



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE
Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in:
TECNICHE DI RADIOLOGIA MEDICA,
PER IMMAGINI E RADIOTERAPIA

Tesi di Laurea:

**Ruolo della Radioterapia nel trattamento dei
cheloidi: indicazioni e risultati**

Candidato:
Cestarelli Boccaccini
Michelangelo

Relatore:
Prof. Fenu Francesco

Correlatore:
Prof. Marco Parisotto

Anno Accademico 2021-2022

INDICE

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUZIONE..... | 5 |
| 2. I CHELOIDI | 6 |
| 2.1 MALATTIA CHELOIDE E CICATRIZIALE..... | 6 |
| 2.2 CICATRICI CHELOIDI E IPERTROFICHE | 7 |
| 3. INSORGENZA | 7 |
| 3.1 GENERE..... | 8 |
| 3.2 ETA' | 8 |
| 3.3 AGGREGAZIONE FAMILIARE | 9 |
| 3.4 FORME SINDROMICHE | 10 |
| 4. EZIOPATOGENESI DEI CHELOIDI | 11 |
| 5. TRATTAMENTO DEI CHELOIDI | 14 |
| 5.1 CHIRURGIA | 15 |
| 5.2 RADIOTERAPIA | 16 |
| 5.2.1 RADIOTERAPIA CON FASCI DI ELETTRONI | 18 |
| 5.2.2 RADIOTERAPIA A RAGGI X..... | 18 |
| 5.2.3 BRACHITERAPIA..... | 19 |
| 5.3 ALTRI TRATTAMENTI | 20 |
| 5.3.1 COMPRESSIONE, PRESSOTERAPIA..... | 20 |
| 5.3.2 CRIOTERAPIA | 21 |
| 5.3.3 INFILTRAZIONI E INIEZIONI INTRACHELOIDEE..... | 22 |
| 5.3.4 LASER..... | 22 |
| 6. MATERIALI E METODI..... | 23 |
| 6.1 TRATTAMENTO RADIOTERAPICO | 24 |
| 6.2 OPERATIVITA' DEL PROCESSO RADIOTERAPICO..... | 25 |
| 7. RISULTATI..... | 30 |
| 8. CONCLUSIONI | 40 |

1. INTRODUZIONE

La radioterapia oncologica si occupa principalmente di patologie oncologiche maligne. In passato veniva usata anche per patologie benigne. L'uso della radioterapia per il trattamento di condizioni non cancerose rimane oggetto di pratiche molto diverse a seconda delle regioni del mondo, molto diffuse ad esempio in Germania e molto meno nei paesi anglosassoni. Ad esempio, l'irradiazione è molto spesso utilizzata nei paesi germanici o nell'Europa orientale nel trattamento delle malattie infiammatorie articolari. D'altra parte, le indicazioni più spesso considerate sono la prevenzione delle cicatrici cheloidi, delle calcificazioni ossee eterotopiche o della proptosi maligna, secondo un'indagine pratica internazionale (grafico 1) [50]. Le preoccupazioni sull'uso della radioterapia in queste malattie riguardano l'efficacia e i rischi potenziali a lungo termine, in particolare per vedere la comparsa di tumori sviluppati nei territori irradiati.

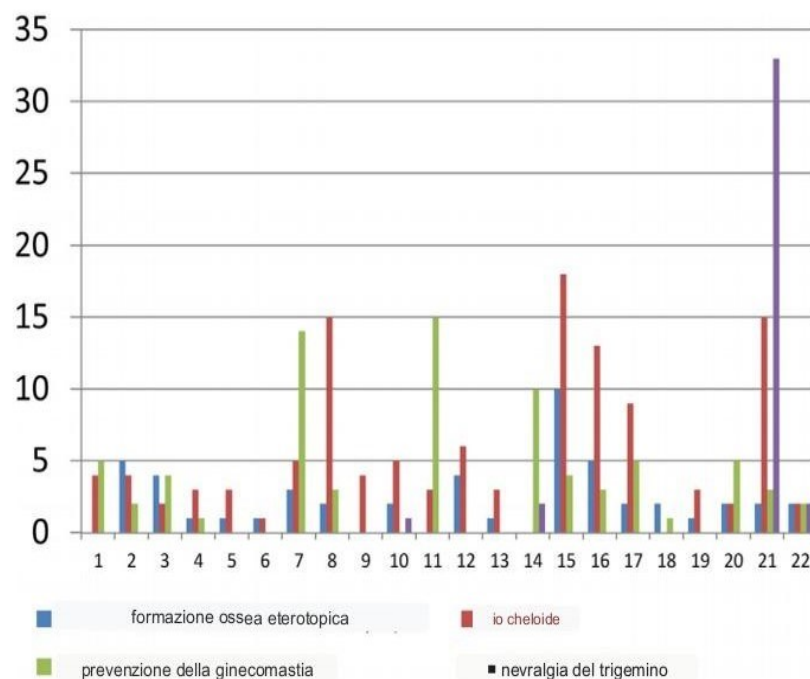


Grafico 1 Distribuzione pazienti per la cura tramite trattamento radioterapico di 4 patologie benigne [50]

Nel corso degli anni 2022 e 2023, nel reparto di Radioterapia dell'ospedale Riuniti di Ancona, sono stati sottoposti a trattamento radioterapico post-operatorio 6 pazienti con una o più formazioni cheloidi. Durante il corso dell'indagine sono state poste le seguenti domande: Qual è la terapia di irradiazione più efficace per il trattamento dei cheloidi post-operatori? La radioterapia per lo studio e il trattamento dei cheloidi è efficace sia nel breve che nel lungo periodo? Il trattamento di radioterapia dei cheloidi è sicuro e salvaguarda i tessuti sani adiacenti alla regione sottoposta ad irraggiamento? Ed infine il trattamento radioterapico fornisce benefici anche a livello estetico?

2. I CHELOIDI

I cheloidi sono pseudo-tumori dermici cronici, progressivi che possono crescere considerevolmente in volume e superficie ma non invadono altri tessuti. I cheloidi sono caratterizzati dalla proliferazione locale dei fibroblasti e dalla sovrapproduzione di collagene, che si ritiene rappresenti un'eccessiva risposta tissutale a lesioni o infiammazioni dermiche. [1,2]

2.1 MALATTIA CHELOIDE E CICATRIZIALE

La maggior parte dei cheloidi è innescata da lesioni cutanee traumatiche o infiammatorie ed è ampiamente accertato che la formazione di cheloidi sia basata sulla errata regolazione della riparazione dei tessuti [3]. Tuttavia, il termine "cicatrice cheloide" è fuorviante e dovrebbe essere evitato. In effetti, i cheloidi non sono cicatrici nel senso comune del termine poiché si estendono ben oltre l'area iniziale della lesione e possono progredire nel corso di decenni. L'espressione "malattia cheloide", sempre più utilizzata a partire

dagli anni 2000, denota che più cheloidi si comportano come una malattia cronica progressiva. Purtroppo, ad oggi, nessun trattamento sistemico è in grado di arrestare la progressione della malattia cheloide.

2.2 CICATRICI CHELOIDI E IPERTROFICHE

Una questione controversa è la distinzione tra cheloidi e cicatrici ipertrofiche. Il termine "ipertrofico" è usato per caratterizzare le cicatrici in rilievo che si formano nei siti della ferita ma che, contrariamente ai cheloidi, non si estendono oltre i margini della ferita e non cambiano forma [1,3]. I cheloidi sono lesioni polimorfe la cui eterogeneità clinica ed istologica sembra correlata alla sovrapposizione di più stadi di sviluppo [2,4]. Le prime cicatrici ipertrofiche rispecchiano la fase iniziale del processo cheloideo, come se fossero forme "abortive" di cheloidi. Ulteriore confusione sorge quando cicatrici tardive, fibrose, fisse e mature si alzano ancora al di sopra della superficie cutanea: tali lesioni sono occasionalmente chiamate anche "cicatrici ipertrofiche".

3. INSORGENZA

I cheloidi esistono in tutte le popolazioni umane, ma con frequenza variabile. Numerosi studi comparativi condotti negli Stati Uniti e in Africa hanno dimostrato che i cheloidi sono un motivo per consultare un medico 7-10 volte più spesso nei neri che nei bianchi [5,6]. Nell'Africa subsahariana, la prevalenza dei cheloidi è stata stimata intorno al 5% con un'età media di 28 anni in una popolazione keniota, al 5,7% tra 1317 individui selezionati a caso nella Nigeria occidentale rurale e quasi al 10% all'esame di routine di 400 individui con un'età media di 21 anni nel Camerun rurale; cifre fino al 16% sono state segnalate in Congo [7,8]. Le revisioni generali indicano la presenza più frequente di cheloidi e cicatrici ipertrofiche in tutte le popolazioni con tipi di pelle altamente pigmentati:

Nord Africa, Sud America, Medio Oriente, India, Cina e più in generale Asia, sembrano avere una prevalenza di cheloidi. In uno studio prospettico canadese su 429 donne di varia estrazione sottoposte a secondo taglio cesareo, il cheloide sulla prima cicatrice è stato osservato in 4 su 56 donne "afroamericane" (7,1%), 4 su 77 donne "asiatiche" (5,2 %), 1 donna "ispanica" su 62 (1,6%) e 1 donna "bianca" su 218 (0,5%) [9].

Una tale predilezione di cheloidi per le persone con pelle altamente pigmentata, qualunque sia la loro origine etnica, potrebbe suggerire un ruolo dell'interazione diretta tra melanociti e fibroblasti nel processo cheloidale. L'affermazione della grande rarità dei cheloidi nei pazienti dell'Africa subsahariana con albinismo sembrava supportare questa ipotesi, ma è stata confutata da un recente studio [7].

3.1 GENERE

Molte analisi di pazienti cheloidi mostrano una proporzione simile di donne e uomini o, dove c'è una predominanza femminile, suggeriscono che potrebbe essere dovuto a una maggiore preoccupazione estetica. Tuttavia, le indagini sulla prevalenza della popolazione generale in Africa e in Asia mostrano una vera predominanza femminile, con un rapporto tra i sessi M/F compreso tra 0,64 e 0,71 in Camerun, Kenya, Giappone e Taiwan [7,10,11,12]. Un'ampia analisi cinese di 21.777 pazienti ospedalizzati con cheloidi ha prodotto un rapporto tra i sessi simile negli adulti, ma una distribuzione inversa nei bambini, con più maschi che femmine. [13]

3.2 ETA'

La maggior parte dei cheloidi compare durante la seconda e la terza decade di vita, negli adolescenti o nei giovani adulti. In una analisi di 715 pazienti cinesi con cheloidi, circa il 10% aveva sviluppato cheloidi tra 0 e 9 anni, il

35% tra 10 e 19 anni, il 36% tra 20 e 29 anni, l'11% tra 30 e 39 anni e il restante 8% oltre i 40 anni. Tuttavia, se una popolazione "di carnagione più scura", nonostante la grande variabilità dei background genetici, è più incline ai cheloidi, ciò potrebbe semplicemente significare che la popolazione "di carnagione più chiara", che di solito significa persone di discendenza europea e rappresenta una popolazione geneticamente più omogenea, è meno incline ai cheloidi rispetto ai bambini in età prepuberale. In uno studio su 32 pazienti con malattia cheloide, sono stati osservati solo 4 casi di cheloide del lobo dell'orecchio tra i 17 pazienti sottoposti a piercing all'orecchio prima dell'età di 11 anni, rispetto a 12 tra i 15 sottoposti a piercing all'orecchio dopo l'età di 11 anni [14].

Le cicatrici ipertrofiche sono anche meno comuni nei bambini molto piccoli: tra i 75 bambini operati per cardiopatie congenite, c'è stata una significativa differenza di età tra i 21 pazienti che hanno sviluppato una cicatrice sternale ipertrofica ($4,4 \pm 3,3$ anni) e i 54 pazienti che non lo hanno fatto ($1,5 \pm 1,9$ anni) [15].

3.3 AGGREGAZIONE FAMILIARE

Sebbene vi sia un'ampia diversità nell'aspetto macroscopico dei cheloidi, una buona conoscenza delle loro diverse presentazioni cliniche è fondamentale per evitare inutili biopsie che spesso portano a un peggioramento del cheloide. La morfologia e la topografia sono indizi essenziali per la diagnosi, mentre una storia di lesione scatenante non è obbligatoria. In uno studio epidemiologico su 47 malattie in 200.000 pazienti giapponesi, il cheloide era la condizione più fortemente associata alla storia familiare, con una ratio di 149 [12]. Tra i 259 pazienti siriani con cheloidi, 50 (19,3%) avevano una storia familiare dello stesso tipo di cheloide [16]. È stata dimostrata una correlazione tra una storia familiare di cheloidi e la presenza di più cheloidi gravi [17,18].

Indipendentemente dal paese, la maggior parte degli studi dimostra una trasmissione autosomica dominante con penetranza incompleta. Un piccolo numero di forme sindromiche sembra avere altre modalità di trasmissione [19,18,20].

L'espressione clinica della malattia cheloide è variabile all'interno della stessa famiglia, ma alcune famiglie tendono a sviluppare schemi fenotipici stereotipati in termini di morfologia, topografia o fattore scatenante [16,21,22].

3.4 FORME SINDROMICHE

Secondo la letteratura medica, i cheloidi sono associati a diverse malattie ereditarie e anomalie poli malformative [23].

Un'associazione indiscutibile è con la sindrome di Rubinstein-Taybi, una condizione che può essere collegata a varie mutazioni o anomalie cromosomiche [24,25].

Uno studio recente ha identificato cheloidi nel 24% dei pazienti con sindrome di Rubinstein-Taybi; i cheloidi in questo contesto sono spesso multipli ma non mostrano schemi insoliti [24].

I cheloidi sono anche associati al torcicollo e ad altre manifestazioni nella sindrome di Goe minne (OMIM 314300) [26] e nelle malattie ereditarie correlate al collagene-6 come la miopatia di Bethlem [27].

Recentemente, sindromi recessive legate all'X comprendenti anomalie degli occhi e delle valvole cardiache, rigidità articolare e cheloidi, sono state osservate in relazione a mutazioni con perdita di funzione nel gene della filamina A (c.4726G > A (p.1576R.)) [28,29].

4. EZIOPATOGENESI DEI CHELOIDI

La causa del cheloide rimane poco chiara. Poiché ci sono numerose opzioni di trattamento, ci sono anche le seguenti idee diverse sul motivo per cui si sviluppa il cheloide:

Trauma

Eccesso ormonale

Aumento della tensione cutanea

Eccesso di ormone stimolante i melanociti

Genetico

Differenze biochimiche:

Aumento dell'attività della prolina idrossilasi

Aumento dell'attività della collagenasi

Aumento della sintesi del procollagene

Presenza di α 1-antitripsina e α 2-macroglobulina

Aumento della condroitina-4-solfato

Aumento del collagene solubile

Fattori immunologici:

IgG (estraibili)

Anticorpi antinucleari contro i fibroblasti

IgM, C3

Fattori di crescita:

Il fattore di crescita tumorale β ritarda la crescita della cicatrice normale ma non cheloide

Il fattore di crescita epidermico aumenta la crescita

Molto probabilmente, il cheloide è multifattoriale nel suo sviluppo perché nessuna di queste teorie spiega la presenza di tutti i cheloidi. Discutere tutti loro andrebbe oltre lo scopo di questa tesi; tuttavia, una breve discussione di alcuni fattori (p. es., traumi, aumento della tensione della ferita, fattori endocrini) può aiutare il chirurgo a capire quali persone o ferite sono maggiormente a rischio di formazione di cheloidi. Con questa conoscenza, possono essere prese misure precauzionali. Il trauma sembra essere il fattore antecedente più comune allo sviluppo di un cheloide.[30]

Eventi traumatici casuali (ad esempio, lacerazione, ustione, vaccinazione, puntura di insetto) e pianificati (ad esempio, chirurgia, tatuaggi, piercing all'orecchio) sono stati segnalati per causare la formazione di un cheloide. I cheloidi possono svilupparsi entro 1 anno dall'evento traumatico; tuttavia, occasionalmente emergono molti anni dopo. Dopo la penetrazione della pelle, inizia il processo di rimodellamento. Si ritiene che la lesione traumatica porti alla formazione casuale di collagene nel caso del cheloide. Poco conosciuto è in quali situazioni è più probabile che il cheloide si sviluppi. La maggior parte delle ferite nelle persone con pelle pigmentata scura non diventano cheloidi. Sembra che alcuni individui siano più inclini allo sviluppo di un cheloide (ad esempio, quelli con una storia familiare o storia personale di formazione cheloide). Quando è necessaria un'incisione chirurgica pianificata in questa popolazione di pazienti, si raccomanda un'attenta sorveglianza postoperatoria della ferita per rilevare i primi segni di formazione di cheloidi. La tensione eccessiva della pelle è ugualmente creduta per essere un fattore causativo nello sviluppo dei cheloidi. [30]

Le aree con tensione in eccesso sono soggette allo sviluppo del cheloide a causa dell'esuberante rimodellamento del collagene dermico; tuttavia, questo non spiega lo sviluppo del cheloide dopo un piercing all'orecchio. Quando

possibile, le cicatrici devono essere orientate lungo le linee di tensione della pelle rilassata per ridurre al minimo la possibilità di formazione cheloide. I fattori endocrinologici sono ben documentati come promotori di cheloidi. [30,31,32]

L'eccesso ormonale è stato associato con lo sviluppo e la crescita dei cheloidi [30].

Numerosi stati di eccesso ormonale sono stati implicati, tra cui eccesso di estrogeni, eccesso di ormone paratiroideo, eccesso di ormone tiroideo, anomalie corticali surrenali, e cambiamenti di ormone melanocitario stimolante.[32]

I cheloidi compaiono spesso alla pubertà e possono ingrandirsi o svilupparsi con l'inizio della gravidanza. Il cheloide si atrofizza anche un po' dopo l'inizio della menopausa. I fattori genetici rimangono speculativi nella migliore delle ipotesi; i modelli autosomici-dominanti e autosomico-recessivi sono notati nella letteratura. [31]

Frequentemente, i pazienti riferiscono una storia della famiglia; tuttavia, l'incidenza di questa è sconosciuta. [33] Nessun marcatore genetico è stato collegato con il cheloide. Sarebbe ideale se si potesse determinare quali individui sono suscettibili alla formazione di cheloidi in modo che la prevenzione potrebbe essere avviata.

5. TRATTAMENTO DEI CHELOIDI

Tavolo. Trattamenti per cicatrici ipertrofiche e cheloidi

| Opzione di trattamento | Tasso di risposta (%) | Vantaggi | Svantaggi |
|--|-----------------------|---|---|
| Corticosteroidi intralesionali | 50-100 | Terapia di prima linea; facilmente somministrabile | Atrofia; teleangectasie; effetti collaterali sistemici |
| Crioterapia | 51-74 | Non invasivo | Alterazione pigmentaria; Dolore |
| Crioterapia e corticosteroidi intralesionali | 84 | Aumento del tasso di risposta | Alterazione pigmentaria; Dolore |
| Rivestimento in gel silconico | 79 | Non invasivo | Richiede un'applicazione prolungata; variabili di risposta |
| Asportazione chirurgica | 100 | Miglioramento immediato | Invasivo; alti tassi di recidiva (dal 50% al 100%) |
| Radioterapia | 77-89 | Può essere utile per cheloidi resistenti | Potenziale cancerogenesi; alterazione pigmentaria |
| Laser CO2 e Nd:YAG* | 60-70 | Buona efficacia clinica iniziale | Alti tassi di recidiva (dal 53% al 100%); può causare ulteriori lesioni o fibrosi |
| Laser a colorante pulsato | 57-83 | Buona efficacia clinica; bassi tassi di recidiva | Porpora |

Grafico 2 Tabella vantaggi e svantaggi dei diversi trattamenti clinici per cheloidi e cicatrici ipertrofiche [34]

Il cheloide viene trattato principalmente per i seguenti tre scopi: in primo luogo, l'aspetto devastante è la preoccupazione principale nella maggior parte dei pazienti, vale a dire, la struttura rigida e la massa sporgente devono essere ammorbidite e appiattite; pertanto, l'eritema dovrebbe attenuarsi. In secondo luogo, i sintomi fastidiosi accompagnati da cicatrici patologiche come prurito e dolore dovrebbero essere alleviati per migliorare la qualità della vita dei pazienti. Infine, la prevenzione delle recidive dovrebbe essere altamente considerata.

La gestione della maturazione della cicatrice e un'adeguata cura post-trattamento devono essere rigorosamente seguite, specialmente per i pazienti con una storia di cicatrici cheloidee. La strategia di trattamento globale dovrebbe essere regolata in modo flessibile in base ai sintomi clinici, alle aspettative dei pazienti e ai metodi disponibili presso le istituzioni mediche.

In base al tipo clinico, i cheloidi infiammatori sono caratterizzati da un aspetto arrossato e da dolore o prurito prominente, preferibilmente gestiti con metodi non chirurgici e uso di farmaci topici, laser o radiazioni per alleviare i sintomi e favorire la maturazione, mentre i cheloidi nodulari con o senza infezione sono gestiti con una strategia operativa dominante per rimuovere direttamente la lesione (compresi i tessuti infetti).[34]

5.1 CHIRURGIA

Il trattamento chirurgico completo si riferisce alla rimozione chirurgica delle lesioni mediante riduzione della tensione, radioterapia o altri metodi. Gli interventi chirurgici possono migliorare significativamente l'aspetto e aumentare la radiosensibilità locale, riducendo così il dosaggio e gli effetti collaterali delle radiazioni. Le indicazioni di un trattamento chirurgico completo includono approssimativamente cheloidi nodulari, cheloidi multipli e cheloidi con infezione cronica; sono raccomandate anche altre lesioni cheloidi come cheloidi del gomito o del collo che possono interferire con le normali funzioni. Tuttavia, il rischio chirurgico deve essere considerato con cautela per i pazienti anziani, i pazienti con malattie sistemiche e i bambini piccoli. Ampie aree di cheloidi infiammatori sono anche controindicazioni poiché l'incisione ad alta tensione dovuta alla scarsità di pelle può aumentare ulteriormente l'infiammazione cutanea e incorrere in recidive. Poiché l'assistenza postoperatoria è importante per la prevenzione delle recidive, vengono presi in considerazione anche i pazienti con disturbi mentali, quelli con scarsa compliance o coloro che non possono tornare per regolari controlli. Abbiamo anche riassunto sei punti chiave per la riparazione chirurgica:

- 1) rimuovere completamente l'infezione;
- 2) praticare la sutura di riduzione della tensione;
- 3) evitare di creare ferite extra;
- 4) sanguinamento stagnante;
- 5) chiudere la cavità; e
- 6) promuovere la guarigione primaria.

[34]

5.2 RADIOTERAPIA (figura 1)

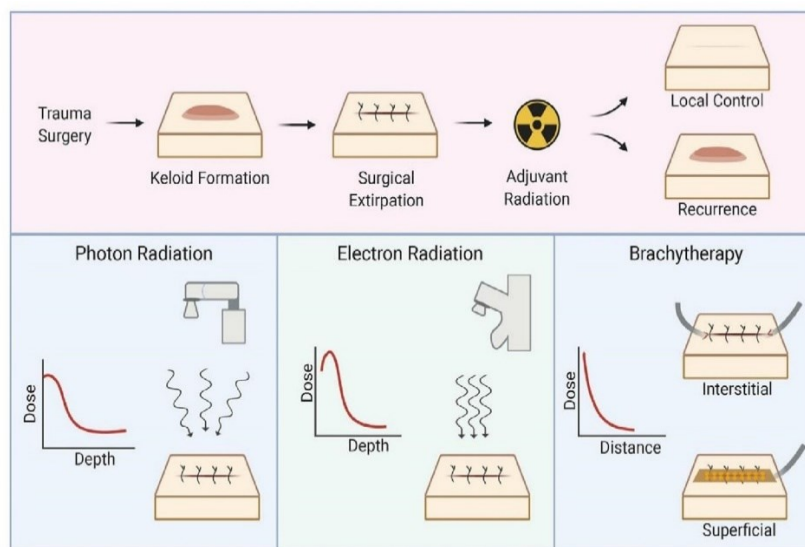


Figura 1 Rappresentazione schematica delle modalità di radiazione adiuvante 70.

Tabella 1 Vantaggi e svantaggi delle modalità di radiazione utilizzate per la gestione dei cheloidi.

| Tipo | Meccanismo | Vantaggi | Svantaggi |
|------------------------------------|---|---|---|
| Radioterapia a fascio di elettroni | Elettroni ad alta energia erogati utilizzando un acceleratore lineare | Può trattare grandi aree di superficie Erogazione omogenea della dose | Richiede un acceleratore lineare Dosimetria complicata Non può trattare superfici curve |
| Terapia a raggi X | Fotoni a bassa energia emessi utilizzando tubi a raggi X | Meno costoso Dosimetria più semplice | Letteratura limitata Disomogeneo consegna della dose |
| Brachiterapia | Raggi gamma emessi utilizzando sorgenti radioattive e cateteri | Può colpire superfici irregolari Può risparmiare più tessuto circostante | La forma interstiziale richiede un catetere intralesionale inserimento Richiede velocità di dose elevate per somministrare la dose in tempi brevi |

L'efficacia delle radiazioni si basa sulla risposta differenziale, o radiosensibilità, delle cellule al danno cellulare indotto da radiazioni ionizzanti (IR) contro il DNA. [35,36]

Le cellule sono inattivate dall'accumulo di danno al DNA che impedisce la proliferazione e/o provoca l'apoptosi cellulare. Come principio generale, le cellule meno differenziate o che si dividono attivamente sono più suscettibili al danno indotto da IR. L'utilità delle radiazioni per il trattamento del cancro sfrutta l'aumentata suscettibilità delle cellule tumorali al danno del DNA e una ridotta capacità di riparare tale danno al DNA. [37] Tuttavia, in tutte le applicazioni cliniche della radioterapia, i regimi terapeutici devono bilanciare la tossicità del tessuto bersaglio con il danno al tessuto circostante non bersaglio. Gli sforzi per migliorare il rapporto terapeutico delle radiazioni sono duplici: migliorare la delimitazione tra i bersagli e il tessuto circostante per ridurre al minimo gli effetti avversi fuori bersaglio e sfruttare le differenze tra i tessuti bersaglio e non bersaglio che rendono il tessuto malato più suscettibile agli effetti delle radiazioni. Di conseguenza, i piani di trattamento sono progettati per massimizzare l'effetto terapeutico riducendo al minimo gli eventi avversi alterando la dose totale, il tasso di esposizione e il frazionamento. La radioterapia post-chirurgica per la gestione dei cheloidi agisce rallentando l'angiogenesi e la proliferazione di nuovi fibroblasti.[38] Nelle prime fasi della guarigione delle ferite, i letti vascolari endoteliali in via di sviluppo sono estremamente radiosensibili. Il danno alla microvascolarizzazione locale è parzialmente responsabile della risposta di regressione del tumore alle radiazioni e può anche svolgere un ruolo nella riduzione dei cheloidi. [39] Inoltre, la rapida crescita dei fibroblasti, che sono le cellule principalmente responsabili della deposizione dei fasci di collagene che formano i cheloidi, può essere smorzato con radiazioni a basso dosaggio. [40] Ciò si ottiene attraverso l'inibizione del rilascio di istamina dai mastociti locali che altrimenti stimolano la proliferazione dei fibroblasti [41]. Di conseguenza, gli studi hanno suggerito che la radioterapia può essere iniziata entro 72 ore dall'escissione chirurgica, che corrisponde alla fase di proliferazione dopo la lesione. [42,43]

5.2.1 RADIOTERAPIA CON FASCI DI ELETTRONI

La radioterapia a fascio di elettroni è una forma di radiazione particellare esterna che fornisce elettroni accelerati ad alta energia utilizzando acceleratori lineari. A causa del breve raggio degli elettroni nel tessuto e della rapida diminuzione della dose, i fasci di elettroni sono ideali per fornire radiazioni alle strutture superficiali riducendo al minimo la dose al tessuto sottostante.[42]

Come tale, è comunemente usato nel trattamento dei tumori che si estendono alla superficie della pelle. Nonostante i suoi vantaggi nella lesione superficiale il trattamento con fasci di elettroni è messo alla prova da una dosimetria complicata e con costi elevati. I piani di trattamento per le piccole lesioni sono associati a incertezze nel calcolo della dose che dovrebbero essere presi in considerazione durante il dosaggio elettronico. [45]

Ciò rende anche la pianificazione del trattamento delle lesioni in anatomie irregolari più difficile e suscettibile di errori di calcolo. Poiché i fasci di elettroni per le lesioni superficiali operano a energie più elevate e sono prodotti quasi esclusivamente da acceleratori lineari, i trattamenti tendono ad essere più costosi.

5.2.2 RADIOTERAPIA A RAGGI X

Sebbene la radiazione fotonica sia anche considerata una forma di radioterapia esterna, differisce dal trattamento con fasci di elettroni in quanto fornisce fasci di fotoni piuttosto che particelle di elettroni. I fasci di fotoni interagiscono in modo diverso con il tessuto, generando così elettroni secondari che provocano la ionizzazione e producono diverse reazioni biologiche. Rispetto al trattamento con fasci di elettroni la radioterapia a raggi X ha una dosimetria notevolmente più semplice.

5.2.3 BRACHITERAPIA

Contrariamente alle due forme di radioterapia a fasci esterni, la brachiterapia prevede il posizionamento in sito di una sorgente radioattiva. A seconda che l'applicatore sia posizionato all'interno o sopra la ferita, la brachiterapia può essere classificata rispettivamente come interstiziale o superficiale.[44]

La brachiterapia interstiziale può essere ulteriormente classificata come a basso dosaggio (LDR) o ad alto dosaggio (HDR). La brachiterapia LDR richiede che i pazienti vengano trattati in camere di piombo per lunghi periodi di tempo, spesso nell'intervallo di 20-72 ore.[46]

In confronto, la brachiterapia HDR può essere eseguita in regime ambulatoriale dato il suo breve tempo di trattamento e ha dimostrato di essere meglio tollerato e più conveniente.[47]

Di conseguenza, le attuali applicazioni della brachiterapia interstiziale per la gestione dei cheloidi sono state in gran parte limitate alle modalità HDR. Le indicazioni per l'uso della brachiterapia sono simili a quelle delle terapie con fasci esterni descritte in precedenza, ma includono anche cheloidi lunghi o che crescono in superfici irregolari che altrimenti richiederebbero campi di radiazioni articolati. [48]

Rispetto al trattamento con fasci esterni è stato suggerito che la brachiterapia coinvolga meno tessuto sano circostante e richieda una dose inferiore di radiazioni per ottenere lo stesso effetto terapeutico.[46]

Attualmente, la brachiterapia HDR e il trattamento con fasci esterni rappresentano le due principali modalità di irradiazione della gestione dei cheloidi.

La brachiterapia interstiziale HDR rappresenta la forma predominante di somministrazione di radiazioni in sito poiché il trattamento può essere completato con poche sessioni ambulatoriali entro pochi giorni dall'intervento.

5.3 ALTRI TRATTAMENTI [49]

5.3.1 COMPRESSIONE, PRESSOTERAPIA

Il ruolo benefico della compressione sulle cicatrici è stato da tempo segnalato da Dupuytren. È stato riscoperto rilevando l'assenza di cicatrici cheloidi su zone sottoposte a una pressione costante (uso di cinture, bretelle, pazienti in decubito prolungato, ecc.). La sua azione sarebbe antinfiammatoria, antiedematosa e ischemizzante. La pressione applicata, prossima alla pressione capillare, porta a un'occlusione della microvascolarizzazione responsabile di un'ipossia e di una diminuzione dell'attività cheloidea, in particolare della sintesi del collagene che ne favorisce la maturazione, l'orientamento delle fibre collagene e la riduzione dell'attività dei fibroblasti nonché del numero dei miofibroblasti. I riscontri clinici e gli elementi istologici e patologici si stanno attualmente arricchendo di studi sulla metodologia della pressione richiesta e sulla durata della stessa. In effetti, diversi autori concordano sul fatto che è necessaria una pressione meccanica di 24-30 mmHg, mantenuta giorno e notte per un periodo dai 6 mesi a 1 anno. Per un risultato ottimale, il rilascio della pressione non deve superare i 30 minuti al giorno. L'efficacia di questa tecnica è stata riferita solo per cheloidi recenti di modesto volume o nella prevenzione di cicatrici ipertrofiche in caso di ustioni o dopo revisione chirurgica. La pressoterapia ha beneficiato di reali progressi grazie alla comparsa di nuovi materiali che la rendono più accettabile.

Compressione non permanente

Fasce elastiche.

Si tratta di una tecnica che consente il trattamento precoce temporaneo delle zone non cicatrizzate in attesa di una decisione sulla modalità di trattamento della pressoterapia. Questo metodo, utilizzato pochissimo e solo nei centri specializzati, deve essere temporaneo a causa dei rischi di pressione troppo

elevata (effetto laccio emostatico). Gli si preferiscono per questo i bendaggi tubulari.

Pressoterapia, compressione continua

Si tratta di un metodo che ha un posto di elezione nella prevenzione della comparsa di cheloidi nelle ustioni e nei cheloidi estesi dopo exeresi chirurgica (laser). La compressione continua superiore a 30 mmHg deve essere mantenuta 23 ore su 24 con il più breve rilascio possibile della pressione per consentire l'igiene, la manutenzione del materiale di compressione, nonché le cure supplementari delle cicatrici (toilette, massaggi, idratazione, infiltrazioni, ecc.).

Indumenti compressivi.

Questi indumenti sono confezionati su misura da equipe specializzate. Per ottenere una pressione efficace sarebbe preferibile utilizzare tessuti multidirezionali.

5.3.2 CRIOTERAPIA

La crioterapia e la criochirurgia sono utilizzate da molti anni per il trattamento dei tumori cutanei e, per estensione, dei cheloidi e delle cicatrici ipertrofiche. La crioterapia è dolorosa e spesso inefficace se usata da sola. Pochi studi ne hanno segnalato l'efficacia. Si tratta di trattamenti ripetuti ogni 20-30 giorni per 6 mesi. Associata a infiltrazioni intralesionali di corticosteroidi, consentirebbe un miglioramento inoltre l'80% dei casi.

Modalità di crioterapia

Si propongono uno-tre shock criogenici di 10- 30 secondi per 1 cm² di tessuto cheloide ogni 3-4 settimane. L'efficacia inizia dopo il terzo trattamento ed è opportuno non proseguire il trattamento se non si riscontrano miglioramenti. Questo trattamento è doloroso ed è accompagnato da una necrosi cutanea persistente 1 mese dopo il trattamento in più del 30% dei

casi, così come da una discromia in più del 10% dei casi. Per molti, l'efficacia di questo metodo non supererebbe il 50% nel migliore dei casi. Il trattamento criochirurgico può quindi essere concepito solo per i cheloidi di piccole o medie dimensioni a causa del dolore e dei rischi di discromia e non deve essere utilizzato per le cicatrici ipertrofiche.

5.3.3 INFILTRAZIONI E INIEZIONI INTRACHELOIDEE

Terapia intralesionale con corticosteroidi

Le iniezioni di corticosteroidi sono ampiamente utilizzate per il trattamento dei cheloidi. L'efficacia è stata segnalata da oltre 50 anni e si può ormai ritenere che le modalità di trattamento e gli effetti indesiderati siano ben definiti.

5.3.4 LASER

I laser sono sicuramente efficaci per il trattamento delle cicatrici ipertrofiche, delle cicatrici iperpigmentate, delle cicatrici eritematose o delle teleangiectasie, ma solo debolmente sulle cicatrici cheloidi. Attualmente, diverse pubblicazioni segnalano l'efficacia dei laser con, tuttavia, un basso numero di pazienti e un volume cheloideo raramente specificato, così come raramente specificati sono la fluenza o il numero di passaggi eseguiti. Non sembra esistere un consenso sul reale ruolo dei laser nel trattamento delle cicatrici cheloidi. La loro efficacia è riscontrata in quasi il 50% dei casi per laser Nd-YAG, laser CO₂, laser a erbio o laser a colorante pulsato 585 nm solo su cicatrici ipertrofiche. Sui cheloidi, la loro efficacia deve ancora essere dimostrata.

Laser ablativi

I laser CO₂, CO₂ frazionato ed erbio si sono dimostrati efficaci nel trattamento dei disturbi cicatriziali stabili, delle cicatrici antiche e delle cicatrici da acne e nelle ustioni, ma non sono raccomandati per il trattamento delle cicatrici ipertrofiche e delle cicatrici cheloidi recenti o voluminose. Dopo il trattamento con laser ablativo, sono necessarie medicazioni per

diverse settimane con ferita e cicatrizzazione diretta. Durante queste medicazioni è necessario privilegiare trattamenti a base di silicone o anche cerotti corticosteroidi.

Laser non ablativi

Laser a colorante pulsato 585 e 595 nm. L'obiettivo è l'ossiemoglobina e la penetrazione è bassa. I risultati sono promettenti nella riduzione dell'eritema e nell'appianamento delle cicatrici ipertrofiche o dopo intervento chirurgico alla rimozione del filo. [49]

6. MATERIALI E METODI

La radioterapia è inefficace se usata in isolamento, il che può essere spiegato dalla bassa cellularità dei cheloidi. D'altra parte, molti studi passati riportano risultati soddisfacenti quando si combina la radioterapia con la chirurgia [51-52], con la radioterapia eseguita immediatamente dopo l'escissione. Questo trattamento è quindi associato all'escissione.

Lo scopo dell'irradiazione è quello di fornire una dose efficace e sicura su un volume mirato nell'area del tessuto patologico. Questa irradiazione deve risparmiare il più possibile i tessuti circostanti. Dovrà invece provocare la morte cellulare ritardata da danni al DNA che impediscono la divisione cellulare, proporzionale alla dose erogata. Limiterà quindi la proliferazione fibroblastica nel tessuto connettivo irradiato per ripristinare l'equilibrio tra sintesi del collagene e lisi del collagene. Sono possibili due forme di radiazione: la radioterapia superficiale (o esterna) e la radioterapia interstiziale (o brachiterapia). La terapia utilizzata dall'Ospedale Riuniti di Ancona è la Radioterapia superficiale.

La terapia superficiale sfrutta i fasci di elettroni che devono essere erogati dopo l'intervento chirurgico. Il suo obiettivo è ridurre il rischio di recidiva.

Le dosi somministrate di solito vanno dai 18 ai 24 Gy e sono frazionate in 3 sessioni.

L'efficacia è tanto migliore se l'irradiazione viene effettuata subito dopo l'intervento chirurgico. I tempi consigliati per il trattamento sono compresi tra le 24 e le 48 ore dopo l'escissione chirurgica. Immediatamente dopo l'irradiazione, può comparire eritema o iperpigmentazione che può persistere per diversi mesi o addirittura anni. Naturalmente, esiste un rischio teorico di degenerazione maligna delle cellule irradiate (carcinoma, sarcomi indotti da radiazioni) a lungo termine, che limita le indicazioni a favore di altri trattamenti.

I pazienti sottoposti ad indagine nel corso del 2022 e del 2023 nell'ospedale Riuniti di Ancona sono 6 per un totale di 8 trattamenti cheloidi. Le formazioni cheloidee erano localizzate in un numero di quattro nel padiglione dell'orecchio, due collocati nel torace, uno nella sezione ascellare e uno nella spalla. I pazienti sottoposti al trattamento avevano un'età compresa tra i 18 e i 41 anni con una media di 30 anni. I fattori che hanno contribuito alla formazione dei cheloidi sono ricollegabili alla presenza di una lesione da piercing (50%), presenza di una cicatrice chirurgica (25%) e neoformazioni di carattere ereditario e quindi genetico (25%). Per tutti e sei i pazienti il trattamento è stato ben tollerato senza complicazioni durante il suo svolgimento.

6.1 TRATTAMENTO RADIOTERAPICO

Il trattamento è stato reso possibile grazie ad un acceleratore lineare ad emissione di elettroni (electron beam) con un'energia di 6 MeV. La dose è compresa tra i 1950-2100 cGy, somministrati in 3 sedute consecutive (650-700 cGy/giorno).

6.2 OPERATIVITA' DEL PROCESSO RADIOTERAPICO

Il processo radioterapico consiste in tutte quelle operatività che prevedono lo studio del paziente, la preparazione del trattamento e il trattamento vero e proprio. Sono delle tappe che percorre il paziente che arriva all'attenzione del radioterapista.

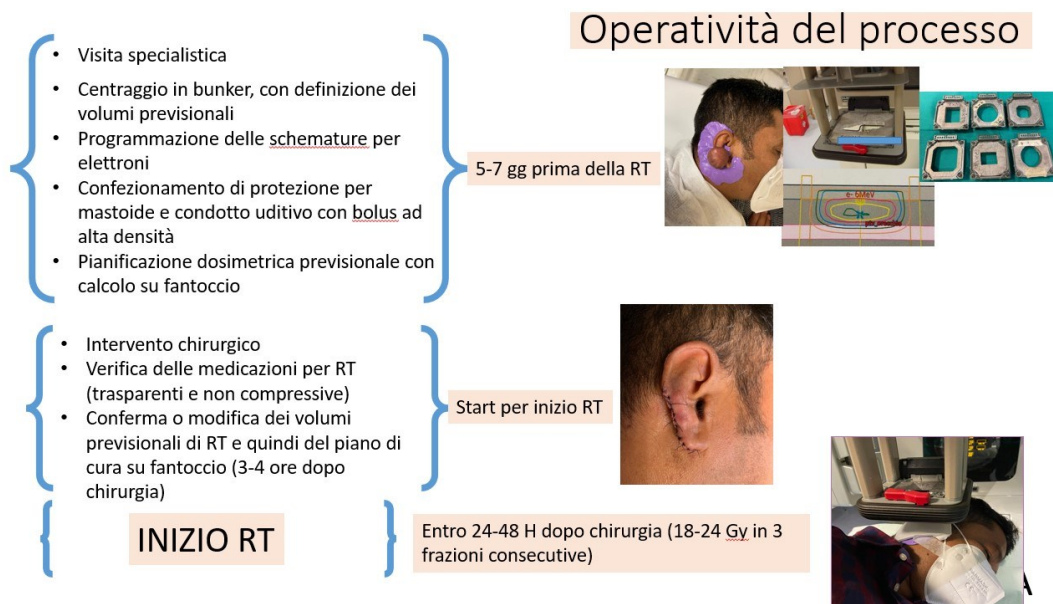


Figura 2 Operatività del processo radiologico

VISITA SPECIALISTICA: il primo impatto del paziente è la visita radioterapica. Questa visita viene effettuata dopo un primo contatto con la storia e le immagini del paziente avvenuto durante la riunione multidisciplinare per le diverse patologie con i diversi specialisti che sono coinvolti sia nella diagnostica che in un eventuale trattamento. Quindi il paziente che arriva in radioterapia con molta probabilità effettuerà il trattamento. La fase della visita è un momento in cui il radioterapista valuta lo stato del paziente, la presentazione della malattia quindi le immagini e il referto. Eventualmente è il momento in cui richiede degli esami integrativi per completare lo studio della neoplasia. Questo è il contesto in cui vengono valutate le condizioni generali del paziente e il TNM (quindi l'estensione locale e a distanza della neoplasia). Il radioterapista dà quindi l'indicazione

al trattamento radiante. Vengono allo stesso tempo definite, con il gruppo disciplinare, l'integrazione con altri trattamenti (in questo caso chirurgia). In questa fase anche in base al timing, ovvero al tempo di concomitanza o sequenzialità con gli altri trattamenti oncologici, si definisce quale dose deve essere somministrata al paziente. Si presenta al paziente quelle che saranno le caratteristiche del trattamento, cosa verrà fatto per preparare la terapia e cosa si deve aspettare dalla terapia, sia i vantaggi del trattamento che gli effetti collaterali che potranno essere correlati.

IMMOBILIZZAZIONE E CENTRAGGIO TC: Il paziente viene portato nella sala TC che fa parte del complesso della radioterapia. In questa stanza medico e tecnico decidono quale può essere la posizione migliore per il paziente e il miglior sistema di immobilizzazione (figura 3). Nel caso dello studio dei cheloidi il centraggio in bunker prevede la definizione dei volumi previsionali e l'acquisizione di dati fondamentali per il confezionamento del bolus di protezione per le strutture a rischio prossime al sito di irraggiamento. Sistemi di immobilizzazione sono molto importanti perché un movimento o una rotazione durante il trattamento possono togliere la dose al bersaglio e mandare dose all'interno di tessuti sani e organi critici. La TC di centraggio deve avere un lettino rigido e indicizzato. È identico a quello che verrà utilizzato con gli acceleratori in modo da consentire l'assunzione di una posizione perfettamente identica sia per riferimenti numerici che per posizione dei sistemi d' immobilizzazione. Una volta acquisite le immagini il paziente può tornare a casa ed i radioterapisti analizzeranno le TC acquisite in posizione di trattamento.



Figura 3 Posizionamento del paziente durante il trattamento radioterapico

CONTORNAZIONE: I radioterapisti analizzeranno l'anatomia del paziente, il suo profilo, tenendo conto dei reperi posti sulla cute. Riprenderanno in considerazione tutto il bagaglio di esami diagnostici del paziente con cui è stata effettuata la stadiazione. Queste immagini possono essere trasferite dal pacs. (TC con mezzo di contrasto, RM, PET-TC). Le immagini possono essere, grazie ai computer TPS e appositi Software, cooregistrarle ovvero riescono a sovrapporre perfettamente l'imaging diagnostico con quello radioterapico. Usualmente nello studio dei cheloidi la TC di centraggio viene effettuata senza mezzo di contrasto, per cui lì dove deve essere individuato un bersaglio o un organo a rischio il radioterapista potrebbe avere qualche difficoltà. Piccoli errori portano poi in fase di pianificazione a somministrare delle dosi incongrue sia al bersaglio che agli organi a rischio. La fase di contornazione viene effettuata nella sala di Contouring, è una sala in cui il radioterapista verifica l'anatomia del paziente grazie alla TC. Il bersaglio individuato viene definito sul computer e vengono anche evidenziati con diversi colori gli organi a rischio.

CONFEZIONAMENTO BOLUS DI PROTEZIONE: Un bolo di protezione in materiale con elevata densità viene confezionato e realizzato per schermare gli elettroni che possono interagire con gli organi a rischio presenti nella prossimità dei cheloidi. Per i cheloidi realizzati nel padiglione dell'orecchio vengono realizzati dei boli personalizzati ad alto assorbimento per ridurre la dose agli organi a rischio presenti dietro l'orecchio come il canale uditivo esterno e l'osso mastoideo. (figura 4) (figura 5)



Figura 4 e Figura 5 Confezionamento e posizionamento bolus di protezione per paziente con cheloide al lobo dell'orecchio

PIANIFICAZIONE: Quando il radioterapista ha completato la definizione dei volumi, invia la TC di centraggio con i volumi definiti al fisico sanitario. I fisici lavorano nella sala di pianificazione su computer simili a quelli su cui sono stati contornati i volumi. I fisici simulano l'ingresso ottimale del fascio di elettroni, da indicazioni su dove deve incidere e come deve essere

conformato; quindi, come si devono disporre le lamelle mobili dell'acceleratore lineare. Il prodotto di questa fase di pianificazione avviene in fisica sanitaria ma in diretto collegamento con il reparto di Radioterapia. Il fisico fornisce quindi il piano di cura, si tratta di una mappa con la distribuzione della dose. Ogni volume riceverà una dose differente. Questa distribuzione di dose è conformata ovvero abbraccia il bersaglio, anche concentrici l'uno nell'altro, ma evita posteriormente e lateralmente gli organi a rischio. Tramite il TPS il fisico dà indicazioni precise su quali zone evitare. La scelta del piano di cura viene fatta dal fisico e radioterapista insieme prendendo in considerazione la distribuzione di dose ma anche un istogramma che fornisce la quantizzazione della dose al volume.

Le fasi del processo radioterapico precedentemente elencate sono svolte dai cinque ai sette giorni prima dell'inizio del trattamento radioterapico.

Il trattamento radioterapico inizierà tra le 24 e le 48 ore dopo l'escissione completa del cheloide. Il trattamento sarà suddiviso in 3 sedute consecutive e la dose sarà ovviamente frazionata con 650-700 cGy giornalieri per un totale di 1950-2100 cGy totali. Prima della erogazione della dose vengono ovviamente confermati o eventualmente modificati i volumi previsionali e il piano di cura.

7. RISULTATI

Dopo un follow up effettuato su tutti e sei i pazienti a tre mesi dall'operazione chirurgica e quindi dal trattamento radioterapico non sono stati riscontrati segni di recidiva ma sono osservabili ottimi risultati estetici. Il trattamento è stato ben tollerato da tutti i pazienti nonostante sistemi di immobilizzazione e bolus di protezione e infine non sono state presenti complicazioni durante le varie erogazioni di dose. Sono stati riscontrati nei giorni successivi al termine del trattamento degli effetti collaterali sulla cute per tutti i pazienti come eritemi di primo o secondo grado. Nessuno effetto collaterale è stato riscontrato negli organi a rischio presenti nelle prossimità della zona trattata.



Figura 6 e Figura 7 Condizioni iniziali paziente NR°1



Figura 8 e Figura 9 Condizioni paziente NR°1 post chirurgia

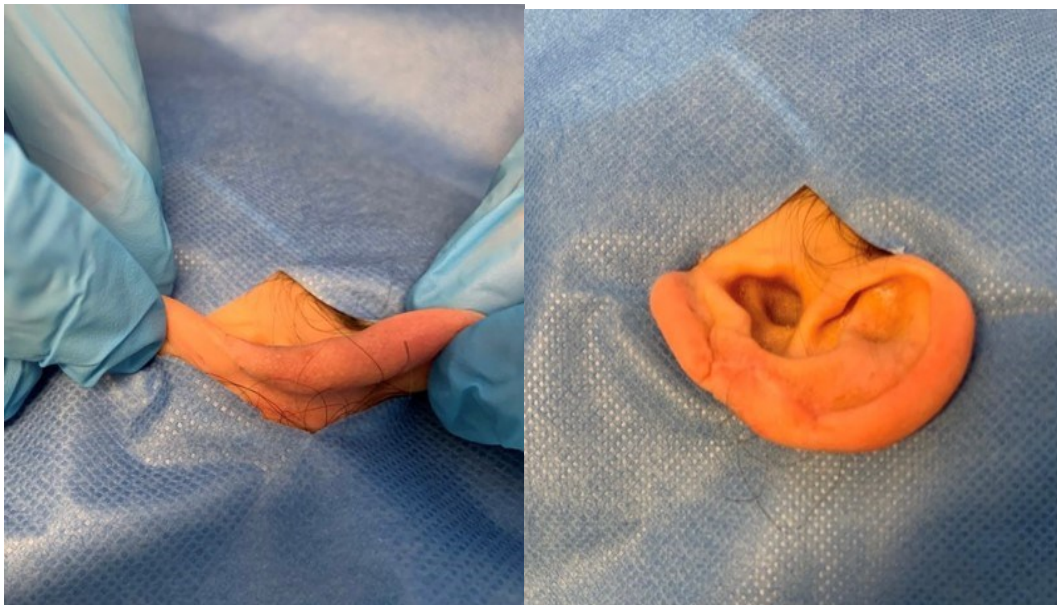


Figura 10 e Figura 11 Condizioni paziente NR°1 a tre mesi dall'asportazione chirurgica e dalla radioterapia



Figura 12 Condizioni iniziali paziente NR°2



Figura 13 Condizioni paziente NR°2 post chirurgia e radioterapia



Figura 14 Condizioni iniziali paziente NR°2



Figura 15 Condizioni paziente NR°2 post chirurgia e radioterapia



Figura 16 Condizioni paziente NR°2 a tre mesi dall'asportazione chirurgica e dal trattamento radioterapico



Figura 17 Condizioni iniziali paziente NR°3



Figura 4 e Figura 5 Confezionamento e posizionamento bolo di protezione per il paziente NR°3 con organi a rischio canale uditivo esterno e osso mastoide



Figura 18 Condizioni paziente NR°3 post chirurgia



Figura 19 e Figura 20 Condizioni paziente NR°3 a venti giorni dall'asportazione chirurgica e dal trattamento radioterapico



Figura 21 Condizioni iniziali paziente NR^o4 e posizionamento bolus di protezione per salvaguardare gli organi a rischio come canale uditivo esterno e osso mastoide



Figura 22 Condizioni paziente NR^o4 post chirurgia e post trattamento radioterapico e confezionamento di pellicola di protezione per cicatrice trasversale



Figura 23 Condizioni iniziali paziente NR°5 e confezionamento bolus di protezione



Figura 24 e figura 25 Condizioni paziente NR°5 post chirurgia e post trattamento radioterapico



Figura 26 Condizioni paziente NR°5 a circa due mesi dall' esportazione chirurgica e dal trattamento radioterapico

8. CONCLUSIONI

Il trattamento radioterapico risulta essere una validissima opzione per ridurre le recidive di cheloidi e migliorare il risultato estetico. La collaborazione multidisciplinare risulta però necessaria per raggiungere la tempistica ottimale tra chirurgia e radioterapia. È inoltre necessario un ulteriore follow-up più a lungo termine per confermare questi risultati. La radioterapia ad emissione di elettroni si è dimostrata quindi estremamente sicura e proponibile dopo una precedente operazione chirurgica riuscendo a salvaguardare tutti gli organi a rischio presenti nelle prossimità delle lesioni da trattare.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Nemeth AJ. Keloids and hypertrophic scars. *J Dermatol Surg Oncol* 1993; 19:738–46
- [2] Limandjaja GC, Niessen FB, Scheper RJ, et al. The keloid disorder: Heterogeneity, histopathology, mechanisms, and models. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8:360
- [3] Jumper N, Paus R, Bayat A. Functional histopathology of keloid disease. *Histol Histopathol* 2015; 30:1033–57
- [4] Lee JYY, Yang CC, Chao SC, et al. Histopathological differential diagnosis of keloid and hypertrophic scar. *Am J Dermatopathol* 2004; 26:379–84
- [5] Halder RM, Grimes PE, McLaurin CI, et al. Incidence of common dermatoses in a predominantly black dermatologic practice. *Cutis* 1983; 32:388–90.
- [6] Hazen HH. Skin diseases in Negro. *J Cutan Dis* 1914; 32:705–13.
- [7] Kiprono SK, Chaula BM, Masenga JE, et al. Epidemiology of keloids in normally pigmented Africans and African people with albinism: population-based cross-sectional survey. *Br J Dermatol* 2015; 173:852–4.
- [8] Glass DA. Current Understanding of the Genetic Causes of Keloid Formation. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2017;18: S50–3.
- [9] Tulandi T, Al-Sannan B, Akbar G, et al. Prospective study of intraabdominal adhesions among women of different races with or without keloids. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:132.
- [10] Bissek AC, Tabah EN, Kouotou E, et al. The spectrum of skin diseases in a rural setting in Cameroon (sub-Saharan Africa). *BMC Dermatol* 2012; 12:7.

- [11] Sun LM, Wang KH, Lee YC. Keloid incidence in Asian people and its comorbidity with other fibrosis-related diseases: a nationwide populationbased study. *Arch Dermatol Res* 2014; 306:803–8.
- [12] Hirata M, Kamatani Y, Nagai A, et al. Cross-sectional analysis of BioBank Japan clinical data: A large cohort of 200,000 patients with 47 common diseases. *J Epidemiol* 2017;27: S9–S21.
- [13] Zhu Z, Kong W, Wang H, et al. Clinical status of hospitalized keloid cases from 2013 to 2018. *Burns* 2021; S0305-4179(21):00364–8.
- [14] Lane JE, Waller JL, Davis LS. Relationship between age of ear piercing and keloid formation. *Pediatrics* 2005 ;115 :1312–4.
- [15] Nakamura K, Irie H, Inoue M, et al. Factors affecting hypertrophic scar development in median sternotomy incisions for congenital cardiac surgery. *JAm Coll Surg* 1997; 185:218–23.
- [16] Shaheen A, Khaddam J, Kesh F. Risk factors of keloids in Syrians. *BMC Dermatol* 2016; 16:13.
- [17] Tirgan MH, Shutty CM, Park TH. Nine-month-old patient with bilateral earlobe keloids. *Pediatrics* 2013 ;131 : e313–7.
- [18] Bayat A, Arscott G, Ollier WE, et al. Keloid disease: clinical relevance of single Versus multiple site scars. *Br J Plast Surg* 2005 ;58 :28–37.
- [19] Omo-Dare P. Genetic studies on keloid. *J Natl Med Assoc* 1975; 67:428–32.
- [20] Marneros AG, Norris JE, Olsen BR, et al. Clinical genetics of familial keloids. *Arch Dermatol* 2001; 137:1429–34.
- [21] Clark JA, Turner ML, Howard L, et al. Description of familial keloids in five pedigrees: evidence for autosomal dominant inheritance and phenotypic heterogeneity. *BMC Dermatol* 2009; 9:8.

- [22] Bella H, Heise M, Yagi KI, et al. A clinical characterization of familial keloid disease in unique African tribes reveals distinct keloid phenotypes. *Plast Reconstr Surg* 2011; 127:689–702.
- [23] Jifri A, Alajmi A. Spontaneous keloids: a literature review. *Dermatology* 2018; 234:127–30.
- [24] van de Kar AL, Houge G, Shaw AC, et al. Keloids in Rubinstein-Taybi syndrome: a clinical study. *Br J Dermatol* 2014; 171:615–21.
- [25] Fergelot P, Van Belzen M, Van Gils J, et al. Phenotype and genotype in 52 patients with Rubinstein-Taybi syndrome caused by EP300 mutations. *Am J Med Genet A* 2016; 170:3069–82.
- [26] McKusick VA. Torticollis, keloids, cryptorchidism, and renal dysplasia (TKCR);2003
- [27] Echeverria C, Diaz A, Suarez B, et al. Keloids, spontaneous or after minor skin injury: importance of not missing Bethlem myopathy. *Acta Derm Venereol* 2017; 97:297–8.
- [28] Atwal PS, Blease S, Braxton A, et al. Novel X-linked syndrome of cardiac valvulopathy, keloid scarring, and reduced joint mobility due to filamin A substitution G1576R. *Am J Med Genet A* 2016;170A:891–5.
- [29] Lah M, Niranjana T, Srikanth S, et al. A distinct X-linked syndrome involving joint contractures, keloids, large optic cup-to-disc ratio, and renal stones results from a filamin A (FLNA) mutation. *Am J Med Genet A* 2016;170A:881–90.
- [30] Murray JC: Scars and keloids. *Dermatol Clin* 11:697, 1993
- [31] Niessen FB, Spauwen PH, Schalkwijk J, et al: On the nature of hypertrophic scars and keloids: A review. *Plast Reconstr Surg* 104:1435, 1999
- [32] Oluwasanmi JO: Keloids in the African. *Clin Plast Surg* 1:179, 1974

- [33] Cosman B, Crikelair GF, Ju DM, et al: The surgical treatment of keloids. *Plast Reconstr Surg* 27:335, 1961
- [34] Comprehensive Strategy for Keloid Treatment: Experience at Shanghai Ninth People's Hospital Xiaoli WU, Yating YANG, Wei LIU, Wenbo WANG, Lingling XIA, Xiaoqing WANG, Qiong ZHAO, Zhen GAO
- [35] Flickinger JC. A radiobiological analysis of multicenter data for postoperative keloid radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011.
- [36] Yossi S, Krhili S, Mesgouez-Nebout N, et al. Adjuvant treatment of keloid scars: electrons or brachytherapy? *Cancer Radiother* 2013.
- [37] Bolus NE. Basic review of radiation biology and terminology. *J Nucl Med Technol* 2017.
- [38] Willers H, Held KD. Introduction to clinical radiation biology. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006.
- [39] Levy DS, Salter MM, Roth RE. Postoperative irradiation in the prevention of keloids. *Am J Roentgenol* 1976.
- [40] Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C, et al. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science* 2003.
- [41] Lever WF, Schaumburg-Lever G, Gottlieb B. *Histopathology of the Skin*. Sixth Edition. 1984.
- [42] Lee SY, Park J. Postoperative electron beam radiotherapy for keloids: treatment outcome and factors associated with occurrence and recurrence. *Ann Dermatol* 2015.
- [43] Caccialanza M, Piccinno R, Schiera A. Postoperative radiotherapy of keloids: a twenty-year experience. *Eur J Dermatol* 2002.

- [44] Pashazadeh A, Boese A, Friebe M. Radiation therapy techniques in the treatment of skin cancer: an overview of the status and outlook. *J Dermatolog Treat* 2019.
- [45] Vyas V, Palmer L, Mudge R, et al. On bolus for megavoltage photon and electron radiation therapy. *Med Dosim* 2013
- [46] Goutos I, Ogawa R. Brachytherapy in the adjuvant management of keloid scars: literature review. *Scars, Burn Heal*. 2017.
- [47] Escarmant P, Zimmermann S, Amar A, et al. The treatment of 783 keloid scars by iridium 192 interstitial irradiation after surgical excision. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993.
- [48] Cheraghi N, Cognetta A, Goldberg D. Radiation therapy for the adjunctive treatment of surgically excised Keloids: a review. *J Clin Aesthet Dermatol* 2017
- [49] Trattamento delle cicatrici ipertrofiche e dei cheloidi. *EMC - Cosmetologia medica e medicina degli inestetismi cutanei* 2022.
- [50] Leer JW, Van Houtte P, Davellar J. Indicazioni e programmi di trattamento per l'irradiazione di malattie benigne: un'indagine. *Radiother Oncol* 1998; 48:249–57.
- [51] Ragoowansi R, Cornes PG, Moss AL, Glees JP. Treatment of keloids by surgical excision and immediate postoperative single-fraction radiotherapy. *Plast Reconstr Surg* 2003;111(6): 1853—9.
- [52] Escarmant P, Zimmermann S, Amar A, Ratoanina JL, Moris A, Azaloux H, et al. The treatment of 783 keloid scars by iridium 192 interstitial irradiation after surgical excision. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26(2):245—51.