

**POLITECNICO DI MILANO**  
**Scuola di Ingegneria dei Sistemi**  
**Corso di Laurea in Ingegneria Biomedica**



**LINFEDEMA E CARCINOMA DELLA MAMMELLA:  
VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DEI TRATTAMENTI E  
APPROCCIO QUANTITATIVO PER LA DETERMINAZIONE  
DEL VOLUME DELL'ARTO**

**Relatore: Prof. ssa Manuela GALLI**

**Co-relatori: Dott. ssa Augusta BALZARINI**

**Ing. Nicola CAU**

**Tesi di Laurea di:**

**Marta ARANCI**

**Matr. n. 786737**

**Anno Accademico 2012-2013**



Non è facile citare e ringraziare, in poche righe, tutte le persone che hanno contribuito allo sviluppo di questa tesi: chi con una collaborazione costante, chi con un supporto morale o materiale, chi con consigli e suggerimenti o solo con parole di incoraggiamento, sono stati in tanti a dare il proprio apporto alla mia carriera universitaria e infine a questo lavoro.

Desidero ringraziare anzitutto la professoressa Manuela Galli, relatrice di questa tesi, per la grande disponibilità e cortesia dimostratami.

Un sentito ringraziamento all'ing. Nicola Cau che nonostante i numerosi impegni ha sempre trovato il tempo per ascoltarmi e consigliarmi, per indirizzare il mio lavoro di tesi e per fornirmi insegnamenti preziosi per il futuro.

Un ulteriore grazie è rivolto alla dottoressa Augusta Balzarini e al suo staff del Struttura Complessa di Cure Palliative, Terapia del dolore e Riabilitazione dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano per l'accoglienza, per la disponibilità dimostrata e per tutto il materiale fornito.

Un ringraziamento ai compagni di studi, nonostante le strade diverse, sono stati più veri amici che semplici compagni.

Un pensiero particolare va alla mia Silvia, un'amica speciale oltre che essere stata una compagna di viaggio fantastica. Quando si dice che l'università ti regala qualcosa di importante!

Un grazie a parenti, amici e tutte le persone che mi sono state vicine per avermi incoraggiata e per esserci stati sempre.

I ringraziamenti più grandi vanno ai miei genitori che mi hanno permesso di completare il ciclo di studi e di raggiungere questo traguardo; mi sono sempre stati vicino e mi hanno sostenuto nelle scelte e dalle loro dimostrazioni di affetto ho tratto la forza per superare i momenti più difficili cercando di dare il meglio in ogni circostanza. GRAZIE INFINITE.

Un ringraziamento speciale va a mio fratello Paolo che mi ha supportato e "sopportato" ed è stato di grande aiuto nella redazione della tesi.

Un grazie a tutti voi.

|   |    |
|---|----|
| <b>Sommario</b> .....   | 1  |
| <b>Summary</b> .....  | 5  |
| <b>Introduzione</b> .....   | 8  |
| <b>CAPITOLO 1</b> .....   | 10 |
| <b>1.1 - Il sistema linfatico</b> .....   | 10 |
| <b>1.2 - Il linfedema</b> .....   | 13 |
| <b>1.3 - Trattamento del linfedema</b> .....  | 17 |
| <b>1.3.1 - Ultrasuoni (USS)</b> .....   | 17 |
| <b>1.3.2 - Linfodrenaggio manuale (LDM)</b> .....   | 20 |
| <b>1.3.3 - Supporto elastico (SE)</b> .....   | 22 |
| <b>1.3.4 - Terapia motoria pressoria (TMP)</b> .....  | 23 |
| <b>1.3.5 - Bendaggio (BE)</b> .....   | 25 |
| <b>1.3.6 - Terapia motoria (TM)</b> .....   | 28 |
| <b>1.4 - Tecniche per la quantificazione del linfedema</b> .....                                  | 29 |
| <b>1.5 - Dalle misure alla quantificazione</b> .....  | 37 |
| <b>CAPITOLO 2 - Materiali e metodi</b> .....  | 38 |
| <b>2.1 - Dal supporto cartaceo al formato digitale</b> .....                                      | 39 |
| <b>2.2 - Definizione del database</b> .....   | 43 |
| <b>2.3 - Volumi e indici</b> .....  | 46 |
| <b>2.4 - Valutazione dei limiti della misura del linfedema mediante misura centimetrica</b> ..... | 50 |
| <b>2.5 - Nuovo metodo per la valutazione del linfedema: il laser scanner</b> .....                | 52 |

|   |            |
|---|------------|
| 2.6 - Analisi statistica.....                                       | 58         |
| <b>CAPITOLO 3 - Risultati e discussione. ....</b>                   | <b>59</b>  |
| 3.1 - Dati database e schede anagrafica. ....                       | 60         |
| 3.1.1 - Caratterizzazione del database. ....                        | 60         |
| 3.1.2 - Caratterizzazione delle pazienti. ....                      | 60         |
| 3.2 - Analisi dei dati delle schede follow-up. ....                 | 63         |
| 3.2.1 - Gravità dell'edema e la sua variazione nel tempo. ....      | 64         |
| 3.2.2 - Presenza e consistenza della fovea.....                     | 71         |
| 3.2.3 - Efficacia dei trattamenti.....                              | 73         |
| 3.3 - Variabilità infra-inter operatore: metodo centimetrico. ....  | 84         |
| 3.4 - Variabilità infra-inter operatore: laser scanner.....         | 87         |
| 3.5 - Confronto tra i due metodi di valutazione del linfedema. .... | 90         |
| <b>CAPITOLO 4 - Conclusioni e sviluppi futuri. ....</b>             | <b>92</b>  |
| <b>Bibliografia.....</b>  | <b>96</b>  |
| <b>Sitografia.....</b>  | <b>100</b> |

## Indice delle Figure

|  |    |
|--|----|
| <b>Figura 1.1</b> – <i>Circolazione linfatica.</i> .....   | 11 |
| <b>Figura 1.2</b> – <i>Illustrazione schematica dello scambio dei fluidi attraverso la membrana dei capillari.</i> ..... | 12 |
| <b>Figura 1.3</b> – <i>Linfonodi ascellari da rimuovere in seguito a mastectomia di un carcinoma.</i> .....              | 16 |
| <b>Figura 1.4</b> – <i>Esempio di paziente affetta da linfedema, arto superiore.</i> .....                               | 16 |
| <b>Figura 1.5</b> – <i>Paziente che sta effettuando il trattamento degli ultrasuoni.</i> .....                           | 19 |
| <b>Figura 1.6</b> – <i>Linfodrenaggio manuale al braccio effettuato dalla terapeuta.</i> .....                           | 21 |
| <b>Figura 1.7</b> – <i>Paziente con supporto elastico per arto superiore.</i> .....                                      | 22 |
| <b>Figura 1.8</b> – <i>Manicotti perla pressoterapia degli arti superiori.</i> .....                                     | 24 |
| <b>Figura 1.9</b> – <i>Operatrice mentre effettua il bendaggio con una tipologia di benda</i> .....                      | 27 |
| <b>Figura 1.10</b> – <i>Operatrice con un secondo strato del bendaggio.</i> .....  | 27 |
| <b>Figura 1.11</b> – <i>Risultato finale del bendaggio multistrato.</i> .....  | 27 |
| <b>Figura 1.12</b> – <i>Metodo per la misurazione del volume mediante water displacement (WD).</i> .....                 | 30 |
| <b>Figura 1.13</b> – <i>Posizionamento della paziente per la misurazione con il perometro.</i> ....                      | 31 |
| <b>Figura 1.14</b> – <i>Approssimazione del braccio ad un tronco di cono.</i> .....                                      | 32 |
| <b>Figura 1.15a</b> – <i>Volume geometrico del braccio.</i> .....  | 33 |
| <b>Figura 1.15b</b> – <i>Volume geometrico della mano.</i> .....   | 33 |
| <b>Figura 1.16</b> – <i>Scheda anagrafica cartacea utilizzata presso l'Istituto dei Tumori.</i> .....                    | 35 |
| <b>Figura 1.17</b> – <i>Scheda follow-up cartacea utilizzata presso l'Istituto dei Tumori.</i> .....                     | 36 |
| <b>Figura 1.18</b> – <i>Workflow.</i> .....  | 37 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Figura 2.1</b> – <i>Misura centimetrica con i segni ogni 4 cm.</i> .....  | 42 |
| <b>Figura 2.2</b> – <i>Operatrice che sta effettuando la misura con il centimetro a nastro.</i> .....  | 42 |
| <b>Figura 2.3</b> – <i>Digitopressione sulla cute e segno della fovea.</i> .....   | 42 |
| <b>Figura 2.4</b> – <i>Rappresentazione schematica di come sono avvenute le misurazioni.</i> .....   | 51 |
| <b>Figura 2.5</b> – <i>Strumentazione del laser scanner.</i> .....   | 55 |
| <b>Figura 2.6</b> – <i>Set-up sperimentale.</i> .....  | 56 |
| <b>Figura 2.7</b> – <i>Operatrice che sta eseguendo la scansione.</i> .....  | 56 |
| <b>Figura 2.8</b> – <i>Successione di passi per l’elaborazione della forma scansionata.</i> .....  | 57 |
| <b>Figura 2.9</b> – <i>Elaborazione in Rodin4D.</i> .....  | 57 |
| <b>Figura 3.1</b> – <i>Terapie post-intervento.</i> .....  | 62 |
| <b>Figura 3.2</b> – <i>Trattamenti eseguiti nelle schede follow-up.</i> .....  | 63 |
| <b>Figura 3.3</b> – <i>Classificazione dell’edema nei tre gruppi definiti dal “Consensus document of the International Society of Lymphology”.</i> ..... | 65 |
| <b>Figura 3.4</b> – <i>Variazione dell’edema nell’intervallo tra la prima e l’ultima visita.</i> .....   | 66 |
| <b>Figura 3.5</b> – <i>Variazione dell’edema nel pre-post trattamento.</i> .....   | 67 |
| <b>Figura 3.6</b> – <i>Distribuzione dei dati dell’indice <math>\Delta^{pre}</math>.</i> .....   | 68 |
| <b>Figura 3.7</b> – <i>Classificazione dell’edema nei quattro gruppi definiti dalla nuove soglie (NS).</i> .....   | 69 |
| <b>Figura 3.8</b> – <i>Variazione dell’edema nell’intervallo tra la prima e l’ultima visita, valutato con le nuove soglie.</i> .....                     | 70 |
| <b>Figura 3.9</b> – <i>Variazione dell’edema nel pre-post trattamento, valutato con le nuove soglie.</i> .....   | 70 |
| <b>Figura 3.10</b> – <i>Variazione della fovea nell’intervallo tra la prima e l’ultima visita.</i> .....   | 72 |
| <b>Figura 3.11</b> – <i>Variazione della fovea nel pre-post trattamento.</i> .....   | 72 |
| <b>Figura 3.12</b> – <i>Valutazione dell’efficacia del trattamento combinato LDM-BE.</i> .....   | 75 |

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 3.13</b> – <i>Valutazione dell’efficacia del trattamento combinato USS-BE.</i> .....  | 75 |
| <b>Figura 3.14</b> – <i>Valutazione dell’efficacia del trattamento combinato TMP-BE.</i> .....  | 76 |
| <b>Figura 3.15</b> – <i>Valutazione dell’efficacia di 4 trattamenti combinati.</i> .....  | 76 |
| <b>Figura 3.16</b> – <i>Valutazione dell’efficacia del trattamento combinato LDM-BE tra quando è stato effettuato il trattamento e il controllo successivo.</i> ..... | 80 |
| <b>Figura 3.17</b> – <i>Valutazione dell’efficacia del trattamento combinato USS-BE tra quando è stato effettuato il trattamento e il controllo successivo.</i> ..... | 80 |
| <b>Figura 3.18</b> – <i>Valutazione dell’efficacia del trattamento combinato TMP-BE tra quando è stato effettuato il trattamento e il controllo successivo.</i> ..... | 81 |
| <b>Figura 3.19</b> – <i>Valutazione dell’efficacia di 4 trattamenti combinati tra quando è stato effettuato il trattamento e il controllo successivo.</i> .....       | 81 |



## Indice delle Tabelle

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabella 2.1</b> – <i>Caratteristiche delle cartelle cliniche del campione selezionato.</i> .....   | 40 |
| <b>Tabella 2.2</b> – <i>Media e deviazione standard delle caratteristiche dei soggetti analizzati per la misura.</i> .....  | 51 |
| <b>Tabella 3.1</b> – <i>Numero di schede trasferite dal formato cartaceo a elettronico.</i> .....   | 60 |
| <b>Tabella 3.2</b> - <i>Tabella riassuntiva con le percentuali della presenza e consistenza della foveanei tre distretti (braccio, avambraccio e mano).</i> .....   | 71 |
| <b>Tabella 3.3</b> - <i>Media e deviazione standard del rapporto tra il volume dell'arto patologico e il peso del paziente [<math>cm^3/Kg</math>].</i> .....  | 77 |
| <b>Tabella 3.4</b> - <i>Media e deviazione standard del rapporto tra il volume dell'arto patologico e il volume dell'arto sano [adimensionale].</i> .....   | 78 |
| <b>Tabella 3.5</b> - <i>Media e deviazione standard del confronto tra il <math>\Delta^{pre}</math> e il <math>\Delta^{post}</math> nel pre-post trattamento.</i> .....  | 78 |
| <b>Tabella 3.6</b> - <i>Media e deviazione standard del rapporto tra il volume dell'arto patologico e il peso del paziente nell'intervallo tra il trattamento e il controllo successivo [<math>cm^3/Kg</math>].</i> ..... | 83 |
| <b>Tabella 3.7</b> - <i>Media e deviazione standard del rapporto tra il volume dell'arto patologico e il volume dell'arto sano nell'intervallo tra il trattamento e il controllo successivo [adimensionale].</i> .....    | 83 |
| <b>Tabella 3.8</b> - <i>Media e deviazione standard del confronto tra il <math>\Delta^{pretratt}</math> e il <math>\Delta^{presucc}</math> tra il trattamento effettuato e il trattamento successivo.</i> .....           | 83 |
| <b>Tabella 3.9</b> - <i>Mediana e quartile range dei valori relativi alla ripetibilità della misura inter operatore della misura centimetrica.</i> .....  | 85 |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Tabella 3.10</b> - <i>Mediana e quartile range dei valori relativi alla variabilità della misura<br/>infra operatore della misura centimetrica.....</i>      | <b>86</b> |
| <b>Tabella 3.11</b> - <i>Mediana e quartile range dei valori relativi alla ripetibilità della misura<br/>inter operatore del metodo con laser scanner. ....</i> | <b>88</b> |
| <b>Tabella 3.12</b> - <i>Mediana e quartile range dei valori relativi alla variabilità della misura<br/>infra operatore del metodo con laser scanner. ....</i>  | <b>89</b> |
| <b>Tabella 3.13</b> - <i>Mediana e quartile range dei valori relativi al confronto tra metodo<br/>centimetrico e laser scanner. ....</i>                        | <b>91</b> |

## Sommario

Il linfedema è un edema di natura linfatica caratterizzato dall'accumulo di liquidi negli spazi interstiziali.

Analizzando i dati in letteratura emerge che il 20-30% delle pazienti sviluppa linfedema immediatamente o a distanza di qualche anno dall'intervento di mastectomia.

Tale percentuale può raggiungere il 60-80% quando all'intervento chirurgico vi è associata la radioterapia.

Questo lavoro di tesi è stato reso possibile dalla collaborazione tra il Dipartimento di Elettronica, Informazione e Bioingegneria (DEIB) del Politecnico di Milano e la Struttura Complessa di Cure Palliative, Terapia del dolore e Riabilitazione dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano nell'ambito del progetto "5Xmille Polisocial Award 2012-2013".

Il progetto è relativo alla valutazione quantitativa di arti affetti da linfedema e il recupero a seguito di trattamenti riabilitativi mirati.

Per la valutazione del grado di linfedema iniziale, la sua progressione naturale nel corso del tempo e la variazione indotta dalle diverse terapie effettuate, è necessario utilizzare una misurazione precisa e ripetibile del volume dell'arto edematoso.

In letteratura sono proposte varie tecniche di misurazione ed esistono diverse pubblicazioni che confrontano i differenti metodi.

Attualmente, nella pratica clinica dell'Istituto dei Tumori, il metodo che viene utilizzato per la misura quantitativa del linfedema è il metodo centimetrico. I valori delle circonferenze dell'arto vengono prese ad una certa distanza l'una rispetto all'altra. Queste grandezze vengono poi utilizzate per ricavare, attraverso l'uso di formule di approssimazione, il volume totale dell'arto.

Nel reparto i dati relativi alle pazienti, ai trattamenti farmacologici, terapeutici e riabilitativi, nonché le misure centimetriche, sono riportati su una cartella cartacea. La principale limitazione è insita nel fatto che i dati così archiviati non possono essere elaborati e analizzati al fine di indagare sulla progressione del linfedema, l'efficacia dei trattamenti e altri aspetti che invece sarebbero di facile analisi con l'introduzione di una cartella clinica elettronica.

Dal momento che il metodo centimetrico presenta dei punti critici tra cui la bassa accuratezza nella misura, problemi legati alla dipendenza dell'operatore e l'inadeguatezza

nel descrivere localmente le gibbosità, ci si è posti il problema se esistesse una tecnologia più appropriata per la determinazione del volume dell'arto.

Una tecnologia che può essere impiegata per una misura più precisa ed accurata dell'arto edematoso può essere quella del laser scanner. Strumenti basati su questa tecnologia, già validati in alcuni lavori in letteratura, possono essere impiegati per superare le limitazioni insite nel metodo centimetrico.

Per il lavoro sono state selezionate le cartelle cliniche di 100 pazienti di sesso femminile (età compresa fra 50-70 anni) in cura presso il reparto. Le cartelle cliniche sono formate da una scheda anagrafica e da una scheda follow-up per ogni visita effettuata dalla paziente. Il numero totale di schede follow-up analizzate è 1994.

Per la gestione e l'elaborazione dei dati è stato realizzato ed implementato un database, specifico per questa applicazione, con il software Access.

Con l'introduzione del supporto digitale è stato possibile calcolare automaticamente i volumi e gli indici utili per valutare il linfedema in tre momenti del percorso clinico del paziente: alla prima visita, tra la prima e l'ultima visita e durante i trattamenti riabilitativi.

Per validare invece l'efficacia dei trattamenti sono state prese in considerazione le terapie combinate maggiormente eseguite in Istituto. Per ciascun abbinamento è stata valutata la variazione nel pre-post trattamento e nell'intervallo di tempo compreso tra la visita del trattamento e la visita di controllo successiva.

Una volta terminate tutte le analisi dei dati, è stata effettuata un'analisi sulla variabilità della misura inter-intra operatore.

L'analisi è stata utile per verificare la ripetibilità delle misure eseguite con il metodo centimetrico e se l'entità delle variazioni prodotte dai trattamenti fosse maggiore rispetto all'errore di misura causato dall'operatore.

La stessa analisi sulla variabilità è stata effettuata sulle misure ottenute con laser scanner per confermare le caratteristiche di precisione e accuratezza dello strumento.

Entrambe le prove sono state effettuate su un campione di 12 soggetti sani (età compresa fra 24-34 anni).

Una prima analisi dei risultati ha evidenziato un limitato effetto dei trattamenti infatti, risulta maggiore la percentuale di schede follow-up in cui l'edema rimane invariato rispetto

a quelle nelle quali il volume si è ridotto. Questo non è concorde con l'esperienza clinica riscontrata presso l'Istituto Nazionale dei Tumori.

Un'attenta osservazione della distribuzione dei dati ha messo in evidenza che le soglie per la caratterizzazione del linfedema proposte dal "Consensus Document of the International Society of Lymphology" non sono adeguate per caratterizzarli adeguatamente.

Per questo motivo sono state ridefinite delle nuove soglie con un programma di statistica. Confrontando i risultati ottenuti con le vecchie soglie e quelli con le soglie ricalcolate, si evidenzia una migliore distribuzione dei dati nei nuovi gruppi ma soprattutto si nota un aumento percentuale delle schede follow-up in cui l'edema risulta migliorato.

Riguardo l'efficacia dei trattamenti si è notato che le terapie accoppiate con la pressoterapia mostrano una netta percentuale di miglioramento nel post trattamento.

La pressoterapia, infatti, ha lo scopo di applicare una pressione sui tessuti con edema incrementando il drenaggio linfatico. L'effetto sull'arto patologico è istantaneo ma di breve durata infatti, a distanza di un certo intervallo di tempo si verifica un recupero di volume.

Il linfodrenaggio manuale, a differenza della pressoterapia, invece, sembra essere più efficace a medio e lungo termine. Tutti questi risultati sono stati validati dall'analisi della variabilità inter-intra operatore.

I risultati dimostrano che il metodo ha una buona ripetibilità dal momento che le differenze tra le misure effettuate dalla stessa operatrice e tra due operatrici diverse sono minime.

Per questo motivo si è potuto affermare che l'entità della variazione prodotta dal trattamento è significativa perché risulta maggiore dell'errore di misura che l'operatore può introdurre.

Dai risultati della stessa analisi sul laser scanner è emerso che la misurazione dei parametri con questo strumento è molto accurata e ripetibile ma soprattutto non dipendente dall'operatore che la esegue.

Questo lavoro definisce il punto di partenza per nuovi studi.

Il laser scanner, infatti, potrebbe essere utilizzato non solo per la valutazione del linfedema ma anche per migliorare o in alcuni casi supportare alcune tipologie di trattamenti per la cura della problematica.

Lo strumento, in grado di rilevare le deformità e gibbosità superficiali causate dal linfedema, potrebbe essere utilizzato per la realizzazione di guaine elastiche su misura.

Per il bendaggio, invece, potrebbe essere utilizzato per valutare la percentuale di ingrossamento del volume dell'arto prodotto dalla fasciatura e definire il grado di limitazione funzionale prodotto da tale trattamento.

Nei prossimi lavori sarebbe opportuno migliorare il set-up sperimentale per le acquisizioni con il laser scanner e proseguire con il confronto tra i due metodi di misura analizzando un campione di soggetti più ampio per ottenere dei risultati con una maggiore significatività statistica.

Possiamo concludere che con il lavoro svolto siamo riusciti innanzitutto a caratterizzare una popolazione campione di soggetti affetti da linfedema e valutare l'andamento della patologia nel corso del tempo. Si è riuscito inoltre a verificare ma soprattutto a validare l'efficacia dei trattamenti eseguiti presso l'Istituto.

Per effettuare queste analisi è stato necessario introdurre nelle cartelle cliniche digitalizzate il calcolo di parametri di volume.

Infine è stata notata e verificata la necessità di strumenti più appropriati per la determinazione dei volumi dell'arto.

## Summary

Lymphedema is an edema of the lymphatic, characterized by the accumulation of fluid in the intercellular spaces.

Analyzing the data in the literature shows that 20-30% of patients develop lymphedema immediately or after a few years after mastectomy. This rate may reach 60-80% when surgery is associated with radiotherapy.

This scientific research was made possible thanks to collaboration between the Department of Electronics, Information and Bioengineering (DEIB) of Politecnico di Milano and the Complex Structure of Palliative Care, Pain Therapy and Rehabilitation National Cancer Institute of Milano (IRCCS) in the project "5Xmille Polisocial Award 2012-2013".

The project is related to the quantitative assessment of limbs affected by lymphedema and the recovery after rehabilitative treatments.

It is necessary to use an accurate and repeatable measurement for evaluating the initial degree of lymphedema, its natural progression over time and the variation induced by the different treatments carried out.

Literature proposed various measurement techniques and there are several publications that compare the different methods.

Actually in the clinical practice of the Cancer Institute, the method that is used for the quantitative measurement of lymphedema is the centimetric method. The values of limb circumferences are taken at a certain distance. These quantities are then used to calculate, through the use of approximation formulas, the total volume of the limb.

In the department patients data, drug treatments, treatment and rehabilitation, as well as measures in centimeters are reported on a paper folder. The main limitation is inherent in the fact that the data thus stored cannot be processed and analyzed in order to investigate the progression of lymphedema, the effectiveness of treatments and other aspects that would be rather easy to analyze with the introduction of an electronic health record (EHR). Since the centimetric method presents critical points including the low accuracy in measurement, problems related to the dependence of the operator and the inadequacy in describing locally the humps, there has been the problem of finding a technology for the determination of the volume most appropriate to overcome these problems.

The characteristics of the laser scanner could validate the tool for analysis of this issue.

The experimental population was made of 100 female patients (50-70 years old) treated at the Institute. The medical record is compound of personal data and follow-up of the patient. The total number of follow-up analyzed is 1994.

The management and the process of data was carried out with an Access database. With the introduction of digital support has been possible to calculate automatically the volumes and indicators useful to evaluate: the condition of edema that patients present at the first visit, the change that is evident in the period between the first and last visit each subject and the interval between the individual pre-post treatment.

To validate the effectiveness of treatments were taken into consideration the combined therapies more performed at the Institute. For each combination was evaluated the change in pre-post treatment and in the interval between the visit of the treatment and the following follow-up.

Afterwards It was carried out was an analysis of the intra- and inter-rather variability of the measurement.

It is important to emphasize the motivation of the choice to validate the results. The analysis was useful to test the repeatability of the measurements performed by the method centimetric and if the extent of the changes produced by the treatments were greater than the error caused by the operator.

The same analysis was performed on the variability of the measurements about laser scanner to confirm his characteristics of precision and accuracy.

For both tests the experimental population was made of 12 healthy subjects (24-34 years old).

At first sight would seem that the main motivation to undergo treatment for the care of lymphedema is to prevent the progression of the disease (action containment maintenance); in fact edema remains unchanged in a large percentage of follow-up. This is not concordant with the clinical experience found at the National Cancer Institute. Careful observation of the distribution of the data showed that the thresholds proposed by the "Consensus document of the International Society of Lymphology" are not adequate to characterize them properly.

For this reason, new thresholds have been redefined. It shows a better distribution of values in the new classes.



Data showed that the combined treatment therapy with pression therapy has an immediate and short-term effects on the reduction in volume due to an increase in lymphatic drainage, while at a distance of a certain time interval the volume increase.

Manual lymph drainage, unlike intermittent pneumatic compression, is more effective since it presents good results both in short and long term.

These results were validated by the analysis of the variability in inter- and intra-rather variation.

The results demonstrate that the centimetric method has a good repeatability since the differences between the measurements made by the same operator and between two different operators are minimal. For this reason it has been claimed that the variation introduced by the treatment is greater than the errors caused by the operator.

The results of the same analysis carry out on the laser scanner showed that the measurement of parameters with this tool is very accurate and repeatable and not dependent on the operator who performs the measure.

This work defines the starting point for new studies.

The laser scanner may be used to enhance or in some cases even support some types of treatments in the therapy of lymphedema. The instrument can detect morphological shape of the limb (such as humps, deformities) caused by lymphedema; for this reason it could be used to realize compression garments tailor-made. Furthermore, for the bandage, it could be used to assess the percentage of enlarged limb volume produced by the bandage and define the degree of functional limitation produced by such treatment.

In future works it would be appropriate to improve the experimental set-up for the acquisition using the laser scanner and continue with the comparison between the two methods of measurement extending the test to a much larger sample of patients to achieve greater statistical significance.

We can conclude that with the work to characterize a sample population of patients with lymphedema and evaluate the progress of the disease over time. It was also possible to verify and validate the effectiveness of the treatments performed at the Institute. To perform these analyzes, it was necessary to introduce in digital support the calculation of volume parameters. Finally, it was noted and verified the need for more appropriate tools for the determination of the volumes of the limb.

## Introduzione

Quando il sistema linfatico è danneggiato il flusso non può variare con conseguente accumulo della linfa negli spazi interstiziali. Questa problematica prende il nome di linfedema.

In questo lavoro di tesi ci si è riferiti a tale problema; in particolare lo studio è rivolto ai metodi di valutazione dell'andamento del linfedema nel corso delle terapie effettuate.

I soggetti analizzati per questo studio sono pazienti affette da linfedema, selezionate nella Struttura Complessa di Cure Palliative, Terapia del dolore e Riabilitazione dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano nell'ambito del progetto "5Xmille Polisocial Award 2012-2013".

Il progetto è relativo alla valutazione quantitativa di arti affetti da linfedema e il recupero a seguito di trattamenti riabilitativi mirati.

Un tale tipo di lavoro è conseguenza dell'aver voluto caratterizzare una popolazione campione affetta da linfedema e di valutare l'andamento della patologia nel corso delle terapie effettuate. Questa tipologia di valutazione è stata anche fondamentale per la verifica dell'efficacia dei trattamenti eseguiti.

Inoltre un altro aspetto considerato è stato di valutare la necessità di introdurre degli strumenti più appropriati per la determinazione dei volumi dell'arto.

Ovviamente la necessità di affrontare tale argomento dipende dal fatto che tale patologia è in continuo aumento. Analizzando i dati in letteratura emerge che il 20-30% delle pazienti sviluppa linfedema immediatamente o a distanza di qualche anno dall'intervento di mastectomia. Tale percentuale può raggiungere il 60-80% quando all'intervento chirurgico vi è associata la radioterapia.

Il lavoro realizzato si sviluppa nel seguente modo.

Il primo capitolo descrive la patologia dei soggetti analizzati, facendo riferimento alle cause, alle conseguenze e ai trattamenti che vengono utilizzati per la cura del linfedema.

Inoltre vengono presentate le principali tecniche riportate in letteratura relative ai metodi per la determinazione del volume dell'arto.

Il secondo capitolo presenta tutti gli strumenti e i metodi utilizzati per il lavoro di tesi tra cui: le caratteristiche della cartella clinica utilizzata presso l'Istituto e quelle del database implementato per la digitalizzazione dei dati del formato cartaceo delle 100 pazienti selezionate, i parametri utilizzati per l'analisi dei dati, le tecniche di misura utilizzate per la valutazione del linfedema e il tipo di analisi statistica eseguita al fine di valutare il grado di significatività dei risultati.

Il capitolo 3 riporta la discussione dei risultati ottenuti dall'elaborazione dei dati contenuti nel database e infine nel capitolo 4 si presentano le conclusioni e i possibili sviluppi futuri del presente lavoro.

# CAPITOLO 1

## 1.1 SISTEMA LINFATICO<sup>[1]</sup>

L'apparato circolatorio linfatico consente alla linfa di fluire nei tessuti corporei, drenando ogni parte dell'organismo prima di riversarsi nelle vene toraciche. E' costituito da un sistema di vasi, i *vasi linfatici*, lungo il decorso dei quali sono intercalate formazioni organizzate di tessuto linfoide, i *linfonodi*. Questi ultimi ricevono il liquido che circola nei vasi, la *linfa*. Rispetto a questa, svolgono la funzione di filtro, di organi di temporaneo deposito e sono la sede in cui i linfociti svolgono il loro compito di eliminazione degli microrganismi estranei.

Le funzioni del sistema linfatico sono:

- la rimozione dei fluidi in eccesso dai tessuti;
- la produzione ed il trasporto di cellule immunitarie come linfociti, monociti;
- riportare in circolo il liquido e le proteine filtrati dai capillari sanguigni;
- trasferire i grassi assorbiti a livello dell'intestino tenue nella circolazione sistemica.

I vasi linfatici si trovano generalmente negli organi che sono provvisti di vasi sanguigni, infatti il sistema linfatico è posto in parallelo al sistema cardiocircolatorio; il sistema linfatico si oppone ad eccessivi accumuli di fluidi nei tessuti.

Il sistema non possiede un organo centrale motore com'è il cuore per l'apparato vascolare sanguigno ma la linfa scorre nei vasi mossa dall'azione dei muscoli, infatti, contraendosi e rilassandosi questi tessuti funzionano come una vera e propria pompa. Quando questa azione viene meno, ad esempio a causa dell'eccessiva immobilità, la linfa tende a ristagnare, accumulandosi nei tessuti.

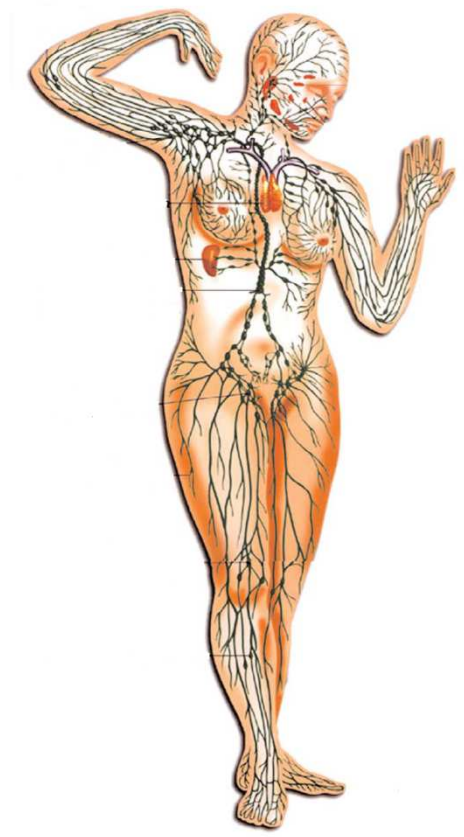


Figura 1.1 – Circolazione linfatica.

I vasi linfatici di maggiori dimensioni si caratterizzano per il susseguirsi di restringimenti, dilatazioni e per la presenza di inserzioni valvolari che, similmente a quelle del sistema venoso, impediscono il reflusso della linfa consentendone il passaggio unidirezionale: dal liquido interstiziale dei tessuti verso la circolazione sistemica, anche contro gravità.

La linfa contiene zuccheri, proteine, sali, lipidi, amminoacidi, ormoni, vitamine, globuli bianchi ecc. Rispetto al sangue, la linfa è particolarmente ricca di lipidi.

La linfa deriva direttamente dal sangue ed ha una composizione molto simile, nonostante sia più ricca di globuli bianchi e poverissima di globuli rossi. Circolando negli spazi interstiziali, tra una cellula e l'altra, ha lo scopo di riassorbire il plasma.

In un soggetto sano il sistema vascolare scorre fino ai capillari, piccoli vasi immersi nel fluido interstiziale. Le sottilissime pareti dei capillari sanguigni, costituite da uno strato di cellule endoteliali, sono permeabili all'acqua e a varie sostanze; proprio grazie a questa permeabilità, può avvenire il passaggio di ossigeno e sostanze nutritive dal sangue ai tessuti che a loro volta riversano nel flusso ematico i prodotti di scarto quali anidride carbonica e urea.

Lo scambio di fluidi, attraverso la membrana dei capillari, si svolge secondo i principi enunciati da Starling (1896), secondo cui il gradiente di pressione idrostatica del sangue spinge il fluido fuori dai capillari verso i tessuti, mentre il gradiente di pressione osmotica del sangue lo “aspira” all’interno dei capillari.



Figura 1.2 - Illustrazione schematica dello scambio di fluidi attraverso la membrana dei capillari.

L'equilibrio di questi scambi, in condizioni normali, si traduce in un flusso netto di fluido nei tessuti che viene successivamente drenato dal sistema linfatico.

La linfa rappresenta un efficace sistema attraverso cui l'organismo raccoglie liquidi e materiale di scarto dalla periferia per poi trasportarlo agli organi di depurazione (fegato, reni, polmoni, linfonodi).

Quando il sistema di drenaggio non funziona, a causa di lesioni o disfunzioni del sistema linfatico, si possono accumulare notevoli quantità di liquidi negli spazi interstiziali a causa del gradiente osmotico<sup>1</sup> sfavorevole.

Questa condizione è definita linfedema, un edema di natura linfatica.

---

<sup>1</sup> Passaggio di acqua dalla soluzione a minore concentrazione a quella con maggiore concentrazione

## 1.2 IL LINFEDEMA<sup>[2]</sup>

Il linfedema di un arto costituisce la complicanza più frequente dei trattamenti messi in atto per il controllo della malattia neoplastica.

In un intervento per carcinoma, viene quasi sempre eseguita una linfectomia ascellare che consiste nell'eliminazione chirurgica di alcune stazioni linfatiche (Fig. 1.3). L'ablazione dei linfonodi e l'interruzione delle vie linfatiche costituiscono un fattore predisponente alla stasi della linfa e la causa principale di insorgenza dell'edema (Fig. 1.4).

Non va dimenticato che ci sono inoltre altri fattori associati al trattamento quali la radioterapia o la progressione del carcinoma che possono comunque essere responsabili dell'insorgenza o del peggioramento del linfedema.

Sul piano fisiopatologico le conseguenze della chirurgia e della radioterapia si traducono in un sovraccarico funzionale del circolo linfatico dovuto ad uno squilibrio tra produzione della linfa e la ridotta capacità di drenaggio da parte del sistema linfatico alterato. Il ristagno di queste macromolecole richiama per effetto osmotico altro liquido nell'interstizio e induce una reazione infiammatoria. Il risultato è una iperproduzione di tessuto connettivo e adiposo, un ispessimento fibrotico e un indurimento con conseguente perdita di elasticità. Questo processo porta quindi ad un ulteriore aggravamento del linfedema in quanto diventa meno efficace la rimozione meccanica dei tessuti accumulati.

Il linfedema può essere di tipo primario o secondario.

Il linfedema primario appare fin dalla nascita a causa di anomalie congenite. Data la sua persistenza può causare fibrosi nello spazio interstiziale.

Il linfedema secondario invece è causato da fattori esterni come l'intervento chirurgico alla mammella o da una linfagite. Rappresenta perciò una disfunzione acquisita dei vasi linfatici, in origine sani e perfettamente funzionanti.

Analizzando i dati in letteratura emerge che l'incidenza del linfedema secondario, nonostante il miglioramento delle tecniche chirurgiche e radioterapiche, rimane elevata: circa il 20-30%<sup>[3]</sup> dei pazienti, immediatamente o a distanza di qualche anno. Tale percentuale può raggiungere il 60-80%<sup>[3]</sup> quando all'intervento chirurgico faccia seguito un trattamento radiante sulle stazioni linfatiche satelliti.

Per una corretta diagnosi del linfedema è necessario un esame clinico in cui vanno valutati le seguenti caratteristiche:

- la modalità di insorgenza: acuta o lenta;
- l'intervallo di comparsa dalle terapie effettuate (chemio, radio, endocrino);
- la misurazione dell'arto con edema;
- la consistenza (morbida, media, dura a seconda del grado di edema);
- il colore (normale o pallido);
- la presenza di dolore;
- il segno della fovea (imbibizione idrica interstiziale);
- lo stato della cute (idratazione, presenza di lesioni ulcerative, verrucose, ecc.).

Il linfedema si manifesta quindi con un aumento del volume dell'arto, che appare gonfio. La cute dell'arto edematoso è di colorito e temperatura in genere normali, tranne quando è in atto una infezione (linfagite); in tal caso la cute è calda, arrossata e dolente al tatto. La consistenza della cute dell'arto edematoso può essere morbida all'inizio, ma con il passare del tempo e se il linfedema non è adeguatamente curato, può aumentare fino a diventare dura. In genere il linfedema non dà dolore, anche se, in molti casi, il paziente può riferire una sensazione di pesantezza, indolenzimento, tensione e fastidio. L'edema può interessare tutto l'arto e, successivamente, per coinvolgimento articolare, si può andare incontro ad una limitazione dei movimenti e nei casi più gravi rendere l'arto deforme.

Qualsiasi movimento diventa una limitazione sia per azioni macroscopiche come deambulare, vestirsi, guidare, ma soprattutto per le azioni più fini come allacciarsi una collana o scrivere. Inoltre il movimento e il portare carichi sono fattori che possono aumentare l'entità del linfedema.

In funzione della gravità e delle caratteristiche cliniche, il linfedema viene classificato in 4 stadi evolutivi secondo il Consensus Document della International Society of Lymphedema<sup>[4]</sup>:

- stadio 0:
  - a) assenza di edema in presenza di alterazioni delle vie linfatiche;
  - b) lieve edema reversibile con la posizione declive ed il riposo notturno;



- stadio 1: edema persistente che regredisce solo in parte con la posizione declive e il riposo notturno ed è presente il segno della fovea;
- stadio 2: è rappresentato dagli edemi persistenti che non regrediscono o regrediscono solo parzialmente con la posizione declive, la fovea è presente e tardivamente possono sopravvenire fenomeni fibrotici.
- stadio 3: elefantiasi con grave deformazione dell'arto, impotenza funzionale e alterazioni del trofismo cutaneo (micosi, ulcere), fovea assente.

All'interno di ciascuno stadio si definisce in base alla severità<sup>[4]</sup>:

- edema minimo: se la differenza volumetrica (tra arto sano e patologico) è del 20%;
- edema moderato: se la differenza è compresa tra 20-40%;
- edema severo: se la differenza è maggiore del 40%.

E' possibile, inoltre, distinguere i gradi di impegno funzionale in funzione della disabilità complessiva presentata dal paziente, affetto da linfedema, secondo la scala ICF<sup>2</sup> <sup>[5]</sup>:

- grado 0: assenza di disabilità;
- grado 1: disabilità lieve;
- grado 2: disabilità moderata;
- grado 3: disabilità grave;
- grado 4: disabilità completa.

---

<sup>2</sup> Descrive lo stato di salute delle persone in relazione ai loro ambiti esistenziali al fine di cogliere le difficoltà che nel contesto socio-culturale di riferimento possono causare disabilità; non vengono descritte le persone ma le loro situazioni di vita quotidiana in relazione la loro contesto ambientale.

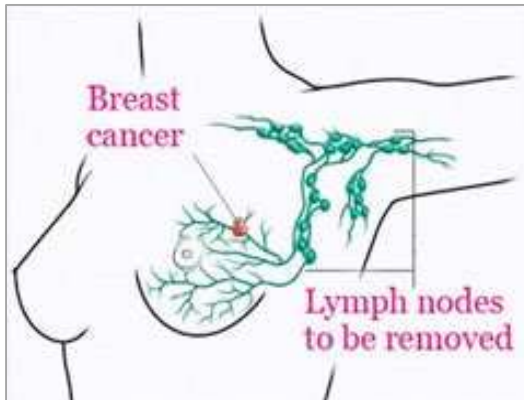


Figura 1.3 – Linfonodi ascellari da rimuovere in seguito a mastectomia a causa di un carcinoma.



Figura 1.4 – Esempio di paziente affetta da linfedema, arto superiore sinistro.

## 1.3 TRATTAMENTO DEL LINFEDEMA

I trattamenti che vengono eseguiti nella terapia del linfedema sono:

- ultrasuoni (USS);
- linfo drenaggio manuale (LDM);
- supporto elastico (SE);
- terapia motoria pressoria (TMP);
- bendaggio (BE);
- terapia motoria (TM).

Di seguito verranno presentate le caratteristiche, il meccanismo e l'effetto che ciascun metodo produce sul linfedema.

### 1.3.1 Ultrasuoni (USS)

Gli ultrasuoni sono il risultato della trasmissione di vibrazioni meccaniche attraverso il mezzo. Queste vibrazioni non sono casuali, come quelle termiche, ma sono delle vibrazioni oscillatorie ordinate e generate da una sorgente esterna.

Ciò che accade è l'interazione tra la sorgente generante il fascio ultrasonico e le particelle poste sulla superficie del mezzo che vengono così poste in vibrazione. Queste particelle, a loro volta, fanno vibrare le particelle vicine e quindi le vibrazioni meccaniche vengono velocemente trasmesse entro il materiale.

La trasmissione dell'energia ultrasonica ai tessuti biologici è indolore e determina variazioni di pressione che comportano, a seconda della modalità di emissione (continua o pulsata), del dosaggio, della durata dell'applicazione, effetti meccanici e termici.

Sono tre i fattori che caratterizzano l'ultrasuono:

- **l'intensità irradiata.** L'energia assorbita da ciascuno degli strati cellulari è direttamente proporzionale all'intensità erogata: più alta è l'intensità e più alta l'energia che ciascuno dei tre strati riesce ad assorbire.

- **La consistenza e la struttura del mezzo.** In questo caso invece, più è consistente il mezzo, minore sarà la capacità di assorbimento e quindi di penetrazione.
- **La frequenza d'emissione.** Il più importante dei tre fattori e che costituisce il primo fattore discriminante del livello di trasmissione dell'energia a ciascuno dei tre strati è sicuramente la frequenza di emissione dell'ultrasuono. E' comprovato che la profondità di azione degli ultrasuoni è inversamente proporzionale alla frequenza a cui vengono emessi. Quindi le profondità maggiori vengono raggiunte dagli ultrasuoni con minore frequenza.

E' risaputo che anche la più piccola zona d'aria rende impraticabile la corretta trasmissione e penetrazione dell'energia ultrasonica nel corpo umano, in quanto le onde ultrasonore emesse non trovano un mezzo in grado di determinare continuità nella trasmissione per via del fatto che incontrano un mezzo talmente elastico (l'aria) all'interno del quale il movimento si perde.

Affinché siano evitate le zone d'aria tali da impedire la trasmissione dell'energia ultrasonica, tra il trasduttore ed il tessuto corporeo, è opportuno realizzare un buon accoppiamento che si realizza con l'interposizione di una sostanza conduttiva (gel, olio).

Sulla base delle leggi fisiche e dei concetti sopra esposti, la frequenza base selezionata nel trattamento dello strato superficiale è di 3 MHz. L'ultrasuono a tale frequenza è particolarmente indicato per gli edemi e gli edemi cronici.

La profondità di azione delle varie frequenze dell'ultrasuono e la capacità di assorbimento dell'energia ultrasonica del corpo umano mostrano quanto la conoscenza e il monitoraggio della quantità di energia trasmessa sui tessuti colpiti sia importante per la buona riuscita del trattamento.

Ogni sensazione di dolore immediato deve essere evitata poiché essa è indice che le vibrazioni subiscono fenomeni che eccessiva rifrazione e riflessione.

L'utilizzo dell'ultrasuonoterapia può avere un notevole valore terapeutico in quanto accelera il processo di guarigione negli eventi traumatici ed allevia le problematiche croniche.



Figura 1.5 – Paziente che sta effettuando il trattamento degli ultrasuoni.

### 1.3.2 Linfodrenaggio manuale (LDM)

Il linfodrenaggio è una particolare tecnica di massaggio che favorisce il drenaggio dei liquidi linfatici dai tessuti: l'azione meccanica manuale viene esercitata a livello delle aree che interessano il sistema linfatico allo scopo di facilitare il deflusso dei liquidi organici ristagnanti. Modificando la pressione dei tessuti permette alla linfa una migliore circolazione.

La tecnica del massaggio, per essere efficace, deve essere eseguita correttamente rispettando sia la direzione del flusso della linfa verso le stazioni linfonodali.

Nell'applicazione di questo tipo di massaggio è importante rispettare alcuni principi:

- la zona prossimale della cute viene trattata e svuotata prima di quella distale per far posto ai liquidi della parte distale che fluiranno successivamente;
- non si deve formare alcun arrossamento sulla pelle trattata;
- il massaggio non deve provocare dolore.

Oltre all'azione drenante dei tessuti, il linfodrenaggio manuale ha un'azione sulla conduzione del dolore (effetto antalgico), ha un'azione di attivazione del sistema neurovegetativo, in particolare sul sistema parasimpatico, preposto al rilassamento, provocando un'inibizione del tono muscolare e un miglioramento del trofismo tissutale.

Il linfodrenaggio manuale stimola il moto linfatico e porta all'aumento della capacità di trasporto della linfa; viene favorita sia la frequenza sia l'ampiezza delle contrazioni dei linfoangioni (unità contrattile del vaso linfatico) che spingono la linfa verso le stazioni linfonodali prossimali. Ad ogni fase di pressione di spinta deve seguire una fase di rilassamento, fase molto importante perché il liquido interstiziale e la linfa agiscono come una massa liquida che si sposta lentamente.

Questo tipo di massaggio si differenzia dal metodo tradizionale per la pressione, esercitata sulla pelle del paziente, che risulta molto delicata perché l'80% del sistema linfatico è localizzato in superficie ed essendo caratterizzato da vasi molto piccoli pressioni maggiori tenderebbero a schiacciarli. La pressione viene adattata al tipo di tessuto del paziente.

Il principio che regola la pressione del massaggio è il seguente: bisogna applicare una pressione sufficiente a spostare il tessuto nelle due direzioni longitudinale e trasversale, rispetto all'asse del segmento che si sta trattando.

I tempi di trattamento sono variabili, dipendono da diversi fattori quali la reazione del paziente al trattamento, la diffusione e l'entità dell'edema. La singola seduta può durare da un'ora a un'ora e mezza, si possono praticare uno o più cicli di dieci sedute, la durata del trattamento e la frequenza delle sedute vanno stabilite in base alla situazione del paziente, quindi vanno valutate caso per caso.

La manualità del fisioterapista rappresenta un fattore importantissimo; è necessaria una specifica preparazione per poter lavorare sul paziente e ottenere gli effetti terapeutici desiderati.

Altri accorgimenti, da tenere in considerazione sono: bisogna evitare le interruzioni del massaggio, l'ambiente deve essere idoneo cioè la temperatura non deve mai essere eccessivamente calda o fredda e l'illuminazione non deve essere eccessiva, i muscoli non devono essere tesi, le aree del corpo non interessate dal linfodrenaggio devono essere coperte, la pressione del massaggio dovrebbe aumentare gradatamente e a conclusione del massaggio il soggetto dovrebbe riposare per circa 15-30 minuti nella posizione distesa supina.

Il linfodrenaggio manuale è la terapia cardine nel trattamento dell'edema ma la sua efficacia viene potenziata dall'abbinamento ad altre terapie: bendaggio, supporto elastico e pressoterapia (spiegate in seguito).



Figura 1.6 – Linfodrenaggio manuale al braccio effettuato dalla terapista.

### 1.3.3 Supporto Elastico (SE)

Ai pazienti con linfedema nella parte superiore del corpo vengono prescritti, di solito, indumenti compressivi per la gestione a lungo termine del problema, dopo un periodo di terapia intensiva, mentre ai pazienti con linfedema di grado lieve, tali indumenti possono essere anche utilizzati come parte di un trattamento iniziale.

Il supporto elastico è fondamentale nella terapia integrata del linfedema e sostituisce il bendaggio nella fase di mantenimento.

Il SE ha lo scopo di eseguire un massaggio sistematico durante il giorno facilitando, con la pressione differenziata esterna, il ritorno del circolo linfatico dell'arto superiore verso il cuore. Le funzioni sono inoltre di prevenire l'accumulo della linfa, ridurre la filtrazione capillare, incrementare la pressione interstiziale e migliorare il drenaggio linfatico. L'effetto è efficace sia per la riduzione della fibrosi sia per stimolare l'attività del microcircolo linfatico quotidiano.

Il tutore deve essere della misura corretta e deve aderire bene all'arto senza creare ostacolo alla circolazione sanguigna e linfatica.

Il supporto elastico agisce creando un gradiente pressorio da distale a prossimale (anche se attualmente sono a disposizione delle guaine standard).

La tipologia di supporto elastico scelto ed il livello di compressione prescritto per i pazienti con linfedema, dipendono da molti fattori tra cui la sede, l'estensione, la distribuzione e la gravità dell'edema, la capacità del paziente di gestire e tollerare la compressione e le preferenze del paziente stesso.



Figura 1.7 – Paziente con supporto elastico per arto superiore.



#### 1.3.4 Terapia motoria pressoria (TMP)

La pressoterapia pneumatica si basa sull'applicazione di una pressione esercitata da elementi pneumo-distensibili sui tessuti edematosi.

Lo strumento è composto da un manicotto (Fig. 1.8), in materiale plastico, con delle camere parzialmente sovrapposte in modo tale che la pressione di insufflazione venga mantenuta stabile nelle singole camere, per evitare ristagni locali e per mantenere il gradiente pressorio in un'unica direzione.

Le camere vengono gonfiate dalle più distali (dalla mano) alle più prossimali. Terminato il gonfiaggio di una camera inizia quello della successiva.

Completata la sequenza, che ha una durata di circa 30 secondi, avviene lo svuotamento simultaneo di tutti gli elementi.

Lo scopo è di ottenere una riduzione del volume dell'arto tramite un incremento del drenaggio emolinfatico. L'obiettivo del trattamento è rappresentato dal tentativo di rimuovere quanto più possibile il fluido in eccesso presente nell'interstizio.

L'effetto drenante si ottiene se la pressione viene applicata in maniera da determinare un gradiente pressorio in senso disto-proximale (sequenzialità della compressione) e se si alternano fasi di compressione e fasi di rilasciamento (intermittenza della compressione).

E' molto importante regolare la compressione nelle camere prossimali in modo da non ostacolare in nessuna fase il flusso della linfa proveniente dalle zone distali.

La pressione presente all'interno degli elementi gonfiabili si trasmette alla superficie cutanea in maniera uguale in tutti i punti e in tutte le direzioni, in accordo con la legge di Pascal. L'unica limitazione da rispettare è quella di non superare la pressione arteriosa minima in modo da non ostacolare l'arrivo del sangue ossigenato ai tessuti; non viene quindi mai superata la pressione di 60 mmHg.

La cadenza delle sedute deve essere quotidiana per garantire l'effetto drenante cumulativo. Le modalità con cui viene applicata la pressione, la tipologia di apparecchiatura utilizzata e la sequenza compressiva sono alcuni dei parametri che devono essere tenuti in considerazione per garantire una risposta terapeutica adeguata allo stadio clinico della patologia ed alla tollerabilità del paziente e condizionano fortemente il risultato ottenuto.



Figura 1.8 – Manicotti per la pressoterapia degli arti superiori.

### 1.3.5 Bendaggio (BE)

Rimuovere esclusivamente la parte idrica, ad esempio mediante pressoterapia, utilizzata isolatamente (di per sé in grado di ottenere anche una minima captazione delle proteine che costituiscono l'edema), significa ottenere un risultato momentaneo continuando a concentrare le proteine nell'interstizio. Tutto ciò potrebbe comportare, sia dal punto di vista fisiopatologico, sia dal punto di vista clinico, il rischio di una condizione peggiorativa del linfedema e la possibilità di una recidiva.

Il metodo consiste nell'applicare diverse tipologie di bende (Fig. 1.9 e Fig. 1.10) in sequenza con direzione disto-proximale terminando alla radice dell'arto. La pressione deve essere maggiore a livello distale riducendosi progressivamente; ogni distretto deve avere la giusta compressione.

L'aumento della compressione è ottenuto dal numero di strati di sovrapposizione delle bende e non dalla loro applicazione più stretta.

Per evitare l'accumulo in sede è necessario:

- portare il bendaggio più prossimalmente possibile;
- accompagnare sempre con il drenaggio linfatico manuale per l'attivazione delle vie alternative di deflusso.

La compressione del BE può avvenire in una duplice maniera: attiva e passiva.

La prima è appunto la compressione diretta svolta dal trattamento. L'azione passiva, invece, ha la maggiore efficacia durante la contrazione muscolare (durante i movimenti quotidiani). Il meccanismo di "pompa", incontrando la parete rigida delle bende, favorisce il riassorbimento del liquido interstiziale.

Fra gli effetti propri di questa metodica vi sono anche un aumento della temperatura cutanea al di sotto delle bende e un incremento della velocità di flusso nel circolo venoso.

La pressione esercitata da un bendaggio immediatamente dopo l'applicazione dipende principalmente dalla tensione del tessuto, dal numero di strati applicati e dalla curvatura dell'arto. La relazione tra tali grandezze viene espressa dalla legge di Laplace.

$$P = \frac{T}{R}$$

$P$  = pressione,  $T$  = tensione e  $R$  = raggio di curvatura della superficie cutanea.

La pressione è direttamente proporzionale alla tensione del bendaggio e inversamente proporzionale al raggio di curvatura dell'arto al quale è applicato.

Il bendaggio *contenitivo* si avvale di bende poco o per nulla elastiche per contrastare l'espansione della muscolatura durante il lavoro (bassa pressione a riposo e alta in attività).

Il bendaggio *elastocompressivo* sfrutta l'elasticità del bendaggio per accomodare l'espansione muscolare durante l'attività (pressione costante sia a riposo che in attività).

Il bendaggio può essere:

- fisso: 5-15 gg, poco assorbente e poco sopportato;
- mobile: 12-48 ore, ben tollerato;
- multistrato: fino a 4 strati, mantenuto fino a 7 gg e risulta molto assorbente.

Non bisogna dimenticare che la capacità dell'operatore (medico o paramedico) gioca un ruolo fondamentale per la buona riuscita di un bendaggio.

Va tenuto in considerazione che nel posizionamento di più strati (come spesso accade nel caso del linfedema) o passando la benda più volte sulla stessa sede, si interferisce con il valore della compressione, che viene aumentata.

I principali limiti risiedono nella visibilità e anti-estetività del bendaggio, soprattutto se multistrato, nel caso di linfedema avanzato, che condizionano psicologicamente il paziente. A differenza del TMP che può essere effettuata anche a domicilio, il BE che è operatore dipendente esclude la possibilità di un possibile riposizionamento effettuato da familiari del paziente; il mal posizionamento della benda può essere non efficace per la il miglioramento del linfedema.



Figura 1.9 – Operatrice mentre effettua il bendaggio con una prima tipologia di benda.



Figura 1.10 – Operatrice con un secondo strato del bendaggio.



Figura 1.11 – Risultato finale del bendaggio multistrato.

### 1.3.6 Terapia motoria (TM)

La terapia motoria ha lo scopo di favorire la circolazione linfatica attraverso il potenziamento del lavoro muscolare, di tonificare la muscolatura dell'arto edematoso e di migliorare l'azione degli altri trattamenti.

Viene impiegata allo scopo di svuotare le stazioni linfatiche a monte della stasi e di favorire il flusso linfatico attraverso la contrazione muscolare. Consente, inoltre, di potenziare i risultati ottenuti con le terapie drenanti manuali, meccaniche e contenitive, di correggere alterazioni posturali e di potenziare il trofismo muscolare.

Il programma motorio utilizza esercizi attivi che coinvolgono i principali gruppi muscolari dell'arto interessato abbinati a esercizi respiratori.

Possono essere utili le "ginnastiche dolci"; esercizi più specifici per braccia, collo e spalle. Le sedute vengono effettuate in gruppo oppure singolarmente, con cadenza giornaliera e con una durata di 30 minuti, al termine degli altri trattamenti. Gli esercizi vanno intervallati con delle pause adeguate in modo da non superare la resistenza del paziente.

Le terapie motorie sono utili per migliorare l'efficacia dei trattamenti, in particolar modo del supporto elastico e del bendaggio.

La contrazione muscolare al di sotto del BE o del SE incrementa l'azione di pompa sul flusso venoso, stimola la linfomotricità e il riassorbimento del liquido interstiziale.

## 1.4 TECNICHE PER LA QUANTIFICAZIONE DEL LINFEDEMA

In questo paragrafo analizzeremo i vari metodi di misura per il linfedema.

E' necessario utilizzare una misurazione precisa e ripetibile delle dimensioni dell'arto affetto da linfedema sia per definire il grado del linfedema che per monitorare l'evoluzione in relazione alla naturale progressione della patologia e ai risultati indotti dalle diverse terapie (mediche, fisiche, chirurgiche).

In letteratura sono proposte varie tecniche di misurazione ed esistono parecchie pubblicazioni che confrontano i diversi metodi.

In questo paragrafo vengono descritti i principali metodi per la determinazione del volume dell'arto e i principali studi scientifici a riguardo.

I metodi, presentati di seguito, sono:

- volumetria ad acqua;
- perometro;
- misurazione con metro a nastro.

### *Volumetria ad acqua*

Si evidenzia che la volumetria ad acqua (water displacement, WD) misura direttamente il volume dell'arto tramite immersione in acqua<sup>[6]</sup>. Questo metodo di misura è considerato il gold-standard per la misurazione del volume degli arti<sup>[7, 8]</sup>.

Il principio su cui si basa è molto semplice; si basa sul principio di Archimede per cui il volume di acqua mosso da un oggetto è uguale al volume dell'oggetto stesso.

L'arto affetto da linfedema viene immerso fino ad uno specifico livello (fino all'ascella, come specificato nell'articolo di Gjorup<sup>[9]</sup>) all'interno di un contenitore precedentemente riempito di acqua e viene misurato il volume dell'acqua spostata dall'arto stesso<sup>[10]</sup>; la misurazione avviene calcolando l'innalzamento del livello dell'acqua all'interno del contenitore o raccogliendo e misurando l'acqua uscita al di fuori dello stesso dopo l'immersione dell'arto.

La temperatura dell'acqua influenza in maniera modesta la misurazione: nella volumetria della mano è stata riscontrata una variazione dell'1,4% utilizzando acqua a temperature di

5°C e 45°C, mentre per temperature tra 20 e 30°C non sono state rilevate differenze significative<sup>[6]</sup>.

L'accuratezza dipende dalla grandezza del serbatoio di acqua; un arto piccolo in un grande recipiente ha un maggior margine di errore. Piccoli cambiamenti nel posizionamento (angolazione) dell'arto possono introdurre degli errori<sup>[11]</sup>.

Tale tecnica ha mostrato una buona riproducibilità<sup>[6, 8, 9, 12-19]</sup> ed una elevata accuratezza<sup>[6, 12, 15-19]</sup>.

Infatti da studi condotti in letteratura si evidenzia l'elevata affidabilità intra e inter operatore (Interclass Correlation Coefficient [ICC] per entrambi è nel range 0,98-0,99)<sup>[20]</sup>.

Questa metodica possiede alcuni difetti: una misurazione precisa richiede molto tempo, spazi adeguata e un'attrezzatura abbastanza costosa; richiede inoltre una notevole collaborazione da parte del paziente (soprattutto nel mantenere fermo l'arto), una buona motilità per posizionare l'arto all'interno del contenitore e non può essere utilizzata in caso di importanti limitazioni funzionali e nemmeno su soggetti che presentano ferite post-chirurgiche o che hanno bendaggi<sup>[12]</sup>. Necessita di un accurato igiene dei materiali con disinfezione del contenitore tra un paziente e l'altro.

Fornisce una stima del volume dell'intero segmento di un arto immerso, senza fornire indicazioni sulla distribuzione spaziale dell'edema.

In definitiva le difficoltà logistiche rendono la volumetria ad acqua poco utilizzabile per un uso di routine nella pratica clinica, sebbene sia considerato il gold-standard..

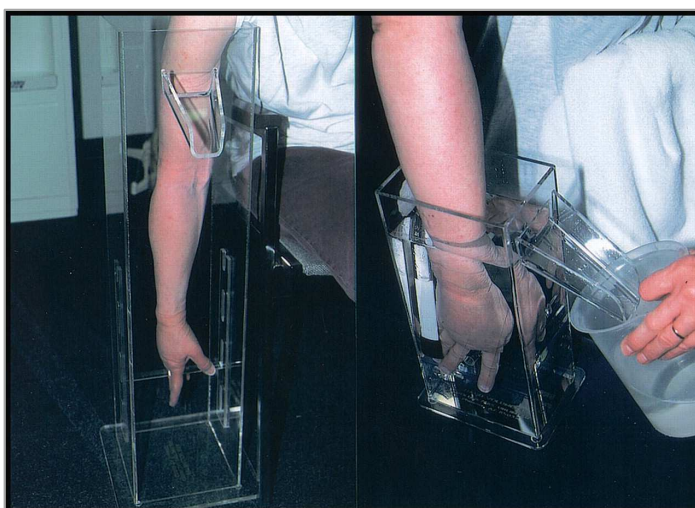


Figura 1.12 – Metodo per la misurazione del volume mediante water displacement (WD). A sinistra per il braccio e a destra per la mano.



### *Perometro*

Un metodo alternativo per la misura del volume dell'arto è il perometro, un sistema optoelettronico. In questo metodo di misura si valuta il volume dell'arto utilizzando fonti di luce infrarossa che, rivolte in maniera ortogonale verso l'arto, generano ombre che consentono a specifici sensori di tracciare delle sezioni circolari dell'arto. I diodi che emettono luce infrarossa sono posizionati sui bordi adiacenti interni del perometro, mentre sui bordi opposti vi sono i sensori. Quando un arto è inserito all'interno della cornice interrompe il fascio infrarosso e questo viene percepito dai sensori. La cornice viene mossa manualmente lungo l'asse longitudinale dell'arto misurando il diametro in genere con un intervallo di 4,7mm; con queste misure viene calcolato il volume<sup>[21-23]</sup>.

Questa tecnica è costosa ma precisa, realistica e accurata per registrare il volume dell'arto; pressoché sovrapponibile alla volumetria ad acqua per quanto riguarda accuratezza, in accordo con l'articolo di Piller<sup>[24]</sup>, e ripetibilità e superiore a questa per quanto riguarda la facilità di utilizzo. Dai dati emerge che questo metodo ha un'elevata affidabilità intra ed inter osservatore (Interclass Correlation Coefficient [ICC] pari a 0,997)<sup>[20]</sup>.

Il perometro è probabilmente il metodo più accurato per la misurazione del volume dell'arto<sup>[25]</sup> ma la tecnica presenta alcuni svantaggi tra cui il più importante è la grandezza dello strumento che rende complicato lo spostamento. Un'ulteriore complicanza è l'impossibilità nella misura dell'intero arto per il fatto che è necessaria una abduzione del braccio per inserirlo nel frame. In generale la misura è fatta con una lunghezza massima di 40 cm, senza alcuna informazione del linfedema sopra il gomito<sup>[26]</sup>.



Figura 1.13 – Posizionamento della paziente per la misurazione con il perometro.

### Misurazione con metro a nastro

Il volume dell'arto può essere calcolato in maniera indiretta partendo da una misurazione precisa delle circonferenze dell'arto a vari livelli utilizzando un metro a nastro.

Tale misurazione, rispetto alle misure dirette, presenta il vantaggio di essere rapido, poco costoso e realizzato con mezzi facilmente reperibili. Ha inoltre il vantaggio di evidenziare la distribuzione parziale di edema, comparando le misure di diversi segmenti dell'arto.

Con questa tecnica il volume viene calcolato applicando formule per il calcolo di volumi di solidi geometrici, ai quali i vari segmenti di arto sono assimilati; ovviamente, quanto più la forma dei diversi segmenti di arto si discosta da quella del braccio teorico su cui si basa la formula, tanto maggiore sarà l'errore.

La scelta di intervalli di misurazione ristretti si basa sul concetto che l'accuratezza del calcolo dipende dalla distanza e dal numero totale di punti di misurazione.

In generale la misurazione delle circonferenze dell'arto viene fatta ad intervalli di 4, 8 o 10 cm, oppure basato su punti di riferimento anatomici<sup>[6, 8-10, 15, 25]</sup>.

Per quanto riguarda le tipologie di solidi geometrici a cui assimilare i segmenti di arto per il calcolo del volume, partendo dalla misurazione delle circonferenze, sono<sup>[6-10, 16, 27, 28]</sup>:

- tronco di cono (frustum method) :  $V_{limb} = \sum h \frac{(X^2 + Y^2 + XY)}{12\pi}$

(h è la lunghezza del segmento considerato; X è la circonferenza nel punto più distale del segmento di arto misurato e Y è un punto posto a 4 cm al di sopra del punto X).

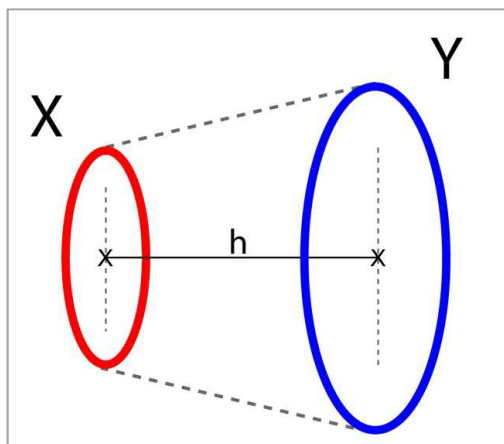


Figura1.14 – Approssimazione del braccio ad un tronco di cono. X è la circonferenza nel punto più distale, Y è la circonferenza a distanza h da X.

- cilindro :  $V_{limb} = \sum \left( \frac{X^2}{\pi} \right)$

(dove X è la circonferenza misurata ogni 4 cm, partendo dal polso).

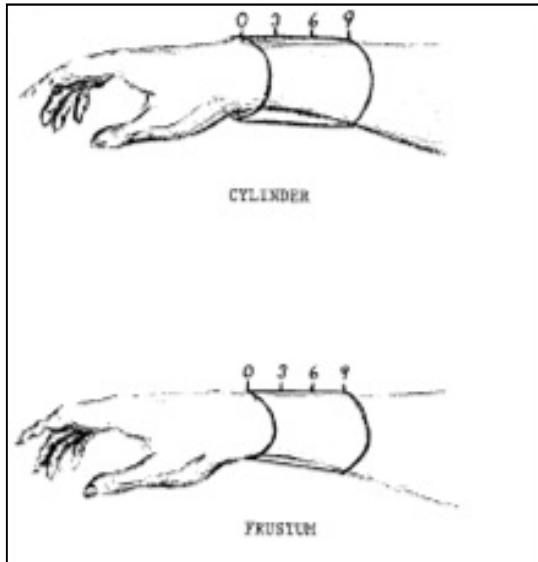


Figura 1.15a - Volume geometrico del braccio calcolato con la forma del cilindro o del tronco di cono (frustum).

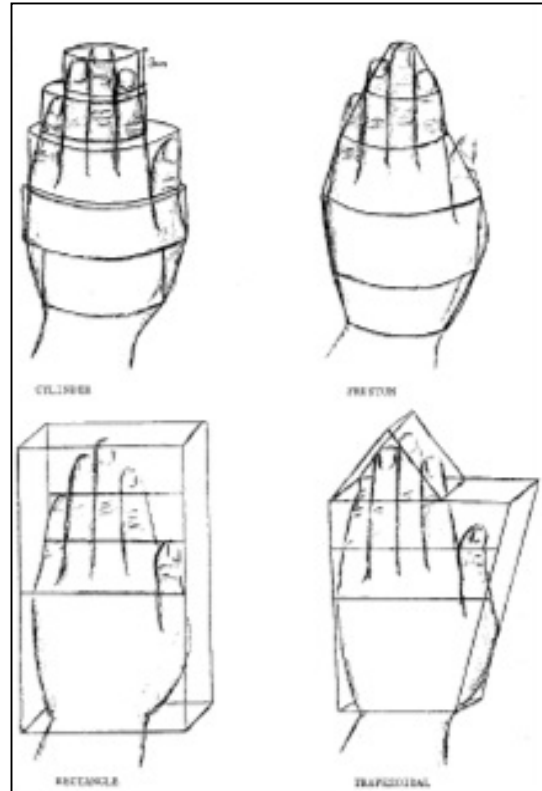


Figura 1.15b - Volume geometrico della mano calcolato con la forma del cilindro, del tronco di cono (frustum), del rettangolo o del trapezio.

Il metro a nastro deve essere flessibile, di altezza ridotta per rimanere ben aderente alla cute. Non deve essere effettuata nessuna trazione per evitare la minima compressione dei tessuti; la tensione con cui l'operatore tende il metro può modificare sensibilmente il risultato, soprattutto quando la misurazione avviene su arti edematosi.

I punti di misurazione, una volta individuati, devono essere segnati sulla cute con un pennarello. Nell'esecuzione della misura, il bordo del metro deve essere posizionato al di sotto o al di sopra del segno. L'accuratezza dell'operatore nella lettura della misura è essenziale: deve essere evitato l'arrotondamento.

Per garantire la riproducibilità della misurazione è necessario individuare in maniera certa e ripetibile tutti i punti; poiché i diversi punti vengono individuati a partire dal primo punto (collocato al polso per l'arto superiore), è fondamentale che tale punto sia assolutamente e precisamente individuabile. In arti fortemente edematosi la precisa individuazione della proiezione cutanea non è assicurata; per questo motivo è spesso più conveniente utilizzare come primo punto di riferimento una piega cutanea (prima piega cutanea palmare al polso).

Numerosi articoli, presenti in letteratura presentano il confronto tra le misure centimetriche e volumetriche per le misurazioni degli arti affetti da linfedema<sup>[6-9, 15, 18, 29-34]</sup>.

Si è notato che il volume calcolato con il metodo della circonferenza risulta maggiore del 5% rispetto al volume calcolato con il metodo dello spostamento dell'acqua<sup>[29]</sup>. Inoltre si sono rilevate minori differenze di volume tra volume calcolato con lo spostamento dell'acqua e volume calcolato con punti di riferimento anatomici (differenza del 2%) rispetto al volume calcolato con distanze prestabilite partendo dalle punta delle dita<sup>[29]</sup>.

La misura del volume tramite lo spostamento dell'acqua ha una maggiore validità rispetto alla misura del volume tramite circonferenza perché l'ultimo metodo assume che i segmenti siano dei coni troncati quando nella realtà non è così (approssimazione).

Inoltre nessuna delle due metodologie è in grado di fornire informazioni riguardo alla composizione dei tessuti dell'arto<sup>[9]</sup>.

Nella pratica clinica, il metodo che viene più largamente utilizzato per la misura quantitativa del linfedema è il metodo centimetrico. Con questa tecnica le uniche grandezze antropometriche che vengono misurate e riportate sui referti cartacei sono quelle dei diametri delle circonferenze.

Per la valutazione del linfedema non sono sufficienti le misure delle circonferenze perciò è necessario calcolare il volume utilizzando la formula del frustum, che approssima l'arto ad un tronco di cono.

Di seguito viene riportato un esempio di cartella clinica utilizzata all'Istituto dei Tumori che verrà spiegata dettagliatamente nel Capitolo 2.

Le uniche informazioni delle misurazioni contenute nella scheda follow-up sono le misure centimetriche delle circonferenze.

**SCHEDA GENERALE**  
EDEMA

|                       |  |                           |  |
|-----------------------|--|---------------------------|--|
| COGNOME _____         |  | NOME _____                |  |
| DATA VISITA _____     |  | N° CARTELLA _____         |  |
| DATA DI NASCITA _____ |  | RECAPITO TELEFONICO _____ |  |

**PREDOMINANZA**     DESTRI MANE     MANCINA     AMBIDESTRA

**ATTIVITA' QUOTIDIANA**     PESANTE     MEDIA     LEGGERA

**TERAPIE PRE-INTERVENTO**    **CHEMIO**  SI     NO    **RADIO**  SI     NO

**INTERVENTO**     DESTRO     SINISTRO     BILATERALE    DATA \_\_\_\_\_

**TIPO**     HALSTED     PATEY     PATEY+RIC     QUART     ALTRO \_\_\_\_\_

**CONSERVAZIONE PICCOLO PETTORALE**     SI     NO

**ISTOTIPO**

|  |  |   |
|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> DUTT. INFILTRANTE | <input type="checkbox"/> DUTTALE IN SITU   | <input type="checkbox"/> LOBULARE INFILTRANTE |
| <input type="checkbox"/> LOBULARE IN SITU  | <input type="checkbox"/> MIDOLLARE         | <input type="checkbox"/> FILLOIDE             |
| <input type="checkbox"/> TUBOLARE INFILTR. | <input type="checkbox"/> MUCINOSO INFILTR. | <input type="checkbox"/> MISTO INFILTRANTE    |
| <input type="checkbox"/> ALTRO _____       |  |   |

**T**     x     1     2     3     4     \*    N+ \_\_\_\_\_ N- \_\_\_\_\_

**RECETTORI ER**     POS     NEG    **PgR**     POS     NEG

**COMPLICANZE**

|  |  |   |
|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> NESSUNA       | <input type="checkbox"/> SIEROSITA'          | <input type="checkbox"/> DIASTASI         |
| <input type="checkbox"/> INFEZIONE     | <input type="checkbox"/> SINDROME I.C.E.     | <input type="checkbox"/> LIMITAZIONE S.O. |
| <input type="checkbox"/> EDEMA         | <input type="checkbox"/> SCLEROSI LINFATICA. | <input type="checkbox"/> DOLORE           |
| <input type="checkbox"/> DEFICIT T.L.  | <input type="checkbox"/> LINFAGITE           | <input type="checkbox"/> FLEBITE          |
| <input type="checkbox"/> TROMBOFLEBITE | <input type="checkbox"/> ALTRO _____         |   |

**TERAPIE COMPLEMENTARI**

**CHEMIO**     SI     NO    **RADIO**     SI     NO    **ENDOCRINO**     SI     NO

**ALL'INTERVENTO:**    **PESO** Kg \_\_\_\_\_    **ALTEZZA** cm \_\_\_\_\_    **P. A.** mmHg \_\_\_\_\_  
In terapia  SI     NO

**STATO ORMONALE ALL'INTERVENTO**

**mestruo**     REGOLARE     IRREGOLARE     MENOPAUSA FISIOLGICA  
 MENOPAUSA CHIRURGICA     MENOPAUSA CHEMIO

**FERITA:**     NORMALE     RETRAENTE     ADERENTE     IPERTROFICA

**sede**

|   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> CAVO ASCELLARE ORIZZONTALE     | <input type="checkbox"/> CAVO ASCELLARE OBLIQUA     |
| <input type="checkbox"/> PILASTRO ANTERIORE ORIZZONTALE | <input type="checkbox"/> PILASTRO ANTERIORE OBLIQUO |
| <input type="checkbox"/> UNICA                          |   |

**INSORGENZA EDEMA**     LENTA     ACUTA    DATA \_\_\_\_\_

**Cause**

|                                     |                                 |                                      |                                  |
|-------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> NESSUNA--  | <input type="checkbox"/> TRAUMA | <input type="checkbox"/> SFORZO      | <input type="checkbox"/> FLEBITE |
| <input type="checkbox"/> LINFAGITE. | <input type="checkbox"/> RT     | <input type="checkbox"/> ALTRO _____ |                                  |

Figura 1.16 – Scheda anagrafica cartacea utilizzata presso l'Istituto dei Tumori.

**SCHEDA FOLLOW-UP  
EDEMA**

Cognome..... Nome.....  
 Data visita..... N. Cartella.....

Peso attuale Kg \_\_\_\_\_ PA attuale \_\_\_\_\_  
 In terapia si  no

Stato ormonale attuale    mestruo regolare     menopausa

Terapia effettuata    nessuna  LDM  BE  USS  TMP   
 SE  TM  Taping   
 Terapia farmacologica \_\_\_\_\_

MISURAZIONE    Controllo     Pre-terapia

|       | Polso |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   | Mano |    |
|-------|-------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|------|----|
| sano  |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |      |    |
| patol | 48    | 44 | 40 | 36 | 32 | 28 | 24 | 20 | 16 | 12 | 8 | 4 | 0    | -4 |

BRACCIO    FOVEA No Lieve Marcata    CONSISTENZA Morbida Media Dura  
 AVAMBRACCIO    FOVEA No Lieve Marcata    CONSISTENZA Morbida Media Dura  
 MANO    FOVEA No Lieve Marcata    CONSISTENZA Morbida Media Dura

ESAME CLINICO    Negativo     ICB     Limitazione SO     Deficit TL   
 Dolore     Linfangite

Terapia prescritta    nessuna     LDM     BE     USS     TMP   
 SE     TM     Taping   
 Terapia farmacologica \_\_\_\_\_

MISURAZIONE    Controllo     Post-terapia     data \_\_\_\_\_

|       | Polso |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   | Mano |    |
|-------|-------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|------|----|
| sano  |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |      |    |
| patol | 48    | 44 | 40 | 36 | 32 | 28 | 24 | 20 | 16 | 12 | 8 | 4 | 0    | -4 |

BRACCIO    FOVEA No Lieve Marcata    CONSISTENZA Morbida Media Dura  
 AVAMBRACCIO    FOVEA No Lieve Marcata    CONSISTENZA Morbida Media Dura  
 MANO    FOVEA No Lieve Marcata    CONSISTENZA Morbida Media Dura

Figura 1.17 – Scheda follow-up cartacea utilizzata presso l'Istituto dei Tumori.

## 1.5 DALLE MISURE ALLA QUANTIFICAZIONE

Il primo obiettivo del lavoro è stato di digitalizzare tutte le informazioni contenute nelle cartelle cliniche cartacee di un campione di 100 pazienti affette da linfedema; il software consente di effettuare una corretta gestione dei dati e di calcolare grandezze specifiche.

Il secondo obiettivo è stato di valutare, sul campione analizzato, l'andamento del linfedema nel percorso clinico delle pazienti e l'efficacia dei trattamenti maggiormente eseguiti presso l'Istituto dei Tumori.

Per validare i risultati e affermare che l'entità della variazione del linfedema prodotta dalle terapie è maggiore dell'errore che può commettere l'operatrice che effettua la misura centimetrica è stata effettuata un'analisi della variabilità infra e inter operatore.

Infine il terzo obiettivo è stato di introdurre un nuovo metodo per la valutazione quantitativa del linfedema, il laser scanner.

In Fig. 1.18 è schematizzato il workflow del lavoro.

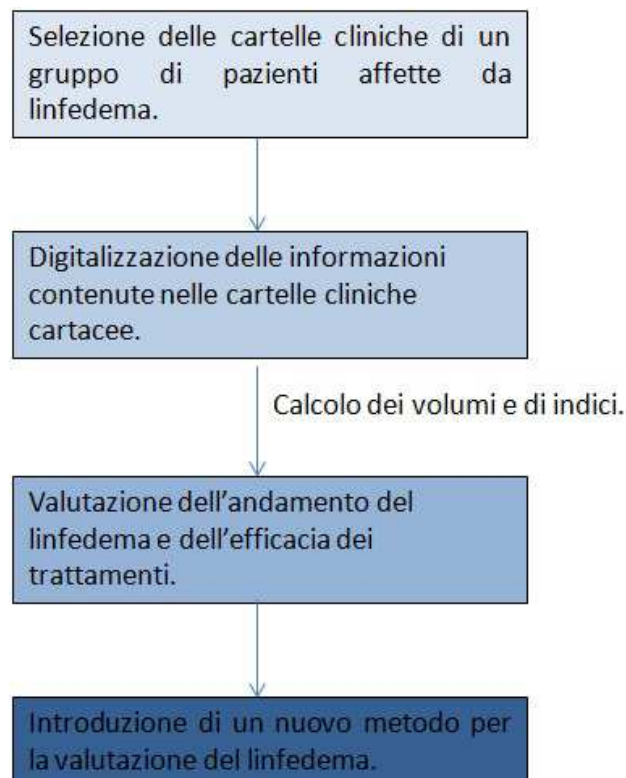


Figura 1.18 – Workflow

## CAPITOLO 2 - Materiali e metodi

Nel seguente capitolo verranno presentati tutti gli strumenti che sono stati utilizzati per il lavoro di tesi.

Il lavoro si suddivide in tre principali macroaree.

Nella prima parte è stato sviluppato il database digitale per l'inserimento dei dati relativi al trattamento dell'edema delle 100 pazienti in cura presso il Reparto di Cure Palliative dell'Istituto Nazionale dei Tumori.

La seconda parte invece si occupa dell'analisi di tutte le informazioni contenute nel database. Mediante l'utilizzo di particolari indici verifica l'efficacia dei trattamenti maggiormente utilizzati per la cura dell'edema. Inoltre viene verificata la variabilità della misura inter e intra operatore per il metodo centimetrico.

Infine la terza parte si basa sulla valutazione del linfedema partendo da un nuovo metodo di misura, il laser scanner.



## 2.1 DAL SUPPORTO CARTACEO AL FORMATO DIGITALE

Nella maggior parte delle strutture sanitarie italiane, le informazioni vengono solitamente raccolte su documenti cartacei (referti, analisi, certificati, ecc.). L'utilizzo della cartella clinica è divenuto nel tempo di fondamentale importanza per il medico perché contiene tutte le informazioni relative al singolo paziente.

Frequentemente però, i dati sanitari sono poco standardizzati e strutturati in modo da facilitare la raccolta delle informazioni, e non sono di facile e semplice lettura.

La cartella clinica è un documento che incorpora elementi di carattere clinico e di carattere terapeutico. In essa viene riportata ogni attività svolta dal personale sul paziente in modo tale che diventi uno strumento fondamentale di condivisione del lavoro per tutto lo staff medico. E' quindi un mezzo importante per la struttura ospedaliera, che può così archiviare i dati e utilizzarli per fini statistici e gestionali oltre che condividerli con gli altri operatori coinvolti nel processo di diagnosi e cura del paziente.

La cartella clinica cartacea ha il problema di diventare sempre più voluminosa per il gran numero di documenti; risulta quindi sempre più difficile trovare tempestivamente le informazioni necessarie.

Queste difficoltà possono essere superate automatizzando la gestione della cartella clinica attraverso l'uso appropriato di un sistema informativo, in modo tale che si possa disporre, in maniera efficiente e sicura, delle corrette informazioni necessarie ad un trattamento adeguato per il paziente.

E' noto dalla letteratura che la sostituzione del tradizionale supporto cartaceo con un formato elettronico, a condizione che quest'ultimo sia ben progettato, produce innumerevoli vantaggi.

I miglioramenti si hanno in termini di leggibilità e di superiore comprensione della documentazione clinica oltre che in una riduzione drastica dell'incidenza di errori. Il formato digitale consente di tenere traccia di ogni trattamento/controllo effettuato, con il positivo risultato di poter costruire chiaramente tutti i processi assistenziali e la storia clinica del paziente.

Il campione che è stato analizzato per la prima parte del lavoro è formato da 100 pazienti in cura presso il reparto. In Tabella 2.1 sono schematizzate le caratteristiche delle cartelle cliniche esaminate.

| Numero delle pazienti | Età media [anni] | Media anni di trattamento [anni] | Numero totale schede follow-up analizzate         |
|-----------------------|------------------|----------------------------------|---|
| 100                   | 63               | 10                               | 1944 schede<br>(1228 controlli e 916 trattamenti) |

Tabella 2.1 – Caratteristiche delle cartelle cliniche del campione analizzato.

Abbiamo citato in precedenza i punti critici della cartella clinica cartacea e i principali svantaggi legati al suo utilizzo.

Quest'ultima si compone in due fogli: la prima riguarda l'anagrafica del paziente e viene compilato al primo ingresso del soggetto (Fig. 1.16); mentre la seconda è la scheda del follow-up (che può essere un semplice controllo o un trattamento) (Fig. 1.17).

Il controllo è una visita semplice in cui viene valutato il livello di edema (con la misurazione delle circonferenze degli arti), mentre il trattamento prevede la valutazione della variazione dell'edema all'interno di un ciclo di terapia (le circonferenze vengono misurate nel pre trattamento e nel post trattamento).

Per ogni paziente, al primo ingresso, viene compilata la scheda anagrafica che risulta suddivisa in 3 sezioni: la prima contiene le informazioni generali della paziente: nome, cognome, data di nascita, data della prima visita, numero cartella e recapito telefonico.

La seconda sezione è relativa all'intervento chirurgico: data dell'intervento, lato dell'intervento, tipologia di intervento, terapie post-intervento (chemioterapia, radioterapia, endocrino), esame clinico.

La terza sezione, invece, è relativa all'edema: data insorgenza dell'edema, modalità di insorgenza dell'edema (lenta o acuta) e le cause dell'edema.

Per ogni paziente, ogni volta che effettua una visita di controllo o un trattamento, viene compilata una scheda di follow-up; per le visite di solo controllo vengono misurate le circonferenze dei due arti (sia l'arto sano che l'arto patologico), mentre nelle sedute di

trattamento, che solitamente hanno una durata di circa 2 settimane, vengono misurate le circonferenze degli arti prima e dopo la seduta di trattamento.

Per queste misure il soggetto è posizionato in piedi con l'arto in estensione, vengono segnati dei punti ogni 4 cm (Fig. 2.1) misurati con il centimetro a nastro, partendo dalla piega del polso fino ad arrivare al deltoide, in cui vengono misurate le circonferenze (Fig. 2.2).

Oltre alle misure delle circonferenze viene anche valutata l'entità della fovea (presente/non presente e la consistenza morbida/media/dura) (Fig. 2.3).

Il segno della fovea è il risultato della formazione, in seguito a digitopressione, di una fossetta o di una depressione transitoria. È un segno di tessuto edematoso con edema di recente insorgenza.

Per ricercare la fovea è necessario comprimere con la punta di un dito sulla regione oggetto di esame. A seguito della digitopressione può rimanere un'impronta, più o meno profonda, detta fovea. Tale fossetta si viene a determinare per lo spostamento di liquido interstiziale dalla zona compressa alle zone circostanti.

La presenza della fovea è dovuta ad un edema recente e facilmente reversibile. L'impronta lasciata dalla fovea tende a regredire lentamente nel giro di alcuni minuti.

Gli edemi linfatici in una prima fase (fase acuta) tendono a dare un segno della fovea positivo. Successivamente con il cronicizzarsi della patologia vanno incontro a degenerazione fibrotica assumendo la consistenza dura, a seguito della quale il segno della fovea diventa difficilmente o per nulla apprezzabile.

La fovea si misura nel braccio, nell'avambraccio e nella mano e si valuta:

- la presenza;
- la consistenza (morbida, media e dura).



Figura 2.1 - Misura centimetrica con i segni ogni 4 cm.



Figura 2.2 - Operatrice che sta effettuando la misura con il centimetro a nastro.



Figura 2.3 – Digitopressione sulla cute e segno della fovea.

## 2.2 DEFINIZIONE DEL DATABASE

Una delle funzioni più comuni per un computer è quella di archiviare dati e documenti. Per questo motivo, fin dalla diffusione dei primi computer, i programmatori informatici si sono dedicati alla creazione di database, cioè programmi informatici capaci di sostituire tradizionali schedari cartacei.

Con il termine “basi di dati” (database) si indicano in informatica collezioni di archivi di dati, o comunque un insieme di informazioni collegate tra loro, ben organizzati e strutturati, in modo che possano costruire una base di lavoro per diversi utenti con diversi programmi. E’ possibile accedervi per compiere operazioni di qualsiasi genere come ad esempio effettuare ricerche, interrogazioni, aggiornamenti e modifiche.

Affinché un database sia considerato ben organizzato e ben strutturato, deve essere garantita la consistenza degli archivi al suo interno. I dati presenti devono essere significativi e per questi deve essere garantita la sicurezza impedendo, con l’implementazione di opportuni tool di controllo, che utenti non autorizzati danneggino gli archivi e quindi l’intero sistema di dati in modo volontario o non volontario.

Per implementazione del database si è deciso di impiegare un software commerciale per la creazione di archivi digitali, in particolare la scelta è ricaduta su Microsoft Access®.

Microsoft Access è un RDBMS (Relation Database Management System), ossia un database relazionale, in cui i dati sono legati tra loro da relazioni di dipendenza.

Il programma consente la realizzazione e la gestione di archivi elettronici personalizzati con una interfaccia che facilita la registrazione, l’elaborazione e la ricerca dei dati.

I dati vengono archiviati automaticamente in un database SQL aumentando la sicurezza e la facilità di gestione a lungo termine.

Il programma può essere utilizzato a diversi livelli sia per sviluppare applicativi complessi sia più semplici.

All’interno di un database gestito da Access possono essere definite delle categorie di diversi oggetti: tabelle, query, maschere e report.

Le “tabelle” sono i “contenitori” dove vengono memorizzati i dati. Accedendo alla struttura della tabella è possibile specificare le proprietà di ogni campo.

Le tabelle in Access possono essere collegate tra loro, come nel nostro caso, legando i valori di una colonna con quelli di un'altra tabella.

Le “query” sono degli strumenti, o meglio dei filtri, per estrarre particolari valori dalle tabelle e ottenere delle informazioni desiderate.

Le “maschere” (o form) sono delle finestre personalizzate che diventano l'interfaccia con l'utente del programma creato; compaiono i campi da compilare per un inserimento veloce. I “report” consentono la visualizzazione in anteprima della pagina destinata alla stampa dei risultati basati sui dati, tabelle e query. L'ambiente grafico destinato alla costruzione della struttura dei report ricalca quello delle maschere, pur conservando le differenze dovute alla diversa destinazione.

Quello che è importante è capire come Access lavora: le tabelle sono la base dati, bisogna creare tante tabelle per ogni tipologia di record che poi possono essere aggregate tra loro, filtrati con le query ed inseriti dalle maschere.

La nostra necessità è stata di realizzare con Access un database che potesse contenere i dati delle pazienti affette da linfedema ed effettuare delle valutazioni di carattere clinico riguardo a tali dati.

Si è cercato di costruire un database che avesse caratteristiche simili al formato cartaceo, soprattutto in termini di struttura.

Per questo motivo abbiamo ricostruito una maschera per l'anagrafica e una per il follow-up (controllo/trattamento) in modo tale da riportare tutti i dati in digitale.

L'anagrafica è strutturata, come nel supporto cartaceo, nelle tre sezioni:

- informazioni generali della paziente;
- informazioni relative all'intervento chirurgico;
- informazioni relative all'edema.

Nella schermata della scheda follow-up è presente:

- la ricerca facilitata delle pazienti per cognome;
- la tabella per la compilazione delle misure centimetriche;
- la parte relativa alla valutazione della fovea (presenza e consistenza);

- la sezione che riguarda le terapie effettuate nel caso in cui il follow-up sia relativo a un trattamento.
- calcolo automatico dei volumi e degli indici (sezione nuova implementata nel database in cui i valori risultanti vengono mostrati a video).

Il concetto fondamentale su cui è costruito il database è la possibilità di definire delle relazioni tra le tabelle e ricollegare le informazioni quando se ne presenterà l'esigenza; sarà quindi possibile creare delle maschere, delle query ma soprattutto dei report per visualizzare contemporaneamente le informazioni provenienti da diverse tabelle.

Con il numero ID si definisce univocamente un paziente.

Una paziente può effettuare un numero variabile di visite, di conseguenza per un qualsiasi soggetto, presente nella tabella anagrafica, possono essere collegate diverse visite nella tabella follow-up. Tra la tabella anagrafica e la tabella follow-up esiste pertanto una relazione uno a molti.

## 2.3 VOLUMI E INDICI

La necessità di un supporto digitale nasce dal fatto che nelle cartelle cliniche cartacee le uniche grandezze che vengono riportate sono i diametri delle circonferenze degli arti. Solo con questi valori non è possibile fare alcuna considerazione statistica.

Portando tutti i dati in digitale e calcolando per ogni scheda di follow-up il volume dell'arto sano e dell'arto patologico e gli indici utili per la caratterizzazione del linfedema è stato possibile effettuare una valutazione circa l'efficacia dei trattamenti eseguiti presso l'Istituto dei Tumori.

Il volume degli arti viene calcolato utilizzando la formula del tronco di cono (frustum) presente in letteratura<sup>[6-10, 16, 27, 28]</sup>:

$$Volume = \sum \frac{(X^2 + Y^2 + XY)}{3\pi}$$

dove:

- X è la misura dell'i-esima circonferenza nel punto più distale del segmento di arto misurato;
- Y è un punto posto a distanza di 4 cm al di sopra del punto X.

Una tra le diverse criticità del metodo centimetrico è il calcolo del volume della mano che, non presentando una forma regolare, sono poco assimilabili a solidi geometrici semplici.

Dopo aver calcolato il volume dei due arti è possibile ottenere il volume relativo dell'arto edematoso rispetto all'arto sano ( $V_{pat}/V_{sano}$ ) ed il volume dell'edema  $[(V_{pat}-V_{sano})/V_{sano}]$ .

Per analizzare i dati sono stati scelti, dalla letteratura, degli indici<sup>[27]</sup>:

- l'entità di variazione iniziale di edema

$$\Delta^{pre} = \frac{(P_i - S_i)}{S_i} * 100$$

- l'entità di variazione finale di edema

$$\Delta^{post} = \frac{(P_f - S_f)}{S_f} * 100$$



- la percentuale di variazione dell'edema

$$\Delta\% = \frac{[(P_f - S_f) - (P_i - S_i)]}{(P_i - S_i)}$$

(dove,  $P_i$  e  $P_f$  sono il volume iniziale e finale dell'arto patologico,  $S_i$  e  $S_f$  sono il volume iniziale e finale dell'arto sano).

$\Delta^{\text{pre}}$  e  $\Delta^{\text{post}}$  sono gli indici di asimmetria tra arto sano e arto patologico e valutano l'entità della variazione in termini di volume dell'arto con edema rispetto all'arto sano.

$\Delta\%$  invece definisce la variazione in termini dell'edema nel pre-post trattamento, utilizzato per caratterizzare l'efficacia del trattamento.

Per l'edema bilaterale, non essendo possibile utilizzare un arto come controllo, l'unica possibilità è di confrontare ciascun arto con sé stesso nel tempo.

Per dare un significato a questi numeri, è presente in letteratura una scala definita dal "Consensus document of the International Society of Lymphology" (Ottobre 2013)<sup>[4]</sup> che, definendo delle soglie, suddivide le pazienti in gruppi in base al grado di linfedema.

L'indice valutato è il  $\Delta^{\text{pre}}$ .

Le tre soglie sono:

- $\Delta^{\text{pre}} \leq 20\%$  edema MINIMO
- $\Delta^{\text{pre}} > 20\%$  e  $\Delta^{\text{pre}} \leq 40\%$  edema MODERATO
- $\Delta^{\text{pre}} > 40\%$  edema SEVERO

Oltre a questi indici abbiamo sviluppato noi altri parametri per caratterizzare meglio i risultati.

Il primo parametro è il rapporto dell'arto patologico rispetto al peso corporeo del soggetto

$$\frac{V_p}{P} [cm^3/Kg]$$

dove P è il peso del soggetto [Kg].

Questo parametro è impiegato per normalizzare la popolazione delle pazienti; tale indice specifica la "porzione" dell'arto patologico rispetto al peso totale del paziente.

Il secondo indice è il rapporto tra il volume dell'arto patologico rispetto al volume del sano

$$\frac{V_p}{V_s} [adimensionale]$$

E' l'entità di asimmetria tra l'arto patologico e l'arto sano.

Se il valore è minore di 1 significa che il braccio sano ha un volume maggiore del patologico, se è maggiore di uno vuol dire che l'arto patologico supera per volume l'arto sano, per ultimo se il risultato è vicino a 1 significa che i due volumi sono simili.

Fino a qui si è detto quali sono stati gli strumenti per la valutazione dei trattamenti effettuati sul campione di 100 pazienti.

Di seguito riportiamo le condizioni in cui è stato valutato il linfedema.

In primo luogo sono state fatte delle considerazioni riguardo la condizione del linfedema alla prima visita, cioè lo stato iniziale dell'edema nelle pazienti.

Secondariamente è stata valutata la variazione del linfedema in tutto il percorso clinico di ogni paziente (dalla prima all'ultima visita).

Infine è stato valutato, nel particolare, l'entità della variazione dell'edema nel pre-post trattamento (in un intervallo di 15 giorni).

In seguito si è cercato di individuare i trattamenti più utilizzati in ambito clinico.

Il trattamento decongestivo combinato (Complete decongestive Therapy CDT) è attualmente considerato lo standard nel trattamento di cura del linfedema<sup>[35]</sup>.

E' importante utilizzare le diverse metodiche terapeutiche in modo combinato ed integrato, a seconda del singolo caso e dello stadio clinico del linfedema<sup>[35]</sup>.

Dallo studio di Leal et al. è risultato che il trattamento LDM è efficace se accoppiato con altri trattamenti, in particolar modo se combinato con il bendaggio<sup>[36]</sup>.

In un altro articolo si è invece valutata la differenza nei risultati di differenti combinazioni di trattamenti: non sono state riscontrate particolari differenze tra linfo-drenaggio manuale con il supporto elastico verso la pressoterapia con il supporto elastico mentre invece si è rilevata una differenza tra il trattamento della pressoterapia con il supporto elastico rispetto al trattamento singolo della pressoterapia<sup>[36]</sup>.

## 2.4 VALUTAZIONE DEI LIMITI DELLA MISURA DEL LINFEDEMA MEDIANTE MISURA CENTIMETRICA

La misurazione centimetrica è il metodo di misura più utilizzato in clinica e presso il reparto di cure palliative dell'Istituto Nazionale dei Tumori.

Dalla letteratura emerge che questo metodo presenta alcune problematiche tra cui:

- posizionamento corretto del nastro nel punto della misura (sempre meglio utilizzare il sistema di riferimento anatomico che è molto più preciso) e quanto stretto viene posizionato attorno al braccio per misurare la circonferenza;
- il posizionamento diverso del braccio (più o meno piegato) può influenzare la misura e provocare degli errori;
- riproducibilità migliore dell'arto sano rispetto a quello con linfedema dal momento che l'arto con linfedema risponde in maniera diversa alla forza fisica applicata (fibrosi e fovea);
- la misura centimetrica non in grado di fornire informazioni circa la morfologia dell'arto misurato e quindi la distribuzione e la localizzazione del linfedema nei vari distretti (braccio-avambraccio e mano).

La problematica sostanziale del metodo è legata al fatto che vengono misurati solamente i diametri delle circonferenze degli arti (riportati poi in formato cartaceo).

Per il calcolo del volume è necessario approssimare l'arto ad un tronco di cono e utilizzare la formula del frustum.

Con il passaggio da cartaceo a elettronico è stato possibile, come abbiamo già detto in precedenza, aggiungere e calcolare automaticamente i parametri di volume. E' stato possibile poi calcolare degli indici e fare delle valutazioni circa l'efficacia dei trattamenti.

E' stata effettuata un'analisi della variabilità inter e intra operatore per due motivi:

- valutare quanto la misura centimetrica può essere ripetibile;
- valutare il significato dell'entità della variazione ottenuta dal trattamento; verificare che è significativa e maggiore rispetto all'errore di misura introdotto dall'operatore.

Di seguito viene riportata la descrizione di come è stata eseguita la misurazione.

Per il confronto sono state analizzate le misure di 2 operatrici.

Ciascuna operatrice ha effettuato, alternandosi, 2 misure; quindi per ogni arto sono state ottenute 4 misure centimetriche.

Le prove sono state effettuate su 12 soggetti sani dei quali è stato valutato il volume di un solo arto. Questo sarà il gruppo di controllo.

In Tabella 2.2 sono riportate le caratteristiche dei soggetti analizzati.

| Età media [anni] | Peso medio [Kg] | Altezza media [cm] |
|------------------|-----------------|--------------------|
| 29 (5,39)        | 63,88 (7,97)    | 168,38 (7,29)      |

Tabella 2.2 - Media e deviazione standard (tra parentesi) delle caratteristiche dei soggetti analizzati per la misura.

Le misure sono state fatte in due giorni diversi a distanza di una settimana: 6 il primo giorno e 6 il secondo.

Per la misurazione centimetrica le operatrici non hanno avuto bisogno di nessun supporto, i soggetti rimanevano in piedi con il braccio in estensione.

Al termine di ogni misurazione venivano cancellati i segni e si passava alla misura successiva dell'altra operatrice. La motivazione di questa scelta è legata alla possibilità di valutare la ripetibilità della misura infra e inter operatore. In questo modo le operatrici non erano influenzate dai segni delle misure precedenti e si poteva constatare se i punti venivano riposizionati correttamente.

Tutte le misure delle circonferenze sono state segnate su un supporto cartaceo e poi inserite nel database dove sono stati calcolati i volumi parziali (intervalli ogni 4 cm) e il volume totale dell'arto) implementando la formula del frustum.

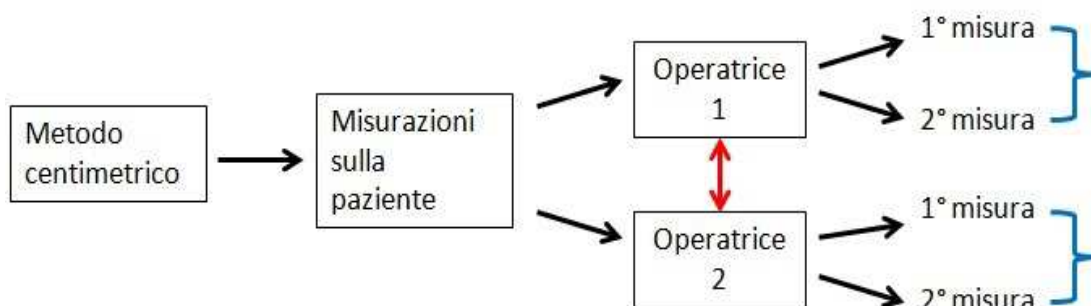


Figura 2.4 – Rappresentazione schematica di come sono avvenute le misurazioni. In rosso è definita l'analisi infra operatore mentre in blu l'analisi inter operatore.

## 2.5 NUOVO METODO PER LA VALUTAZIONE DEL LINFEDEMA: IL LASER SCANNER

Dall'analisi del metodo centimetrico ci si è accorti che la misurazione risulta molto soggettiva. Per questo motivo ci si è chiesti se esiste un metodo migliore per la valutazione del linfedema.

Al posto di utilizzare i metodi classici di misurazione (volumetria ad acqua, perometro, bioimpedenza), si è pensato di impiegare uno strumento alternativo che è il laser scanner. Non esistono ancora studi in letteratura che riguardano l'utilizzo di questo strumento per la valutazione del linfedema ma è stato solo impiegato per la misura di volume di arto superiore in un campione di soli soggetti sani.

I risultati dello studio di McKinnon et al.<sup>[17]</sup> hanno dimostrato che il laser scanner è un metodo che combina precisione, riproducibilità e facilità di utilizzo. Per questi motivi potrebbe diventare un valido strumento clinico per valutare l'incidenza del linfedema.

Dal momento che questo strumento costruisce un'immagine digitalizzata e realistica dell'arto, può essere utilizzato per effettuare un confronto prima e dopo il trattamento per valutare la variazione di volume indotta e quindi l'efficacia del trattamento<sup>[13, 17, 26, 37]</sup>.

Con l'elevata precisione dello strumento è possibile evidenziare anche la presenza di eventuali gibbosità e deformità presenti sull'arto.

Il sistema body laser scanner individuato è di tipo portatile (handhed) così da consentire l'acquisizione delle immagini anche in spazi relativamente ridotti e non necessita di una zona dedicata alla sua installazione.

La tecnologia utilizzata è indolore e senza rischi per il paziente; è un dispositivo capace di emettere un impulso elettromagnetico (laser) e di ricevere il segnale riflesso, misurando il tempo trascorso e quindi la distanza tra lo strumento ed il punto rilevato.

La risoluzione e l'accuratezza di tale strumento è dell'ordine di 0,5 mm.

La velocità di acquisizione è stimabile intorno ai 20000 punti al secondo così da ridurre i tempi di scansione. La durata delle acquisizioni non è elevata e non prevede il contatto dello strumento con la superficie corporea del paziente sottoposto alla scansione.

Nello specifico la scansione avviene attraverso rapidi e ripetuti passaggi dall'alto verso il basso o viceversa, tra l'acromion e il polso, con gesti fluidi e rapidi posizionando lo

scanner sulla zona da analizzare a circa 15-20 cm di distanza dal paziente (con un'inclinazione che permette l'incontro tra il laser e l'obiettivo ottico).

Dopo la fase di scansione il dato in uscita dal sistema scanner 3D è una nuvola di punti.

Si rende necessario elaborare correttamente i dati acquisiti.

Attraverso un processo di interpolazione viene generata una superficie chiusa rappresentativa dell'arto analizzato.

Per la ricostruzione tridimensionale verrà definito un sistema di coordinate assolute; questo sistema di riferimento verrà individuato a partire dalla posizione di un sensore posto in prossimità dell'area da analizzare o reso solidale con il soggetto stesso.

Per garantire la massima accuratezza della misura la paziente deve mantenere, per tutta la durata della scansione, una posizione stabile e confortevole in modo da non creare disagio, sofferenza o dolore.

La posizione è con l'arto in abduzione a 90 gradi e con il gomito esteso in modo da garantire all'operatore la massima libertà di movimento e da poter scansionare l'intera superficie dell'arto.

Per ridurre al minimo la presenza di artefatti la scansione deve avvenire in un ambiente poco luminoso e con scarsa luce diffusa, lontano da luci dirette di lampade e finestre.

L'operazione di scansione è resa più agevole dalla possibilità di monitorare le zone di scansione in tempo reale tramite l'interfaccia grafica del software di gestione dello scanner. Se il passaggio del laser sulla superficie risulterà essere troppo rapido o, al contrario troppo lento, il software indicherà che la scansione non è andata a buon fine.

Questo per garantire una standardizzazione della misura e limitare al minimo la fase di training dell'operatore.

Conclusa la fase di scansione il file contenente la ricostruzione 3D verrà elaborato per il calcolo dei parametri geometrici di interesse. Le misure morfologiche dell'arto superiore di interesse clinico (diametri in punti specifici, volumi, deformità, ecc) verranno inserite in un report dedicato. In questo modo verrà valutata in modo oggettivo la gravità del problema e l'efficacia dei trattamenti riabilitativi applicati.

Anche per il laser scanner, come per il metodo centimetrico, è stata effettuata l'analisi della variabilità inter e intra operatore per verificare la ripetibilità della misura e la dipendenza dall'operatore.

Per le misurazioni con il laser scanner è stato necessario definire un set up sperimentale adatto per rendere le misure il più agevoli e corrette possibili.

Il gruppo analizzato è il medesimo delle misure centimetriche.

Si è trovata la posizione più comoda per i soggetti cioè in posizione seduta con il braccio in estensione completa, il più fermo possibile, e la mano stabilizzata attraverso un supporto (Fig. 2.6 e Fig. 2.7).

Gli errori possono presentarsi nel caso in cui il soggetto, durante l'acquisizione, si muove; per questo motivo la ricostruzione dell'oggetto, dell'arto nel nostro caso, potrà presentare delle passate sovrapposte (dal momento che non viene più riconosciuta la posizione in cui si trova l'arto) o ancora la formazione di un'immagine distaccata dalla precedente in una parte diversa dello spazio.

La prima fase è di acquisizione dei dati. Per ogni scansione, mediamente, sono state fatte 6-7 passate. In seguito viene utilizzato il puntatore posizionato sulla wand per evidenziare uno o più punti specifici sulla superficie definita durante la scansione. L'opzione si attiva con uno specifico comando dell'operatore.

Per quel punto specifico vengono calcolate alcune grandezze geometriche come ad esempio la circonferenza per la sezione d'arto corrispondente al punto individuato.

Dopo aver scansionato il braccio, infatti, è stato necessario eliminare tutti i punti superflui, gli artefatti (che possono essere prodotti da riflessi) che non erano parte dell'arto da noi considerato.

Per una prima elaborazione si usa un software di gestione della scansione. Di fatto le operazioni sono:

- generazione di una nuvola di punti;
- filtraggio ed eliminazione manuale di artefatti;
- generazione di una superficie chiusa.

Questi passaggi sono schematizzati meglio nella Figura 2.8.



Una volta conclusa questa parte di elaborazione l'immagine, pulita e corretta, viene esportata in un altro software, Rodin4D, per l'estrazione dei dati geometrici.

Con questi programma vengono misurate le circonferenze, nei punti definiti precedentemente, e i volumi sia parziali (di ogni intervallo di 4 cm) che totali (braccio, avambraccio e totale) (Fig. 2.9).

E' da notare la differenza dell'impatto visivo e le informazioni rilevabili dalla schermata prodotta dal software Rodin4D (perimetri e volumi dell'arto) rispetto alla cartella clinica cartacea (Fig. 1.16 e Fig. 1.17) in cui sono riportate solo le misure centimetriche delle circonferenze.

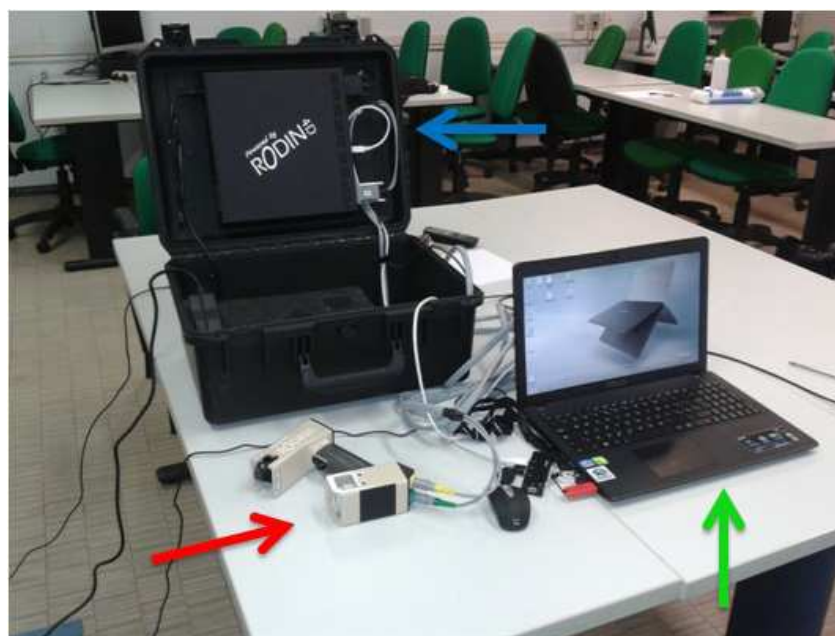


Figura 2.5 – Strumentazione del laser scanner: con la freccia rossa è indicato il sensore laser con cui effettuare la scansione; in blu il sistema di elaborazione dei dati e in verde l'interfaccia con cui visualizzare i dati nel software.



Figura 2.6 – Set-up sperimentale. Paziente in posizione per l'acquisizione e operatrice che sta eseguendo la scansione.



Figura 2.7 – Operatrice che sta eseguendo la scansione.

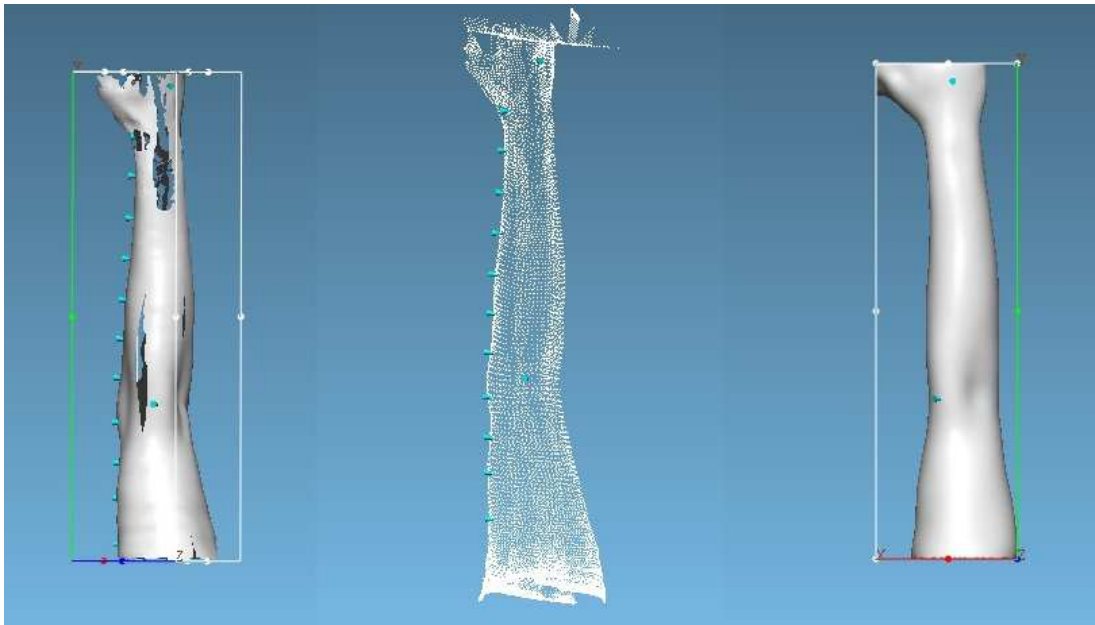


Figura 2.8 - Successione di passi per l'elaborazione della forma scansionata. L'immagine a sinistra è l'arto alla fine della scansione che risulta composta da una nuvola di punti (immagine al centro), l'immagine a destra, invece, rappresenta la forma chiusa.

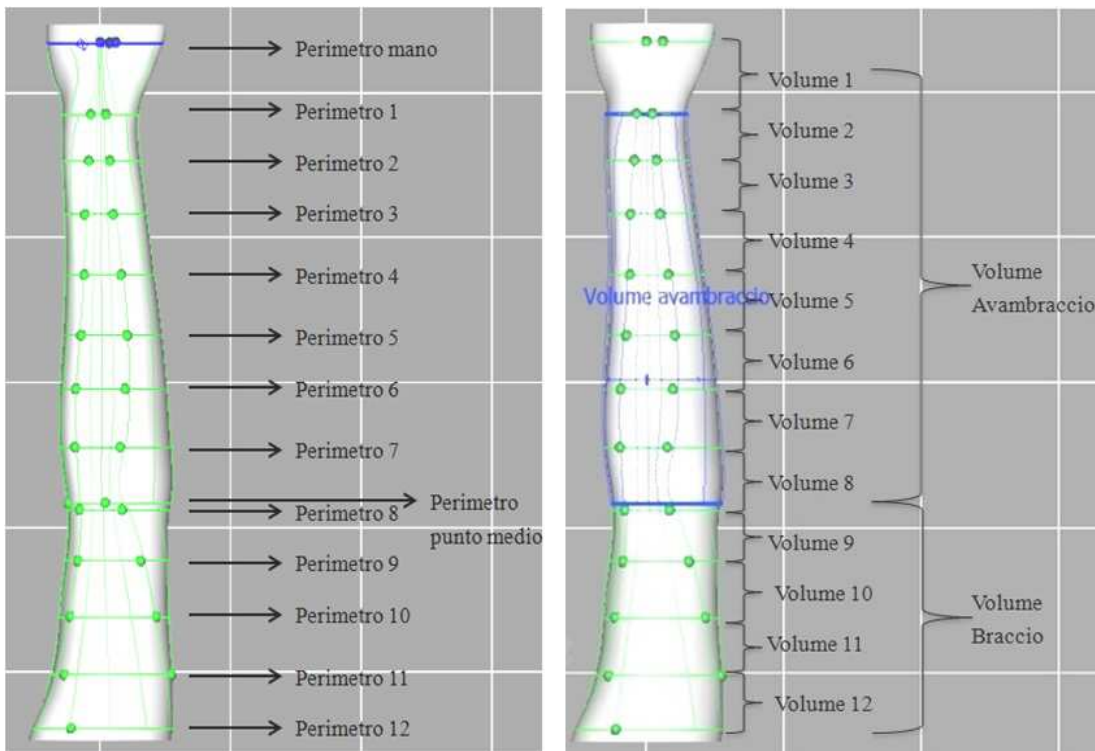


Figura 2.9 - Elaborazione in Rodin4D con calcolo dei perimetri (a sinistra) e dei volumi sia parziali che totali (a destra).

## 2.6 ANALISI STATISTICA

Per la parte di valutazione dell'efficacia dei trattamenti è stata effettuata l'analisi statistica dei dati.

Verificato che i dati ottenuti seguono una distribuzione normale, si sono valutati i dati secondo test parametrici, in particolare si è utilizzato il t-test e si è calcolato per ogni variabile media e deviazione standard.

Per stabilire la positività del test si è utilizzato un livello di significatività (*p-value*) pari a 0,05, che indica la probabilità di rilevare una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi analizzati.

Invece per l'analisi statistica per la parte relativa alla valutazione della ripetibilità inter e intra operatore del metodo centimetrico e del laser scanner è stato utilizzato il software Statistica.

Verificato che i dati ottenuti non seguono una distribuzione di probabilità normale, per l'analisi sono stati utilizzati i test non parametrici (non implicano la stima di parametri statistici come media, deviazione standard, varianza, ecc.).

In particolare si è utilizzato il Wilcoxon test e si è calcolato per ogni variabile la mediana e IQR (o Inter Quartile Range), riportati poi nel capitolo relativo ai risultati.

Per stabilire la positività del test si è utilizzato un livello di significatività (*p-value*) pari a 0,05, che indica la possibilità di rilevare una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi analizzati.

## CAPITOLO 3 – Risultati e discussione

In questo capitolo verranno presentati i risultati ottenuti dalla consultazione e dalla elaborazione dei dati contenuti nel database.

La prima parte è relativa alla caratterizzazione del database e alla definizione delle pazienti in terapia presso l'Istituto Nazionale dei Tumori.

La seconda parte, invece, riguarda l'analisi dei dati delle schede follow-up. Queste ci rappresentano, data la numerosità del campione, dati epidemiologici da cui estrarre informazioni riguardo la gravità dell'edema e la sua variazione nel tempo, la presenza e la consistenza della fovea e l'efficacia dei trattamenti (sia singoli che trattamenti combinati).

L'ultima parte del capitolo è divisa in due parti. La prima è riferita alla valutazione critica del metodo centimetrico mediante l'analisi statistica della variabilità inter-intra operatore. La seconda parte invece si occupa della validazione di un nuovo metodo, il laser scanner, per la valutazione del linfedema.

## 3.1 DATI DATABASE E SCHEDE ANAGRAFICA

### 3.1.1 Caratterizzazione del database

Il database è stato popolato con i dati di 100 pazienti. Per ciascun paziente è presente una scheda anagrafica e per ogni visita (controllo/trattamento) una scheda follow-up.

Durante l'inserimento delle pazienti è stato compilato un foglio Excel che tenesse conto del numero di schede relative ad ogni paziente (numero delle schede controllo e delle schede trattamento) e l'intervallo di trattamento.

In Tabella 3.1 è riportato il numero di schede follow-up selezionate e trasferite dal formato cartaceo al database.

|                              |      |
|------------------------------|------|
| Schede follow-up CONTROLLO   | 1228 |
| Schede follow-up TRATTAMENTO | 916  |
| Schede TOTALI follow-up      | 1944 |

Tabella 3.1 – Numero di schede trasferite dal formato cartaceo al formato elettronico.

### 3.1.2 Caratterizzazione delle pazienti

Dalla tabella anagrafica del database di Access sono stati estratti i dati relativi alle pazienti; i dati considerati sono:

- data di nascita;
- data dell'intervento;
- data della prima visita;
- lato intervento;
- tipologia di intervento;
- terapie post intervento chirurgico;
- età all'intervento;
- età alla prima visita;
- peso alla prima visita;

- altezza;
- insorgenza dell'edema.

La popolazione di pazienti analizzata è composta totalmente da donne che hanno un'età media all'intervento chirurgico è di 52 anni (range da 40 a 60 anni) mentre l'età media alla prima visita è di 55 anni (range da 45 a 65 anni) e il peso medio delle pazienti alla prima visita risulta di 66,02 Kg (range da 56 a 76 kg).

Per quanto riguarda il lato dell'intervento non risultano sono grosse differenze tra arto destro e sinistro infatti le percentuali sono molto simili:

- lato destro 46%
- lato sinistro 52%
- bilaterale 2%

Le tipologie di intervento che vengono effettuate maggiormente sono:

- Quart<sup>3</sup> 72%
- Patey<sup>4</sup> 17%
- Patey + ric 11%
- Halsted<sup>5</sup> 0%

---

<sup>3</sup> Quart = (quadrantectomia, dissezione ascellare, radioterapia) si effettua lo svuotamento ascellare con aggiunta della radioterapia.

<sup>4</sup> Patey = asportazione del muscolo piccolo pettorale con la conservazione del muscolo grande pettorale e l'asportazione dei linfonodi ascellari.

<sup>5</sup> Halsted = intervento più vecchio, nato per la necessità di asportare tumori voluminosi; metodo aggressivo anche se fortemente mutilante. Consiste nell'asportazione in blocco dell'intera mammella, compresi i due muscoli su cui poggia e dell'intero insieme dei linfonodi che vanno dalla mammella al cavo ascellare.

Invece le terapie post-intervento chirurgico sono: la chemioterapia, la radioterapia e la terapia endocrina (somministrazione di farmaci endocrinologi). Talvolta vengono effettuate singolarmente mentre in altri casi vengono combinate (sia due sia tre terapie combinate).

Dal grafico riportato sotto si vede che la percentuale più alta è quella relativa alla radioterapia (26%), in più le percentuali maggiori si riscontrano negli accoppiamenti in cui tale terapia è presente.

Questo riflette il fatto che la maggior parte delle pazienti analizzate sono state sottoposte all'intervento chirurgico di tipo Quart (72%) che è abbinato alla radioterapia che risulta uno tra i principali fattori di rischio del linfedema.

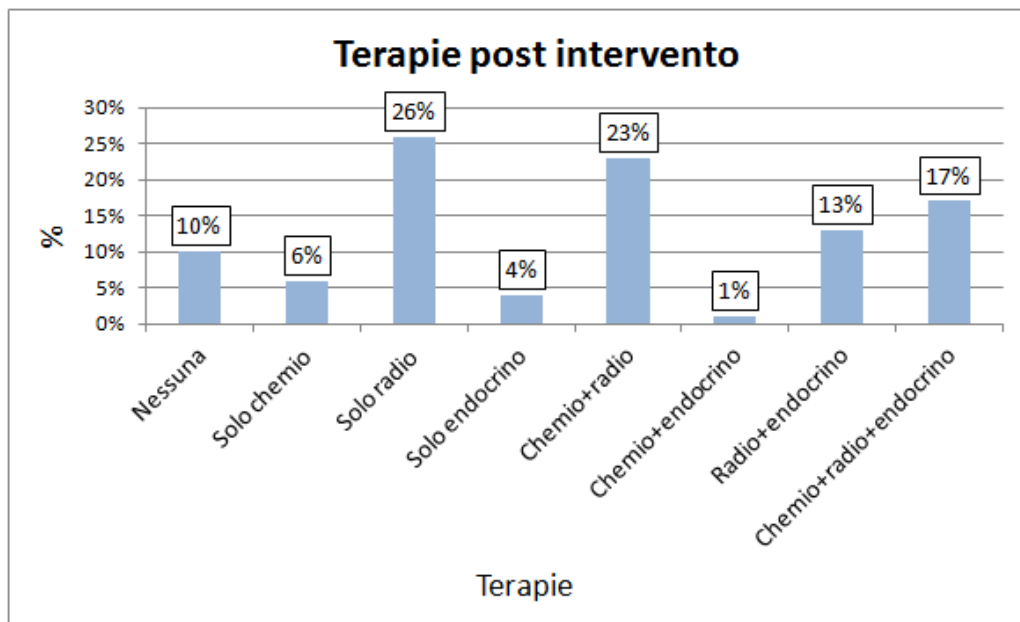


Figura 3.1 – Terapie post-intervento.



## 3.2 ANALISI DEI DATI DELLE SCHEDE FOLLOW-UP

Focalizzando l'attenzione sulle sole schede di follow-up (716) risulta che: 0,28% delle pazienti non aveva subito nessun trattamento, il 25,28% sono state sottoposte ad un solo trattamento, mentre la maggior parte delle pazienti, ben il 74,37%, è stata sottoposta ad un ciclo di trattamenti combinati.

Il grafico riportato in Fig. 3.2 è dimostrazione dei dati presenti in letteratura in cui viene evidenziato che il trattamento combinato è attualmente considerato lo standard nel trattamento di cura del linfedema.

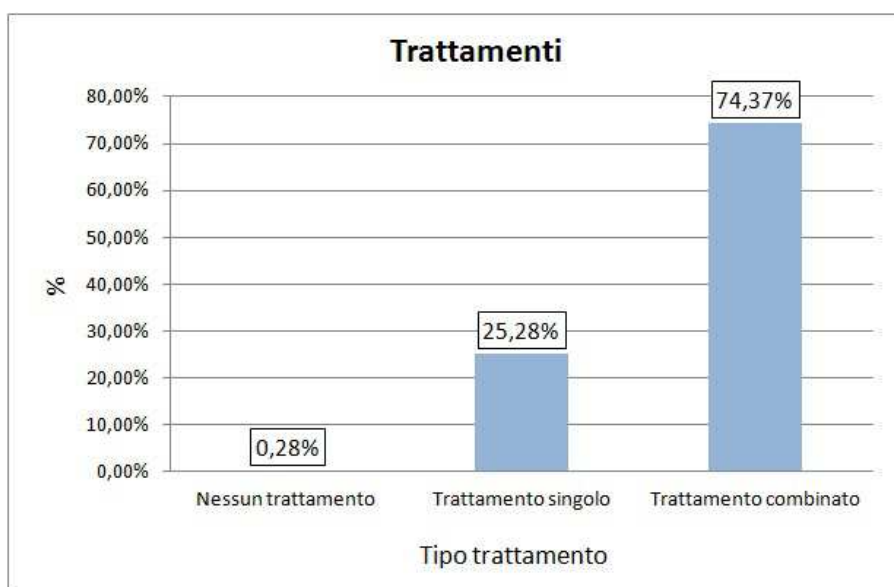


Figura 3.2 – Trattamenti eseguiti nelle schede follow-up.

Dall'analisi dei dati, i trattamenti combinati maggiormente eseguiti nel reparto di cure palliative sono:

- LDM<sup>6</sup>-BE<sup>7</sup> (19,97%)
- USS<sup>8</sup>-BE (16,62%)
- USS-TMP<sup>9</sup>-BE (8,80%)

<sup>6</sup> LDM = linfodrenaggio manuale

<sup>7</sup> BE = bendaggio

<sup>8</sup> USS = ultrasuoni

<sup>9</sup> TMP = pressoterapia

Prima di questo studio non è stato mai possibile fare un'analisi statistica per valutare le condizioni delle pazienti e verificare l'andamento del linfedema.

Digitalizzare i dati è stato fondamentale per effettuare delle valutazioni riguardo:

1. la gravità dell'edema e la sua variazione nel tempo;
2. la presenza e la consistenza della fovea;
3. l'efficacia dei trattamenti (sia singoli che trattamenti combinati).

### 3.2.1 Gravità dell'edema e la sua variazione nel tempo

La prima valutazione che è stata fatta è riguardo la gravità dell'edema alla prima visita, cioè quando la paziente, dopo l'intervento chirurgico, viene visitata per la prima volta.

I dati elaborati riguardo all'edema sono relativi:

1. gravità del linfedema alla prima visita;
2. gravità del linfedema nell'intervallo tra la prima e l'ultima visita;
3. gravità del linfedema pre/post trattamento.

Per il primo punto sono state prese in considerazione tutte le schede follow-up delle pazienti relative alla loro prima visita.

I risultati del grafico (Fig. 3.3) mostrano una larga maggioranza di pazienti che presentano un edema minimo (56,99%), una percentuale più bassa per le pazienti che mostrano un edema moderato e soltanto una piccola parte di pazienti che invece hanno un edema severo.

Nel conteggio sono state escluse le pazienti con edema bilaterale (2 pazienti) e le pazienti che alla prima visita presentavano l'arto sano maggiore rispetto all'arto patologico (5 pazienti).

I risultati si giustificano per il fatto che presso l'Istituto Nazionale dei Tumori c'è una maggiore sensibilità ad affrontare il problema.

La tendenza è quindi di intervenire sulla patologia il prima possibile, quando il linfedema è ancora in una fase iniziale (edema minimo), cercando di limitare i danni funzionali che l'edema comporta.

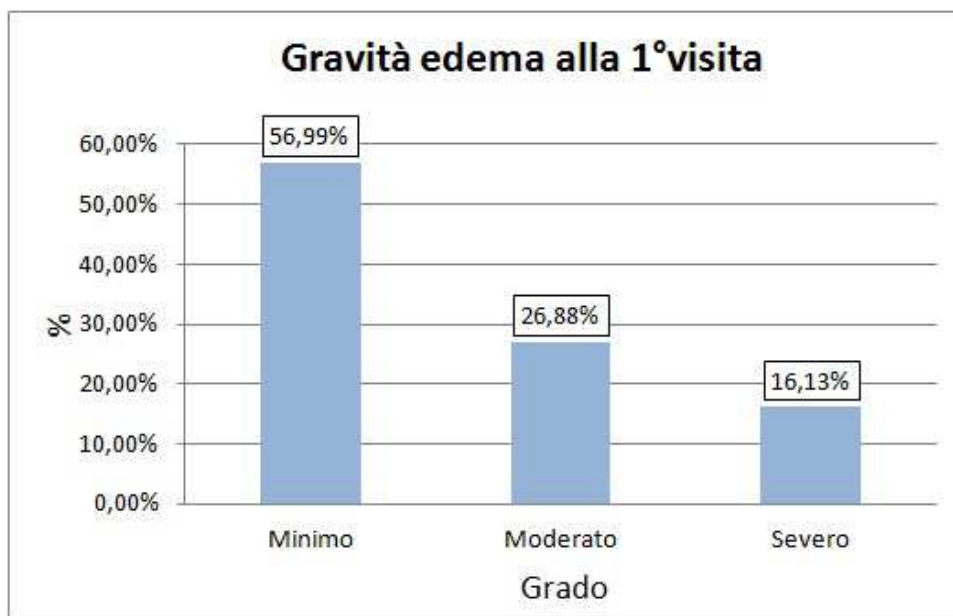


Figura 3.3 - Classificazione dell'edema nei tre gruppi definiti dal "Consensus document of the International Society of Lymphology".

Per l'analisi del decorso e dell'evoluzione del linfedema si è analizzato il valore dell'indice di asimmetria tra la prima e l'ultima visita. L'intervallo che intercorre tra questi due momenti varia in base al percorso terapeutico del paziente; questo dato dà utili indicazioni circa l'evoluzione in termini di volume del linfedema.

Per questa valutazione sono state analizzate per ogni paziente la prima e l'ultima scheda follow-up del percorso clinico.

Si ha un miglioramento quando si passa da una condizione a gravità maggiore verso una condizione con gravità minore; si considera l'edema peggiorato quando si passa da una condizione a gravità minore a una condizione con gravità maggiore; l'edema è invariato quando la condizione rimane la stessa e non si passa né a un grado peggiore né ad un grado superiore.

Dal grafico (Fig. 3.4) si evince che la maggior parte delle pazienti ha un edema che si è mantenuto costante nel periodo di trattamento (di queste il 38% rimane in una condizione di edema minimo, il 10% mantiene un edema moderato e il 9% ha un edema severo).

Il 26% delle pazienti ha un peggioramento della condizione (il 14% passa da un edema minimo a edema moderato, il 6% da un edema minimo a severo e sempre il 6% da una condizione di edema moderato a edema severo).

Infine la percentuale più bassa mostra un miglioramento del linfedema (il 6% passa da un edema severo a edema moderato, il 9% da moderato a minimo).

Il 2% è relativo alle pazienti con edema bilaterale (non calcolabile).

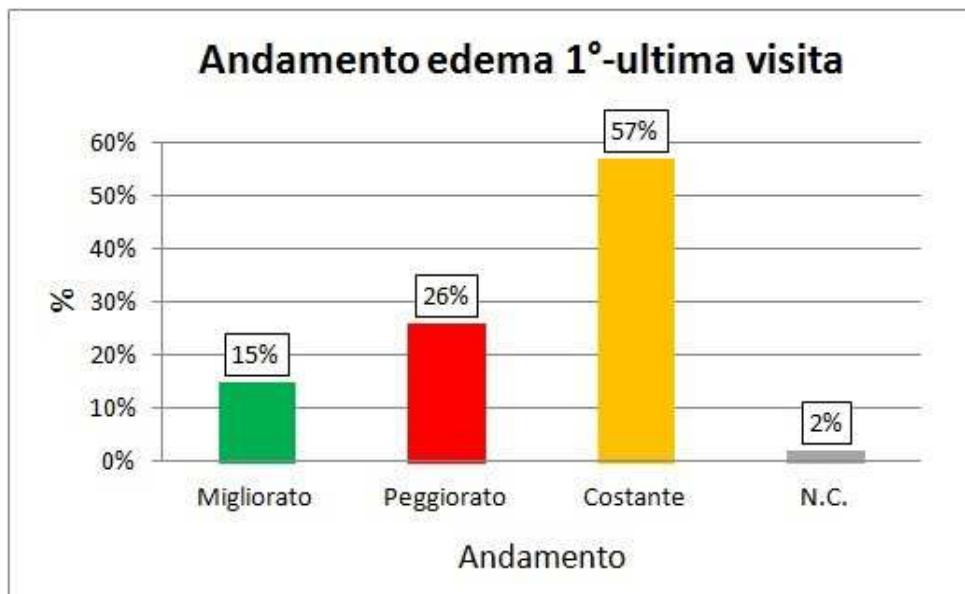


Figura 3.4 - Variazione dell'edema nell'intervallo tra la prima e l'ultima visita.

Il grafico sotto (Fig. 3.5), invece, mette in evidenza l'andamento della gravità del linfedema nel pre/post trattamento considerando tutte le schede follow-up; lo scopo principale è di indagare riguardo l'efficacia dei vari trattamenti effettuati presso l'Istituto Nazionale dei Tumori. In questa prima fase di analisi non viene fatta alcuna riflessione su quali trattamenti siano migliori per il trattamento dell'edema.

Emerge che la percentuale maggiore sono le schede in cui l'edema rimane costante (il 30,59% il linfedema si mantiene minimo, 22,49% moderato e 18,72% severo).

Una piccolissima percentuale di schede ha un edema che peggiora; mentre relativamente basso è il numero di schede in cui il linfedema migliora (la maggior parte ha un miglioramento da moderato a minimo ed è il 14,53%, 11,17% da severo a moderato e infine una bassa percentuale che passa da edema severo a minimo 0,84%).

Si considera sempre per miglioramento il passaggio da una condizione a gravità maggiore verso una condizione a gravità minore; si considera l'edema peggiorato quando si passa da una condizione a gravità minore a una condizione con gravità maggiore; l'edema è invariato quando la condizione rimane la stessa e non si passa né a un grado peggiore né ad un grado superiore.

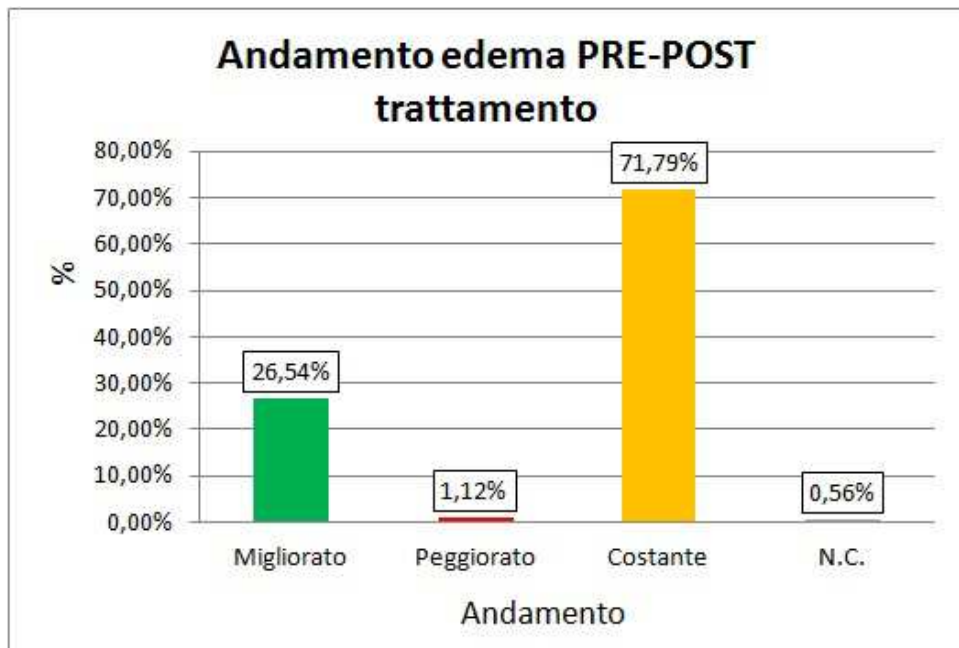


Figura 3.5 - Variazione dell'edema nel pre-post trattamento.

Al fine di stabilire se le soglie proposte dal “Consensus document of the International Society of Lymphology” fossero in grado di rappresentare correttamente le variazioni volumetriche durante i cicli di trattamenti è stata necessaria un’ ulteriore analisi dei dati.

Sono stati presi tutti i dati relativi all’indice  $\Delta^{pre}$  e sono stati suddivisi nei tre gruppi in base alle soglie.

Per ogni gruppo sono stati calcolati la media e la deviazione standard.

L’edema di grado minimo ha una media di 11,16 (D.S. 5,52), l’edema moderato invece ha media 28,80 (D.S. 5,13) e infine l’edema severo ha media pari a 49,91 (D.S. 8,00).

Considerando i tre gruppi si è notato che i valori dell’indice si disponevano in maniera non omogenea. In particolare si è riscontrato (come mostrato in Fig. 3.6) un effetto floor (vicino alla soglia del 20%) e un effetto ceiling (vicino alla soglia del 40%) dei dati rispetto alle soglie.

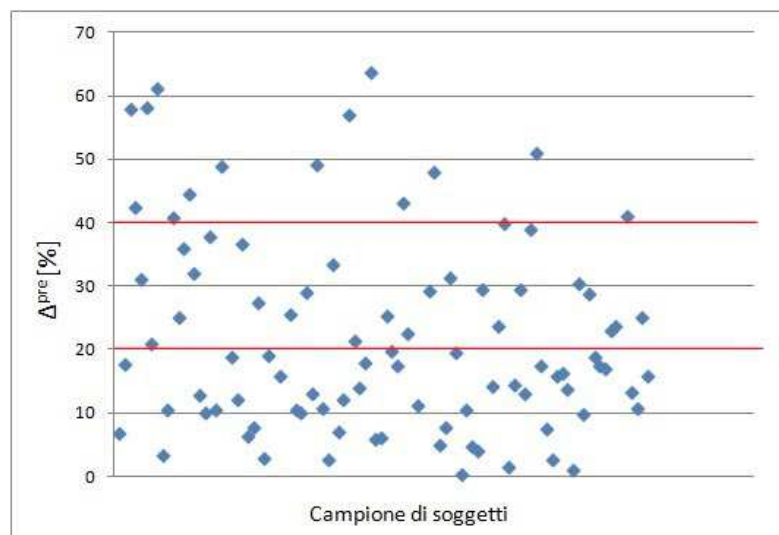


Figura 3.6 – Distribuzione dei dati dell’indice  $\Delta^{pre}$ . In rosso sono evidenziate le soglie proposte dal “Consensus document of the International Society of Lymphology”.

Per questo motivo si è pensato di creare una nuova scala, utilizzando un programma di statistica, in modo tale da ridefinire i risultati.

I valori utilizzati, per definire le soglie, sono il 25<sup>esimo</sup> percentile, la mediana e il 75<sup>esimo</sup> percentile.

Le nuove soglie (NS) sono così definite:

- $\Delta^{\text{pre}} \leq 10,71\%$  edema BASSO
- $\Delta^{\text{pre}} > 10,71\%$  e  $\Delta^{\text{pre}} \leq 17,87\%$  edema MEDIO-BASSO
- $\Delta^{\text{pre}} > 17,87\%$  e  $\Delta^{\text{pre}} \leq 30,49\%$  edema MEDIO-ALTO
- $\Delta^{\text{pre}} > 30,49\%$  edema ALTO

Tutti i dati precedentemente analizzati con le vecchie soglie (VS) sono stati elaborati nuovamente considerando queste nuove suddivisioni.

E' stato messo in evidenza che le soglie proposte dal proposte dal "Consensus document of the International Society of Lymphology" non sono adeguate; infatti i risultati ottenuti con le nuove soglie sono molto più distribuiti nei vari sotto-gruppi.

Per quanto riguarda l'analisi della gravità del linfedema alla prima visita risulta che le pazienti con un edema basso sono il 26,88%, con un edema medio-basso il 13,66%, con un edema medio-alto sono il 24,73% e infine le pazienti che presentano un edema alto sono il 24,73%.

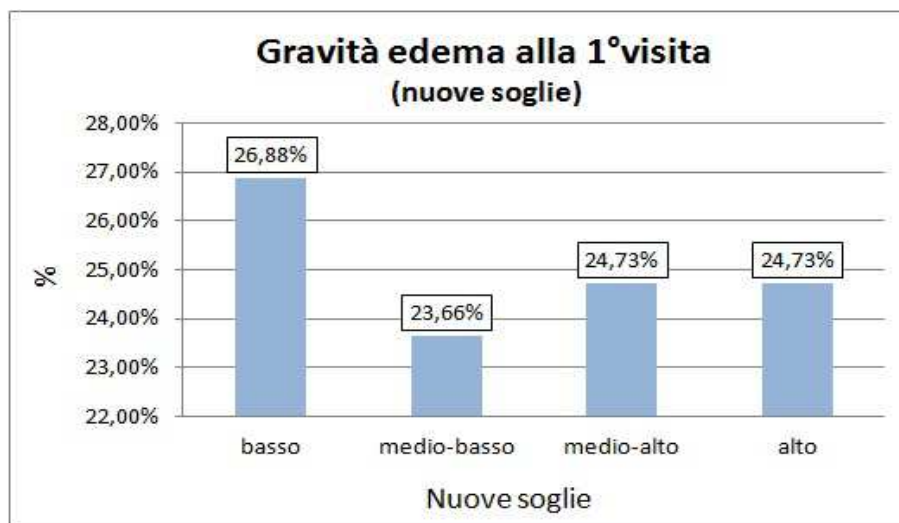


Figura 3.7 - Classificazione dell'edema nei quattro gruppi definiti dalle nuove soglie (NS).

Per quel che riguarda la valutazione della gravità dell'edema tra la prima e ultima visita (Fig. 3.8), l'introduzione di questa nuova suddivisione mette in evidenza una riduzione della percentuale di invariati (57% VS vs 27% NS).

Aumenta invece sia la percentuale di peggioramenti (26% VS vs 36% NS) che di miglioramenti (15% VS vs 25% NS).

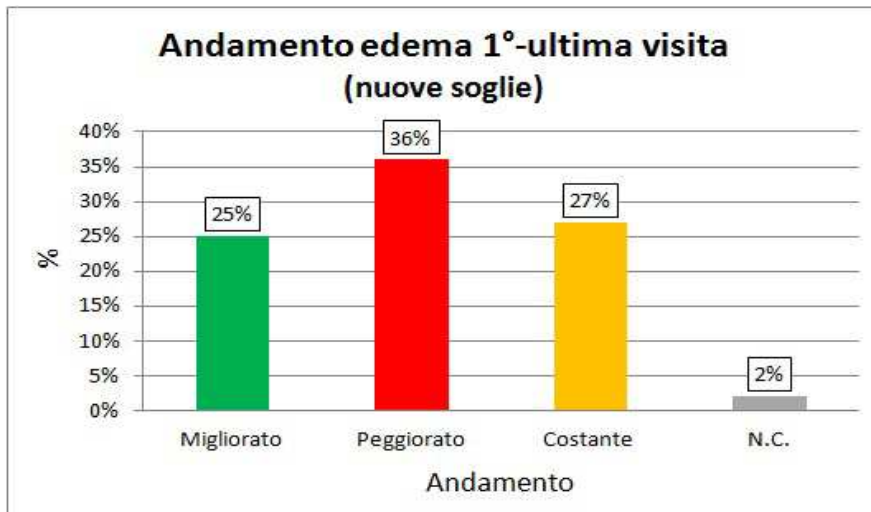


Figura 3.8 - Variazione dell'edema nell'intervallo tra la prima e l'ultima visita, valutato con le nuove soglie.

Infine anche nell'ultimo punto relativo alla gravità dell'edema nel pre-post trattamento si riscontra una diminuzione della percentuale dell'invarianza del linfedema (71,79% VS vs 59,22% NS), un aumento della percentuale di schede in cui l'edema migliora e un piccolo aumento delle schede che presentano un peggioramento del linfedema (Fig. 3.9).

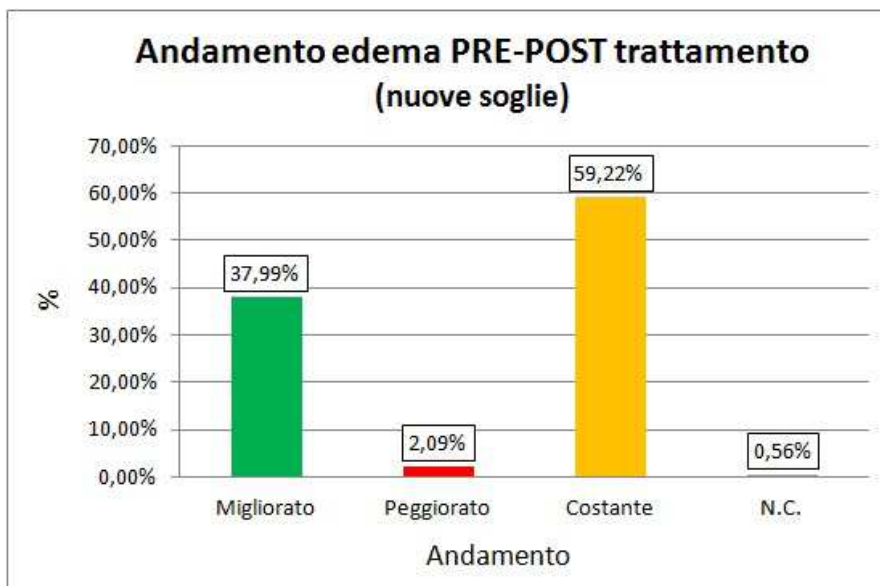


Figura 3.9 - Variazione dell'edema nel pre-post trattamento, valutato con le nuove soglie.



### 3.2.2 Presenza e consistenza della fovea

Durante una visita, sia di controllo che di trattamento, oltre alla misurazione delle circonferenze degli arti viene anche valutata la presenza e la consistenza della fovea.

Dai risultati, riassunti in tabella 3.2, emerge che alla prima visita nel braccio e nella mano la fovea è quasi totalmente assente mentre nell'avambraccio solo nel 22% dei casi è presente.

|              | Consistenza | BRACCIO | AVAMBRACCIO | MANO  |
|--------------|-------------|---------|-------------|-------|
| Non presente | -           | 94,0%   | 78,0%       | 95,0% |
| Presente     | Morbida     | 0,0%    | 1,0%        | 0,0%  |
|              | Media       | 5,0%    | 17,0%       | 4,0%  |
|              | Dura        | 1,0%    | 4,0%        | 1,0%  |

Tabella 3.2 – Tabella riassuntiva con le percentuali della presenza e consistenza della fovea nei tre distretti (braccio, avambraccio e mano)

Per completezza dei risultati presentiamo anche i dati relativi alla variazione della fovea tra la prima e l'ultima visita (Fig. 3.10) e nel pre/post trattamento (Fig. 3.11).

Il segno della fovea può migliorare se si passa da una condizione di edema presente a una condizione di edema non presente, può peggiorare se si passa da una condizione non presente a una presente o può mantenersi costante; vanno aggiunte poi tutte le considerazioni che riguardano la consistenza.

Dai grafici si evidenzia che le variazioni maggiori della fovea vengono riscontrate nell'avambraccio; fovea migliora nel 20% dei casi mentre si nota una percentuale molto bassa di peggioramenti.

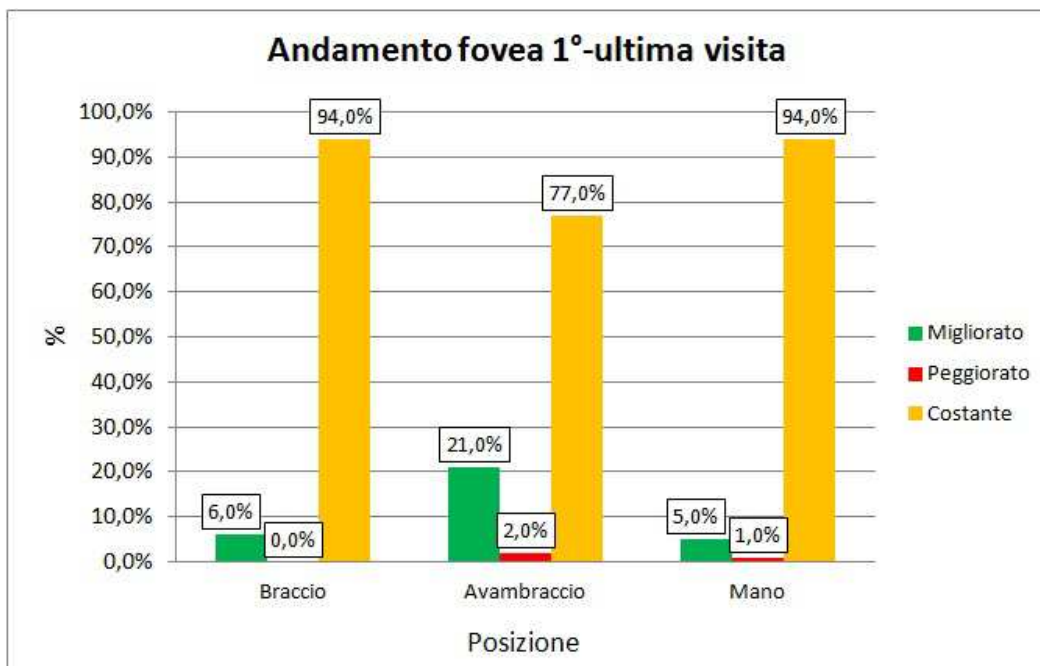


Figura 3.10 - Variazione della fovea nell'intervallo tra la prima e l'ultima visita.

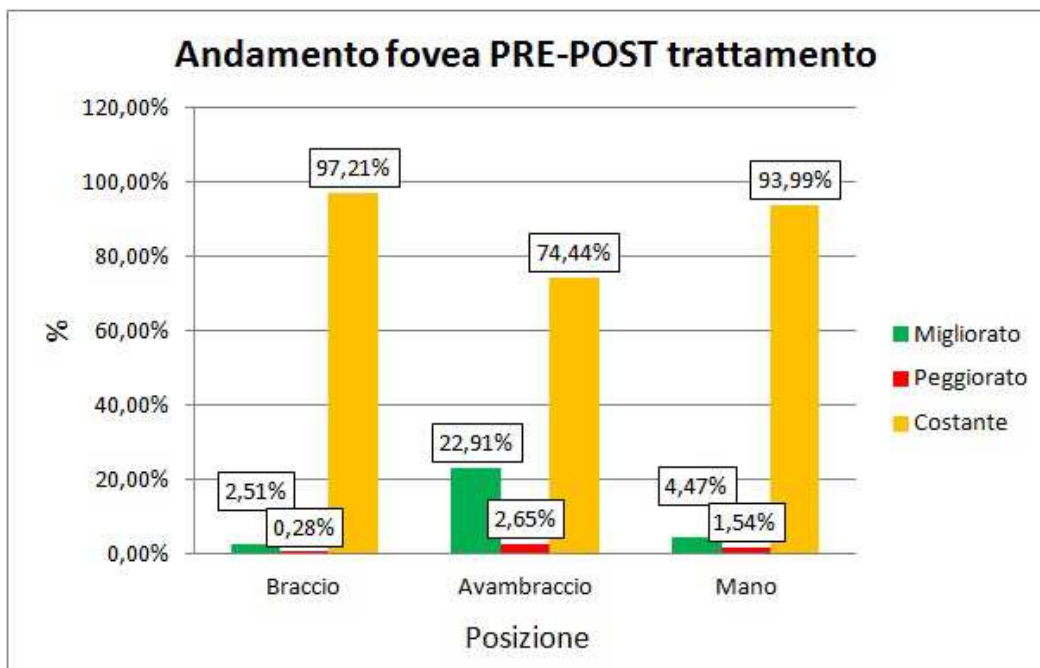


Figura 3.11 - Variazione della fovea nel pre-post trattamento.

### 3.2.3 Efficacia dei trattamenti

La prima valutazione che è stata fatta è di andare a verificare l'efficacia dei trattamenti, sia singoli che combinati, che vengono effettuati presso il reparto di cure palliative dell'Istituto Nazionale dei Tumori.

Dal database, con l'utilizzo di una query, sono state estratte tutte le schede follow-up che contenessero uno specifico trattamento, sia effettuato singolarmente sia eseguito in combinazione con un altro o più trattamenti; quello che si è andato a valutare è l'andamento pre/post trattamento conteggiando le schede in cui l'edema avesse un miglioramento, oppure un peggioramento o ancora se l'edema rimanesse invariato.

Tutta l'analisi è stata condotta tenendo conto, in un primo momento, delle soglie della letteratura e successivamente con le nuove soglie.

I risultati non hanno mostrato un livello di validità sufficiente per portare avanti delle considerazioni inerenti all'efficacia dei trattamenti; questo perché non si è in grado di rilevare quale sia la reale efficacia del trattamento preso in considerazione, dal momento che risulta inserito in una combinazione variabile di terapie.

Prendendo in considerazione le vecchie soglie, ci si è accorti che, indipendentemente dal tipo di trattamento, la percentuale degli invariati risultava molto elevata.

Questo può essere legato anche al fatto che il linfedema è una problematica degenerativa e i trattamenti hanno lo scopo principale di contenere i peggioramenti evitando il progredire dell'edema (azione contenitiva di mantenimento).

Si è pensato di fare una considerazione più generale partendo dal dato grezzo senza fare riferimento alle soglie.

Inoltre sono stati considerati i trattamenti maggiormente utilizzati in clinica<sup>[36]</sup> e presso l'Istituto Nazionale dei Tumori ed è stata focalizzata l'attenzione su 4 particolari combinazioni:

- linfodrenaggio manuale – bendaggio;
- ultrasuoni – bendaggio;
- terapia motoria pressoria – bendaggio;
- 4 trattamenti combinati.

L'indice per valutare l'efficacia del trattamento è la percentuale di variazione dell'edema (indice di asimmetria):

$$\% \text{ variazione dell'edema} = \frac{(\Delta^{post} - \Delta^{pre})}{\Delta^{pre}} * 100$$

dove:  $\Delta^{pre} = \frac{(\text{volume patologico} - \text{volume sano})}{\text{volume sano}}$

$$\Delta^{post} = \frac{\text{volume patologico} - \text{volume sano}}{\text{volume sano}}$$

La soglia di significatività è stata impostata al 20%. Si è ipotizzato che una variazione maggiore del 20% sia significativa.

Per identificare un miglioramento l'indice deve avere un valore minore del -20% tra pre e post trattamento, per il peggioramento una variazione maggiore del 20% mentre il mantenimento costante del linfedema è considerato con una variazione compresa entro il 20%.

I grafici mostrano che la percentuale di peggioramenti è molto bassa in tutte e quattro le combinazioni di trattamenti e questo è un dato molto importante.

I primi due grafici sono relativi alle terapie combinate, LDM-BE (Fig. 3.12) e USS-BE (Fig. 3.13), che hanno dei dati simili cioè presentano le percentuali di miglioramenti e di invariati vicine tra loro.

I dati relativi alla pressoterapia (Fig. 3.14) descrivono in maniera valida il vero effetto del trattamento; di fatto questa terapia ha lo scopo di applicare una pressione sui tessuti edematosi per ottenere una riduzione di volume tramite un incremento del drenaggio emolinfatico. Questo effetto è istantaneo e di breve durata ecco perché è rilevabile dai risultati un miglioramento così netto rispetto alla percentuale degli invariati (si considera l'intervallo di pre/post di massimo 15 giorni).

Anche la combinazione di quattro trattamenti (Fig. 3.15) ha dei risultati molto soddisfacenti, anche se il numero di schede che contengono questa caratteristica sono relativamente poche rispetto al totale (58 schede).

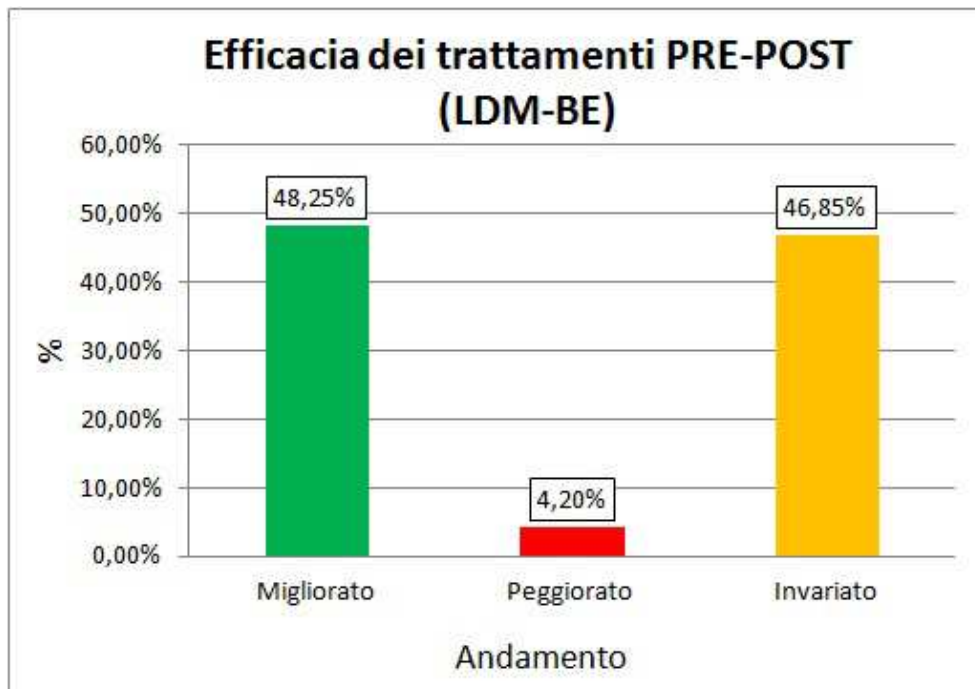


Figura 3.12 - Valutazione dell'efficacia del trattamento combinato LDM-BE.

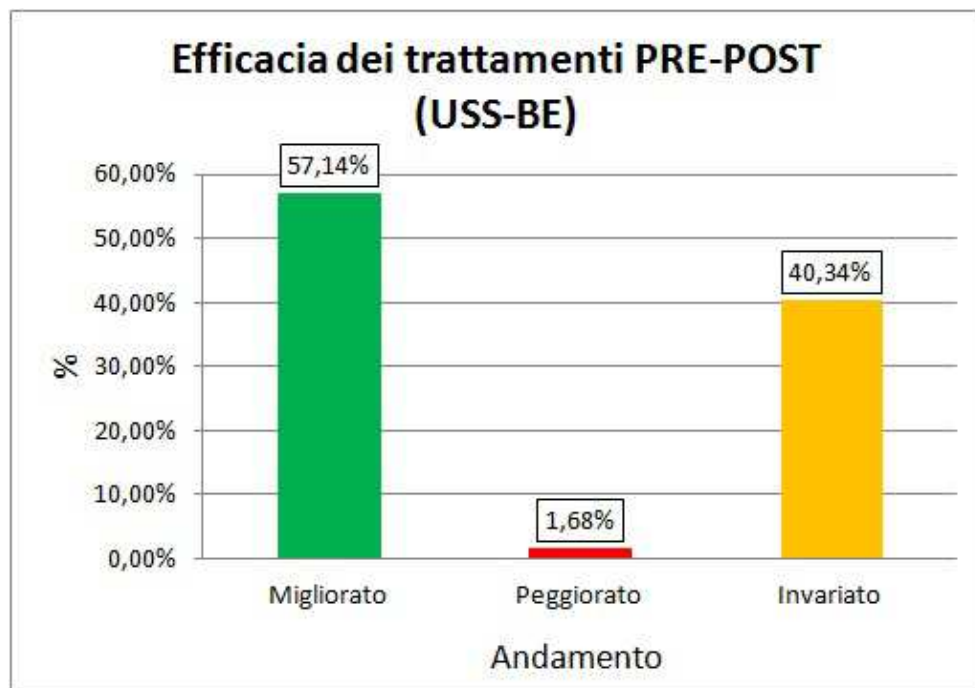


Figura 3.13 - Valutazione dell'efficacia del trattamento combinato USS-BE.

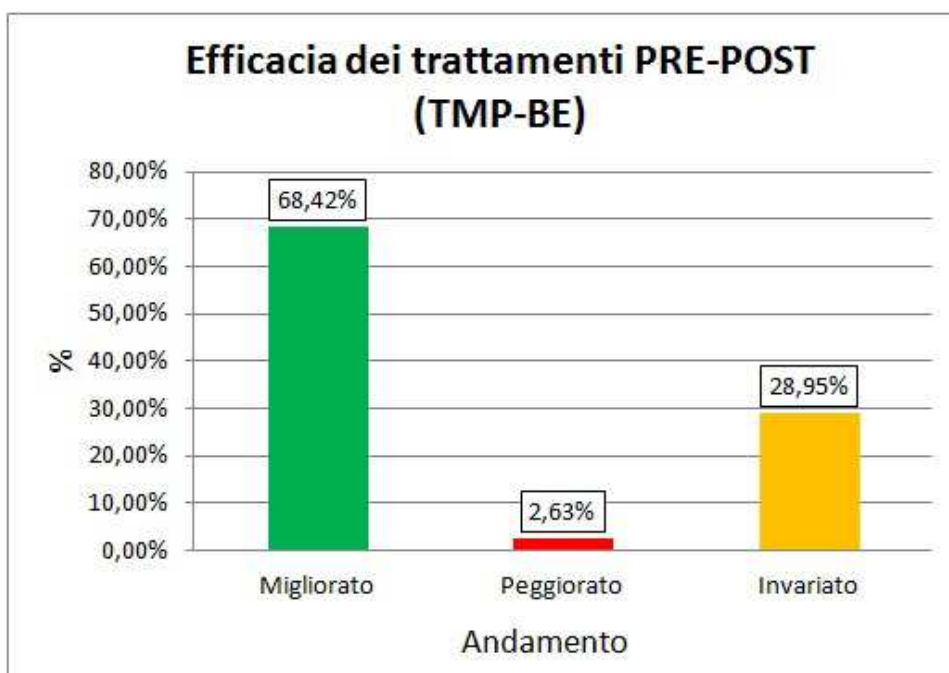


Figura 3.14 - Valutazione dell'efficacia del trattamento combinato TMP-BE.

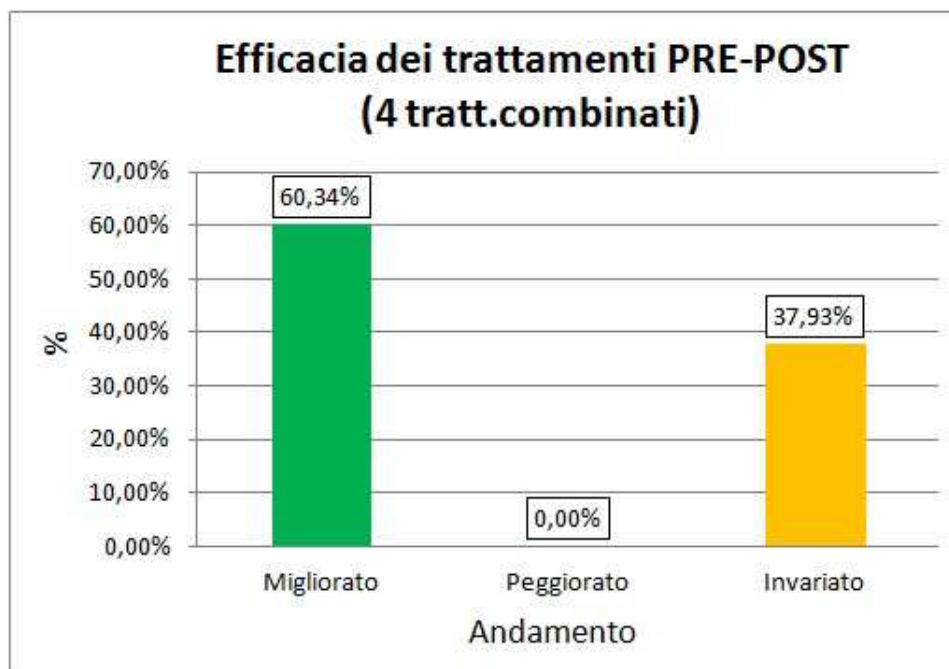


Figura 3.15 - Valutazione dell'efficacia di 4 trattamenti combinati (incluse tutte le tipologie).

Il passo in avanti che si è fatto è andare a considerare altri parametri diversi da quelli presenti in letteratura.

Il primo indice calcolato è il rapporto tra il volume dell'arto patologico rispetto al peso

$$\frac{V_p}{P} \text{ [cm}^3\text{/Kg]} \text{ (P è il peso corporeo espresso in Kg).}$$

Il secondo indice è il rapporto tra il volume dell'arto patologico rispetto al volume del sano

$$\frac{V_p}{V_s} \text{ [adimensionale].}$$

Il terzo indice è il  $\Delta$  sia nel pre trattamento che nel post trattamento, definito come differenza di volume tra gli arti normalizzato rispetto al volume dell'arto sano [%].

Dalla Tabella 3.3, riportata sotto, risulta che il rapporto tra il volume dell'arto patologico rispetto al peso relativi alla combinazione LDM-BE, in media, ha una diminuzione tra il pre e post trattamento, questo significa che nel post trattamento il volume del braccio patologico occupa un volume minore.

Anche nelle altre combinazioni i risultati di questo indice è soddisfacente; abbiamo sempre una diminuzione del volume dell'arto patologico (in media).

Il risultato più evidente è nella combinazione TMP-BE dove la diminuzione dell'indice è molto netta; come dicevamo prima è data dall'effetto immediato e a breve termine del trattamento.

In tutti e quattro i casi il t-test è statisticamente significativo; il p-value calcolato è di gran lunga inferiore a 0,05 e quindi il valore post è statisticamente significativo. Essendoci una riduzione possiamo dire che c'è stato un miglioramento.

|      | LDM-BE*      | USS-BE*      | TMP-BE*      | 4 tratt. combinati* |
|------|--------------|--------------|--------------|---------------------|
| PRE  | 35,73 (5,07) | 38,29 (6,90) | 37,03 (4,17) | 38,22 (4,62)        |
| POST | 34,31 (4,80) | 36,20 (6,14) | 34,63 (3,47) | 35,82 (4,58)        |

Tabella 3.3 – Media e deviazione standard (tra parentesi) del rapporto tra il volume dell'arto patologico e il peso del paziente [cm<sup>3</sup>/Kg].

\* = p-value <0,05.

Il secondo indice, come abbiamo detto, riguarda il rapporto tra il volume dell'arto patologico rispetto al volume dell'arto sano.

Quello che emerge dalla tabella 3.4 è che i valori sono, in tutti e quattro i casi, maggiori di 1 (volume arto patologico > volume arto sano) e che nel post trattamento questo valore si abbassa rispetto al valore del pre, ciò significa che l'arto patologico diminuisce in volume e la differenza con l'arto sano si riduce.

In particolar modo si nota che LDM-BE e TMP-BE sono le combinazioni che hanno la maggiore variazione nel pre-post; il trattamento LDM-BE ha il valore dell'indice più basso.

Anche in questo caso con il calcolo del t-test il valore di p-value risultante è molto minore di 0,05 quindi il post è statisticamente significativo.

|      | LDM-BE*      | USS-BE*      | TMP-BE*      | 4 tratt. combinati* |
|------|--------------|--------------|--------------|---------------------|
| PRE  | 35,73 (5,07) | 38,29 (6,90) | 37,03 (4,17) | 38,22 (4,62)        |
| POST | 34,31 (4,80) | 36,20 (6,14) | 34,63 (3,47) | 35,82 (4,58)        |

Tabella 3.4 - Media e deviazione standard (tra parentesi) del rapporto tra il volume dell'arto patologico e il volume dell'arto sano [adimensionale] .

\* = p-value <0,05.

Infine l'ultimo indice ci da una rappresentazione di come varia la differenza tra i due volumi, arto patologico e arto sano, tra il pre e il post trattamento.

La tabella 3.5 con i dati riassuntivi mostra che la variazione maggiore è sulla combinazione TMP-BE ma anche negli altri gruppi, soprattutto sulla coppia LDM-BE, la differenza è statisticamente significativa (p-value minore di 0,05).

|      | LDM-BE*      | USS-BE*      | TMP-BE*      | 4 tratt. combinati* |
|------|--------------|--------------|--------------|---------------------|
| PRE  | 35,73 (5,07) | 38,29 (6,90) | 37,03 (4,17) | 38,22 (4,62)        |
| POST | 34,31 (4,80) | 36,20 (6,14) | 34,63 (3,47) | 35,82 (4,58)        |

Tabella 3.5 - Media e deviazione standard (tra parentesi) del confronto tra il  $\Delta$ pre e il  $\Delta$ post. Definisce l'asimmetria tra i due arti nel pre e nel post trattamento.

\* = p-value <0,05.



Infine l'ultima analisi che è stata effettuata su questi dati è considerare l'andamento del linfedema nell'intervallo di tempo compreso tra la scheda follow-up del trattamento considerato e il follow-up immediatamente successivo.

Lo scopo di questa analisi è di valutare se e in quanto tempo il linfedema, dopo i trattamenti effettuati, ritorna alla condizione di partenza, migliora o si mantiene invariato.

I trattamenti considerati sono gli stessi descritti sopra e il tempo compreso tra le due schede prese in esame è variabile (distanza temporale sta in un range da 1 mese fino a circa 1 anno).

Gli indici valutati sono gli stessi indicati sopra e sono:

- indice di asimmetria per determinare le percentuali di migliorati, peggiorati e invariati;
- $\frac{V_p}{peso}$  (follow-up trattamento e follow-up successivo);
- $\frac{V_p}{V_s}$  (follow-up trattamento e follow-up successivo);
- $\Delta_{trattamento}$  e  $\Delta_{successivo}$  ( $\Delta$  è la differenza tra volume patologico e volume sano normalizzato al volume sano).

I risultati che si riferiscono al primo indice sono riportati di seguito nelle Fig. 3.16, 3.17, 3.18 e 3.19.

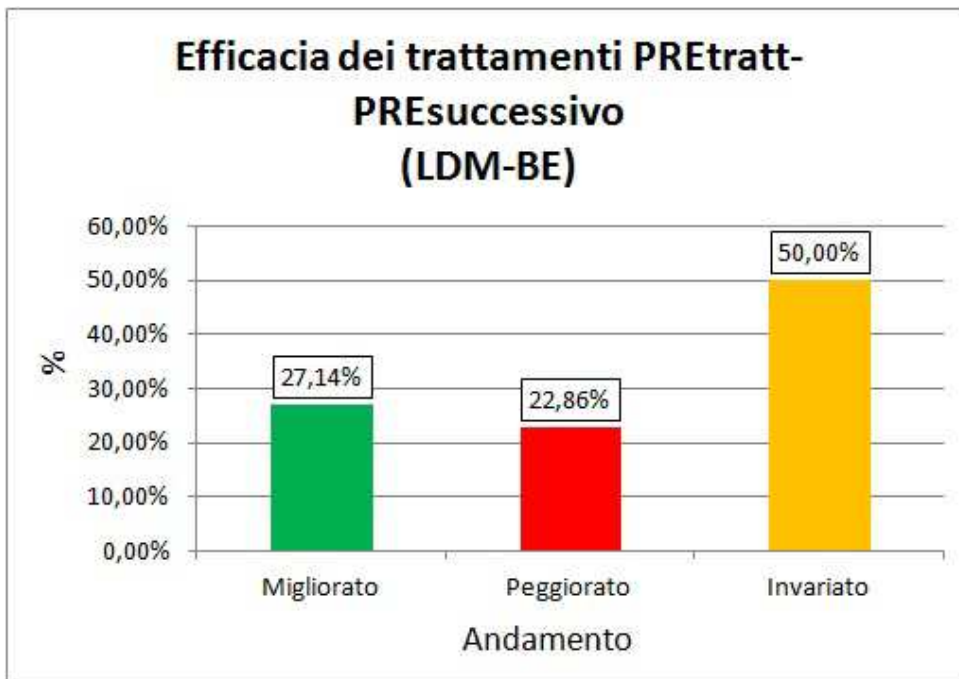


Figura 3.16 - Valutazione dell'efficacia del trattamento combinato LDM-BE tra quando è stato effettuato il trattamento e il controllo successivo.

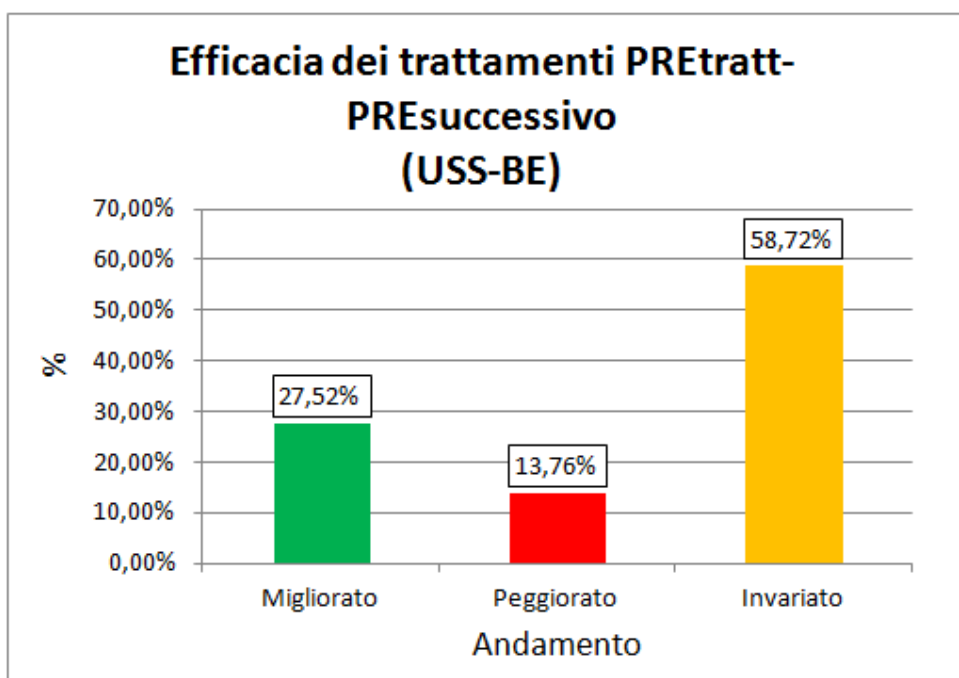


Figura 3.17 - Valutazione dell'efficacia del trattamento combinato USS-BE tra quando è stato effettuato il trattamento e il controllo successivo.

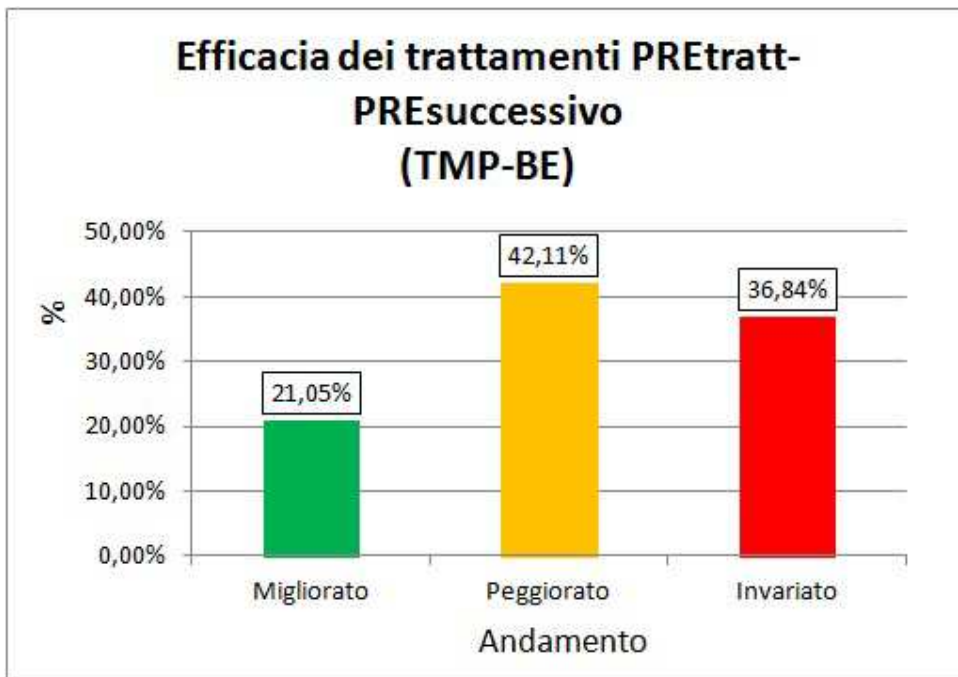


Figura 3.18 - Valutazione dell'efficacia del trattamento combinato TMP-BE tra quando è stato effettuato il trattamento e il controllo successivo.

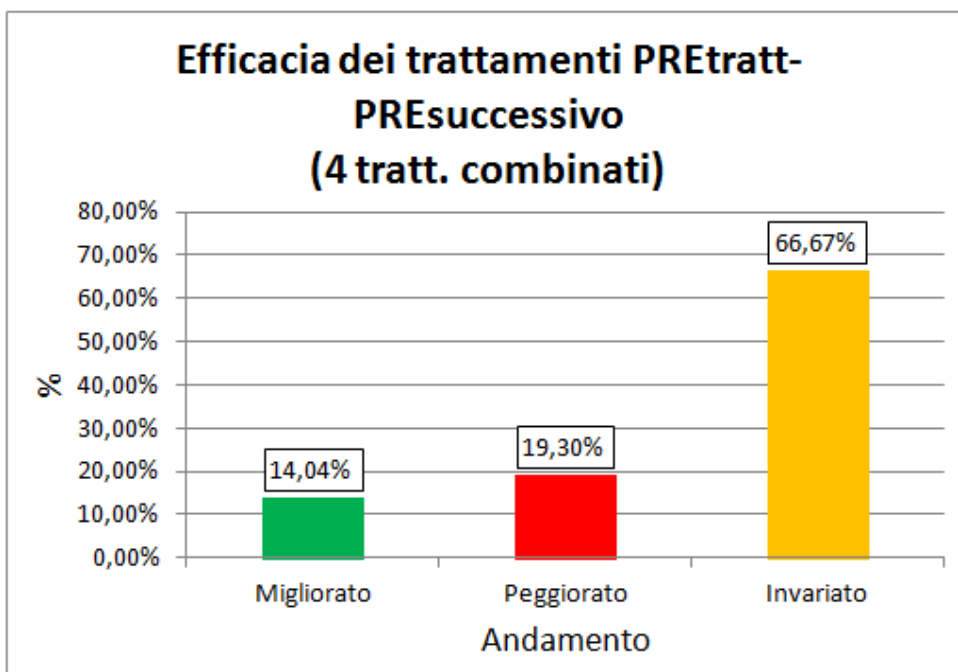


Figura 3.19 - Valutazione dell'efficacia dei 4 trattamenti combinati tra quando è stato effettuato il trattamento e il controllo successivo.

In generale si vede che tutte e quattro le combinazioni hanno una percentuale di miglioramento molto inferiore rispetto a quella della non variazione.

Il dato che sicuramente risulta più significativo e concorde con quello che abbiamo scritto sopra è la percentuale di peggioramento del trattamento combinato TMP-BE (Figura 3.18). Infatti a distanza di un certo intervallo di tempo, tra il trattamento e il controllo successivo, si verifica un recupero (aumento) del volume dell'arto patologico;

Se prima, nel caso della valutazione dell'edema nel pre-post trattamento (massimo 15 giorni), il trattamento TMP-BE era la combinazione che aveva la percentuale maggiore di miglioramenti (ma sul breve periodo) questa tabella dimostra ancora di più la vera natura del trattamento ovvero che, sul lungo periodo, si ha una ricomparsa del linfedema, infatti la percentuale di peggioramenti è nettamente superiore alle altre combinazioni.

Da un lato si potrebbe pensare che questa combinazione, ma in particolar modo il trattamento della pressoterapia, sia la migliore per il trattamento dell'edema.

In realtà è necessario che lo stesso trattamento o altre tipologie di terapia vengano ripetute costantemente per ottenere un risultato visibile e soddisfacente.

Tutti e tre gli indici che sono stati valutati, l'indice del rapporto tra il volume patologico rispetto al peso (Tabella 3.6), l'indice con il rapporto tra volume dell'arto patologico e volume dell'arto sano (Tabella 3.7) e infine il  $\Delta$  del trattamento e il  $\Delta$  del follow-up successivo (Tabella 3.8), non mostrano alcun tipo di miglioramento, se non minimo, per tutte e quattro i gruppi.

In particolare il trattamento combinato con LDM non mostra alcuna particolare variazione. Il trattamento con TMP ha un visibile peggioramento; il discorso fatto in precedenza riguardo al recupero di volume dell'arto patologico, per un soggetto sottoposto al trattamento della pressoterapia, è evidente in tutti e tre gli indici.

Infine l'unico trattamento che, sul lungo periodo, ha un miglioramento è la terapia degli ultrasuoni.

Infatti il t-test degli accoppiamenti TMP-BE, LDM-BE e dei quattro trattamenti combinati presenta un p-value maggiore di 0,05 quindi non è statisticamente significativo a differenza della coppia USS-BE che invece presenta un p-value minore di 0,05.

|          | LDM-BE       | USS-BE*      | TMP-BE       | 4 tratt. combinati |
|----------|--------------|--------------|--------------|--------------------|
| PREtratt | 35,70 (5,09) | 38,60 (6,99) | 37,03 (4,17) | 38,22 (4,61)       |
| PREsucc  | 35,51 (4,94) | 37,83 (6,83) | 37,04 (3,82) | 38,20 (5,24)       |

Tabella 3.6 - Media e deviazione standard (tra parentesi) del rapporto tra il volume dell'arto patologico e il peso del paziente nell'intervallo tra il trattamento effettuato e il controllo successivo [cm<sup>3</sup>/Kg].

\* = p-value <0,05.

|          | LDM-BE      | USS-BE*     | TMP-BE      | 4 tratt. combinati |
|----------|-------------|-------------|-------------|--------------------|
| PREtratt | 1,28 (0,17) | 1,36 (0,20) | 1,32 (0,15) | 1,36 (0,17)        |
| PREsucc  | 1,28 (0,17) | 1,34 (0,19) | 1,35 (0,15) | 1,37 (0,19)        |

Tabella 3.7 - Media e deviazione standard (tra parentesi) del rapporto tra il volume dell'arto patologico e il volume dell'arto sano nell'intervallo tra il trattamento effettuato e il controllo successivo [adimensionale].

\* = p-value <0,05.

|          | LDM-BE      | USS-BE*     | TMP-BE      | 4 tratt. combinati |
|----------|-------------|-------------|-------------|--------------------|
| PREtratt | 1,28 (0,17) | 1,36 (0,20) | 1,32 (0,15) | 1,36 (0,17)        |
| PREsucc  | 1,28 (0,17) | 1,34 (0,19) | 1,35 (0,15) | 1,37 (0,19)        |

Tabella 3.8 - Media e deviazione standard (tra parentesi) del confronto tra il  $\Delta$ pre e il  $\Delta$ post. Definisce l'asimmetria tra i due arti nell'intervallo tra il trattamento effettuato e il controllo successivo.

\* = p-value <0,05.

### 3.3 VARIABILITÀ INFRA-INTER OPERATORE: METODO CENTIMETRICO

Ciò che è stato fatto fino ad ora è stata una valutazione dell'entità del linfedema e una la variazione di tale patologia in seguito ai trattamenti.

I dati elaborati sono derivanti dal metodo di misura centimetrico adottato per le misurazioni presso l'Istituto dei Tumori.

La misura centimetrica è il metodo per la valutazione quantitativa del linfedema che viene utilizzata maggiormente dai clinici; risulta veloce e semplice anche se tra i principali punti deboli si rileva la limitata accuratezza.

Inoltre il calcolo del volume dell'arto può essere soggetto a diversi potenziali errori dal momento che risente di una approssimazione geometrica (tronco di cono) introdotta con la formula del frustum.

Per tutti questi motivi si è voluto verificare se il metodo avesse una buona riproducibilità della misura inter e intra operatore e per verificare che il possibile errore di misura dell'operatore fosse minore dell'entità della variazione prodotta dai trattamenti eseguiti.

L'analisi statistica è stata effettuata mediante il test di Wilcoxon con una soglia di significatività pari a 0,05.

E' visibile, dai dati mostrati in Tabella 3.9, una buona ripetibilità inter operatore; infatti le misure dello stesso operatore, in momenti diversi, sono molto simili tra loro.

I risultati del confronto intra operatore (Tabella 3.10) mostrano che alcune misure delle due operatrici differiscono tra loro ma la percentuale della differenza è ridotta.

Per questo motivo si può affermare che l'entità della variazione indotta dal trattamento eseguito è significativa dal momento che è maggiore rispetto all'errore di misura che un operatore può produrre.

|                | Operatrice 1<br>(1°acquisizione) | Operatrice 1<br>(2°acquisizione) | Operatrice 2<br>(1°acquisizione) | Operatrice 2<br>(2°acquisizione) |
|----------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Perimetro mano | 170 (10 )                        | 180 (12,5)                       | 180 (17,5)                       | 180 (7,5)                        |
| Perimetro 1    | 150 (12,5)                       | 150 (10)*                        | 155 (15)                         | 152,5 (10)                       |
| Perimetro 2    | 155 (17,5)                       | 157,5 (17,5)                     | 162,5 (15)                       | 160 (12,5)                       |
| Perimetro 3    | 177,5 (30)                       | 175 (25)                         | 182,5 (15)                       | 180 (27,5)                       |
| Perimetro 4    | 210 (40)                         | 202,5 (40)                       | 207,5 (30)                       | 210 (35)                         |
| Perimetro 5    | 230 (32,5)                       | 227,5 (30)                       | 235 (30)                         | 235 (35)                         |
| Perimetro 6    | 235 (25)                         | 237,5 (22,5)                     | 245 (22,5)                       | 245 (25)                         |
| Perimetro 7    | 240 (20)                         | 240 (20)                         | 242,5 (17,5)                     | 245(20)                          |
| Perimetro 8    | 235 (40)                         | 240 (37,5)                       | 237,5 (35)                       | 237,5 (42,5)                     |
| Perimetro 9    | 247,5 (57,5)                     | 242,5 (52,5)                     | 245 (55)                         | 252,5 (57,5)                     |
| Perimetro 10   | 267,5 (55)                       | 262,5 (50)                       | 270 (55)                         | 270 (52,5)                       |
| Perimetro 11   | 270 (45)                         | 270 (50)                         | 270 (40)                         | 270 (30)                         |
| Perimetro 12   | 310 (40)                         | 310 (60)                         | 310 (40)                         | 310 (40)                         |
| Punto medio    | N.C.                             | N.C.                             | N.C.                             | N.C.                             |
| Volume 1       | 0,08 (0,01)                      | 0,085 (0,01)                     | 0,09 (0,01)                      | 0,09 (0,005)                     |
| Volume 2       | 0,0775 (0,011)                   | 0,0765 (0,0115)                  | 0,0775 (0,012)                   | 0,0775 (0,0075)                  |
| Volume 3       | 0,08 (0,025)                     | 0,08 (0,02)*                     | 0,09 (0,02)                      | 0,09 (0,025)                     |
| Volume 4       | 0,115 (0,045)                    | 0,11 (0,045)                     | 0,115 (0,035)                    | 0,12 (0,035)                     |
| Volume 5       | 0,15 (0,05)                      | 0,145 (0,045)                    | 0,155 (0,04)                     | 0,155 (0,05)                     |
| Volume 6       | 0,165 (0,045)                    | 0,165 (0,035)                    | 0,18 (0,04)                      | 0,18 (0,045)                     |
| Volume 7       | 0,175 (0,03)                     | 0,175 (0,03)                     | 0,185 (0,04)                     | 0,185(0,03)                      |
| Volume 8       | 0,175 (0,04)                     | 0,18 (0,045)                     | 0,18 (0,04)                      | 0,18 (0,045)                     |
| Volume 9       | 0,175 (0,075)                    | 0,18 (0,08)                      | 0,18 (0,075)                     | 0,18 (0,08)                      |
| Volume 10      | 0,205 (0,1)                      | 0,195 (0,09)                     | 0,205 (0,095)                    | 0,205 (0,09)                     |
| Volume 11      | 0,22 (0,06)                      | 0,21 (0,07)                      | 0,22 (0,07)                      | 0,22 (0,06)                      |
| Volume 12      | 0,28 (0,08)                      | 0,27 (0,1)                       | 0,29 (0,08)                      | 0,28 (0,06)                      |
| Volume avambr  | N.C.                             | N.C.                             | N.C.                             | N.C.                             |
| Volume braccio | N.C.                             | N.C.                             | N.C.                             | N.C.                             |
| Volume totale  | 1,68 (0,62)                      | 1,67 (0,59)                      | 1,70 (0,61)                      | 1,72 (0,57)                      |

Tabella 3.9 – Mediana e quartile range (tra parentesi) dei valori relativi alla ripetibilità della misura inter operatore della misura centimetrica. I valori non calcolati sono contrassegnati con N.C.

\* = p-value < 0,05.

|                | Operatrice 1  | Operatrice 2    |
|----------------|---------------|-----------------|
| Perimetro mano | 185 (10)      | 190 (12,5)*     |
| Perimetro 1    | 150 (12,5)    | 155 (10)*       |
| Perimetro 2    | 155 (17,5)    | 160 (15)        |
| Perimetro 3    | 177,5 (27,5)  | 180 (25)        |
| Perimetro 4    | 210 (40)      | 210 (32,5)      |
| Perimetro 5    | 230 (32,5)    | 235 (32,5)*     |
| Perimetro 6    | 237,5 (22,5)  | 245 (25)*       |
| Perimetro 7    | 240 (20)      | 245 (20)*       |
| Perimetro 8    | 240 (40)      | 237,5 (40)*     |
| Perimetro 9    | 242,5 (55,9)  | 247,5 (57,5)    |
| Perimetro 10   | 265 (50)      | 270 (55)        |
| Perimetro 11   | 270 (50)      | 270 (40)*       |
| Perimetro 12   | 310 (40)      | 310 (40)        |
| Punto medio    | N.C.          | N.C.            |
| Volume 1       | 0,08 (0,01)   | 0,09 (0,005)*   |
| Volume 2       | 0,0775 (0,01) | 0,0775 (0,011)* |
| Volume 3       | 0,08 (0,025)  | 0,09 (0,02)     |
| Volume 4       | 0,115 (0,045) | 0,12 (0,035)    |
| Volume 5       | 0,15 (0,05)   | 0,155 (0,045)   |
| Volume 6       | 0,165 (0,04)  | 0,18 (0,04)*    |
| Volume 7       | 0,175 (0,03)  | 0,185 (0,03)*   |
| Volume 8       | 0,18 (0,045)  | 0,18 (0,08)*    |
| Volume 9       | 0,18 (0,075)  | 0,18 (0,08)     |
| Volume 10      | 0,2 (0,09)    | 0,205 (0,09)    |
| Volume 11      | 0,215 (0,07)  | 0,22 (0,07)     |
| Volume 12      | 0,275 (0,08)  | 0,28 (0,07)     |
| Volume avambr  | N.C.          | N.C.            |
| Volume braccio | N.C.          | N.C.            |
| Volume totale  | 1,67 (0,62)   | 1,72 (0,60)*    |

Tabella 3.10 - Mediana e quartile range (tra parentesi) dei valori relativi alla variabilità della misura infra operatore della misura centimetrica. I valori non calcolati sono contrassegnati con N.C.

\* = p-value < 0,05.



### 3.4 VARIABILITÀ INFRA-INTER OPERATORE: LASER SCANNER

L'analisi inter e intra operatore è stata effettuata anche per il metodo laser scanner per provare le caratteristiche dello strumento.

In tabella 3.11 i valori della riproducibilità inter operatore e in tabella 3.12 i valori della variabilità della misura infra operatore.

L'analisi statistica è stata effettuata mediante il test di Wilcoxon con una soglia di significatività pari a 0,05.

Per quanto riguarda il laser scanner tutti i valori delle circonferenze e dei volumi sono dati misurati durante la scansione.

Risulta che le misure eseguite dalla stessa operatrice sono molto simili tra loro (Tabella 3.11). Inoltre dall'analisi infra operatore emerge che solo due valori su 29 sono statisticamente significativi (Tabella 3.12).

Da questo si può concludere che la misurazione dei parametri mediante laser scanner è molto accurata e ripetibile ma soprattutto non dipendente dall'operatore che la esegue.

|                | Operatrice 1<br>(1°acquisizione) | Operatrice 1<br>(2°acquisizione) | Operatrice 2<br>(1°acquisizione) | Operatrice 2<br>(2°acquisizione) |
|----------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Perimetro mano | 219,5 (11,5)                     | 219 (12,5)                       | 220 (16,5)                       | 219,5 (16)                       |
| Perimetro 1    | 159,5 (16)                       | 158 (16)                         | 162 (13,5)                       | 158 (18,5)                       |
| Perimetro 2    | 164 (19,5)                       | 166 (18,5)                       | 162 (15)                         | 163 (17,5)                       |
| Perimetro 3    | 182,5 (26)                       | 186,5 (26)                       | 181,5 (24)                       | 181 (25,5)                       |
| Perimetro 4    | 208,5 (34,5)                     | 213 (33)                         | 207 (34)                         | 208,5 (37,5)                     |
| Perimetro 5    | 235 (36)                         | 240 (34,5)                       | 231 (34,5)                       | 235 (39,5)                       |
| Perimetro 6    | 248 (32,5)                       | 251 (28)                         | 243,5 (26)                       | 245,5 (32)                       |
| Perimetro 7    | 249,5 (25,5)                     | 257 (25)                         | 248 (19)                         | 251,5 (26)                       |
| Perimetro 8    | 248,5 (36)                       | 252,5 (42,5)                     | 249,5 (37)                       | 247,5 (39)                       |
| Perimetro 9    | 259 (52,5)                       | 259,5 (48)                       | 254 (52)                         | 257,5 (51)                       |
| Perimetro 10   | 278(58)                          | 283 (47,5)                       | 277 (54)                         | 279,5 (60,5)                     |
| Perimetro 11   | 275 (181,5)                      | 279,5 (182)                      | 278 (175)                        | 169 (180,5)                      |
| Perimetro 12   | 0 (140,5)                        | 0 (146)                          | 0 (150)                          | 0 (144)                          |
| Punto medio    | 248 (28)                         | 256 (28)                         | 247 (26)                         | 250 (29)                         |
| Volume 1       | 0,11 (0,025)                     | 0,12 (0,02)                      | 0,12 (0,015)                     | 0,12 (0,01)                      |
| Volume 2       | 0,08 (0,02)                      | 0,07 (0,025)                     | 0,075 (0,025)                    | 0,08 (0,01)                      |
| Volume 3       | 0,10 (0,025)                     | 0,10 (0,025)                     | 0,09 (0,25)                      | 0,095 (0,02)                     |
| Volume 4       | 0,12 (0,05)                      | 0,125 (0,03)                     | 0,12 (0,045)                     | 0,12(0,045)                      |
| Volume 5       | 0,16 (0,05)                      | 0,175 (0,055)                    | 0,15 (0,05)                      | 0,16 (0,055)                     |
| Volume 6       | 0,175 (0,075)                    | 0,18 (0,055)                     | 0,175 (0,065)                    | 0,18 (0,06)                      |
| Volume 7       | 0,185 (0,05)                     | 0,18 (0,045)                     | 0,18 (0,035)                     | 0,185 (0,035)                    |
| Volume 8       | 0,185 (0,05)                     | 0,20 (0,045)                     | 0,045 (0,185)                    | 0,18 (0,045)                     |
| Volume 9       | 0,19 (0,085)                     | 0,185 (0,075)                    | 0,18 (0,07)                      | 0,19 (0,085)                     |
| Volume 10      | 0,22 (0,075)                     | 0,22 (0,09)                      | 0,225 (0,105)                    | 0,23 (0,12)                      |
| Volume 11      | 0,20 (0,16)                      | 0,22 (0,205)                     | 0,23 (0,185)                     | 0,17 (0,225)                     |
| Volume 12      | 0 (0,095)                        | 0 (0,11)                         | 0 (0,12)                         | 0 (0,11)                         |
| Volume avambr  | 0,195 (0,225)                    | 0,93 (0,185)                     | 0,875 (0,18)                     | 0,875 (0,195)                    |
| Volume braccio | 0,73 (0,32)                      | 0,80 (0,215)                     | 0,315 (0,77)                     | 0,78 (0,315)                     |
| Volume totale  | 1,715 (0,59)                     | 1,83 (0,615)                     | 1,77 (0,595)                     | 1,76 (0,59)                      |

Tabella 3.11 - Mediana e quartile range (tra parentesi) dei valori relativi alla ripetibilità della misura inter operatore del metodo con laser scanner.

|                | Operatrice 1  | Operatrice 2  |
|----------------|---------------|---------------|
| Perimetro mano | 219 (13)      | 220 (17)      |
| Perimetro 1    | 159 (15)      | 160 (16)      |
| Perimetro 2    | 164 (21)      | 160 (18)      |
| Perimetro 3    | 183 (28,5)    | 181,5 (25,5)  |
| Perimetro 4    | 210,5 (36)    | 208,5 (36,5)  |
| Perimetro 5    | 237 (39)      | 233,5 (37)*   |
| Perimetro 6    | 250 (34)      | 244,5 (30,5)  |
| Perimetro 7    | 255 (25,5)    | 248,5 (23)*   |
| Perimetro 8    | 252,5 (39)    | 249 (37,5)    |
| Perimetro 9    | 259,5 (50)    | 257 (51,5)    |
| Perimetro 10   | 283 (55)      | 279,5 (57,5)  |
| Perimetro 11   | 275 (182,5)   | 274 (178,5)   |
| Perimetro 12   | 0 (140,5)     | 0 (144)       |
| Punto medio    | 255 829,5)    | 248 (27)      |
| Volume 1       | 0,12 (0,025)  | 0,12 (0,015)  |
| Volume 2       | 0,08 (0,015)  | 0,08 (0,015)  |
| Volume 3       | 0,1 (0,025)   | 0,09 (0,02)   |
| Volume 4       | 0,12 (0,045)  | 0,12 (0,045)  |
| Volume 5       | 0,16 (0,055)  | 0,155 (0,05)  |
| Volume 6       | 0,18 (0,07)   | 0,18 (0,065)  |
| Volume 7       | 0,18 (0,045)  | 0,18 (0,035)  |
| Volume 8       | 0,20 (0,045)  | 0,18 (0,04)   |
| Volume 9       | 0,185 (0,08)  | 0,185 (0,08)  |
| Volume 10      | 0,22 (0,085)  | 0,23 (0,115)  |
| Volume 11      | 0,21 (0,195)  | 0,23 (0,175)  |
| Volume 12      | 0 (0,095)     | 0 (0,17)      |
| Volume avambr  | 0,915 (0,215) | 0,875 (0,17)  |
| Volume braccio | 0,775 (0,26)  | 0,775 (0,315) |
| Volume totale  | 1,795 (0,605) | 1,77 (0,59)   |

Tabella 3.12 - Mediana e quartile range (tra parentesi) dei valori relativi alla variabilità della misura infra operatore del metodo con laser scanner.

\* = p-value < 0,05.

### 3.5 CONFRONTO TRA I DUE METODI DI VALUTAZIONE DEL LINFEDEMA

Di seguito riportiamo la Tabella 3.13 relativa al confronto fra i due metodi (metodo centimetrico e laser scanner) analizzati separatamente fino ad ora.

Per il metodo centimetrico è stata presa in considerazione un'operatrice esperta che ha effettuato la maggior parte delle misurazioni che abbiamo analizzato.

La maggior parte dei risultati sono statisticamente significativi, ciò significa che le misure effettuate sono diverse tra di loro.

E' stato precedentemente verificato che la variazione percentuale introdotta dai trattamenti è maggiore rispetto alla variazione tra le misure effettuate dalle operatrici.

Questi dati riflettono, in primo luogo, la problematica del metodo centimetrico di avere i valori di volume che contengono errori di approssimazione dovuti all'implementazione della formula del frustum.

Inoltre sono anche significativi della maggiore accuratezza del laser scanner (già comprovata dalla letteratura). Quest'ultimo metodo permette una ricostruzione reale dell'oggetto in esame permettendo un'analisi più precisa.

|                | Operatrice metodo centimetrico | Operatrice metodo laser scanner |
|----------------|--------------------------------|---------------------------------|
| Perimetro mano | 185 (10)                       | 220 (17)*                       |
| Perimetro 1    | 150 (12,5)                     | 160 (16)*                       |
| Perimetro 2    | 155 (17,5)                     | 163 (18)*                       |
| Perimetro 3    | 177,5 (27,5)                   | 181,5 (25,5)*                   |
| Perimetro 4    | 210 (40)                       | 208,5 (36,5)*                   |
| Perimetro 5    | 230 (32,5)                     | 233,5 (37)*                     |
| Perimetro 6    | 237,5 (22,5)                   | 244,5 (30,5)*                   |
| Perimetro 7    | 240 (20)                       | 248,5 (23)*                     |
| Perimetro 8    | 240 (40)                       | 249 (37,5)*                     |
| Perimetro 9    | 242,5 (55)                     | 257 (51,5)*                     |
| Perimetro 10   | 265 (50)                       | 279,5 (57,5)*                   |
| Perimetro 11   | 255 (177,5)                    | 274 (178,5)*                    |
| Perimetro 12   | 0 (130)                        | 0 (144)*                        |
| Punto medio    | N.C.                           | N.C.                            |
| Volume 1       | 0,08 (0,01)                    | 0,12 (0,015)*                   |
| Volume 2       | 0,0775 (0,01)                  | 0,08 (0,015)                    |
| Volume 3       | 0,08 (0,025)                   | 0,09 (0,02)*                    |
| Volume 4       | 0,115 (0,045)                  | 0,12 (0,045)*                   |
| Volume 5       | 0,15 (0,05)                    | 0,155 (0,05)*                   |
| Volume 6       | 0,165 (0,04)                   | 0,18 (0,065)*                   |
| Volume 7       | 0,175 (0,03)                   | 0,18 (0,035)*                   |
| Volume 8       | 0,18 (0,045)                   | 0,18 (0,04)                     |
| Volume 9       | 0,18 (0,075)                   | 0,185 (0,08)                    |
| Volume 10      | 0,2 (0,09)                     | 0,23 (0,115)*                   |
| Volume 11      | 0,195 (0,17)                   | 0,23 (0,175)*                   |
| Volume 12      | 0 (0,1)                        | 0 (0,11)                        |
| Volume avambr  | N.C.                           | N.C.                            |
| Volume braccio | N.C.                           | N.C.                            |
| Volume totale  | 1,67 (0,62)                    | 1,77 (0,59)*                    |

Tabella 3.13 - Mediana e quartile range (tra parentesi) dei valori relativi al confronto tra metodo centimetrico e laser scanner. I valori non calcolati sono contrassegnati con N.C.

\* = p-value < 0,05.

## CAPITOLO 4 – Conclusioni e sviluppi futuri

Il presente lavoro di tesi nasce dalla necessità di caratterizzare una popolazione campione di soggetti affetti da linfedema, valutare l'andamento della patologia nel corso del tempo e verificare ma soprattutto validare l'efficacia dei trattamenti eseguiti presso l'Istituto.

Analizzando i dati in letteratura emerge che il 20-30% delle pazienti sviluppa linfedema immediatamente o a distanza di qualche anno dall'intervento di mastectomia. Tale percentuale può raggiungere il 60-80% quando all'intervento chirurgico vi è associata la radioterapia.

Per il lavoro sono state selezionate le cartelle cliniche di 100 pazienti di sesso femminile (età compresa fra 50-70 anni) in cura presso il reparto. Le cartelle cliniche sono formate da una scheda anagrafica e da una scheda follow-up per ogni visita effettuata dalla paziente. Il numero totale di schede follow-up analizzate è 1994.

Inizialmente ci si è posti il problema del superamento dal supporto cartaceo, utilizzato per la raccolta delle misure centimetriche, metodo con il quale non era possibile effettuare delle considerazioni riguardo alla variazione dell'edema nel tempo e fare delle valutazioni statistiche.

Per questo motivo è stato implementato un database elettronico in grado di gestire i dati e calcolare automaticamente volumi e indici con i quali stimare la gravità dell'edema e monitorarne l'andamento nel tempo.

I primi risultati mostrano che la maggior parte delle pazienti alla prima visita presenta un linfedema di piccola entità. Questo giustifica il fatto che presso la Struttura Complessa di Cure Palliative, Terapia del dolore e Riabilitazione dell'Istituto Nazionale dei Tumori c'è molta sensibilità ad affrontare il problema; intervenendo il prima possibile si può ridurre il rischio di limitazioni funzionali.

L'analisi del pre-post trattamento e dell'intervallo tra prima e ultima visita ha permesso di valutare l'efficacia dei trattamenti.

Ad una prima analisi potrebbe sembrare che il principale scopo di sottoporsi ai trattamenti sia soltanto per contenere i peggioramenti evitando il progredire dell'edema (azione contenitiva di mantenimento); infatti risulta maggiore la percentuale di schede follow-up in cui l'edema rimane invariato.

Un'elaborazione più dettagliata ha messo in evidenza che le soglie proposte dal "Consensus Document of the International Society of Lymphology" non sono adeguate per caratterizzare correttamente i dati.

Per questo motivo sono state ridefinite con un programma di statistica delle nuove soglie e i risultati si mostrano più vicini agli effetti clinici. Si evidenzia una migliore distribuzione dei valori nei nuovi gruppi ma soprattutto la percentuale di schede follow-up in cui l'edema rimane invariato diminuisce, aumenta invece la percentuale di follow-up in cui si nota che l'edema ha un miglioramento.

Ci si è concentrati poi sui trattamenti maggiormente eseguiti presso l'Istituto.

I trattamenti combinati con TMP mostrano una netta percentuale di miglioramento nel pre-post trattamento questo perché la pressoterapia ha lo scopo di applicare una pressione sui tessuti edematosi incrementando il drenaggio linfatico e quindi favorire uno spostamento massivo di linfa dall'arto patologico.

I risultati sono concordi con la letteratura. Deve essere associato un trattamento elastocompressivo mediante bendaggi o con supporto elastico (dimostrazione del fatto che in molti casi le terapie combinate hanno queste tipologie di accoppiamenti) dopo ciascuna seduta ma anche a lungo termine, in caso contrario l'aumento della pressione oncotica determinerà un veloce riafflusso di liquidi nei tessuti e la ricomparsa dell'edema.

L'effetto è istantaneo e di breve durata infatti a distanza di un certo intervallo di tempo, tra il trattamento e il controllo successivo, si verifica un recupero (aumento) del volume dell'arto patologico.

Si conclude che la pressoterapia non presenta vantaggi sul trattamento del linfedema a lungo termine.

Il linfo-drenaggio manuale, invece, dai dati risulta più efficace dal momento che presenta dei buoni risultati sia nel pre-post trattamento sia tra il trattamento stesso e il controllo successivo (come definito anche nello studio di Leduc et al.<sup>[38]</sup>).

Dopo aver effettuato le valutazioni circa il linfedema e i trattamenti che vengono eseguiti, è stata effettuata un'analisi inter-intra operatore per fare delle verifiche sul metodo centimetrico ma soprattutto per validare tutti i risultati ottenuti.

Da questa analisi è emerso che il metodo centimetrico ha una buona ripetibilità inter operatore. In più nel confronto intra operatore le misure effettuate da due operatrici diverse hanno una piccola percentuale di differenza.

Dal momento che l'errore prodotto dall'operatore durante la misura è più piccolo rispetto all'entità della variazione indotta dai trattamenti (nel pre-post trattamento e tra 1°-ultima visita), si può confermare la validità dei risultati ottenuti e in particolare affermare l'efficacia dei trattamenti eseguiti presso l'Istituto dei Tumori.

Restano comunque tutte le problematiche legate al metodo.

Per questo motivo è stata verificata la necessità di introdurre un nuovo strumento per la valutazione del linfedema. Come per il metodo centimetrico è stata effettuata un'analisi statistica riguardo la ripetibilità inter-intra operatore sul metodo laser scanner.

Dai risultati emerge che la misurazione dei parametri mediante laser scanner è molto accurata e ripetibile ma soprattutto non dipendente dall'operatore che la esegue.

Infine è stato eseguito un confronto tra i due metodi. La maggior parte dei risultati sono statisticamente significativi, ciò significa che le misure effettuate con i due metodi sono diverse tra di loro.

Questi valori riflettono, in primo luogo, la problematica del metodo centimetrico di avere dei valori di volume che contengono degli errori di approssimazione dovuti alla formula del frustum.

Inoltre sono anche significativi della maggiore accuratezza del laser scanner (già provata in letteratura).

Quest'ultimo metodo permette di rilevare con precisione eventuali gibbosità e deformità, che nei soggetti con linfedema sono molto frequenti, permettendo quindi di effettuare delle misure molto più attendibili e reali.

Per questi motivi il laser scanner potrebbe essere utilizzato, nelle prossime applicazioni, per migliorare o supportare i trattamenti nella cura del linfedema.

Ad esempio nel caso dei supporti elastici sarebbe possibile, rilevando le deformità della superficie dovute al linfedema, costruire delle guaine "ad hoc" in modo tale da applicare delle pressioni diverse e precise in particolari punti degli arti.

Per il bendaggio invece sarebbe possibile valutare, attraverso la scansione e al successivo calcolo di parametri specifici, la percentuale di ingrossamento del volume dell'arto, calcolando il volume prima e dopo il bendaggio. Sarebbe poi possibile valutare il grado di limitazione funzionale, soprattutto durante i movimenti, introdotto dalla fasciatura.



Occorrerà inoltre migliorare il set-up sperimentale per il laser scanner in modo tale che la paziente, durante l'acquisizione, sia nella posizione più comoda possibile e la misurazione venga effettuata correttamente.

Inoltre si può proseguire il confronto tra i due metodi di misura, analizzando un campione di soggetti più ampio, così che i risultati possano caratterizzarsi con una maggiore significatività statistica.

## Bibliografia

1. Baldone C.G., B.A., Brizzi E., Castorina S., Camparini L., *Anatomia umana*. edimermes. Volume 1.
2. Antonini G., *Il linfedema post mastectomia*.  
<http://www.senologia.net/articoli/nonmedici/IL%20LINFEDEMA%20POST%20MASTECTOMIA%20MASTECTOMIA.pdf>.
3. Breggiè S., Antonini G., *Il linfedema*. S.C. Cure Palliative, Terapia del dolore; Riabilitazione; Fondazione IRCCS - Istituto Nazionale dei Tumori - Milano. Tratto da NURSINGFAD IPASVI MI-LO-MB "Quesiti clinico-assistenziali" n.6 -2013.
4. AA.VV., *The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 consensus document of the international society of lymphology*. 2013: p. 1-11.
5. AA.VV., *Commissione sulle: "Linee guida - EBM sulla diagnosi e terapia del linfedema"*.
6. Sander AP. et al., *Upper-extremity volume measurements in women with lymphedema: a comparison of measurements obtained via water displacement with geometrically determined volume*. Phys Ther., 2002 Dec;82(12). p. 1201-12.
7. Mayrovitz HN, et al., *Hand volume estimates based on a geometric algorithm in comparison to water displacement*. Lymphology 2006. 39 (2) p. 95-103.
8. Meijer RS, et al., *Validity and intra- and interobserver reliability of an indirect volume measurements in patients with upper extremity lymphedema*. Lymphology, 2004. Sep;37(3): p. 127-33.
9. Gjorup C, Zerahn B, and Hendel HW, *Assessment of volume measurement of breast cancer-related lymphedema by three methods: circumference measurement, water displacement, and dual energy X-ray absorptiometry*. Lymphat Res Biol., 2010. Jun;8(2): p. 111-9.
10. Brown J, *A clinically useful method for evaluating lymphedema*. Clin J Oncol Nurs, 2004. 8(1): p. 35-8.
11. McKinnon, J.G., et al., *Measurement of limb volume: laser scanning versus volume displacement*. J Surg Oncol, 2007. 96(5): p. 381-8.

12. NG, M.A.M., *Clinimetrics of volume measurement in upper limb*. LE. J. lymphoed, 2010. 5: p. 62-67.
13. Cheifetz, O. and L. Haley, *Management of secondary lymphedema related to breast cancer*. Canadian Family Physician, 2010. - 56(- 12): p. - 1284.
14. Gerber LH, *A review of measures of lymphedema*. Cancer, 1998. Dec 15;83: p. 2803-4.
15. Karges, J.R., et al., *Concurrent validity of upper-extremity volume estimates: Comparison of calculated volume derived from girth measurements and water displacement volume*. 2003. - 83(- 2): p. - 145.
16. Maihafer George C., et al., *A comparison of the figure-of-eight method and water volumetry in measurement of hand and wrist size*. Journal of Hand Therapy 2003. 16 (4): p. 305-310.
17. McKinnon JG, et al., *Measurement of limb volume: laser scanning versus volume displacement*. J Surg Oncol., 2007. Oct 1;96(5): p. 381-8.
18. Tewari N, et al., *Comparison of volume displacement versus circumferential arm measurements for lymphoedema: implications for the SNAC trial*. ANZ J Surg. , 2008. Oct;78(10): p. 889-93.
19. RJ, D.E.G., W. Hop, *Validation of the inverse water volumetry method: a new gold standard for a volume measurement*. Breast Cancer Res Treat, 2006. 99: p. 267-273.
20. Ng M., M.A., *Clinimetrics of volume measurement in upper limb LE*. Journal of Lymphoedema, 2010. 5: p. 62-67.
21. Harris, R. and N. Piller, *Three case studies indicating the effectiveness of manual lymph drainage on patients with primary and secondary lymphedema using objective measuring tools*. Journal of Bodywork and Movement Therapies, 2003. - 7(- 4): p. - 221.
22. Stanton AW, et al., *Validation of an optoelectronic limb volumeter (Perometer)*, 1997.
23. Tan CW, Coutts F, and Bulley C, *Measurement of lower limb volume: Agreement between the vertically oriented perometer and a tape measure method*. Physiotherapy, 2013. Jan 22.

24. N., P., *To measure or not to measure? What and when is the question.* J.Lymphodema, 2007. 2: p. 39-45.
25. Stanton AW, Badger C, and Sitzia J, *Non-invasive assessment of the lymphedematous limb.* Lymphology, 2000. 33(3): p. 122-35.
26. Deltombe T, et al., *Reliability and limits of agreement of circumferential, water displacement, and optoelectronic volumetry in the measurement of upper limb lymphedema.* - Lymphology. 2007 Mar;40(1):26-34., 2007(- 0024-7766 (Print)): p. T - ppublish.
27. AA.VV., *Linee guida per la diagnosi ed il monitoraggio del linfedema degli arti,* 2009.
28. Sitzia J., *Volume measurement in lymphoedema treatment: examination of formulae.* Eur J Cancer Care (Engl), 1995. 4(1): p. 11-6.
29. R, T., et al., - *Reliability and validity of arm volume measurements for assessment of lymphedema.* - Phys Ther. 2006 Feb;86(2):205-14., (- 0031-9023 (Print)): p. T - ppublish.
30. Auvert, J., et al., *Volumetrics: an indispensable complementary test in lymphology.* Rev Med Interne. Jun, 2002. 23 Suppl p.:388s-390s.
31. Devoogdt N, et al., *A new device to measure upper limb circumferences: validity and reliability.* - Int Angiol., 2010. Oct;29(5): p. 401-7.
32. Megens AM, et al., *Measurement of upper extremity volume in women after axillary dissection for breast cancer.* Arch Phys Med Rehabil, 2001. Dec;82(12): p. 1639-44.
33. Pani S. P., Vanamail P., and Yuvaraj J., *Limb circumference measurement for recording edema volume in patients with filarial lymphedema.* Lymphology, 1995. 28(2): p. 57-63.
34. Petrek J. A., Pressman P. I., and Smith R. A., *Lymphedema: current issues in research and management.* CA Cancer J Clin, 2000. 50(5): p. 292-307; quiz 308-11.
35. Rizzi E., D.G., Brun C., Doni A., Tamburelli M., Sottini C., *Il trattamento decongestivo combinato nella terapia del linfedema secondario: confronto fra protocolli terapeutici.* EUR MED PHYS, 2008. 44: p. 1-3.

36. Bonnie B. Lasinsky, M., PT, Kathryn McKillip Thrift, BS, DeCourcy Squire, PT, Melanie K. Austin, MPH, Kandis M. Smith, PhD, Ausanee Wanchai, RN, PhD, Jason M. Green, PhD, Bob R. Stewart, EdD, Janice N. Cormier, MD, MPH, Jane M. Armer, RN, PhD, FAAN, *A systematic review of the evidence for complete decongestive therapy in the treatment of lymphedema from 2004 to 2011*. 2012. 4(8).
37. Treleaven, P. and J. Wells, *3D Body Scanning and Healthcare Applications*. 2007. - 40(- 7): p. - 34.
38. Leduc A., L.O., *Association on several therapeutic modalities in the treatment of edema*. Abstr. XXI Eur. Congr. of Lymph., Roma 96, 1996. 6: p. 14.

## Sitografia

*Il trattamento e la gestione del linfedema* ([http://www.aimac.it/informazioni-tumore/linfedema/trattamento-terapie-cura\\_mKac\\_mKaW\\_mKaW\\_3p.html](http://www.aimac.it/informazioni-tumore/linfedema/trattamento-terapie-cura_mKac_mKaW_mKaW_3p.html))

*Linfedema* (<http://www.chirurgiadeilinfatici.it/it/linfedema>)

Manuale di ultrasuonoterapia ([www.paganihealthcare.it](http://www.paganihealthcare.it))

Rodin4D, Laser scanner (<http://rodin4d.com/it>)