

NMSC e DL-PDT

1. La cheratosi attinica (AK)

2. Terapia fotodinamica in daylight (DL-PDT)

Bibliografia

■ PAROLE CHIAVE

CHERATOSI ATTINICA
TERAPIA FOTODINAMICA
IN DAYLIGHT
CHERATINOCITI
CAMPO DI CANCERIZZAZIONE
5-METIL-AMINOLEVULINATO (MAL)
DICLOFENAC
PROTOPORFIRINA

■ KEY WORDS

ACTINIC KERATOSIS
DAYLIGHT PHOTODYNAMIC THERAPY
KERATINOCYTE
FIELD CANCERIZATION
5-METHYLAMINOL EVULINATE
(MAL)
DICLOFENAC
PROTOPORPHYRIN

Anna Carbone

Specializzata in Dermatologia.
UOC Dermatologia Oncologica
dell'Istituto San Gallicano, Roma.

Laura Eibenschutz

Specializzata in Dermatologia
e Oncologia medica. Dirigente
medico UOC Dermatologia
Oncologica dell'Istituto San
Gallicano, Roma. Responsabile
SSO Precancerosi e Carcinomi
cutanei afferente alla SC di
Dermatologia Oncologica.

RIASSUNTO

La cheratosi attinica viene attualmente considerata come la lesione iniziale di una malattia in continua evoluzione che, una volta sviluppata, può andare incontro a regressione, persistenza o progressione in carcinoma squamocellulare. Un'ottima strategia di trattamento per le AK di I e II grado è la terapia fotodinamica in daylight-PDT (DL-PDT).

ABSTRACT

Actinic keratosis is currently considered to be the initial lesion of a continuously evolving disease that, once developed, may result in regression, persistence or evolve in squamous cell carcinoma. Daylight-PDT (DL-PDT) therapy is an excellent treatment strategy for I and II-grade AKs.

1. LA CHERATOSI ATTINICA (AK)

La cheratosi attinica è una neoplasia intraepiteliale definita per la prima volta da Freudenthal nel 1926 come "cheratoma senile", evidenziando la sua prevalenza nel soggetto anziano, e solo successivamente da Pinkus nel 1958 come "cheratosi attinica" sottolineando il ruolo dei raggi UV nella sua patogenesi. Tra i NMSCs, la cheratosi attinica (AK) è la lesione con la maggiore prevalenza. Come il SCC si presenta a livello delle zone cronicamente foto-danneggiate e rappresenta un indice di foto-danneggiamento. La prevalenza varia con la latitudine, c'è una relazione inversa fra latitudine e prevalenza, infatti il continente con la più alta prevalenza è l'Australia. La prevalenza in Europa è intorno al 49% negli uomini e al 28% nelle donne, con un'età media di 71 anni [1]; è evidente come la prevalenza aumenti con l'età. Clinicamente si manifesta come una macula, papula o placca di colore cangiante dal rosa della cute al rosso-marrone, sormontata da squame secche presente principalmente nelle zone foto-esposte (testa,

collo, dorso delle mani e avambraccia).

Può essere accompagnata da sintomatologia quale dolore, bruciore e irritazione.

Istologicamente la AK presenta un lieve ispessimento dell'epidermide, con ortocheratosi alternata a paracheratosi (pink and blue), perdita dello strato granuloso con disarrangiamento dell'epidermide e cheratinociti atipici a livello dello strato basale.

Nonostante la AK si presenti solitamente come una lesione ben definita, è comune trovare su un'ampia zona di cute circostante multiple lesioni subcliniche che possono rendersi evidenti con il passare del tempo. Tali lesioni hanno le stesse caratteristiche istopatologiche delle lesioni clinicamente visibili, che comprendono aree di anomala proliferazione e differenziazione dei cheratinociti, non ancora riconoscibili visivamente sulla cute. Tale fenomeno è conosciuto come campo di cancerizzazione, "field cancerization". Concetto introdotto dal dentista Slaughter nel 1953 a proposito del carcinoma del cavo orale. Successivamente, nel 2003, Braakhuis e colleghi lo definirono come "la presenza di una o più aree di cellule epiteliali con alterazioni genetiche. Il campo ha un'origine monoclonale e non mostra capacità di crescita invasiva o comportamento metastatico..." [2, 3, 4].

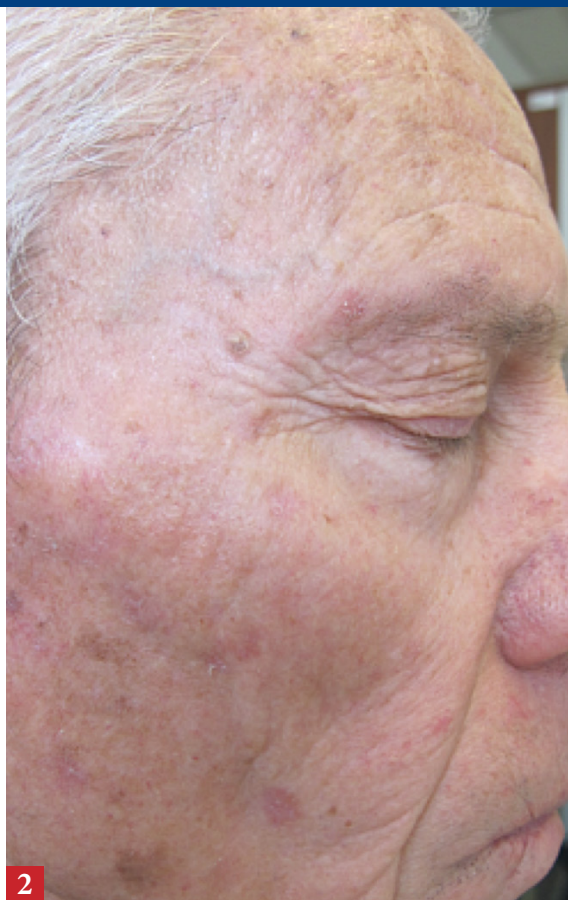
I fattori di rischio sono:

- l'età avanzata;
- il sesso maschile;
- le ripetute esposizioni solari;
- un fototipo I e II della scala Fitzpatrick;
- immunosoppressione;
- e storia di NMSC [5].

Inoltre l'incidenza è più alta per i soggetti che vivono vicino all'equatore: infatti, la prevalenza è più alta in Australia, seguita dagli USA, Portogallo, Canada, Italia e Germania. In Italia fino a qualche mese fa esisteva un unico studio, quello di Naldi del 2006 [6], che rilevava la prevalenza e i fattori di rischio della cheratosi attinica nella popolazione italiana,



1



2

Cheratosi attinica: un dettaglio della lesione prima (foto 1) e dopo il trattamento DL-PDT (foto 2)

evidenziando che:

- la prevalenza è inferiore rispetto ai dati americani e australiani; tali lesioni sono sotto-diagnosticate e spesso non trattate;
- la prevalenza è più elevata negli uomini che nelle donne;
- l'età maggiormente colpita è fra i 70-75 anni;
- vi è un significativo aumento con la quantità di tempo passato all'aperto;
- il livello di conoscenza della AK nella popolazione italiana è piuttosto basso con il 42% dei soggetti che non danno peso alla lesione cutanea.

Proprio nel dicembre 2017 in Italia è uscito uno studio retrospettivo [7] condotto da 24 cliniche dermatologiche su 7.284 pazienti che ha evidenziato che nella popolazione italiana la prevalenza è del 27,4% e precisamente del 34,3% negli uomini e del 20% nelle donne ($p < 0.001$) e sottolinea come i fattori di rischio sono:

- l'età (si comincia a riscontrare in individui di 46-60 anni, con un aumento di incidenza negli individui di età > 70 anni);
- storia di NMSC;
- abitare nelle regioni meridionali dell'Italia e in Sardegna;
- lavorare all'aria aperta per più di 6 ore al giorno;
- sesso maschile;
- numerose lentigo solari;

- colore chiaro di occhi e capelli;
- attività ricreative all'aria aperta per molte ore al giorno;
- fototipo I e II
- consumo di alcol.

Le zone maggiormente interessate dalla AK sono le sedi corporee più esposte al sole, quali testa e collo (41%), estremità superiori (25%), tronco (20%) ed estremità inferiori (14%) [8].

Per anni inquadrata come precancerosi cutanea (displasia), oggi, in accordo con gli ultimi dati della letteratura, viene considerata un carcinoma in situ, in cui la displasia si estende a tutto lo spessore di un epitelio stratificato [9]. La cheratosi attinica viene attualmente considerata come la lesione iniziale di una malattia in continua evoluzione che, una volta sviluppata, può andare incontro a regressione, persistenza o progressione in carcinoma squamocellulare. I primi a introdurre questo concetto furono Yantsos e Cockerell nel 1999 che sottolinearono l'analogia con i carcinomi squamocellulari delle altre sedi corporee, come il carcinoma della cervice uterina, classificato in CIN 1, 2 e 3. Così venne proposta la classificazione in KIN 1, 2 e 3 (Keratinocytic Intraepidermal Neoplasia) anche per il carcinoma della cute. Cockerell definì la "cheratosi attinica" (KIN) né come una lesione benigna né come una lesione premaligna, ma piuttosto come la manifestazione clinica della trasformazione evo-

lutiva del cheratinocita. Tali lesioni devono essere considerate come neoplasie maligne in un processo evolutivo che inizia con le prime alterazioni citogenetiche dei cheratinociti dovute agli UVR e che può terminare nel SCC invasivo [10,11,12].

I raggi ultravioletti UVR sono considerati la principale causa di ogni forma di NMSC e così anche la AK è in diretta correlazione con l'esposizione ai raggi UV. Come già evidenziato prima, mentre gli UVC (280-100nm) vengono completamente assorbiti dall'ozonosfera, gli UVB (320-280 nm) rappresentano il 5-10% e gli UVA (400-320 nm) il 90-95% delle radiazioni che arrivano sulla superficie terrestre. Gli UVA causano uno stress ossidativo con la formazione di radicali liberi, penetrano più profondamente a livello della cute e sono responsabili principalmente del photo-aging cutaneo. Gli UVB, invece, determinano un danno diretto a livello del DNA con la formazione dei dimeri di timina, dei dimeri di ciclobutano pirimidina (CPD) e dei 6-4 fotoprodotti.

Attualmente non è possibile distinguere clinicamente con certezza una AK da uno SCC microinvasivo [13]. Quaedvlieg e collaboratori [14] nel 2006 hanno identificato i principali fattori di rischio di progressione della AK verso SCC quali infiammazione, diametro maggiore di 1 cm, accrescimento rapido, eritema e ulcerazione. Altri fattori di rischio sono grandi lesioni ipercheratotiche, o lesioni localizzate a livello del naso, labbra, orecchie e palpebre, sesso maschile, età avanzata, fototipo I e II, continua esposizione solare e stato di immunosoppressione. Parametri successivamente ampliati da Vilaverde Schmitt nel 2012 che ha aggiunto durezza, infiltrazione e sanguinamento spontaneo [15]. Inoltre è bene considerare la localizzazione della lesione (labbra, orecchie ed estremità più a rischio), se sono presenti multiple lesioni, se il paziente è sottoposto a terapie concomitanti quali farmaci immunosoppressori o agenti che incrementino la sensibilità al sole, e se il paziente è affetto da malattie quali linfoma e leucemie.

Dato che la AK è considerata la manifestazione clinica iniziale di un *continuum* di malattia a carico della cute danneggiata dal sole che può progredire in un SCC invasivo, dato che la maggior parte degli SCC originano dalla AK e che l'esposizione cumulativa ai raggi UV è il più importante fattore di rischio per lo sviluppo della AK, è bene effettuare una corretta fotoprotezione, una corretta diagnosi e un adeguato trattamento [16].

La fotoliasi, enzima in grado di catalizzare il processo di



riparazione dei dimeri di ciclobutano pirimidina (CPD) in corso di danno al DNA UV-indotto, rappresenta una novità in ambito di fotoprotezione [21]. La fotoliasi è in grado di ridurre i dimeri di pirimidina fotoindotti del 40-45%, di prevenire la mutazione dei geni coinvolti nell'apoptosi e nella proliferazione cellulare, p53 e Ki67, e consente di ridurre l'insorgenza di SCC a seguito di esposizione agli UVB. La fotoliasi permette, quindi, una fotoprotezione attiva, riparando il danno a carico del DNA UV-indotto, e una fotoprotezione passiva, schermando gli UVA e UVB [17].

Altra arma di prevenzione è rappresentata dalla nicotinamide. Quest'ultima, anche conosciuta come niacina, è la forma attiva della vitamina B3, protegge dalla carcinogenesi e dalla immunosoppressione UV-indotta nei topi e dalla foto-immunosoppressione negli uomini. È un precursore del NAD⁺, un coenzima chiave nel metabolismo cellulare e nella produzione di energia ed è il solo substrato per l'enzima di riparazione del DNA. Nel 2012, lo studio di fase II di Surjana e collaboratori [18] ha evidenziato che la nicotinamide alla dose di 500mg due volte al giorno per 2-4 mesi riduce il rischio di sviluppare il non-melanoma-skin-cancer (NMSC). Recentemente è stato mostrato come la nicotinamide prevenga la perdita di energia cellulare UV-indotta nei cheratinociti umani e come aumenti la capacità di riparazione del DNA danneggiato dalle radiazioni UV.

Se la prima arma per combattere l'insorgenza del NMSC



è sicuramente la prevenzione, in seconda battuta è necessario effettuare una corretta diagnosi e quindi un adeguato trattamento.

La diagnosi della AK si avvale dell'esame clinico ma soprattutto della dermoscopia che consente all'esperto una sensibilità del 98% e una specificità del 95% [19]. Il pattern dermoscopico più frequentemente riscontrato è lo "strawberry pattern", che consiste in una pseudo-rete rosa/rossa, caratterizzata da un eritema di fondo, da un alone biancastro che circonda gli osti follicolari e da sbocchi follicolari contenenti dei fittoni giallastri con tipico aspetto a bersaglio; 85% superficie desquamante bianco-giallastra; più dell'80% dei vasi si presentano lineari ondulati, "linear wavy vessels", intorno ai follicoli, mentre strutture vascolari meno frequenti sono rappresentati da vasi puntiformi e a spirale (coiled vessels) intorno ai follicoli [20]. Tra le tecniche diagnostiche non invasive più recenti dobbiamo soprattutto citare la microscopia confocale (RCM) e la tomografia a coerenza ottica ad alta risoluzione (HD-OCT) che consentono di dare un'immagine ad alta risoluzione della cute [21]. La microscopia confocale (RCM) si basa sull'indice di rifrazione delle strutture cellulari utilizzando una luce laser infrarosso a energia molto bassa (830nm), che permette la visualizzazione di strutture cellulari e subcellulari a livello della cute, con dettagli simili a quelli visti nelle sezioni istologiche, ma senza l'utilizzo della biopsia cutanea. Il microscopio laser confocale si pone pertanto

come una valida alternativa alla biopsia. Nelle lesioni attiniche si osserva una ipercheratosi irregolare nello strato corneo, cheratinociti uniformi e dotati di nuclei scuri e citoplasma iperriflettente nel granuloso e disordine cito-architettonico, dato da cheratinociti pleomorfi, nello strato spinoso e basale. La diagnosi differenziale tra carcinoma squamocellulare e cheratosi attinica si basa sul riscontro di un maggiore pleomorfismo nucleare e più spiccato disordine architetturico nello strato granuloso-spinoso. La tomografia a coerenza ottica ad alta risoluzione (HD-OCT) permette una risoluzione in micrometri sia sul piano trasversale che assiale ed è capace di visualizzare le cellule a una profondità di 570 micrometri.

La prima tecnica permette di ottenere immagini a più alta risoluzione (1,5 vs. 3 micrometri) e una migliore visualizzazione della morfologia cellulare. Mentre la seconda tecnica consente di ottenere immagini sul piano sia orizzontale che verticale e anche immagini 3D real time a una maggiore profondità (750 vs. 250 micrometri), così da permettere la visualizzazione degli strati più profondi della cute [20]. Entrambe queste tecniche possono essere utilizzate per immaginare i cambiamenti istologici che caratterizzano la AK e quindi per diagnosticare la malattia e la sua severità. Inoltre, possono identificare la presenza di lesioni subcliniche e monitorare in modo non invasivo gli effetti della terapia sulle lesioni sia cliniche che subcliniche nel corso del tempo. Quindi

Cheratosi attinica:
la foto 1 mostra
la diagnosi in
fluorescenza; nella
foto 2 è riportato
un dettaglio della
lesione prima del
trattamento; la foto
3 illustra la lesione
post trattamento
DL-PDT

hanno permesso una nuova visione della AK grazie alla visualizzazione in dettaglio dei cambiamenti cellulari e istopatologici che caratterizzano sia le lesioni cliniche che quelle subcliniche, confermando come tale patologia coinvolga tutto il campo di cancerizzazione. Per cui, il trattamento deve avere come obiettivo la clearance delle lesioni cliniche e subcliniche all'interno dell'intero campo di cancerizzazione.

In accordo con gli ultimi dati della letteratura la AK è considerata un carcinoma in situ che può evolvere in carcinoma squamocellulare invasivo (iSCC) con un rischio individuale che varia da 0,025% al 16%. La differenza tra una AK e il SCC è data dal fatto che mentre la AK è confinata all'epidermide il SCC invasivo si estende più profondamente al derma. Dato il potenziale maligno di questa lesione e dato che non si può prevedere quale lesione evolverà o meno in SCC, è bene trattare tutte le lesioni. Le linee guida internazionali raccomandano il trattamento della singola lesione e del campo di cancerizzazione [22].

La AK è uno stadio iniziale di malattia che può spontaneamente regredire o evolvere in carcinoma squamocellulare invasivo (iSCC). Olsen et al. hanno classificato la AK in tre gradi: leggermente palpabile (I grado), moderatamente spessa (II grado) e molto spessa o ipercheratotica (III grado) [23]. Questa classificazione clinica però non riflette il rischio della singola lesione di progredire verso il carcinoma squamocellulare invasivo (iSCC) nella routine della pratica clinica. Recentemente Fernandez-Figueras et al. hanno evidenziato come il grading istologico proposto da Rowert-Huber (da KIN I a KIN III) non corrisponda a un medesimo grado clinico e soprattutto non predice il rischio che la lesione possa evolvere in un carcinoma squamocellulare invasivo [24, 25]. Infatti, questo studio sottolinea come i 2/3 dei carcinomi squamocellulari invasivi sottendano una cheratosi attinica di I grado, per cui si vuole sottolineare come ogni AK sia potenzialmente invasiva. Per cui è necessario trattare tutte le cheratosi attiniche per ridurre il rischio di progressione verso un carcinoma invasivo. Inoltre, solitamente le persone con AK non hanno un'unica lesione, ma hanno più lesioni cliniche e sub-cliniche. Queste ultime sono lesioni non visibili, ma presenti come cloni di cellule displastiche presenti nella cute apparentemente sana circostante un NMSC. Questo è appunto il concetto di campo di cancerizzazione (CF), responsabile dello sviluppo di multiple lesioni e delle ripetute recidive. Per

tale motivo il trattamento dovrebbe essere indirizzato alla singola lesione e al campo di cancerizzazione. Pertanto le nuove terapie a disposizione per il trattamento delle cheratosi attiniche sono studiate in modo da trattare perlomeno un'un'area di almeno 25 cm² e non solo la singola lesione (field-directed therapies) [24].

Il trattamento indirizzato alla singola lesione si avvale della crioterapia, del laser, dell'elettrocoagulazione, del curettage o dell'escissione chirurgica, nel caso in cui la lesione appare sospetta e non si è in grado di distinguere da un SCC. Mentre per il trattamento del campo di cancerizzazione si ricorre al diclofenac gel 3%/acido ialuronico, all'imiquimod al 5% e al 3,75%, al 5-fluorouracile (5-FU), all'ingenolo mebutato e alla terapia fotodinamica convenzionale (c-PDT) e la daylight-PDT (DL-PDT). A causa dell'alta prevalenza della AK e del suo impatto negativo sulla qualità di vita del paziente, il trattamento deve essere efficace, facile da eseguire, ben tollerato e con un buon risultato in termini di cosmesi. Una buona opzione di trattamento è la terapia fotodinamica, sia la convenzionale (c-PDT) che la daylight (DL-PDT).

La terapia fotodinamica convenzionale (c-PDT) è frequentemente utilizzata per il trattamento di cheratosi attiniche (AK) e in alcuni casi è considerata la prima linea di trattamento. Il MAL è una molecola lipofila che permette una penetrazione profonda nelle lesioni di AK di lieve spessore, non-ipercheratosiche e non-pigmentate del volto e del cuoio capelluto. Il protocollo di trattamento prevede una singola seduta, da ripetere dopo 3 mesi se necessario.

La terapia con MAL-PDT si è dimostrata efficace nei pazienti con AK, con un tasso di risposta completa pari all'89% a 3 mesi, con risultati estetici buoni-eccezionali in più del 90% dei pazienti [26]. Gli effetti collaterali più comuni includono: eritema, edema, prurito, desquamazione e iperpigmentazione postinfiammatoria. Il sintomo più frequentemente riportato dai pazienti è il dolore durante l'illuminazione [27]. Tarstedt et al. [28] hanno voluto analizzare il trattamento MAL-PDT sia per le cheratosi attiniche più sottili che per quelle più spesse e hanno concluso che mentre per le AK più sottili è sufficiente un solo trattamento, mentre per quelle più spesse è bene ripetere il trattamento dopo la prima settimana. Freeman et al. [29] hanno dimostrato in uno studio randomizzato come la MAL-PDT si dimostri un trattamento estremamente efficace rispetto alla crioterapia e al placebo in un periodo di tre mesi. Nonostante uno studio multicentrico

randomizzato evidenzia i migliori risultati ottenuti con MAL-PDT rispetto alla crioterapia (86,9% versus 76,2%) in un periodo di 12 settimane, si osserva una simile efficacia in un periodo di 24 settimane (89,1% versus 86,1%) [30]. Kaufman et al. hanno però riportato una minore efficacia del MAL-PDT rispetto alla crioterapia per le AK delle estremità (78% e 88% rispettivamente), ma nonostante una efficacia superiore della crioterapia, la MAL-PDT consente di raggiungere risultati estetici notevolmente migliori [31]. Tuttavia, l'imiquimod ha mostrato una superiorità istologica e clinica rispetto al MAL-PDT per AK del viso e del cuoio capelluto, in un ulteriore studio randomizzato su 105 pazienti [32]. Lo stesso studio ha rilevato che il sequenziamento di MAL-PDT e l'imiquimod del 5% sono significativamente più efficaci di entrambe le terapie da sole, indicando che il trattamento di combinazione può essere utile. L'assorbimento del fotosensibilizzatore e la penetrazione leggera possono essere raggiunti per AK ipercheratosiche mediante pretrattamento cheratolitico fisico o chimico. L'acido salicilico topico al 10% o l'applicazione topica di urea al 40% hanno un'efficacia simile al curettage, sebbene il pretrattamento chimico sia associato a un aumento del dolore [33].

2. TERAPIA FOTODINAMICA IN DAYLIGHT (DL-PDT)

Un'ottima strategia di trattamento per le AK di I e II grado è la terapia fotodinamica in daylight-PDT (DL-PDT), basata sull'applicazione del 5-metil-aminolevulinato (MAL) al 16% in crema seguita dall'esposizione con luce solare come fonte luminosa attivante, al posto della lampada a luce rossa che viene utilizzata nella c-PDT. Questo tipo di trattamento presenta diversi vantaggi sia per il medico che per il paziente, in termini di durata del trattamento, scarsità di effetti collaterali e possibilità di trattare aree più estese di cute. Inoltre, a differenza della c-PDT (convenzionale-PDT) si può praticare in uno studio dermatologico, senza necessità di particolari strumentazioni [34]. La DL-PDT sfrutta l'esposizione alla luce solare che si effettua o immediatamente o nei primi trenta minuti dall'applicazione della crema al 16% di MAL (acido metil-aminolevulinico) senza la necessità di un periodo di occlusione della zona da trattare. Il tempo di esposizione alla luce diurna è di circa due ore e alla fine del trattamento il paziente rimuove la crema e deve trascorrere il resto della giornata in ambiente chiuso [35].

La daylight-PDT (DL-PDT) è una procedura molto sempli-

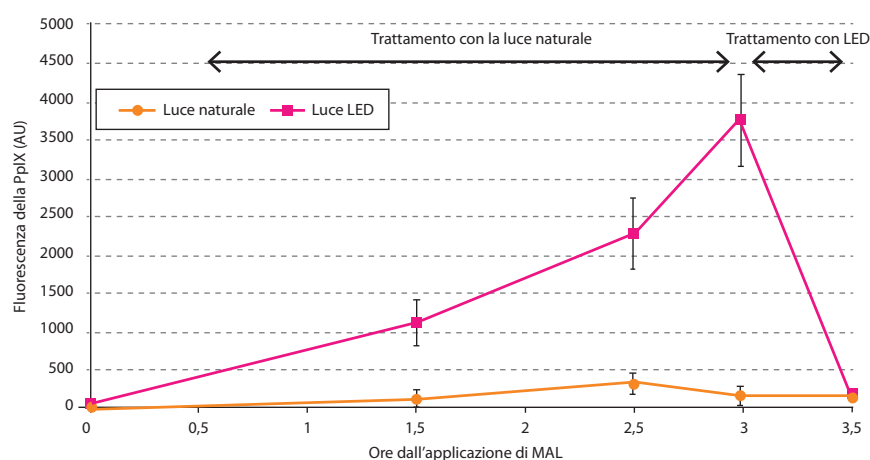


Figura 1.
Livelli di PpIX in
c-PDT e in DL-PDT

ficata che migliora la tollerabilità da parte del paziente, grazie alla modifica di due aspetti chiave della PDT convenzionale. Il primo aspetto è che la DL-PDT non richiede l'occlusione del fotosensibilizzante (MAL), come richiesto dalla c-PDT. Questo determina la riduzione dell'intensità della sensazione dolorosa riferita dal paziente, in quanto a seguito delle tre ore di occlusione con la c-PDT si ha un grande accumulo di PpIX (protoporfirina IX), determinando un'alta concentrazione di ROS, immediatamente dopo l'illuminazione, con conseguente dolore. Invece, con la DL-PDT, l'esposizione alla luce solare inizia entro 30 minuti dall'applicazione del MAL, appena dopo l'inizio della produzione di PpIX, con una costante foto-attivazione di piccole quantità di PpIX, causando, quindi, meno dolore e infiammazione, grazie al mancato accumulo delle specie reattive dell'ossigeno nei tessuti (figura 1 [36]). Inoltre, il dolore durante la daylight-PDT è correlato al tempo di esposizione alla luce diurna e alle condizioni meteorologiche. Le prime due ore di esposizione sono meno dolorose rispetto a tempi di esposizione più lunghi, probabilmente perché l'infiammazione, durante esposizioni più lunghe, può avere più tempo per svilupparsi e quindi creare maggiore dolore e disagio al paziente. Inoltre, durante le giornate soleggiate la sensazione di dolore è molto accentuata ed è bene sottolineare che non c'è associazione tra intensità di dolore ed efficacia del trattamento [37,38].

Il secondo aspetto che differenzia la DL-PDT dalla c-PDT è che l'utilizzo della luce diurna riduce di molto il tempo da trascorrere in ospedale, migliorando quindi la compliance del trattamento [37].

La DL-PDT con MAL può essere usata per il trattamento delle AK e del campo di cancerizzazione, che include le lesioni subcliniche, del volto e del cuoio capelluto nei

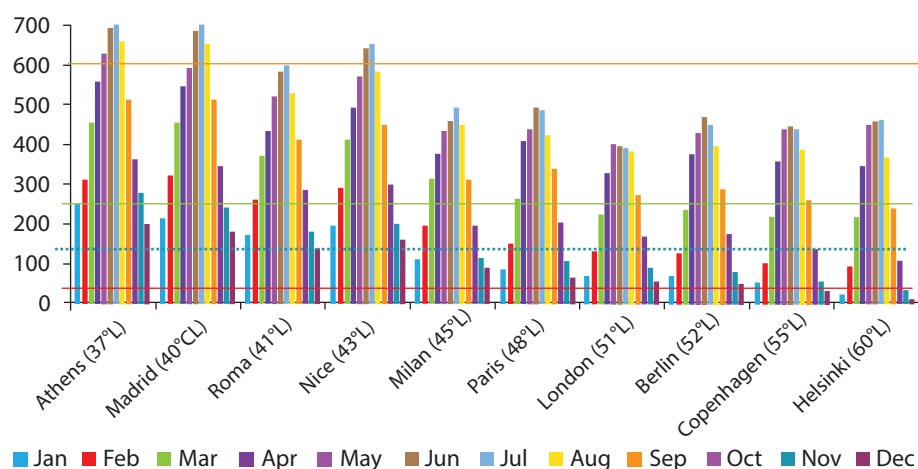


Figura 2. Irradiazione dipende dalla latitudine

pazienti immunocompetenti con Ak di I e II grado [34]. Il primo studio sull'efficacia della DL-PDT è stato condotto nel nord Europa da Wiegell et al. nel 2008 [38]. Successivamente, altri studi randomizzati multicentrici (tre studi di fase II eseguiti in Scandinavia e due di fase III condotti in Australia e in Europa) svolti in Australia e in Europa ne confermarono l'efficacia [38,35,37]. Nei tre studi scandinavi [38,35,37] di fase II si è evidenziato come:

- Il tasso di remissione completa delle lesioni trattate con DL-PDT è stato del 75-79% dopo un singolo trattamento, paragonabile a quello osservato con la c-PDT;
- Il trattamento è risultato essere ben tollerato e significativamente meno doloroso rispetto alla c-PDT;
- Nel protocollo di trattamento, nei tre studi non è stata trovata sostanziale differenza di efficacia e sicurezza fra le diverse concentrazioni di MAL (8% verso 16%). L'esposizione alla luce solare per due ore è stata associata ad alte percentuali di risposta.

Lo studio australiano di fase III ha dimostrato che [39]:

- Un tasso di risoluzione a 12 settimane dell'89% delle AK di grado lieve del volto e del cuoio capelluto, non inferiore a quello ottenuto con la c-PDT (93%);
- Il dolore associato al trattamento era significativamente inferiore e la soddisfazione dei pazienti notevolmente superiore nel gruppo trattato con DL-PDT.

Lo studio europeo di fase III [40] ha evidenziato una efficacia della DL-PDT non inferiore a quella della c-PDT (risposta completa 70% verso 74% rispettivamente) in pazienti con AK di grado lieve-moderato, con migliore tollerabilità e dolore quasi assente.

Anche alcuni studi clinici italiani, tra cui anche il nostro [41,42,43], hanno valutato l'efficacia e la sicurezza della

DL-PDT, dimostrando come la DL-PDT è paragonabile in termine di efficacia alla c-PDT per il trattamento di AK di I e II grado, ma è molto più tollerata dal paziente, essendo associata a minore dolore ed alla comparsa di minori effetti collaterali. Il paziente solitamente è molto soddisfatto del trattamento e declina il trattamento con la c-PDT.

Inoltre alcuni studi hanno voluto comparare il trattamento con la DL-PDT con alcuni trattamenti topici disponibili per le AK di I e II grado, quali l'ingenolo mebutato e il diclofenac sodico. Per quanto riguarda l'ingenolo mebutato gel (IMB) si è dimostrato come a pari efficacia (tasso di risposta completa 76-78%), il trattamento con DL-PDT era di gran lunga preferito dai pazienti, in quanto oltre al minor dolore e alla minore infiammazione, il trattamento con DL-PDT è associato a una più rapida riparazione cutanea post-trattamento e a un miglior risultato cosmetico [44].

Tre studi randomizzati hanno, invece, voluto confrontare l'efficacia della DL-PDT con il diclofenac sodico in gel e hanno dimostrato come le lesioni AK di I e II grado trattate con DL-PDT presentavano una probabilità quattro volte maggiore di andare incontro ad una risposta completa rispetto a quelle trattate con diclofenac [45]. Inoltre, qualsiasi trattamento topico necessita l'applicazione per più giorni e richiede tempi più lunghi per ottenere il risultato, mentre la DL-PDT risulta efficace dopo un'unica sessione di trattamento.

La maggior parte degli studi sulla Daylight PDT è stata condotta in Danimarca, Norvegia e Svezia, ma per applicare gli stessi risultati nelle altre parti del mondo è stata misurata la dose di luce giornaliera PpIX in altri continenti con latitudini differenti ed è stato fatto un confronto con i dati dei Paesi nordeuropei.

Le misurazioni sono state fatte da luglio (più alta intensità di luce) fino alla fine di dicembre (più bassa intensità di luce) in sei nazioni (Islanda, Norvegia, Danimarca, Germania, Italia e Israele).

È emerso che la riuscita della daylight PDT dipende dalla:

- Dose di luce PpIX ($>8 \text{ J/cm}^2$) che dipende a sua volta dalla latitudine, dalle condizioni di tempo e dalla stagione dell'anno (figura 2) [36];
- Temperatura esterna ($>10^\circ\text{C}$) [46].

La dose di luce necessaria per ottenere un trattamento efficace con la daylight è ancora non chiaro tra i diversi studi, ma si è scelto come limite di dose all'interno di un range di sicurezza un valore di 8 J/cm^2 . Dato che nella

daylight PDT la PpIX è attivata continuamente durante il suo sviluppo, l'efficacia del trattamento non dipende solo dalla dose di luce PpIX (PpIX light dose) ma anche dal tempo di esposizione alla luce. Da un grande studio multicentrico [37] è emerso che non ci sono differenze di efficacia tra un tempo di esposizione di due ore rispetto a tre ore, per cui si è scelto come tempo di esposizione per la daylight PDT 2 ore. Oltre alla dose di luce effettiva è importante la temperatura esterna, per la quale è stato scelto un limite di 10 °C. Una temperatura troppo bassa può ridurre la produzione di PpIX e quindi ridurre l'efficacia del trattamento. Inoltre, è bene specificare come in Paesi a minore latitudine, come l'Italia, le temperature esterne e l'intensità di luce raggiungono valori ben più elevati rispetto alle nazioni nordiche in cui è stata condotta la maggior parte degli studi. Pertanto in tali Paesi, soprattutto durante la stagione estiva, è sufficiente la dose di luce all'ombra e non è necessario applicare un filtro solare.

Inoltre la dose di luce PpIX è molto influenzata dalle condizioni di tempo. La dose di luce è del 50% durante giornate nuvolose e piovose, rispetto a giornate soleggiate.

La DL-PDT può essere eseguita con qualunque condizione meteorologica, esclusa la pioggia, e con temperature che siano confortevoli per il paziente dato che deve rimanere all'esterno per due ore. L'intensità di luce ottimale varia a seconda della latitudine, nel sud Europa (latitudine di 37-43°) si può effettuare la DL-PDT durante tutto l'anno, mentre a latitudini di 45-48° da febbraio a ottobre e a latitudini di 51-55° da marzo a ottobre. A latitudini maggiori (60°), l'intensità di luce è ottimale da marzo a settembre, ma la DL-PDT non può essere eseguita prima di maggio a causa delle basse temperature. Durante le giornate estive alle basse latitudini il paziente può stare all'ombra piuttosto che alla luce diretta del sole, per evitare disagio ed eventuali scottature. L'orario del trattamento deve essere organizzato così da assicurare una sufficiente quantità di luce fino alla fine dell'esposizione. In base alla specifica posizione geografica, in estate è possibile proseguire più a lungo nel pomeriggio, evitando le ore centrali della giornata, mentre in inverno, alle latitudini che lo consentono, andranno sfruttate le ore più calde. In generale, è bene organizzarsi per terminare l'esposizione due ore prima del tramonto.

Quando il paziente è esposto direttamente alla luce solare è bene applicare un solare con SPF >20 prima del-

la esposizione alla luce per evitare eventuali scottature durante l'esposizione alla luce. Lo schermo solare deve bloccare solo i raggi UV e non la luce visibile necessaria per attivare la PpIX. Per cui non bisogna utilizzare un filtro fisico, come quelli a base di ossido di zinco, in quanto tali filtri riflettono parte della luce visibile e riducono l'attivazione della PpIX, ma nemmeno un filtro che interferisca con il picco di assorbimento del fotosensibilizzante, impedendo così l'attivazione della PpIX, con conseguente riduzione dell'efficacia della DL-PDT [47,48]. Secondo la maggior parte degli studi il solare deve essere applicato 15 minuti prima della preparazione della cute su tutta l'area esposta al sole, ma può essere applicato anche dopo, qualora si ritenga che l'applicazione prima della preparazione possa in qualche modo rendere difficoltosa l'identificazione della lesione. È bene considerare che comunque nella pratica clinica l'utilizzo del solare non è strettamente obbligatorio e può essere valutato sulla base dell'ora e delle condizioni atmosferiche.

L'obiettivo della preparazione della cute è rimuovere eventuali croste o squame per permettere un miglior assorbimento della crema con MAL. La quantità di crema da applicare deve essere 2 grammi di 16% di MAL fino a ottenere 1mm di spessore sull'intero campo di cancerizzazione e l'occlusione non è necessaria.

L'esposizione alla luce può iniziare o immediatamente o entro 30 minuti dall'applicazione della crema. Se il paziente non viene esposto entro 30 minuti alla luce, il rischio è di incrementare notevolmente il dolore senza aumentarne l'efficacia, perché comporta un eccessivo accumulo di PpIX, la cui attivazione inizia dal momento in cui avviene l'esposizione alla luce esterna. Inoltre, la luce di un ambiente interno non è sufficiente ad attivare la PpIX. Con l'attivazione alla luce diurna, la PpIX è continuamente prodotta e attivata all'interno delle cellule target, creando un costante effetto microtossico. Due ore di esposizione alla luce diurna sono raccomandate per la produzione e attivazione della PpIX. Se l'esposizione alla luce diurna è ridotta a un'ora, la produzione di PpIX potrebbe essere insufficiente e quindi si riduce l'efficacia del trattamento. Se, invece, il paziente è esposto per più di due ore potrebbe sviluppare un eritema più importante, con maggior sensazione di dolore, senza però aumentare l'efficacia del trattamento. Esposizione alla luce naturale esterna non significa necessariamente luce solare diretta. Nei mesi più caldi, quali quelli esti-

vi, e nelle ore centrali della giornata, può essere conveniente evitare l'esposizione diretta al sole e soggiornare sotto una leggera ombra (ombrelloni, pensiline). Ciò che bisogna evitare è l'ombra molto scura (palazzi o nuvole cariche di pioggia) in cui la luce diffonde con difficoltà. In caso di pioggia la terapia con DL-PDT non deve essere effettuata. È importante che il paziente sia in una situazione confortevole, che mantenga possibilmente un'esposizione uniforme alla luce assicurandosi che le aree da trattare siano scoperte e ben esposte [49].

Dopo due ore di esposizione, la crema MAL va rimossa e inoltre, nelle ore successive al trattamento, è consigliabile coprire l'area trattata dal sole per il resto della giornata per ridurre l'infiammazione. Il paziente poi dovrà essere seguito in ambulatorio con follow-up periodico per valutare le AK rimaste.

È importante, inoltre, comunicare al paziente che la DL-PDT usa luce visibile e non radiazioni UV e che eventuali reazioni locali avverse, come eritema e desquamazione raggiungono il picco nei 2-3 giorni successivi al trattamento per poi risolversi in una settimana. È fonamen-

tale anche il comportamento del paziente che deve essere correttamente istruito per non inficiare l'efficacia del trattamento.

È bene sottolineare come sia importante il pre-trattamento con curettage e/o cheratolitici delle zone da trattare prima di sottoporre il paziente alla DL-PDT, anche perché, sebbene il trattamento con DL-PDT sia indicato in prima linea per i pazienti con AK multiple di I e II grado e per il campo di cancerizzazione, dobbiamo considerare che spesso all'interno del campo possono essere presenti lesioni di III grado per cui un pre-trattamento con acido salicilico può aumentare il tasso di risposta anche delle lesioni ipercheratosiche di III grado.

Quindi la DL-PDT risulta un trattamento ugualmente efficace rispetto alla c-PDT, ma più semplificato, grazie all'utilizzo della luce diurna e alla riduzione del tempo da trascorrere in ospedale e soprattutto risulta più tollerato dal paziente in quanto meno doloroso, per cui si presta in maniera ottimale per il trattamento di quei pazienti o molto sensibili al dolore o con multiple lesioni da trattare. ●

BIBLIOGRAFIA

- [1]. Flohil SC, van der Leest RJ, Dowlatshahi EA, Hofman A, de Vries E, Nijsten T. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol.* 2013 Aug;133(8):1971-8.
- [2]. Philipp-Dormston WG. Field cancerization: from molecular basis to selective field-directed management of actinic keratosis. *Curr Probl Dermatol.* 2015;46:115-121.
- [3]. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer.* 1953 Sep;6(5):963-8.
- [4]. Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res.* 2003 Apr 15;63(8):1727-30.
- [5]. Rosen T e Lebwohl MG. Prevalence and awareness of actinic keratosis: Barriers and opportunities. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Jan; 68.
- [6]. Naldi L. et al. Prevalence of actinic keratoses and associated factors in a representative sample of the Italian adult population: results from the prevalence of actinic keratoses Italian study, 2003-2004. *Arch Dermatol.* 2006;142:722-6.
- [7]. Fargnoli MC, Altomare G, Benati E, Borgia F, Broganelli P, Carbone A, Chimenti S, Donato S, Girolomoni G, Micali G, Moggio E, Parodi A, Piaserico S, Pistone G, Potenza C, Puviani M, Raucci M, Vaccari S, Veglio S, Zanca A, Peris K. Prevalence and risk factors of actinic keratosis in patients attending Italian dermatology clinics. *Eur J Dermatol.* 2017 Dec 1;27(6):599-608.
- [8]. Youl PH, Janda M, Aitken JF, Del Mar CB, Whiteman DC, Baade PD. Body-site distribution of skin cancer, pre-malignant and common benign pigmented lesions excised in general practice. *Br J Dermatol.* 2011 Jul;165(1):35-43.
- [9]. Ackerman AB. Solar keratosis is squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2003 Sep;139(9):1216-7.
- [10]. Yantsos VA, Conrad N, Zabawski E, Cockerell CJ. Incipient intraepidermal cutaneous squamous cell carcinoma: a proposal for reclassifying and grading solar (actinic) keratoses. *Semin Cutan Med Surg.* 1999 Mar;18(1):3-14.
- [11]. Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma («actinic keratosis»). *J Am Acad Dermatol.* 2000; 115: 649-655.
- [12]. Berman B, Cockerell CJ. Pathobiology of actinic keratosis: ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Jan;68 (Suppl 1).
- [13]. Ratushny V, Seykora JT et al. From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Invest.* feb 2012, vol.122, N.2, pp 464-472.
- [14]. Quaedyvlieg et al. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones. *Eur J Dermatol.* 2006; 16: 335-339.
- [15]. Vilaverde Schmitt J et al. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol.* 2012; 87: 425-34.
- [16]. Rigel DS, Stein Gold LF. The importance of early diagnosis and treatment of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Jan;68.
- [17]. Jans J, Schul W, Sert YG, Rijkssen Y, Rebel H, Eker AP, Nakajima S, van Steeg H, de Gruijl FR, Yasui A, Hoeijmakers JH, van der Horst GT. Powerful skin cancer protection by a CPD-photolyase transgene. *Curr Biol.* 2005 Jan 26;15(2):105-15.
- [18]. Surjana D, Halliday GM, Martin AJ, Moloney FJ, Damian DL. Oral nicotinamide reduces actinic keratoses in phase II double-blinded randomized controlled trials. *J Invest Dermatol.* 2012 May;132(5):1497-500.
- [19]. Fargnoli MC et al. Dermoscopy in the diagnosis and management of non-melanoma skin cancers. *Eur J Dermatol.* 2012.
- [20]. Zalaudek I, Giacomel J, Argenziano G, Hofmann-Wellenhof R, Micantonio T, Di Stefani A, Oliviero M, Rabinovitz H, Soyer HP, Peris K. Dermoscopy of facial nonpigmented actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2006 Nov;155(5):951-6.
- [21]. Malvey J. A new vision of actinic keratosis beyond visible clinical lesions. *J Eur Acad*

- Dermatol Venereol.* 2015 Jan;29 Suppl 1:3-8.
- [22]. Peris K, Calzavara Pinton PG, Neri L, Girolomoni G, Pellacani G et al. Italian expert consensus for the management of actinic keratosis in immunocompetent patients. *JEADV* 2016;30:1077-1084.
 - [23]. Olsen EA, Abernethy ML, Kulp-Shorten C et al. A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:738-743.
 - [24]. Fernandez-Figueras MT, Carrato C, Saenz X et al. Actinic keratosis with atypical basal cells (AKI) is the most common lesion associated with invasive squamous cell carcinoma of the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:991-997.
 - [25]. Rowert-Huber J, Patel MJ, Forschner T et al. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol* 2007;156(suppl.3):8-12.
 - [26]. Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:227-32.
 - [27]. Kasche A, Luders Schmidt S, Ring J, Hein R. Photodynamic therapy induces less pain in patients treated with methyl aminolevulinate compared to aminolevulinic acid. *J Drugs Dermatol* 2006;5:353-6.
 - [28]. Tarstedt M, Rosdahl I, Berne B, Svanberg K, Wennberg AM. A randomized multicenter study to compare two treatment regimens of topical methyl aminolevulinate-PDT in actinic keratosis of the face and scalp. *Acta Derm. Venereol.* 2005; 85, 424-428.
 - [29]. Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, Nguyen R, Fergin P, Thai KE, Murrell D, Weightman W, Anderson C et al. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: A prospective, randomized study. *J. Dermatol. Treat.* 2003; 14:99-106.
 - [30]. Morton C, Campbell S, Gupta G, Keohane S, Lear J, Zaki I, Walton S, Kerrouche N, Thomas G, Soto P. Intraindividual, right-left comparison of topical methyl aminolevulinate-photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study. *Br. J. Dermatol.* 2006;155:1029-1036.
 - [31]. Kaufmann R, Spelman L, Weightman W, Reifemberger J, Szeimies RM, Verhaeghe E, Kerrouche N, Sorba V, Villemagne H, Rhodes LE. Multicentre intraindividual randomized trial of topical methyl aminolevulinate-photodynamic therapy vs. cryotherapy for multiple actinic keratoses on the extremities. *Br. J. Dermatol.* 2008;158:994-999.
 - [32]. Serra-Guillen C, Nagore E, Hueso L, Traves V, Messegue F, Sanmartin O, Llombart B, Requena C, Botella-Estrada R, Guillén C. A randomized pilot comparative study of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy versus imiquimod 5% versus sequential application of both therapies in immunocompetent patients with actinic keratosis: Clinical and histologic outcomes. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012; 66: E131-E137.
 - [33]. Gholam P, Fink C, Bosselmann I, Enk AH. Retrospective analysis evaluating the effect of a keratolytic and physical pretreatment with salicylic acid, urea and curettage on the efficacy and safety of photodynamic therapy of actinic keratoses with methylaminolevulinate. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016;30:619-623.
 - [34]. Wiegell SR, Wulf HC, Szeimies RM, Basset-Seguin N, Bissonnette R, Gerritsen MJ, Gilaberte Y, Calzavara-Pinton P, Morton CA, Sidoroff A, Braathén LR. Daylight photodynamic therapy for actinic keratosis: an international consensus: International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 Jun;26(6):673-9.
 - [35]. Wiegell SR, Haedersdal M, Eriksen P, Wulf HC. Photodynamic therapy of actinic keratoses with 8% and 16% methyl aminolevulinate and home-based daylight exposure: a double-blinded randomized clinical trial. *Br J Dermatol* 2009;160:1308-14.
 - [36]. Morton CA, Wulf HC, Szeimies RM, Gilaberte Y, Basset-Seguin N, Sotiropoulos E, Piaserico S, Hunger RE, Baharlou S, Sidoroff A, Braathén LR. Practical approach to the use of day-light PDT with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: a European consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015 Jan 28.
 - [37]. Wiegell SR, Fabricius S, Stender IM et al. A randomized, multicentre study of directed daylight exposure times of 1(1/2) vs 2(1/2)h in daylight-mediated photodynamic therapy with methyl aminolevulinate in patients with multiple thin actinic keratoses of the face and scalp. *Br J Dermatol* 2011;164:1083-90.
 - [38]. Wiegell SR, Haedersdal M, Philipsen PA, Eriksen P, Enk CD, Wulf HC. Continuous activation of PpIX by daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses; a randomized, controlled, single-blinded study. *Br J Dermatol* 2008;158:740-746.
 - [39]. Rubel DM, Spelman L, Murrell DF et al. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional photodynamic therapy in actinic keratosis treatment: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2014;171:1164-71.
 - [40]. Lacour J. Results of 2 randomised, controlled, phase III studies with Daylight-PDT in Australia and Europe. *Euro-PDT 14th Annual Congress*; April 4th-5th, 2014; Nice, France.
 - [41]. Fagnoli MC, Piccioni A, Neri L, Tambone S, Pellegrini C, Peris K. Conventional vs. daylight methyl aminolevulinate photodynamic therapy for actinic keratosis of the face and scalp: an intra-patient, prospective, comparison study in Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Mar 23.
 - [42]. Fai D, Romano I, Fai C, Cassano N, Vena GA. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate in patients with actinic keratoses: a preliminary experience in southern Italy. *G Ital Dermatol Venereol* 2014.
 - [43]. Carbone A, Sperduti I, DE Simone P, Piemonte P, Ferrari A, Buccini P, Silipo V, Iorio A, Frascione P, Eibenschutz L. Daylight photodynamic therapy: experience in the treatment of actinic keratosis in San Galliciano Institute of Rome and a review of literature. *G Ital Dermatol Venereol.* 2018 Jan 24.
 - [44]. Genovese G, Fai D, Fai C et al. Daylight methyl-aminolevulinate photodynamic therapy versus ingenol mebutate for the treatment of actinic keratoses: an intraindividual comparative analysis. *Dermatol Ther* 2016;29:191-6.
 - [45]. Moggio E, Arisi M, Zane C et al. A randomized split-face clinical trial analyzing daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate vs ingenol mebutate gel for the treatment of multiple actinic keratoses of the face and the scalp. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2016;16:161-5
 - [46]. Wiegell SR, Fabricius S, Heydenreich J, Enk CD, Rosso S, Bäuml W, Baldursson BT, Wulf HC. Weather conditions and daylight-mediated photodynamic therapy: protoporphyrin IX-weighted daylight doses measured in six geographical locations. *Br J Dermatol.* 2013 Jan;168(1):186-91.
 - [47]. Osman-Ponchet H. Effect of sunscreen on methyl-aminolevulinate absorption in ex vivo human skin. *Euro-PDT 14th Annual Congress*; April 4th-5th, 2014; Nice, France.
 - [48]. Sevin K. Effect of sunscreen on protoporphyrin IX photobleaching in ex vivo human, skin. *Euro-PDT 14th Annual Congress*; April 4th-5th, 2014; Nice, France.
 - [49]. Argenziano G, Calzavara Pinton P, Eibenschutz L, Fagnoli MC, Pellacani G, Peris K, Piaserico S. Raccomandazioni di un panel di esperti per il trattamento delle cheratosi attiniche con la terapia fotodinamica in daylight. *Editamed* 2017

Informiamo i lettori che nei questionari online, le domande e le risposte saranno pubblicate in ordine casuale (diverso a ogni accesso al sito), come definito nella normativa ECM dalla Commissione Nazionale Formazione Continua del Ministero della Salute.

Test di valutazione dell'apprendimento

Per il superamento del test è necessario rispondere correttamente almeno al 75% delle domande proposte (6 su 8). Ogni domanda prevede solo una risposta corretta. Per il superamento di ogni test sono possibili al massimo 5 tentativi. Le domande sono proposte, a ogni tentativo, secondo il principio richiesto dalla Commissione Nazionale Formazione Continua della "doppia randomizzazione" (riproposizione con ordine casuale sia delle domande sia delle quattro opzioni di risposte all'interno della singola domanda).

PER ACQUISIRE I CREDITI È NECESSARIO

- Concludere l'intero percorso formativo entro e non oltre il 30/04/2019
- Superare tutti i test di valutazione dell'apprendimento previsti
- Compilare la scheda di valutazione del corso
- Scaricare l'attestato e il certificato ECM

1

Da cosa è caratterizzata istologicamente la cheratosi attinica?

- ☐ da ortocheratosi
- ☐ da paracheratosi
- ☐ da perdita dello strato granuloso e spinoso
- ☐ da disarrangiamento dell'epidermide e da cheratinociti atipici a livello dello strato basale

2

Cosa si intende per "campo di cancerizzazione"?

- ☐ aree di anomala proliferazione e differenziazione dei cheratinociti, non ancora riconoscibili visivamente sulla cute
- ☐ aree di cute clinicamente danneggiate
- ☐ area caratterizzata da molte lesioni clinicamente visibili
- ☐ aree foto-danneggiate

3

Qual è uno dei fattori di rischio principale per le AKs?

- ☐ età adulta (50-60 anni)
- ☐ sesso femminile
- ☐ esposizione solare cronica
- ☐ malattie croniche

4

In quale Paese è più alta l'incidenza di AK?

- ☐ USA
- ☐ Portogallo
- ☐ Italia
- ☐ Australia

5

Quali sono le zone maggiormente interessate dalle AKs?

- ☐ tronco
- ☐ testa e collo
- ☐ estremità superiori
- ☐ estremità inferiori

6

Quale cheratosi attinica rischia maggiormente di evolvere in SCC?

- ☐ AK III
- ☐ AK II
- ☐ AK I
- ☐ AK II e III

7

Quale cheratosi attinica deve essere trattata?

- ☐ AK I
- ☐ AK II
- ☐ AK III
- ☐ AK I, II e III

8

Qual è il principale svantaggio della DL-PDT rispetto alla c-PDT?

- ☐ è più difficile da eseguire
- ☐ è meno tollerata dal paziente
- ☐ non si può effettuare in tutti i mesi dell'anno
- ☐ è più dolorosa