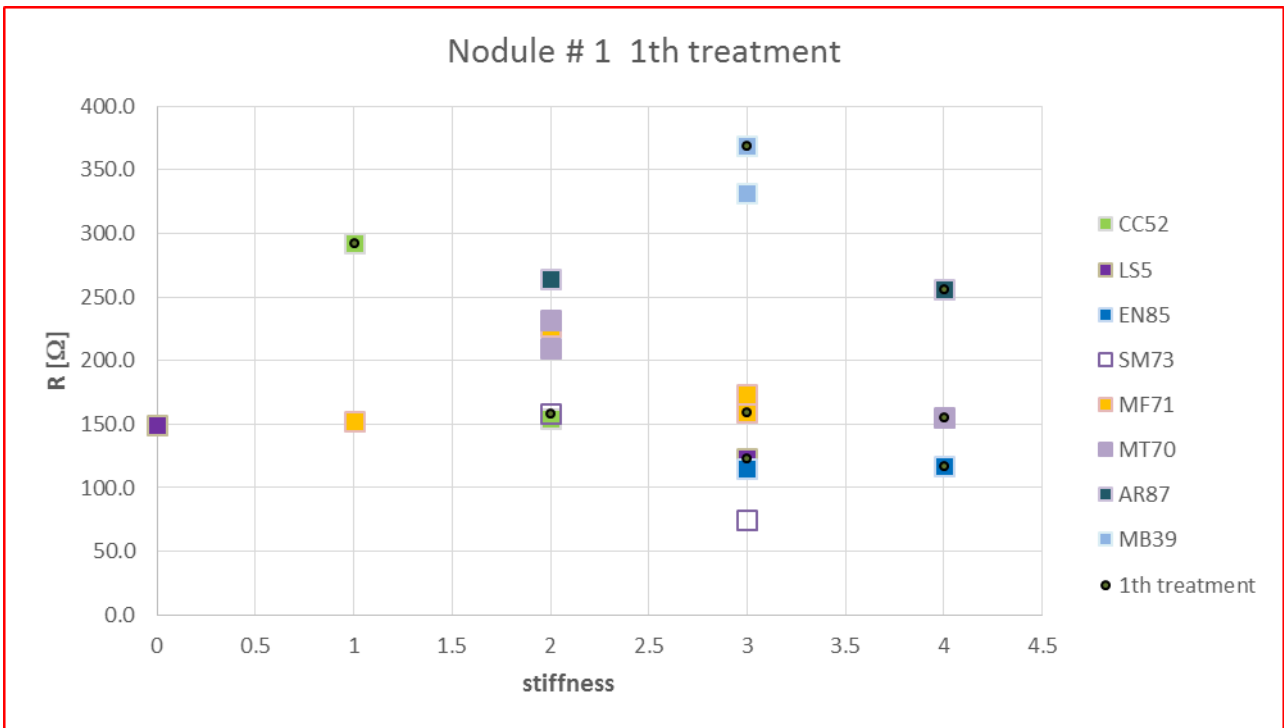


Fig. 3.15 analisi grafica primo trattamento: resistenza in funzione della stiffness (N.B: il valore nullo di stiffness del paziente LS5 è dovuto alla mancanza del corrispondente valore della stiffness nel database)

In Tabella 3.15 vengono riportati i dati relativi ai pazienti che sono stati sottoposti ad un secondo trattamento; le Figure 3.16 e 3.17 riportano la resistenza in funzione della thickness e stiffness, il pallino indica, per ogni paziente, qual è il dato relativo al secondo trattamento.

Confrontando i valori di resistenza graficati in funzione della thickness e relativi al secondo trattamento (vedi Fig. 3.16) con i corrispondenti dati del primo trattamento (vedi Fig. 3.14) si nota:

- Un aumento di resistenza in corrispondenza di una diminuzione dei valori della thickness per i pazienti AR, MT, LS
- Un aumento di resistenza in corrispondenza dello stesso valore di thickness per il paziente MF
- Una diminuzione di resistenza in corrispondenza di un aumento nei valori della thickness per i pazienti CC e SM
- Una diminuzione di resistenza in corrispondenza di una diminuzione nel valore della thickness per il paziente EN
- Una diminuzione di resistenza per uno stesso valore di thickness per il paziente MB

Confrontando i valori di resistenza graficati in funzione della stiffness e relativi al secondo trattamento (vedi Fig. 3.17) con i corrispondenti dati del primo trattamento (vedi Fig. 3.15) si nota:

- Un aumento di resistenza in corrispondenza ad una diminuzione dei valori della stiffness per i pazienti LS, MT, AR
- Un aumento di resistenza in corrispondenza ad un aumento del valore della stiffness per il paziente CC
- Un aumento di resistenza in corrispondenza dello stesso valore della stiffness per il paziente MF
- Una diminuzione dei valori di resistenza in corrispondenza ad un aumento dei valori della stiffness per il paziente SM
- Una diminuzione della resistenza in corrispondenza ad una diminuzione dei valori della stiffness per il paziente EN

- Una diminuzione della resistenza in corrispondenza dello stesso valore della stiffness per il paziente MB

Tabella 3.15

elettrodo	N104B	N104B	N204B	N204B	N204B	N204B	N304B	N204B
paziente_ID	CC19	LS22	EN4	SM8	MF78	MT80	AR15	MB46
location	trunk	trunk	ear dx	ear dx	face	face	feet dx	shoulder
spessore	2.5	0.8	13	9.4	4.8	3	1	2
rigidità	2	0	3	3	3	2	2	3
						1		2
acronimo	k37	k38	k29	k31	k9	k13	k34	k7
#nodulo	1	1	1	1	1	1	1	1
	k37	k38_1	k29_1	k31	k9	k13	k34_1	k7
media	154.1	149.2	115.0	75.0	173.9	209.2	264.6	332.0
std	31.314	17.025	31.172	15.363	47.6	37.2	77.631	67.9

Secondo trattamento

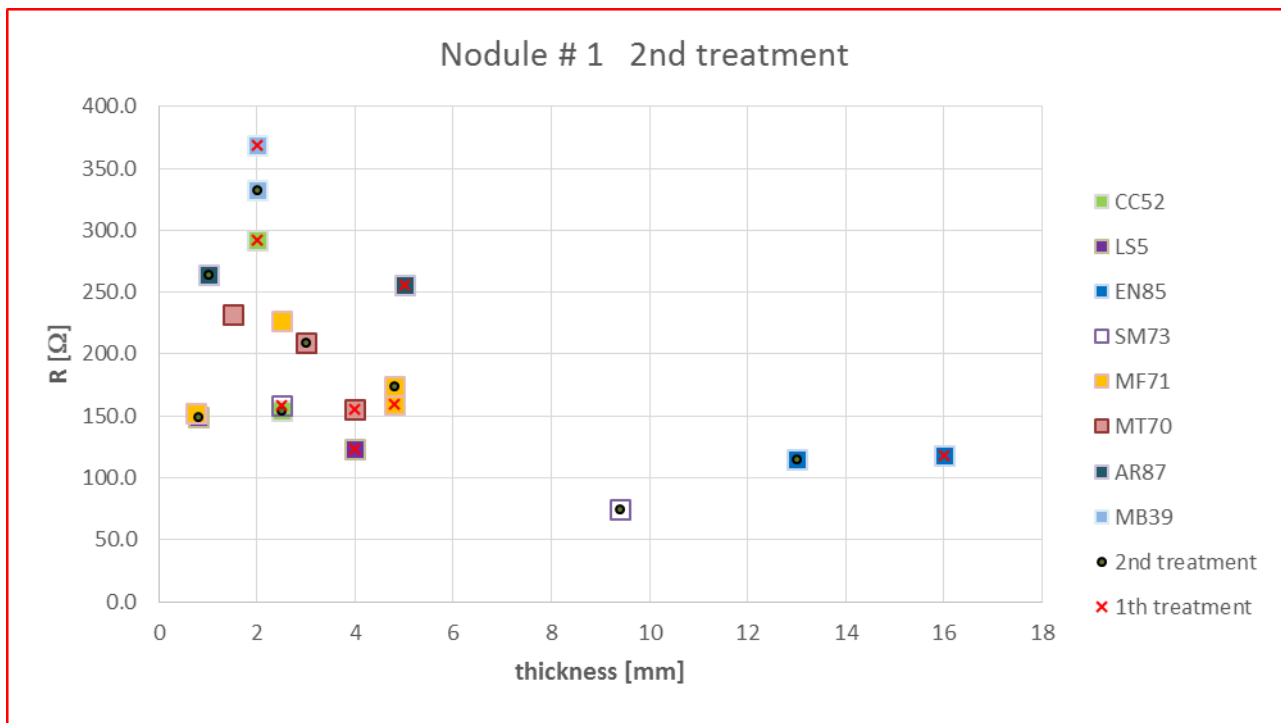


Fig. 3.16 analisi grafica secondo trattamento: resistenza in funzione della thickness

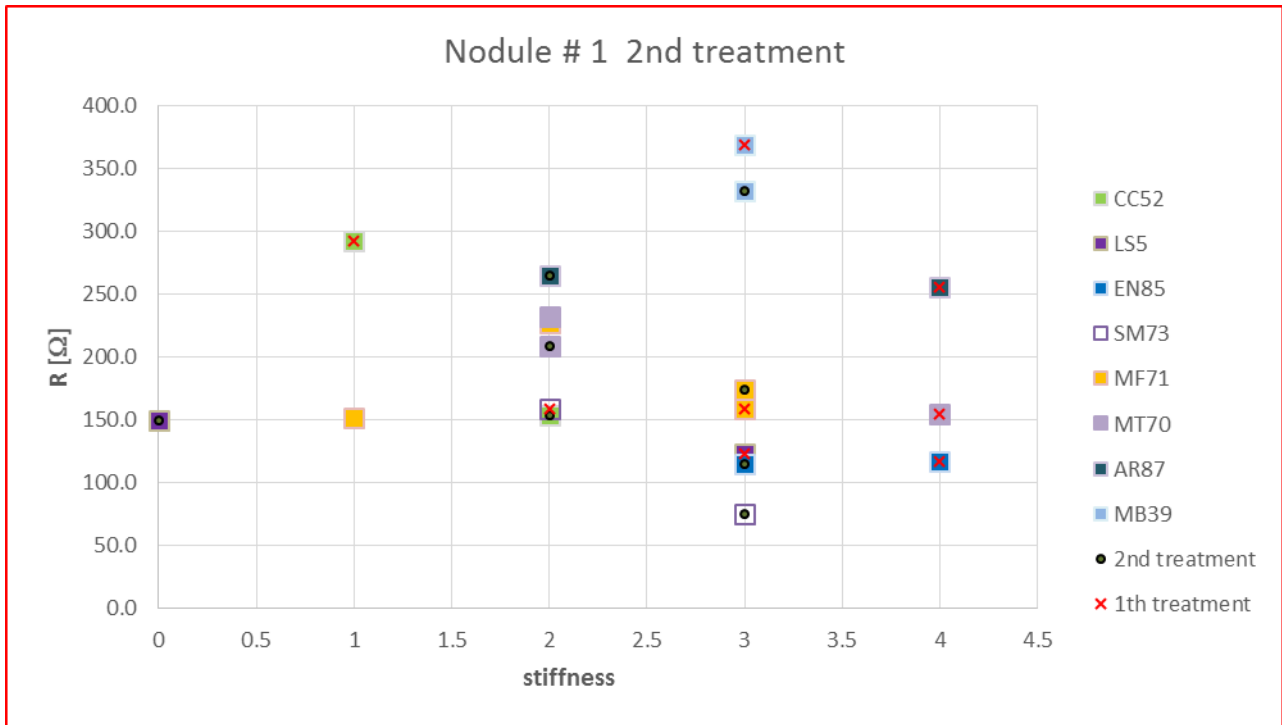


Fig. 3.17 analisi grafica secondo trattamento: resistenza in funzione della stiffness

In Tabella 3.16 vengono riportati i dati relativi ai pazienti che sono stati sottoposti ad un terzo trattamento; le Figure 3.18 e 3.19 riportano la resistenza in funzione della thickness e stiffness, il pallino indica, per ogni paziente, qual è il dato relativo al terzo trattamento.

In Fig. 3.18 si nota un aumento dei valori di resistenza in corrispondenza di una diminuzione dei valori di thickness per entrambi i pazienti MT e MF.

In Fig. 3.19 si ha un aumento di resistenza per entrambi i pazienti MT e MF in corrispondenza ad una diminuzione dei valori di stiffness per MF, mentre non è evidenziata nessuna correlazione con i valori di stiffness per MT.

Tabella 3.16

elettrodo	N204B	N104B
paziente_ID	MF86	MT17
location	face	cheek dx
spessore	2.5	1.5
rigidità	2	2
acronimo	k10	k35
#nodulo	1	1
	k10_1	k35
media	226.9	231.8
std	70.8	62.069

Terzo trattamento

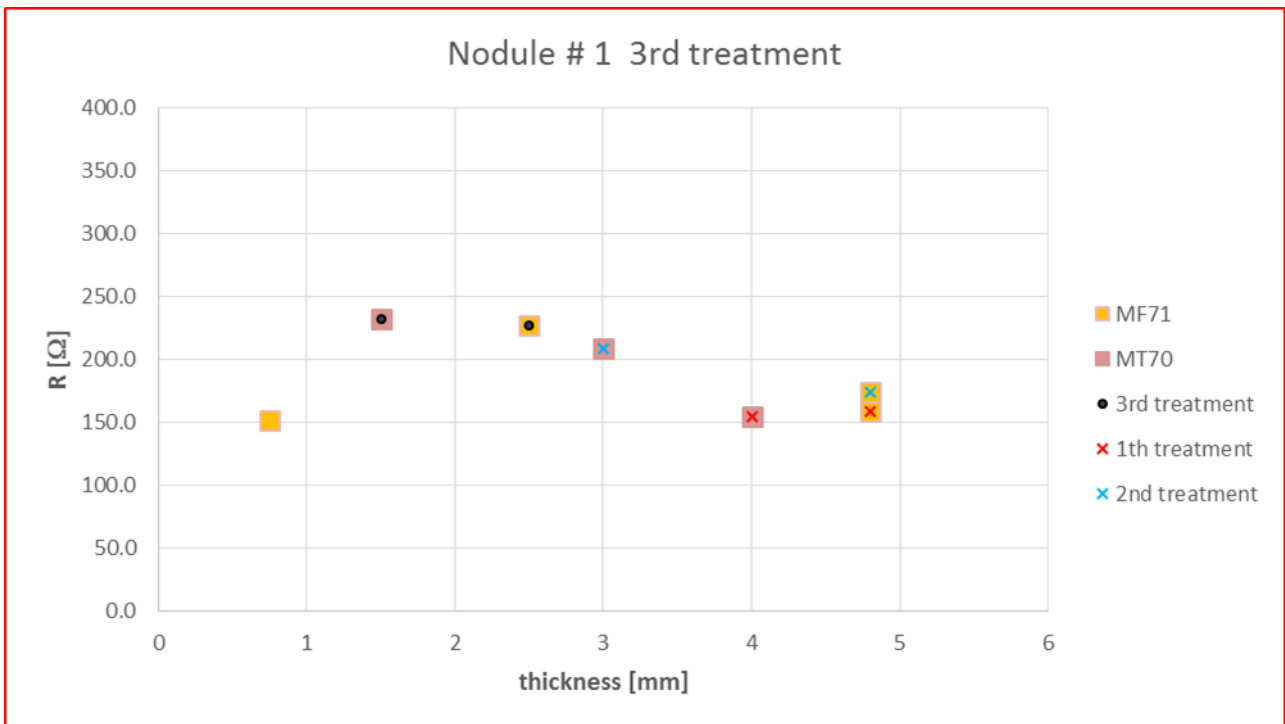


Fig. 3.18 analisi grafica terzo trattamento: resistenza in funzione della thickness

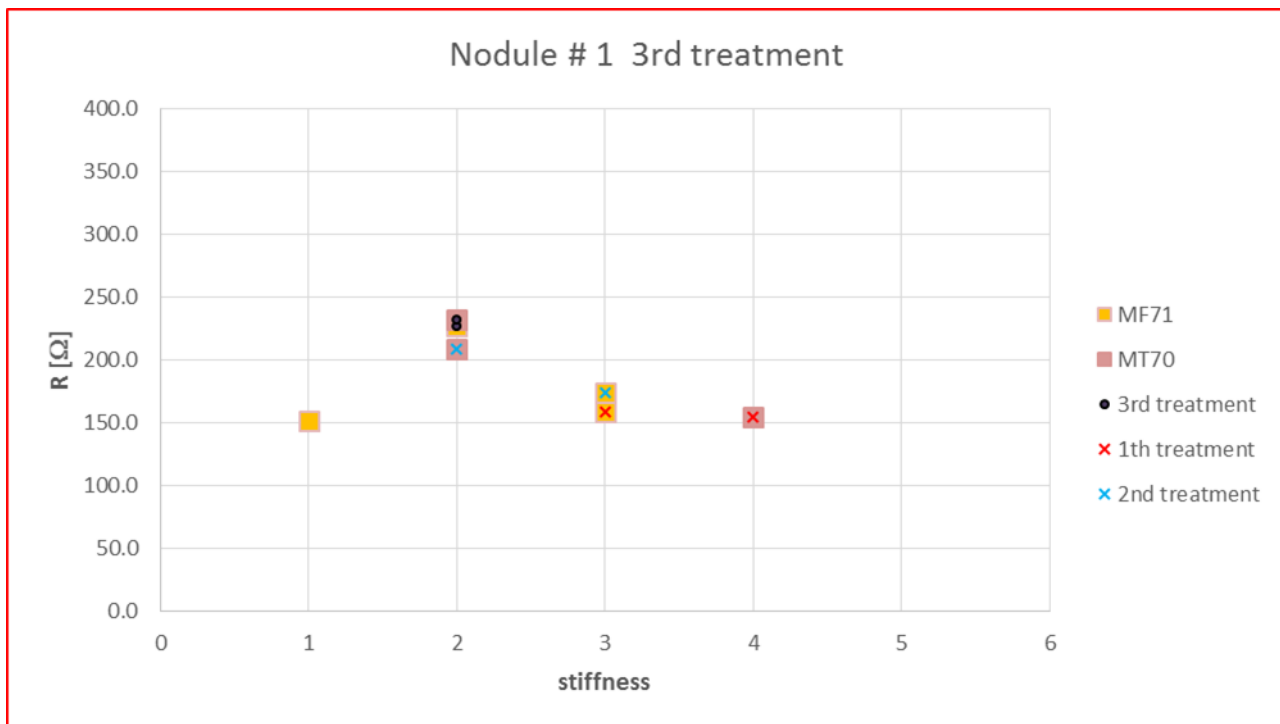


Fig. 3.19 analisi grafica terzo trattamento: resistenza in funzione della stiffness

In Tabella 3.17 vengono riportati i dati relativi all'unico paziente che è stato sottoposto ad un quarto trattamento; le Figure 3.20 e 3.21 riportano la resistenza in funzione della thickness e stiffness, il pallino indica qual è il dato relativo al quarto trattamento.

In Fig. 3.20 si rileva una diminuzione dei valori di resistenza rispetto al trattamento precedente per il paziente MF. Anche in Fig. 3.21 si osserva una diminuzione del valore di resistenza a cui corrisponde una diminuzione del valore di stiffness.

Tabella 3.17

elettrodo	N204B
paziente_ID	MF2
location	breast
spessore	0.75
rigidità	1
acronimo	k27
#nodulo	1
	k27
media	152.2
std	35.168

Quarto trattamento

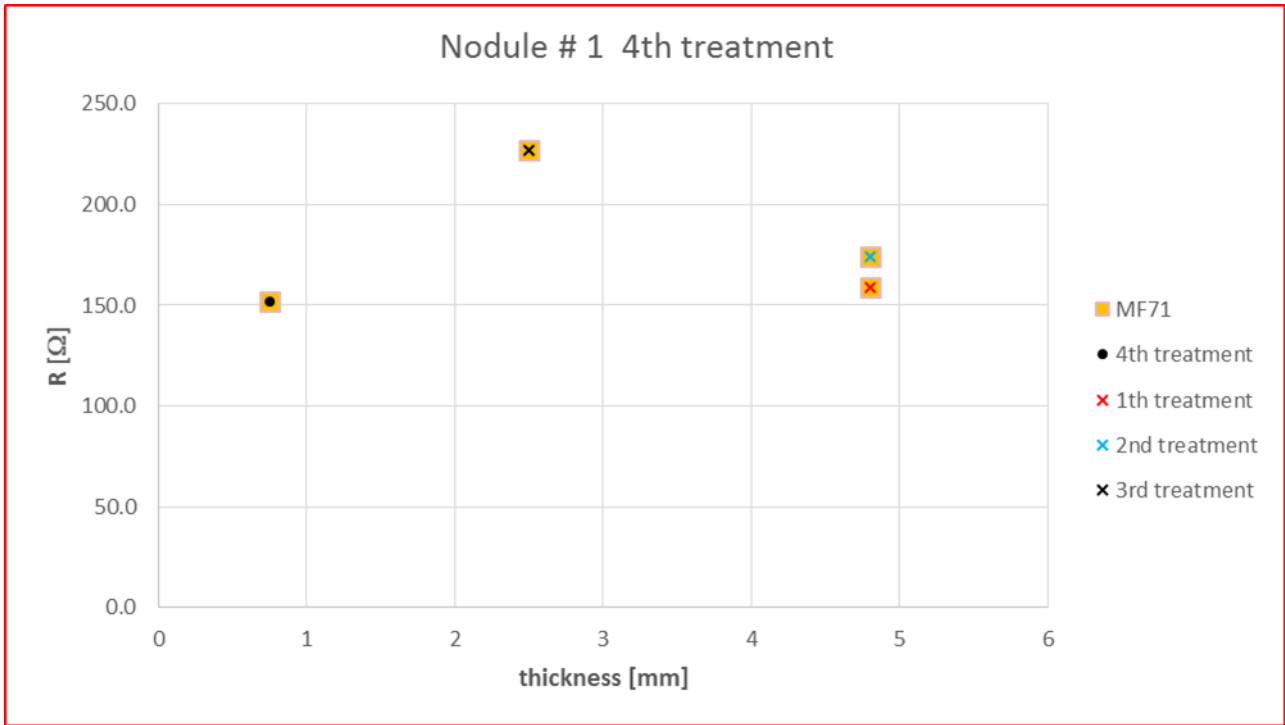


Fig. 3.20 analisi grafica quarto trattamento: resistenza in funzione della thickness

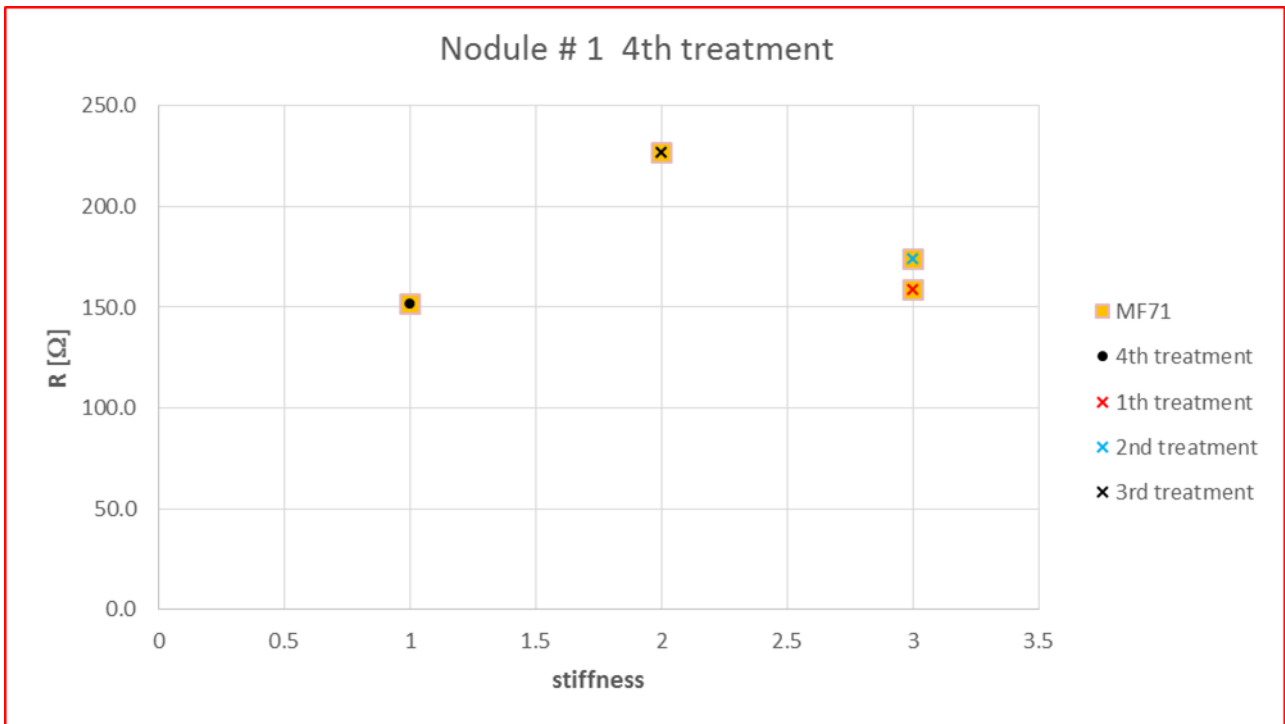


Fig. 3.21 analisi grafica quarto trattamento: resistenza in funzione della stiffness

3.6 Analisi dei diametri e dei volumi

Nella Tabella 3.18 la prima colonna riporta gli acronimi dei pazienti, la seconda il nodulo trattato, la terza la sede, la quarta il diametro del nodulo al primo controllo, la quinta il diametro al controllo successivo e la sesta la variazione di diametro registrata.

Facendo riferimento alla Tabella 3.18 si nota come un 50% dei noduli trattati si sia ridotto di diametro (valori in verde) e come per l'altra metà il diametro sia aumentato (valori in rosso). Si rileva che gli aumenti di diametro non superano i 5 mm mentre le diminuzioni dei diametri, in alcuni casi, presentano valori che arrivano anche fino ai 15 mm.

Tabella 3.18

paziente	nodulo	sede	diametro [mm]	diametro controllo successivo	variazione diametro
GF1	1	trunk	30.4	33.5	+3.1
MF2	1	breast	95	82	-13
MM3	1	trunk	12.7	17.5	+4.8
EN4	1	ear dx	19	21.8	+2.8
EN4	2	ear sx	19	10.8	-8.2
LS5	1	trunk	21.4	24.5	+3.1
LS5	2	trunk	20	20.5	+0.5
SM8	1	ear dx	31.6	29	-2.6
KT9	1	trunk	13.6	10.2	-3.4
KT9	2	trunk	15.06	10.7	-4.36
KT9	3	shoulder	15.2	18	+2.8
YF13	1	head	32	34	+2
AR15	1	feet dx	99	100	+1
AR15	2	feet sx	47	32	-15
MT17*	trici gua	cheek dx	15.8	10.4	-5.4
		cheek dx	24	20	-4
TD18	1	ugular not	51.5	49.2	-2.3
CC19	1	trunk	27.4	26	-1.4
LS22	1	trunk	24.5	25.4	+0.9
LS22	2	trunk	25	26.2	+1.2

In rosso l'aumento del diametro del cheloide, in verde la riduzione

Considerando le variazioni del diametro dei cheloidi in base alle loro localizzazioni si osserva come sul viso i noduli tendono a diminuire di diametro, mentre sul tronco sono di più i noduli che aumentano di diametro (vedi Tabella 3.19).

Tabella 3.19

paziente	nodulo	sede	# noduli con diametro aumentato	# noduli con diametro diminuito
GF1	1	trunk	6	4
MF2	1			
MM3	1			
LS5	1			
LS5	2			
KT9	1			
KT9	2			
CC19	1			
LS22	1			
LS22	2			
KT9	3	limb	2	1
AR15	1			
AR15	2			
YF13	1	face	2	5
TD18	1			
EN4	1			
EN4	2			
SM8	1			
MT17*	1			

In Tabella 3.20 le colonne rappresentano i pazienti, il nodulo trattato, la localizzazione del cheloide, il volume iniziale del nodulo, il volume del nodulo al primo controllo e ai controlli successivi e la variazione di volume registrata dopo ogni controllo.

Dal medico sono state fornite le informazioni sui volumi dei cheloidi trattati di 25 pazienti; di questi tutti sono stati trattati almeno una volta, 9 due volte, 3 tre volte, 3 quattro volte e solo uno cinque volte.

Tabella 3.20

paziente	nodulo	location	volume [mm^3]	vol. I contr.	vol. II contr.	vol. III contr.	vol. IV contr.	vol. V contr.	I var. vol.	II var. vol.	III var. vol.	IV var. vol.	V var. vol.
AC74	1	trunk	20625	9750	3375	3232	4283	3638	-10875	-6375	-143	+1051	-645
CC52	1	trunk	896	336	65	548	350	in data 11.04.'12	-560	-271	+483	-198	--
LB54	1	face	522	234	75	96	85	--	-288	-159	+21	-11	--
MB39	1	shoulder	2400	2000	632	--	--	--	-400	-1368	--	--	--
IC89	1	ear	2079	580	977	--	--	--	-1499	+397	--	--	--
SM62	2	ear	600	157	24	--	--	--	-443	-133	--	--	--
MF78	1	face	4579	1207	616	--	--	--	-3372	-591	--	--	--
MT70	1	face	664	498	237	--	--	--	-166	-261	--	--	--
AG67	1	shoulder	4796	1045	536	--	--	--	-3751	-509	--	--	--
MG96	1	trunk	9089	1597	--	--	--	--	-7492	--	--	--	--
AR87	1	limb	16000	4752	--	--	--	--	-11248	--	--	--	--
AR87	2	limb	2869	352	--	--	--	--	-2517	--	--	--	--
YH40	1	ear	6750	1200	--	--	--	--	-5550	--	--	--	--
YH40	2	ear	2080	1080	--	--	--	--	-1000	--	--	--	--
MF71	1	face	5266	4579	--	--	--	--	-687	--	--	--	--
MF71	2	face	10894	11126	--	--	--	--	+232	--	--	--	--
EN85	1	ear	10675	3705	--	--	--	--	-6970	--	--	--	--
MT70	2	face	1860	867	--	--	--	--	-993	--	--	--	--
MT70	3	face	24	0	--	--	--	--	-24	--	--	--	--
MT70	4	face	369	27	--	--	--	--	-342	--	--	--	--
AG67	2	shoulder	65754	32457	--	--	--	--	-33297	--	--	--	--
AG67	3	shoulder	1080	250	--	--	--	--	-830	--	--	--	--
ME72	1	trunk	2279	926	--	--	--	--	-1353	--	--	--	--
TD_93	1	face	12554	9169	--	--	--	--	-3385	--	--	--	--
MF86	3	face	2940	896	--	--	--	--	-2044	--	--	--	--

In rosso l'aumento del volume del cheloide, in verde la riduzione

In Tabella 3.21(a) sono indicati i pazienti, i noduli, le localizzazioni, l'aumento o la diminuzione percentuale (rispettivamente in rosso e in verde) del volume dei noduli trattati dopo ogni controllo calcolata mediante la formula:

$$\% = \frac{|vol.controllo - vol.precedente|}{vol.precedente} \cdot 100 \quad (4)$$

Si nota come le percentuali di diminuzione di volume siano, per la quasi totalità, superiori al 50%; esse si riducono in particolar modo nei trattamenti successivi. Nei casi di aumento di volume registrati uno solo di essi mostra un aumento abnorme: quasi otto volte il suo volume precedente (743%).

Tabella 3.21(a)

paziente	nodulo	location	% riduzione/aumento I var.	% riduzione/aumento II var.	% riduzione/aumento III var.	% riduzione/aumento IV var.	% riduzione/aumento V var.
AC74	1	trunk	52.7	65.4	4.2	32.5	15.1
CC52	1	trunk	62.5	80.7	743.1	36.1	--
LB54	1	face	55.2	67.9	28.0	11.5	--
MB39	1	shoulder	16.7	68.4	--	--	--
IC89	1	ear	72.1	68.4	--	--	--
SM62	2	ear	73.8	84.7	--	--	--
MF78	1	face	73.6	49.0	--	--	--
MT70	1	face	25.0	52.4	--	--	--
AG67	1	shoulder	78.2	48.7	--	--	--
MG96	1	trunk	82.4	--	--	--	--
AR87	1	limb	70.3	--	--	--	--
AR87	2	limb	87.7	--	--	--	--
YH40	1	ear	82.2	--	--	--	--
YH40	2	ear	48.1	--	--	--	--
MF71	1	face	13.0	--	--	--	--
MF71	2	face	2.1	--	--	--	--
EN85	1	ear	65.3	--	--	--	--
MT70	2	face	53.4	--	--	--	--
MT70	3	face	100.0	--	--	--	--
MT70	4	face	92.7	--	--	--	--
AG67	2	shoulder	50.6	--	--	--	--
AG67	3	shoulder	76.9	--	--	--	--
ME72	1	trunk	59.4	--	--	--	--
TD_93	1	face	27.0	--	--	--	--
MF86	3	face	69.5	--	--	--	--

% aumento/diminuzione del volume dei noduli calcolato dopo ogni controllo

In Tabella 3.21(b) sono indicati i pazienti, i noduli, le localizzazioni, l'aumento o la diminuzione totale di volume (rispettivamente in rosso e in verde) e le percentuali di diminuzione totale (in verde) o di aumento totale (in rosso) del volume dei noduli trattati calcolate mediante la formula:

$$\% = \frac{|vol.ultimo\ controllo - vol.iniziale|}{vol.iniziale} \cdot 100 \quad (5)$$

Si nota come le percentuali di diminuzione totale di volume siano, per la quasi totalità, superiori al 50%, mentre l'unico caso di aumento presenta l'esigua percentuale del 2%. Il caso di aumento considerevole di volume in Tabella 3.21(a), che nell'analisi di Tabella 3.21(b) registra comunque una diminuzione totale di volume, è stato un evento isolato, probabilmente dovuto ad un intervallo di tempo più lungo tra i relativi controlli.

Tabella 3.21(b)

paziente	nodulo	location	volume iniziale	volume finale	diminuzione/aumento totale	% riduzione/aumento di volume
AC74	1	trunk	20625	3638	16987	82.4
CC52	1	trunk	896	350	546	60.9
LB54	1	face	522	85	437	83.7
MB39	1	shoulder	2400	632	1768	73.7
IC89	1	ear	2079	977	1102	53.0
SM62	2	ear	600	24	576	96.0
MF78	1	face	4579	616	3963	86.5
MT70	1	face	664	237	427	64.3
AG67	1	shoulder	4796	536	4260	88.8
MG96	1	trunk	9089	1597	7492	82.4
AR87	1	limb	16000	4752	11248	70.3
AR87	2	limb	2869	352	2517	87.7
YH40	1	ear	6750	1200	5550	82.2
YH40	2	ear	2080	1080	1000	48.1
MF71	1	face	5266	4579	687	13.0
MF71	2	face	10894	11126	232	2.1
EN85	1	ear	10675	3705	6970	65.3
MT70	2	face	1860	867	993	53.4
MT70	3	face	24	0	24	100.0
MT70	4	face	369	27	342	92.7
AG67	2	shoulder	65754	32457	33297	50.6
AG67	3	shoulder	1080	250	830	76.9
ME72	1	trunk	2279	926	1353	59.4
TD_93	1	face	12554	9169	3385	27.0
MF86	3	face	2940	896	2044	69.5

Aumento/diminuzione totale e percentuale di volume

Facendo riferimento ai dati in Tabella 3.20 si nota come le percentuali del numero di cheloidi che si riducono di volume sono, rispettivamente, del 96% al primo controllo, dell'88% al secondo, del 33% al terzo, del 67% al quarto e del 100% al quinto (vedi Tabella 3.22) calcolate mediante la formula:

$$\% = \frac{\text{noduli diminuiti}}{\text{noduli trattati}} \cdot 100 \quad (6)$$

Il dato percentuale più significativo è quello relativo al primo controllo in quanto riguarda la totalità dei noduli trattati (#noduli totali = 25), le altre percentuali, invece, riguardano un numero più esiguo di noduli, l'ultima si riferisce addirittura ad un solo nodulo.

Tabella 3.22

	I contr.	II contr.	III contr.	IV contr.	V contr.
# noduli trattati	25	9	3	3	1
# aumento di vol.	1	1	2	1	0
# diminuzione di vol.	24	8	1	2	1
% noduli che si riducono di vol.	96%	88%	33%	67%	100%

Percentuali di noduli che si riducono di volume

Capitolo 4

CONCLUSIONI

In questo elaborato sono stati presi in esame gli impulsi di tensione e corrente, generati mediante un trattamento ECT, usando elettrodi di tipo lineare, e i valori di resistenza media corrispondenti. I valori di resistenza variano in un range la cui ampiezza va da qualche decina a qualche centinaia di Ohm. Per ogni trattamento vi è una grande variabilità dei valori di resistenza e nonostante ciò in alcuni casi si è potuta notare la loro confrontabilità. Da questa osservazione si è cercato di verificare l'ipotesi di una dipendenza dei valori di resistenza dalla localizzazione, dalla thickness e/o dalla stiffness del cheloide.

Dalle analisi fatte si è notato che in alcuni casi è stata rilevata una diminuzione di spessore e/o rigidità, così come una riduzione del diametro e del volume del cheloide; tuttavia non è ancora chiaro se l'ECT possa essere un possibile trattamento per tale patologia.

Si tratta sicuramente di un trattamento lenitivo che porta buoni risultati estetici e funzionali, nonostante ciò, così come per gli altri trattamenti di uso clinico, l'alta percentuale di riformazione, di ulteriore crescita e di indurimento del cheloide fanno sì che solo in pochi casi il tumore venga debellato.

Bibliografia

- [1] M. J. Jaroszeski, R. Heller, R. Gilbert. *Electrochemotherapy, Electrogenotherapy, and Transdermal Drug Delivery: Electrically Mediated Delivery of Molecules to Cell*. Ed. Humana Press 2010 (elettrodi/applicatori)
- [2] S. T. Kee, J. Gehl, E. W. Lee. *Clinical Aspects of Electroporation*. Ed. Springer 2011 (applicatori/elettrodi e cliniporator)
- [3] Wikipedia. Correlazione. URL: [http://it.wikipedia.org/wiki/Correlezione_\(statistica\)](http://it.wikipedia.org/wiki/Correlezione_(statistica))
- [4] Molnlycke. Cheloidi. URL: http://www.molnlycke.com/it/Wound-Care_products/IT/Cicatrice-cose/Il-cheloide
- [5] URL: http://www.quadernodiepidemiologia.it/epi/assoc/t_stu.htm
- [6] IGEA. Elettrochemioterapia. URL: <http://www.igea.it/oncologia/elettrochemioterapia-un-trattamento-efficace-contro-i-tumori>
- [7] IGEA. Cliniporator. URL: <http://www.igea.it/oncologia/cliniporator/sintesi-trachimica-e-fisica-combattere-il-tumore>
- [8] URL: http://www.igeamedical.com/sites/default/files/prodotti/cliniporator/files_allegati/cliniporatordepliant.pdf
- [9] URL: <http://www.ieo.it/MCC/PublishingImages/Foto%20Macchinari/IGEA%20Cliniporator.jpg>
- [10] Elettrochemioterapia. URL: <http://www.medicinamultidisciplinare.it/onco/ita.htm>
- [11] Cheloidi. URL: <http://www.my-personaltrainer.it/benessere/cheloidi.html>
- [12] Cheloidi. URL: <http://bignond.blogspot.it/2013/05/la-cheloide-apres-le-piercing.html>
- [13] Fabrizio Franzon. <<Analisi resistiva dei tessuti tumorali trattati con Elettrochemioterapia>>. Tesi. Università degli studi di Padova, 2012 (grafici tesi franzon + foto proprietà res tessuto sempre franzon)
- [14] IGEA. Elettrodi. URL: http://www.igeamedical.com/sites/default/files/prodotti/synthesis-chemistry-and-physics-combat-cancer/files_allegati/cliniporatortechnicalsheet.pdf
- [15] IGEA. Elettrodi. URL: <http://www.igeamedical.com/oncology/cliniporator/technology/various-types-electrodes-targeted-procedures>

- [16] Lluís M. Mir, Stéphane Orlowski. <<Mechanisms of Electroporation>>. In: *Advance Drug Delivery Reviews*, pp.109-111 [1999]
- [17] Dario Zaccari, Salvatore Cacciola, Daniele Scelsi, Giulia Bertino, Marco Benazzo. <<Elettrochemioterapia (ECT) come nuova strategia terapeutica nello stadio avanzato del carcinoma a cellule di Merkel del distretto testa-collo: case report>>. In: *Bollettino delle Società Medico Chirurgica di Pavia*, pp.127-132 [2013]
- [18] Luca G. Campana, Simone Mocellin, Michela Basso, Oliviero Puccetti, Gian Luca De Salvo, Vanna Chiarion-Sileni, Antonella Vecchiato, Luigi Corti, Carlo R. Rossi, Donato Nitti. <<Bleomycin-Based Electrochemotherapy: Clinical Outcome from a Single Institution's Experience with 52 Patients>>. *Melanomas*. [2008]

Ringraziamenti

Ringrazio il Prof. Fabrizio Dughiero per avermi dato la possibilità di lavorare a questo progetto, l'Ing. Elisabetta Sieni per il tempo, l'energia e la costanza con cui ha seguito la stesura di questa tesi e il Dott. Giorgio Manca dell'ospedale di Brescia che ha fornito i dati analizzati in questo elaborato.

Un ringraziamento doveroso va anche a tutti coloro che in questi anni mi hanno sempre ricordato di non mollare mai.