

NMSC e PDT

■ PAROLE CHIAVE

NON-MELANOMA SKIN
CANCERS

CHERATOSI ATTINICA

CARCINOMA
BASOCELLULARE

MORBO DI BOWEN

NEOPLASIA CUTANEA

TERAPIA FOTODINAMICA
(PDT)

FOTO-SENSIBILIZZATORE

ACIDO

5-AMINOLEVULINICO
(5-ALA)

ACIDO METIL-
AMINOLEVULINICO

■ KEY WORDS

NON-MELANOMA SKIN
CANCERS

ACTINIC KERATOSIS

BASAL CELL CARCINOMA

BOWEN'S DISEASE

SKIN CANCER

PHOTODYNAMIC
THERAPY

PHOTOSENSITIZER

5-AMINOLEVULINIC
ACID (ALA)

METHYL
AMINOLEVULINATE

1. Introduzione

1.1 Fattori di rischio

2. Management

3. La terapia fotodinamica (PDT)

4. Carcinoma basocellulare (BCC)

4.1 Carcinoma basocellulare nodulare

4.2 Carcinoma basocellulare superficiale

4.3 Carcinoma basocellulare
sclerodermiforme (morfeiforme)

4.4 Diagnostica e terapia

5. Morbo di Bowen

Bibliografia

1. INTRODUZIONE

Per Non-Melanoma Skin Cancers (NMSCs) si intende un gruppo di neoplasie cutanee di origine cheratinocitaria, non-melanocitaria. Tra esse si annovera la cheratosi attinica (AK), il carcinoma squamocellulare (SCC), il carcinoma basocellulare (BCC) e il morbo di Bowen (BD). Queste neoplasie hanno un'incidenza in notevole aumento tra la popolazione caucasica. Si stima un incremento di incidenza annuo del 3-10% [1, 2]. Generalmente queste lesioni tumorali hanno una buona prognosi e metastatizzano in rari casi, ma sono caratterizzati da una importante morbosità dovuta al loro potenziale di invadere e distruggere localmente il tessuto e alla loro tendenza alla recidiva. Quindi sono causa di un notevole peggioramento della qualità di vita a causa del danno estetico e funzionale che ne può derivare [3].

1.1 FATTORI DI RISCHIO

Molteplici sono i fattori di rischio. L'esposizione cronica cumulativa ai raggi UV è ormai considerato il principale fattore di rischio e viene chiamata in causa in circa il 90% dei NMSCs [4]. Il rischio di AK/SCC è direttamente correlato all'esposizione cumulativa ai raggi UV, mentre per il BCC il rischio sembra essere maggiormente correlato all'esposizione intermittente e

RIASSUNTO

Tra le terapie per alcune neoplasie NMSC (Non-Melanoma Skin Cancers) come il carcinoma basocellulare, cheratosi attinica il morbo di Bowen figura anche la terapia fotodinamica (PDT). Particolarmente indicato per soggetti con lesioni multiple e con ampio campo di cancerizzazione, il trattamento è generalmente ben tollerato, anche se è contraddistinto da bruciore e dolore

ABSTRACT

Photodynamic therapy (PDT) can be used effectively in the treatment of NMSCs (Non-Melanoma Skin Cancers) such as basal cell carcinoma, actinic keratosis and Bowen's disease. Particularly indicated for patients with multiple lesions and wide field cancerization, PDT treatments are generally well tolerated, even if characterized by burning and pain.

a quella avvenuta durante l'infanzia. Inoltre, anche la vicinanza all'equatore, l'esposizione a fonti artificiali di UV, come PUVA-therapy o lampade abbronzanti sono implicati nella genesi di queste neoplasie [5]. Altri fattori ambientali includono l'esposizione a raggi X o a fattori chimici come l'arsenico o idrocarburi policiclici, spesso avvenuti durante le ore lavorative. La pelle chiara, l'età adulta (l'80% dei casi si verifica in età maggiore di 60 anni), il sesso maschile e una precedente storia di NMSC sono i fattori individuali associati al rischio di sviluppare un NMSC. Inoltre, molte sono le condizioni che predispongono allo sviluppo di NMSC, quali l'immunosoppressione, le terapie immuno-mediate, molte malattie oncologiche e alcune sindromi genetiche quali l'albinismo, lo xeroderma pigmentosum e la sindrome di Gorlin-Goltz. L'immunosoppressione iatrogena dovuta a trapianto d'organo risulta essere tra le cause principali soprattutto del SCC e meno del BCC. I trapiantati d'organo hanno un rischio incrementato di 65-250 volte di sviluppare un SCC, mentre di 10-16 volte di BCC. Sono diversi i fattori che intervengono nella patogenesi del NMSC nei soggetti immunodepressi, tra cui anche i farmaci immunosoppressori, come la ciclosporina o l'azatioprina, dati anche per altre patologie come le malattie bollose, reumatologiche, le vasculiti e la dermatite atopica. Per cui è bene che tutti i pazienti che

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.

fanno uso di immunosoppressori facciano particolare attenzione all'esposizione ai raggi UV e si sottopongono spesso al controllo della cute. Anche l'infezione da HIV conferisce un rischio incrementato di sviluppare il SCC di almeno due volte [6].

2. MANAGEMENT

Il primo approccio in un individuo con lesioni sospette deve essere l'esame clinico completo e un'anamnesi accurata. È fondamentale eseguire un esame completo della cute perché questi soggetti hanno un rischio incrementato di sviluppare altre neoplasie cutanee, tra cui il melanoma. Le due tecniche di diagnostica non-invasiva, in primis la dermoscopia e più recentemente la microscopia confocale (RCM), che consente di avere una risoluzione a un livello cellulare, quasi istologico, hanno notevolmente migliorato l'accuratezza diagnostica per queste neoplasie [7, 8]. La dermoscopia ci consente di diagnosticare le diverse forme di BCC, di valutare le cheratosi attiniche e quali di esse siano più a rischio di evoluzione verso SCC. La RCM è particolarmente di ausilio nei casi più complessi alla dermoscopia, consente di avere una valutazione più accurata dei margini chirurgici e permette di studiare meglio tutto il tessuto circostante queste lesioni, il cosiddetto "campo di cancerizzazione" ("field cancerization") [9]. Inoltre, entrambe le tecniche consentono di valutare meglio l'andamento terapeutico. Nei casi in cui c'è un'invasione peri-neurale o dei tessuti profondi sono necessari altri accertamenti come la RM o la TC. In caso di SCC è bene effettuare anche la palpazione dei linfonodi distrettuali con ecografia ed eventuale ago-aspirato nei casi dubbi.

La chirurgia rimane il "gold standard" per la terapia dei NMSCs. Altri trattamenti sono la "distruzione fisica", la "distruzione chimica" e l'immuno-modulazione. Le strategie terapeutiche devono considerare diverse opzioni in base alla stratificazione di rischio del paziente. Molti sono i fattori prognostici che intervengono nella stratificazione del rischio (tabella 1).

Le opzioni terapeutiche a disposizione per il NMSC sono molteplici.

Il trattamento chirurgico rimane il gold-standard per queste neoplasie. L'escissione chirurgica standard, seguita dalla valutazione del margine post-operatorio, è stata riportata per ottenere tassi di malattia a 5 anni superiori al 98% per BCC e al 92% per SCC [11]. L'ap-

Tabella 1. Stratificazione del rischio

| | LOW RISK | HIGH RISK |
|---------------------|--------------------|-------------------|
| Location/Size | Area L-risk < 20mm | Area L-risk >20mm |
| | Area M-risk <10mm | Area M-risk >10mm |
| | Area H-risk <6mm | Area H-risk >6mm |
| Clinical margins | Well defined | Poorly defined |
| Perineural invasion | - | + |
| Immune status | - | + |
| Radiotherapy | - | + |
| Recurrence | Primary | Recurrent |

Modificata da NCCN [10]

proccio chirurgico è sicuramente il trattamento più efficace, ma occorre prestare attenzione alla funzionalità, all'estetica e alla scelta del paziente.

Il curettage e l'elettrocoagulazione hanno mostrato un buon rapporto costo/efficacia per le lesioni superficiali: gli studi osservazionali e retrospettivi hanno riportato tassi di guarigione complessivi a 5 anni del 92% e 96%, in pazienti con BCC e SCC selezionati per curettage ed elettrocoagulazione rispettivamente [12].

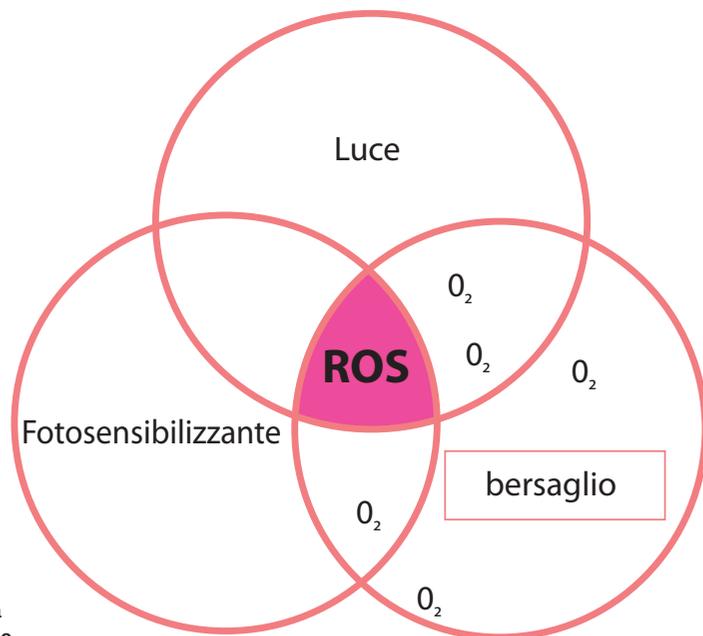
Per le lesioni a basso rischio, la terapia fotodinamica (PDT) e i trattamenti medici topici come l'imiquimod 5% e il 5-fluorouracile possono essere indicati (NCCN 2017). In particolare, questo tipo di terapie ha buoni risultati ed è ben accettato dal paziente. Le terapie topiche possono giocare un ruolo come modalità di seconda linea nei pazienti con BCC superficiale e nel SCC in situ a basso rischio (cioè la malattia di Bowen), in cui la chirurgia e le radiazioni sono controindicate o impraticabili, anche se i tassi di guarigione sono inferiori alla chirurgia [13].

Negli ultimi anni la terapia fotodinamica convenzionale (c-PDT) ha trovato largo impiego nel trattamento di alcuni tipi di carcinoma basocellulare (BCC), per il morbo di Bowen (BD) e per le cheratosi attiniche di cui ne parleremo più dettagliatamente nel secondo modulo. La PDT offre il vantaggio di poter trattare sia la singola lesione che il campo di cancerizzazione.

3. LA TERAPIA FOTODINAMICA (PDT)

Sin dall'antichità, come si legge da testi egiziani e indiani risalenti al 1300 a.C., si parla dell'utilizzo della luce come agente terapeutico per il trattamento di malattie cutanee. Tali concetti vengono poi ripresi e discussi nel "Corpus Hippocraticum" del 460-375 a.C.,

TERAPIA FOTODINAMICA



Lo schema del processo della fotodinamica

ma solo alla fine del 1800, grazie all'attività del medico danese Niels Finsen, si può far risalire l'inizio della moderna foto-dermatologia. Solo più tardi, nel 1903, il prof. von Tappeiner, direttore del dipartimento di farmacologia dell'Università di Monaco in Germania, dimostrò che l'azione terapeutica della luce, in particolare della luce visibile, può essere potenziata se l'irradiazione avviene in presenza di un composto chimico in grado di assorbire la luce incidente (fotosensibilizzatore): utilizzando acridina o eosina poste topicamente sulle lesioni cutanee e irradiando con luce visibile di opportuna lunghezza d'onda, egli ottenne una significativa regressione di alcuni basaliomi. Egli descrisse questo effetto con il termine "azione fotodinamica" [14, 15].

Attualmente, le due principali modalità foto-terapeutiche, basate sull'uso di foto-sensibilizzatori sono la PUVA (psoralene+UVA) e la terapia fotodinamica (PDT). A causa della limitata capacità di penetrazione della luce di 330-380 nm, la prima è impiegata per il trattamento di patologie superficiali. La seconda, invece, utilizzando soprattutto porfirine, pigmenti tetrapirrolici che hanno la proprietà di assorbire l'intero spettro visibile (da 380 a 650 nm) e che possono essere attivati con diversi intervalli di lunghezza d'onda in funzione della profondità e dello spessore che si vuole

raggiungere, si può utilizzare per lesioni più profonde, come alcuni tumori cutanei dove è opportuno utilizzare lunghezze d'onda superiori a 600 nm. Le due modalità differiscono però per il meccanismo d'azione. La PUVA determina la formazione di legami covalenti tra lo psoralene foto-eccitato e alcune basi puriniche e pirimidiniche del DNA, bloccando quindi la riproduzione cellulare. Quindi il bersaglio principale risulta essere il DNA con il rischio di fenomeni di mutagenesi che ne limitano comunque l'utilizzo.

La PDT si basa, invece, sull'azione citotossica di alcune specie iper-reattive dell'ossigeno, generate per trasferimento di energia e/o di elettroni dal sensibilizzatore foto-eccitato. Il breve tempo di vita e l'elevata reattività degli intermedi coinvolti limitano l'effetto biologico solo alle strette vicinanze dell'agente fotosensibilizzante. Il DNA e altri componenti del nucleo non sono coinvolti nel foto-processo in maniera significativa. La morte cellulare avviene tramite un processo di necrosi o di apoptosi [16].

Il termine reazione "foto-dinamica" descrive un processo foto-chimico che coinvolge l'assorbimento di fotoni non-ionizzanti da parte di un fotosensibilizzante e la successiva generazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), quali ossigeno singoletto, anione superossido, radicali ossidrilici e di perossido di idrogeno (figura 1).

L'evento iniziale è l'assorbimento di un fotone luminoso da parte di un foto-sensibilizzante allo stato basale. Una volta eccitato, il foto-sensibilizzante passa allo stato singoletto, estremamente instabile e di brevissima durata. Lo stato singoletto ritorna allo stato basale mediante dissipazione di energia o passa allo stato tripletto, che cede poi energia a molecole di ossigeno promuovendole a loro volta in stato singoletto. A differenza dei trattamenti chemioterapici sia topici che sistemici, la PDT comporta l'applicazione successiva di due componenti: il farmaco e la luce attivante con molteplici combinazioni terapeutiche. Alcuni fotosensibilizzanti possono essere applicati localmente, altri sistematicamente a seconda dell'estensione dell'area da trattare e dalla sua profondità [17]. L'intervallo fra la somministrazione/applicazione del foto-sensibilizzante e la sua massima concentrazione nel tessuto bersaglio determina il tempo di irradiazione e varia a seconda del fotosensibilizzante e della patologia da trattare. Tutti i fotosensibilizzanti usati hanno la ca-

pacità di penetrare e accumularsi nei tessuti bersaglio, preservando i tessuti sani circostanti. Questa selettività è dovuta sia alla capacità delle popolazioni cellulari iper-proliferanti di captare maggiormente e di trattenere più a lungo il foto-sensibilizzante sia al fatto che il fotosensibilizzante si accumula maggiormente a livello delle cellule endoteliali neoformate tipiche dell'iper-vascularizzazione di molti tumori. Tutti i foto-sensibilizzanti usati hanno la capacità di dare un effetto tumoricida sia diretto che indiretto, attraverso il danno endoteliale e la successiva occlusione vascolare [18].

I fotosensibilizzanti attualmente impiegati appartengono a due gruppi principali: le porfirine endogene indotte dall'acido aminolevulinico (ALA) e i fotosensibilizzanti esogeni. Tutte queste molecole si caratterizzano per la loro elevata foto-reattività [19].

L'ALA non è un fotosensibilizzante "per sé" ma può essere metabolizzato fino alla formazione di protoporfirina IX (PpIX) da numerose linee cellulari normali e neoplastiche utilizzando la catena enzimatica della via metabolica dell'eme. La PpIX, dopo essere stata eccitata dalla luce, trasferisce energia all'ossigeno molecolare presente nella cellula, con formazione di ROS che a loro volta reagiscono con substrati proteici e lipidici trasformandoli nei loro derivati ossidati. I danni foto-indotti sono pertanto confinati alla sede in cui si localizzano le porfirine, soprattutto le membrane citoplasmatiche e altri organelli subcellulari. Per capire i fondamenti biologici della PDT con ALA bisogna conoscere la via metabolica che porta all'eme. Il *primum movens* nella sintesi dell'eme è la formazione di 5-ALA, che nelle cellule dei mammiferi si forma dalla sintesi di glicina e succinil-CoA da parte dell'enzima ALA sintetasi, localizzato sulla matrice della membrana interna mitocondriale, in presenza di piridossal fosfato.

L'enzima successivo coinvolto è la 5-ALA deidrataasi (ALAD), localizzato nel citosol. L'ALAD induce la condensazione di due molecole di 5-ALA a porfobilinogeno (PBG) con l'eliminazione di due molecole di acqua. Dal porfobilinogeno si forma l'uroporfirinogeno III grazie all'azione della porfobilinogeno deaminasi (PBGD) e della uroporfirinogeno III cosintasi. Dall'uroporfirinogeno III si forma il coproporfirinogeno III. Quest'ultimo viene poi trasformato dall'enzima coproporfirinogeno ossidasi localizzato nello spazio in-

ter-membrana del mitocondrio in proto-porfirinogeno IX. Il protoporfirinogeno IX può spontaneamente ossidarsi a protoporfirina IX, ma ciò è poco probabile che accada nel mitocondrio il cui microambiente è anaerobio e riducente. Il protoporfirinogeno è pronto a incorporare il ferro, che è catalizzato dalla ferrochelatasi, localizzata anch'essa nella membrana interna del mitocondrio. La sintesi dell'eme catalizzata da ferrochelatasi in vitro avviene meglio in ambiente anaerobio, ciò riduce l'auto-ossidazione di Fe(II) a Fe(III) e impedisce parzialmente la rottura dell'eme. L'azione di tutti gli enzimi nella biosintesi dell'eme è irreversibile. La via è regolata solamente dalla disponibilità del substrato e dalla inibizione a feedback di ALAS. La somministrazione di ALA esogeno annulla l'azione regolatrice di ALAS e porta a una attivazione in gran parte non controllata di tutta la via metabolica successiva. Poiché, nella formazione dell'eme, il ferro è un substrato necessario, la regolazione del metabolismo del ferro ha un impatto di fondamentale importanza sull'accumulo di PpIX e di altri metaboliti intermedi della porfirina [1, 2].

La sintesi delle porfirine, ALA-indotta, risulta più elevata nelle cellule e tessuti neoplastici, così come l'attività degli enzimi. La bassa disponibilità di ferro ed il minore pH nei tessuti neoplastici rispetto a quelli sani possono incrementare ulteriormente l'accumulo di PpIX.

La distribuzione intracellulare di PpIX sembra dipendere dal tempo di incubazione con ALA. Dopo l'inizio del trattamento con ALA, la PpIX si localizza principalmente nei mitocondri, mentre dopo un'incubazione più lunga è presente anche nel citoplasma, nel reticolo endoplasmatico e nella membrana plasmatica. ALA-PDT comporta un danno mitocondriale a cui consegue l'inibizione della deidrogenasi mitocondriale e l'inibizione della respirazione cellulare. Vengono inoltre danneggiati altri compartimenti cellulari come il reticolo endoplasmatico. Inoltre, l'ALA-PDT induce la perossidazione lipidica responsabile dell'effetto citotossico del trattamento. In corso di trattamento con 5-ALA, i monociti e le cellule dendritiche accumulano PpIX. Si suppone che ALA-PDT riduca la risposta T-cellulare agli antigeni, per probabile alterazione delle molecole MHC o per riduzione dell'attività fagocitica [14, 15]. La terapia fotodinamica (PDT), sfruttando la combinazione di una sorgente luminosa con un agente fo-

I FOTOSENSIBILIZZANTI USATI HANNO LA CAPACITÀ DI PENETRARE E ACCUMULARSI NEI TESSUTI BERSAGLIO, PRESERVANDO I TESSUTI SANI CIRCOSTANTI

tosensibilizzante con conseguente evento citotossico nei confronti di tessuti tumorali, rappresenta una nuova metodologia di trattamento in campo oncologico (figura 2).

L'effetto terapeutico è mediato dalla generazione di specie reattive dell'ossigeno, processo che dipende da interazioni intracellulari dell'agente fotosensibilizzante con la luce e l'ossigeno. Il danno che ne deriva risulta ancora più rapido grazie alla degenerazione microvasale e all'induzione di meccanismi apoptotici, infiammatori ed immunologici causati dalla PDT [20, 21, 22, 23]. Inoltre, si ha un aumento dell'espressione di proteine da stress e attivazione dei geni che regolano i processi apoptotici. Alcune di queste proteine da stress indotte dalla PDT possono essere coinvolte nello sviluppo di una risposta immuno-mediata che si manifesta durante la terapia fotodinamica. Una notevole reazione infiammatoria rappresenta uno degli eventi essenziali nel meccanismo di distruzione tumorale indotto dalla PDT mediante il rilascio di una grande varietà di mediatori come sostanze vasoattive, componenti della cascata del complemento, citochine (IL-6, IL-2, TNF) fattori di crescita ed altri fattori immuno-regolatori. Inoltre, risulta aumentata l'espressione di proto-oncogeni come c-jun e c-fos da parte della PDT e di tutto ciò che può essere responsabile della produzione di proteasi tipo caspasi

importanti nel processo apoptotico presente nel danno indotto dalla PDT.

L'aumento delle conoscenze sulle proprietà ottiche dei tessuti ha introdotto nuove possibilità per l'utilizzo della luce visibile a scopi foto-terapeutici. La luce nella regione spettrale tra 600-1000 nm (finestra foto-terapeutica) possiede la massima potenza di penetrazione nella maggior parte dei tessuti del corpo umano a causa dello scarso coefficiente di assorbimento dei costituenti cellulari in questa regione e alla relativa inefficiente dispersione della luce rossa da parte di questi organelli cellulari [24]. La profondità di penetrazione tissutale risulta essere di circa 2 cm nei tessuti scarsamente pigmentati irradiati con luce a una lunghezza d'onda attorno ai 700 nm, mentre raggiunge approssimativamente 1,5 cm a 900 nm per tessuti molto pigmentati. Per questa ragione, se un determinato tessuto è trattato con un fotosensibilizzante esogeno assorbente nel rosso il suo selettivo foto-danno può essere raggiunto con minime alterazioni foto-tossiche nei tessuti adiacenti che non contengono il foto-sensibilizzante.

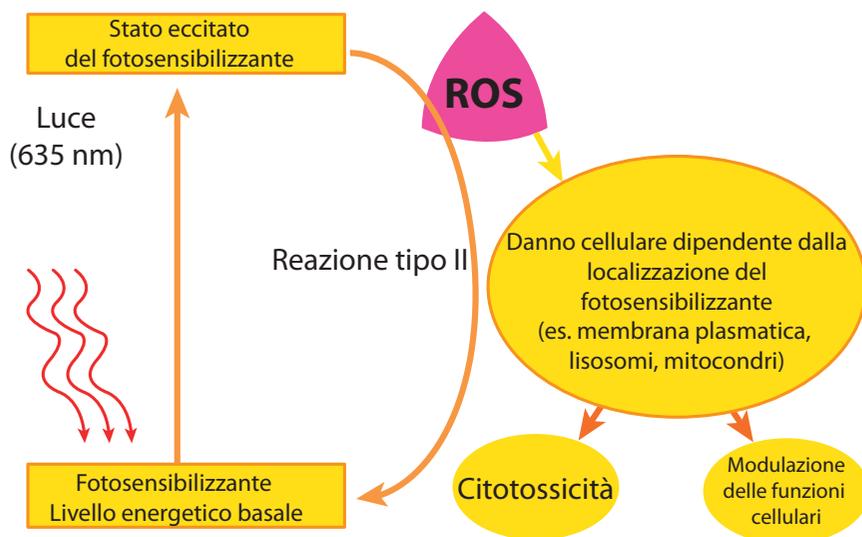
Negli ultimi anni la PDT ha avuto un notevole successo con l'avvento dei fotosensibilizzanti di nuova generazione, che hanno garantito una maggiore selettività di azione anti-tumorale, una più efficiente foto-attivazione e un'incidenza significativamente inferiore di effetti collaterali. La nuova generazione di fotosensibilizzanti possiede un miglior profilo farmacocinetico, con maggior penetrazione tissutale grazie a una lunghezza d'eccitazione più spostata verso il rosso e l'infrarosso (maggiore di 650 nm), quindi possibilità di arrivare a tumori più profondi con un più rapido tempo di eliminazione, ottenendo quindi minori effetti collaterali da fotosensibilizzazione cutanea.

L'acido 5-aminolevulinico (5-ALA) e il suo derivato metilico (5-metil-amino-levulinato, MAL) sono i fotosensibilizzanti maggiormente utilizzati in ambito dei Non-Melanoma-Skin-Cancer (NMSC). Il primo è idrofilico, quindi ha una limitata capacità di penetrare nel tessuto, mentre il secondo è lipofilico e può penetrare nei tessuti più facilmente e per questa ragione è il più usato. In Europa è l'unico approvato.

L'acido 5-amino-levulinico (ALA) è un composto endogeno molto importante nella sintesi dell'eme e la sostanza foto-sensibilizzante è rappresentata da un prodotto della sintesi cioè la protoporfirina IX (PpIX) [16].

La sintesi di PpIX viene regolata da quanto 5-ALA è

PDT Meccanismo d'azione



La terapia fotodinamica (PDT) sfrutta la combinazione di una sorgente luminosa con un agente fotosensibilizzante per determinare un evento citotossico nei confronti di tessuti tumorali

presente nel sangue circolante e il 5-ALA endogeno è messo in circolazione dal fegato. Se si somministra 5-ALA per via esogena attraverso l'applicazione locale sulla cute si può superare il normale assorbimento cellulare, facendo così aumentare la sintesi di PpIX all'interno della cellula. In particolare la cellula tumorale incorpora più 5-ALA rispetto alla cellula normale e quindi sintetizza più PpIX bloccando l'enzima Fe-chelatasi che trasforma il PpIX in eme.

Essendo il derivato metilico dell'5-ALA, l'acido 5-metilaminolevulinico (ALA-metil-estere, MAL), più lipofilo, quindi a maggior assorbimento cutaneo, è l'unico usato e approvato in Europa. È un profarmaco che richiede la conversione in porfirine fotosensibilizzanti, in particolare la PpIX.

Il prodotto (MAL) viene applicato sulla cute e dopo alcune ore (3h) l'area viene irradiata con luce rossa a una lunghezza d'onda di 630 nm e con una potenza di luce tra 75 e 100 J/cm². Il prodotto viene così convertito in maniera endogena dalla via metabolica dell'eme in PpIX e nelle altre porfirine fotosensibilizzanti.

La PDT con MAL è stata approvata per il trattamento delle cheratosi attiniche (AK), del carcinoma basocellulare (BCC), del carcinoma squamocellulare (SCC) e del morbo di Bowen. È principalmente usata per lesioni non pigmentate, non-ipercheratosiche del volto e del cuoio capelluto e può essere di particolare aiuto in caso di lesioni multiple o confluenti o per lesioni che hanno avuto una minima risposta alle terapie standard. È ben tollerata e garantisce un buon risultato estetico, con un tasso di guarigione quasi del 90% [25, 26].

Gli unici svantaggi sono il tempo di attesa tra applicazione della crema e esposizione alla luce (3h) e il dolore. Oltre al fotosensibilizzante, è bene considerare la sorgente di luce da usare. Agli inizi del '900 la prima sorgente di luce usata per la terapia fotodinamica è stata la luce del sole. In seguito si utilizzarono sorgenti luminose che si estendevano a tutto l'arco delle radiazioni ultraviolette e visibili. Negli ultimi anni sorgenti di luce coerente o non-coerente, con spettro di emissione centrato sullo spettro di assorbimento dei diversi fotosensibilizzanti hanno completamente sostituito le precedenti. L'efficacia della PDT dipende dalla quantità di energia luminosa assorbita dal foto-sensibilizzante, per cui è di estrema importanza utilizzare una sorgente luminosa che penetri profondamente nel tessuto in modo da attivare tutte le molecole di foto-sensibilizzante

presenti nel tessuto malato. Questo è possibile solo con lunghezze d'onda comprese nelle bande del rosso e del vicino infra-rosso. Oltre allo spettro di emissione, una caratteristica molto importante di una sorgente luminosa per la PDT è l'uniformità dell'irraggiamento sull'intera area irradiata.

Per la PDT si utilizzano per lo più lunghezze d'onda in grado di penetrare sia nell'epidermide che nel derma. Tuttavia i fenomeni di diffusione e di assorbimento riducono progressivamente l'intensità della luce nei diversi strati cutanei. È bene considerare che la cute ha un numero elevato di variabili: ha forma irregolare, è provvista di follicoli piliferi e ghiandole, è disomogenea, pluristratificata ed è dotata di proprietà fisiche anisotrope. Sono noti però i coefficienti di diffusione e riflessione dell'epidermide e del derma e lo spettro di assorbimento dei principali cromofori, quali proteine, melanina ed emoglobina. Da sottolineare che la penetrazione della luce nella cute aumenta con l'aumentare della lunghezza d'onda. I fotosensibilizzanti quali i derivati dell'ematoporfirina e la PpIX hanno un picco di assorbimento a 630-635 nm che consente il trattamento di elevati spessori di tessuto [15].

Le sorgenti luminose utilizzate per l'attivazione della PpIX sono lampade alogene metalliche filtrate per emettere luce rossa con spettro continuo di 570-670 nm o lampade LED con uno spettro di emissione concentrato in un picco a 630 nm, corrispondente al maggior picco di assorbimento della sostanza foto-sensibilizzante. Attualmente, le sorgenti di luce maggiormente utilizzati sono le lampade a diodi (Light Emitting Diode, LED) che sono progettati per emettere luce non-coerente quasi monocromatica. Il vantaggio è che è possibile costruire LED che emettono in una lunghezza d'onda qualsiasi nell'infrarosso, nel visibile e nell'ultravioletto; sono quindi disponibili emettitori LED ad alta potenza nella banda dei 630 nm. Una caratteristica molto vantaggiosa dei LED è che, oltre ad avere una resa energetica molto elevata, hanno uno spettro di emissione molto stretto e la stabilità nel tempo dell'emissione. Questo comporta, quindi, una ripetibilità delle dosi di irraggiamento.

Prima di effettuare l'irraggiamento terapeutico, si può effettuare la diagnosi in fluorescenza per rilevare i bordi della lesione prima del trattamento, in modo da documentare l'andamento della terapia e poter individuare eventuali lesioni sfuggite al solo esame clinico.

PER LA PDT SI UTILIZZANO PER LO PIÙ LUNGHEZZE D'ONDA IN GRADO DI PENETRARE SIA NELL'EPIDERMIDE CHE NEL DERMA. TUTTAVIA I FENOMENI DI DIFFUSIONE E DI ASSORBIMENTO RIDUCONO PROGRESSIVAMENTE L'INTENSITÀ DELLA LUCE NEI DIVERSI STRATI CUTANEI

**IL CARCINOMA
BASOCELLULARE
È IL TUMORE
CUTANEO MALIGNO
PIÙ COMUNE E
RAPPRESENTA
ANCHE LA FORMA
PIÙ COMUNE TRA
TUTTE LE FORME DI
CANCRO NELL'UOMO**

La fluorescenza è una emissione secondaria di luce dopo che una molecola o un atomo è stato stimolato dall'assorbimento di energia elettromagnetica portandosi in uno stato energetico più elevato.

L'emissione ha luogo quando la molecola ritorna a livello energetico di base; questo processo di solito avviene rapidamente per cui la fluorescenza cessa quando la luce di eccitazione viene rimossa. L'emissione ha sempre una lunghezza d'onda superiore all'eccitazione, quindi ha una energia inferiore. La PpIX mostra un intenso picco di assorbimento a 405 nm (blu-violetto), per cui si utilizza questa lunghezza d'onda anche se la penetrazione della luce nell'epidermide è molto poca, di soli circa 0,5-0,7 mm. Questo però di solito è sufficiente per un'informazione diagnostica dell'aspetto superficiale della lesione e delle strutture immediatamente sottostanti. La cute viene osservata attraverso un filtro ottico di sbarramento che fa passare l'emissione in fluorescenza ma blocca completamente l'eccitazione. La banda di eccitazione della PpIX è 405 nm, che quindi è quella più efficiente per la rivelazione della fluorescenza [14].

4. CARCINOMA BASOCELLULARE (BCC)

Il carcinoma basocellulare è il tumore cutaneo maligno più comune e rappresenta anche la forma più comune tra tutte le forme di cancro nell'uomo [27]. Inoltre, la sua incidenza è in aumento in tutto il mondo. Le cause sottostanti il BCC non si conoscono esattamente, ma l'esposizione ai raggi UV e la predisposizione genetica sembrano essere i fattori etiologici più importanti [28]. Come gli altri NMSC, il BCC non è regolarmente annotato nei registri, rendendo difficile determinare con accuratezza l'incidenza che negli ultimi anni, a causa dell'invecchiamento della popolazione e della sempre maggiore esposizione ai raggi UV, è in continuo aumento [29]. Ma nonostante l'incidenza sia in aumento, la mortalità legata al NMSC è in decremento grazie a una precoce diagnosi e a un tempestivo trattamento. Molte sono le opzioni terapeutiche per il BCC. L'obiettivo primario del trattamento deve essere l'eradicazione completa del tumore con la preservazione della componente funzionale ed estetica. Sebbene il BCC sia generalmente a lenta crescita e raramente metastatizza, può invadere il tessuto circostante, causando distruzione tissutale locale, deficit funzionali ed estetici. Il BCC può anche invadere delle strutture vitali come l'occhio. Il

trattamento rimane per lo più chirurgico nella maggior parte dei casi, mentre le terapie topiche si possono utilizzare nei casi di BCC a basso rischio e la radioterapia è un'opzione quando la chirurgia è controindicata. Negli ultimi anni, la conoscenza dei cambiamenti genetici alla base del BCC ha consentito anche lo sviluppo di terapie target per la malattia in stato avanzato [30]. Sebbene si possa riscontrare in soggetti di ogni fototipo e razza, la sua incidenza è maggiore negli individui con fototipo chiaro e nelle popolazioni del Nord Europa. L'incidenza è legata all'esposizione solare ed aumenta con l'età, è molto raro nei bambini e l'età media della diagnosi è 68 anni. I fattori di rischio associati all'esposizione ai raggi UV sono rappresentati soprattutto dalle esposizioni solari intermittenti e intense (specialmente durante l'infanzia e adolescenza), il colore chiaro della cute, la tendenza alle scottature piuttosto che all'abbronzatura, una storia di scottature durante l'età infantile, l'uso di lettini abbronzanti. Inoltre, la vicinanza all'equatore è un importante fattore di rischio: in Australia, infatti, si registra la massima incidenza, mentre in Finlandia la minima incidenza. Negli ultimi anni si è verificato un aumento dell'incidenza nei soggetti di età inferiore a 40 anni, per lo più donne, a causa della maggiore esposizione al sole [31].

I fattori di rischio non legati all'esposizione ai raggi UV sono rappresentati dall'esposizione a radiazioni ionizzanti per motivi terapeutici, dall'immunosoppressione come nei pazienti trapiantati, dalla sieropositività all'HIV e da sindromi genetiche come la sindrome di Gorlin-Goltz e lo xeroderma pigmentosum. Le sedi anatomiche più frequentemente colpite sono la testa e il collo, il tronco, gli arti superiori, gli arti inferiori e, più raramente, i genitali.

L'esposizione cronica al sole è il principale fattore di rischio, con un periodo di latenza di 15-20 anni tra l'esposizione ai raggi UV e l'esordio clinico della patologia. Sia gli UVA che gli UVB contribuiscono allo sviluppo del tumore causando un danno sia diretto che indiretto al DNA e immunosoppressione. 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 e penetrano più profondamente a livello della cute. 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 fotoprodotto. La mutazione più importante è quella a carico dell'oncosoppressore p53, causandone l'inattivazione e quindi l'incapacità della cellula di andare incontro a morte cellulare programmata, con la conseguente crescita cellulare incontrollata, responsabile del tumore [44]. Il più comune fattore predisponente lo sviluppo di un BCC è una storia di pregressi BCC o di carcinomi squamocellulari (SCC). C'è un rischio di almeno 10 volte che un paziente con storia di BCC possa sviluppare un secondo BCC. Il rischio è stimato essere del 35% a 3 anni e del 50% a 5 anni dopo la prima diagnosi. Altri fattori di rischio sono rappresentati dall'esposizione a carcinogeni esterni come le radiazioni ionizzanti e dall'esposizione all'arsenico, presente in molti insetticidi. È controverso, invece, il ruolo del fumo e del consumo di alcolici. La fotochemioterapia con psoraleni e PUVA aumenta il rischio di sviluppare un SCC, ma non è chiaro il suo ruolo nello sviluppo del BCC. Il BCC, inoltre, si sviluppa nel 30-50% dei nevi sebacei e può insorgere su cicatrici come quelle delle scottature o come quelle di pregresse vaccinazioni [27]. Anche l'immunosoppressione e sindromi genetiche come lo xeroderma pigmentosum, l'epidermo-displasia verruciforme, la sindrome di Gorlin Goltz e di Basex sono associate a un incrementato rischio di sviluppare un BCC. I carcinomi basocellulari presentano molteplici aspetti clinici e prediligono il viso e il capo con la sola eccezione della variante superficiale che risulta più frequente a livello del tronco. Il viso e il collo vengono interessati nel 70-85% dei casi e il naso in particolare nel 25-30%.

Tra le altre sedi del viso da sottolineare per frequenza e importanza la regione peri-palpebrale e il canto interno. Qualsiasi altro distretto può esserne sede a eccezione delle mucose; risulta raro su vulva e scroto e rarissimo in aree sprovviste di follicoli pilo-sebacei (palme, piante). L'esordio spesso insidioso, asintomatico e la crescita lenta possono indurre il paziente a sottovalutare le lesioni. L'aspetto iniziale può corrispondere a una micro-papula simile a una capocchia di spillo, rosa grigiastro con riflessi opalini, oppure a una piccola erosione superficiale a colpo d'unghia che però a differenza di una lesione traumatica tende a persistere e a non guarire. Un altro aspetto iniziale può essere quello di una chiazza eritemato-desquamativa di qualche millimetro rotondeggiante o ovalare.

Sebbene le varianti cliniche del BCC siano molteplici, i tipi più frequentemente riscontrati sono il nodulare, il superficiale, il morphea-like BCC e la variante pigmentata [32].

4.1 CARCINOMA BASOCELLULARE NODULARE

È il sottotipo più frequente (50-79%). La sede prediletta è il capo e si presenta con una piccola papula o un nodulo rosa o bianco perlaceo, translucido con teleangectasie superficiali che tende ad accrescersi e a ulcerarsi al centro dove, in corrispondenza di un'area depressa, è spesso evidenziabile una squamo-crosta.

Il pattern di crescita irregolare può far assumere un aspetto lobulato alla lesione.

Alcune lesioni papulo-nodulari lobulate translucide non ulcerate possono ricordare delle cisti (variante cistica).

Carcinoma basocellulare nodulare: a sinistra prima del trattamento con PDT a destra





Carcinoma basocellulare superficiale: a sinistra prima del trattamento con PDT a destra dopo la terapia fotodinamica

4.2 CARCINOMA BASOCELLULARE SUPERFICIALE

È la più frequente dopo la nodulare (>15%).

Predilige tronco ed estremità e pazienti più giovani (età media alla diagnosi 57 anni).

Esordisce come una macula, chiazza, di color rosa-rosso spesso sormontata da crosticine, a volte prende l'aspetto di una papula o placca sottile con un bordino caratterizzato da piccole papule translucide denominate perle. Possono essere presenti aree di regressione spontanea che si manifestano con atrofia e ipopigmentazione fino ad assumere gli aspetti della variante piano-cicatriziale.

4.3 CARCINOMA BASOCELLULARE SCLERODERMIFORME (MORFEIFORME)

Rappresenta il 5-10% dei casi. Così denominato per la somiglianza con una placca di morfea o scleroderma localizzata. Le lesioni appaiono come chiazze dal bianco rosa al bianco avorio, lucenti, lisce, simil cicatriziali oppure come placche dure, atrofiche, depresse, che appaiono incassate nel derma con bordi mal definiti la cui estensione non sempre risulta clinicamente apprezzabile. Teleangectasie, crosticine, erosioni possono accompagnare il quadro clinico. Questa variante risulta più aggressiva del nodulare e del superficiale con una certa tendenza a diffondere a livello subclinico con potenzialità destruenti locali. Le recidive sono frequenti.

4.4 DIAGNOSTICA E TERAPIA

La dermoscopia è una tecnica non invasiva che aumenta l'accuratezza diagnostica delle lesioni sia pigmentate sia non pigmentate e permette una diagnosi precoce di quelle lesioni in fase iniziale non facilmente riconoscibili al semplice esame clinico. L'algoritmo dermatoscopico proposto da Menzies e collaboratori [33] è basato sull'assenza della rete pigmentata e sulla presenza di almeno uno dei sei criteri positivi quali: ulcerazione (non associata a trauma); multipli globuli blu-grigi; aree a foglie d'acero; nidi ovoidali grigio-blu; aree a ruota di carro; vasi arboriformi. Questi criteri vennero successivamente ampliati da Altamura e collaboratori [34] con l'aggiunta di teleangectasie superficiali e sottili distribuite irregolarmente, piccole e multiple erosioni, strutture concentriche, multipli punti blu-grigi, aree bianco-rosa brillanti, velo blu-biancastro e pseudocisti cornee. Il BCC superficiale si distingue per l'aspetto bianco-rosa brillante e per la presenza di fini teleangectasie all'interno della lesione [35].

Il carcinoma basocellulare mostra aspetti caratteristici al microscopio laser confocale (RCM) che consentono una diagnosi accurata. Da numerosi studi è emerso che il criterio diagnostico più sensibile e specifico è la presenza di cellule monomorfe dotate di nuclei allungati e polarizzati lungo lo stesso asse di orientamento nell'epidermide. Altri aspetti peculiari sono la presenza di vasi tortuosi, al cui interno

è spesso visibile in tempo reale la diapedesi leucocitaria, il pleomorfismo dell'epidermide superficiale (suggestivo di danno attinico) con abbondante infiltrato infiammatorio [36].

Nel carcinoma basocellulare di tipo nodulare è frequente il riscontro nidi di cellule basalioidi costituiti da agglomerati di cellule con bordo riflettente disposte a palizzata lungo il margine esterno [37].

La conferma della diagnosi clinica, dermoscopia e confocale richiede comunque una biopsia cutanea con l'esame istologico. La principale caratteristica istologica del BCC è rappresentata dalle cellule basalioidi. Ciascuna di queste piccole, pleomorfe cellule è composta da un nucleo basofilo e scarso citoplasma. Generalmente le cellule basalioidi mancano di una evidente atipia cellulare e hanno una scarsa attività mitotica. Possono essere, inoltre, presenti sia necrosi che ulcerazione. Lo stroma circostante mostra un incrementato numero di fibroblasti e un'aumentata quantità di collagene.

Sebbene il BCC sia comunemente un tumore a lenta crescita che raramente metastatizza, esso può infiltrare il tessuto circostante determinandone la distruzione, con implicazioni funzionali ed estetiche. Quindi lo scopo del trattamento deve essere quello di eradicare completamente il tumore preservando il più possibile la componente funzionale ed estetica. I principali fattori di rischio si dividono in quelli legati alla massa tumorale come la sede anatomica (il volto, soprattutto regione perioculare, palpebre, naso regione periorale sono le regioni a maggiore rischio), la dimensione, i bordi, le caratteristiche istologiche del tumore, una storia di BCC recidivanti, la presenza di un eventuale coinvolgimento peri-neurale e in fattori legati all'ospite come precedenti terapie ionizzanti o precedenti cicatrici, età inferiore a 40 anni, immunosoppressione, presenza, di cicatrici croniche, di ulcere, di sedi di infiammazione, o presenza di sindromi genetiche e una storia di pregressi tumori a comportamento aggressivo.

Il trattamento chirurgico rappresenta la migliore opzione terapeutica quando non vi sono controindicazioni a esso. Le tecniche chirurgiche si dividono principalmente in due tipi: l'escissione chirurgica tradizionale e la chirurgia Mohs che consente un'analisi completa intra-operatoria, ma risulta essere più costosa. Trattamenti alternativi alla chirurgia

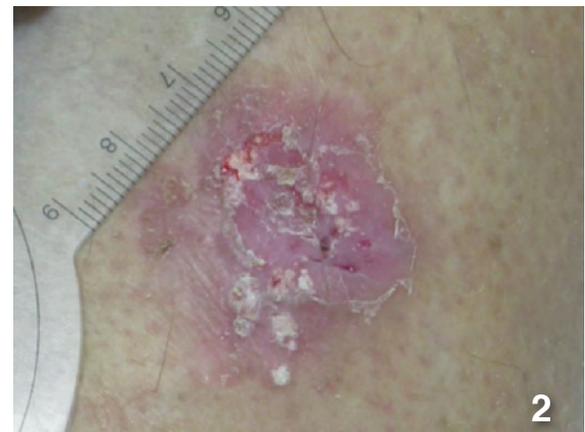
includono il curettage da solo o accompagnato dalla elettrocoagulazione, la crioterapia, la radioterapia, farmaci topici e la terapia fotodinamica (PDT).

Tra i farmaci topici ricordiamo: il 5-fluorouracile (5-FU) approvato per il BCC superficiale dalla Food and Drug Administration (FDA) e l'imiquimod al 5% approvato nel 2004 per il BCC superficiale del volto, del collo, del tronco e delle estremità. L'imiquimod è in grado di stimolare l'immunità acquisita e innata attraverso la trascrizione di interferon alfa e gamma e il fattore di necrosi tumorale. Nonostante la malattia avanzata sia rara, il BCC può progredire a un punto in cui la terapia locale non è più auspicabile e quindi la prognosi per il paziente peggiora notevolmente. Il BCC metastatico è estremamente raro, con un'incidenza che varia dallo 0,0028 allo 0,5%. Le aree più comuni di metastasi sono rappresentate dai linfonodi, dai polmoni, dalle ossa e dalle ghiandole paratiroidi. A sua volta, il BCC localmente avanzato si riferisce a lesioni che non possono essere aggredite chirurgicamente, o che presentano contro-indicazioni mediche alla chirurgia, o perché si tratta di lesioni molto estese per cui lascerebbero un'enorme deformità estetica [38].

Il trattamento con la terapia fotodinamica è ormai consolidato per il carcinoma basocellulare superficiale e nodulare, ma non è indicato per le forme più aggressive, quali il carcinoma baso-squamoso, il morfeiforme o l'infiltrante [38]. Molti studi hanno valutato l'efficacia, il risultato cosmetico e l'incidenza di recidive di BCC trattati con PDT. MAL/PDT è approvato in Europa per il trattamento del BCC, ma rimane off-label in USA. Il trattamento con la PDT ha sicuramente mostrato un migliore risultato per il BCC superficiale rispetto al nodulare e anche per lesioni minori di 2 cm. Rispetto alla terapia chirurgica comunque il trattamento con PDT è inficiato da un numero più alto di recidive anche se caratterizzato da un miglior risultato estetico [39]. Vinciulo et al. [40] hanno esaminato il trattamento MAL/PDT per BCC "difficili da trattare", cioè BCC di grandi dimensioni o presenti in zone anatomiche "difficili" o presenti in pazienti ad alto rischio di complicazioni chirurgiche. Il tasso di fallimento del trattamento era del 18% a 12 mesi e del 24% a 24 mesi, con un risultato cosmetico buono/eccellente. La conclusione degli autori è stata che la MAL/PDT è un'ottima

IL TRATTAMENTO CON LA TERAPIA FOTODINAMICA È ORMAI CONSOLIDATO PER IL CARCINOMA BASOCELLULARE SUPERFICIALE, MA NON È INDICATO PER LE FORME PIÙ AGGRESSIVE, QUALI IL CARCINOMA BASO-SQUAMOSO, IL MORFEIFORME O L'INFILTRANTE

Morbo di Bowen:
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
PDT



opzione di trattamento per quei BCC definiti “difficili da trattare” o a causa della sede anatomica o per condizioni generali del paziente. Szeimies et al. [41] hanno riportato una simile efficacia a tre mesi per MAL-PDT e per l'escissione chirurgica nel trattamento del BCC superficiale in un ampio studio randomizzato multicentrico (92,2% di risposta clinica verso il 99,2% del gruppo trattato chirurgicamente). Un altro studio randomizzato multicentrico [42] ha messo a paragone il trattamento con MAL-PDT e la crioterapia per il BCC superficiale. Hanno evidenziato come ci sia un simile rischio di recidiva a 5 anni, ma un miglior risultato estetico per il MAL-PDT. Un altro studio randomizzato ha confrontato il trattamento con MAL-PDT, con l'imiquimod e con il 5-fluoro-uracile per i BCC superficiali con un follow-up di tre anni, dimostrando che l'imiquimod è superiore mentre il 5-fluoro-uracile è paragonabile a MAL-PDT [43]. Risultati variabili sono stati osservati per il BCC nodulare. MAL-PDT ha mostrato una significativa superiorità istologica rispetto al placebo a 6 mesi, con un 73-78% di risposta completa, comparata al 27-33% del gruppo placebo rispettivamente in due studi multicentrici, randomizzati a doppio-cieco [44-45]. Rhodes et al. [46] hanno osservato una risposta paragonabile per il trattamento del BCC nodulare con MAL-PDT ed escissione chirurgica a tre mesi (91% e 98% rispettivamente), con una più alta percentuale di recidiva ma miglior risultato cosmetico nel gruppo trattato con PDT. Una completa risposta a 5 anni per il BCC nodulare si ottiene con l'escissione chirurgica, rispetto alla MAL-PDT (96% verso il 76% rispettivamente), anche se il risultato estetico della PDT risulta essere migliore. Uno studio multicentrico

[47] ha invece evidenziato come per il BCC nodulare la risposta completa si otteneva solo nel 33% dei casi dopo due sedute di trattamento con MAL-PDT, comparato al 82% di risposta del BCC superficiale (follow-up medio 23,5 mesi). Comunque diversi sono gli studi che sottolineano come nel caso del BCC nodulare il trattamento di scelta deve essere quello chirurgico e solo in casi selezionati occorre preferire la PDT. Nel caso di BCC molto aggressivi come quelli del distretto testa collo, il rischio di recidiva con la PDT è molto alto, per cui è sempre bene preferire un trattamento chirurgico ove possibile. La difficoltà nel trattare i BCC nodulari con la PDT è dovuto soprattutto al limite di penetrazione del foto-sensibilizzante (1-2 mm). Effettuare un curettage in alcune lesioni prima di effettuare il trattamento con PDT, migliora sicuramente la risposta. Per i BCC superficiali la PDT si propone come un valido trattamento, sebbene non considerato di prima linea.

5. MORBO DI BOWEN

Il carcinoma squamocellulare in situ o morbo di Bowen (BD) è diagnosticato frequentemente nelle persone anziane. La progressione verso forme invasive o metastatiche si verifica nel 3-5% dei casi in un periodo di tempo molto lungo. È correlato alle radiazioni solari, all'esposizione iatrogena ai raggi UV, radioterapia, immunosoppressione e in passato all'esposizione all'arsenico. Risulta anche associato all'infezione virale come quella da HPV tipo 16 e il Merkel polyoma virus o malattie autoimmuni come la sindrome di Sjogren. Le aree più interessate sono la testa, il collo e anche gli arti, più frequentemente nelle donne. Inoltre, altre patologie correlate



all'esposizione UV possono coesistere o svilupparsi in seguito. Il morbo di Bowen è una forma in situ di carcinoma, che può diventare invasivo (iSCC) e diventare metastatico nel 20% dei casi. Si sviluppa solitamente in persone di età maggiore di 60 anni, con un'incidenza di 15-20 casi su 100.000 persone/anno nell'emisfero nord oppure di 115-174 casi su 100.000 persone/anno a livello dell'equatore a seconda del tipo di pelle. Per cui una diagnosi precoce consente di iniziare prima possibile il trattamento e quindi ridurre al minimo la possibilità di evoluzione in carcinoma invasivo [48].

Le lesioni sono localizzate solitamente in aree esposte al sole, come testa, collo e arti. Zone come labbra, capezzoli, palmo delle mani e pianta dei piedi e il letto ungueale sono raramente affetti.

Clinicamente si presenta come una placca desquamante eritematosa, che si espande lentamente nel tempo. La desquamazione generalmente è bianca/giallastra, che può essere facilmente rimossa senza provocare sanguinamento. I margini solitamente sono ben definiti e la presenza di ulcerazione spesso è indice di progressione della malattia. È importante tenere presente tutte le possibili diagnosi differenziali, come la psoriasi, il morbo di Paget, soprattutto in quei casi in cui si verifica a livello del capezzolo, alcune forme superficiali di BCC, micosi, cheratosi attiniche o altre forme di dermatite [48]. La dermatoscopia è sicuramente la tecnica di diagnostica non invasiva che ci aiuta nella diagnosi. Come evidenziato da Zalaudek et al. [49] nel 2004 il morbo di Bowen è caratterizzato da visi glomerulari e desquamazione superficiale. Successivamente anche Hernandez-Gil et al. [50] hanno descritto altri aspetti suggestivi

per la diagnosi di Bowen, una falsa rete pigmentata, macchie di pigmentazione distribuita anarchicamente, distribuzione uniforme del pigmento grigio o marrone, distribuzione irregolare di punti e globuli, macchie di ipopigmentazione e superficie squamosa/verrucosa.

Infine, nel 2015 Payapvipapong & Tanaka [51] hanno classificato il morbo di Bowen in tre tipi: classico, pigmentato e parzialmente pigmentato. Il classico BD è associato alla presenza di pattern vascolare atipico, scala biancastra e una rete rosata; il BD pigmentato rivela pigmentazione senza struttura, strisce e croste pigmentate; e il BD parzialmente pigmentato è una combinazione degli altri due. Comunque in tutti quei casi dubbi è bene effettuare una biopsia prima di iniziare una eventuale terapia. Da un punto di vista istologico è coinvolta l'intera epidermide e talvolta l'epitelio delle ghiandole pilo-sebacee. Le cellule normali sono sostituite da cheratinociti modificati con perdita di orientamento, nuclei più grandi e iper-cromatici con aspetto disordinato dell'epidermide. La giunzione tra derma e epidermide è chiara, senza l'acantosi ineguale che è caratteristica dello strato superiore. La maggior parte delle volte ci sono cellule discheratosiche, atipia e scomparsa dello strato granulare. Sebbene nel derma non siano presenti cellule atipiche, viene spesso riportata una risposta infiammatoria associata a un aumento del flusso sanguigno.

Sono stati riscontrati diversi modelli che possono essere isolati o combinati nella stessa placca, come psoriasiforme (acantosi, paracheratosi), atrofica (mancanza di organizzazione, atipia ipercheratosi), verrucoso-ipercheratosica (papillomatosi, invaginazioni, ipercheratosi), alterazione mucosa o sebacea anomala del tessuto, papillare (esofitico, a volte koilocitosi), irregolare (acantosi non organizzata, possibile infiammazione del derma sottostante), pigmentato (melanofagi sotto cellule irregolari con melanina), pagetoide (citoplasma leggero, linee di cheratinociti normali, a volte normale guaina basale), o la variante a cellule chiare (può essere associata all'infezione da HPV).

Ci sono diverse terapie disponibili tra cui: agenti topici quali il 5-fluorouracile (5-FU) o l'imiquimod; la rimozione chirurgica del tumore (escissione, chirurgia micrografica di Mohs); le procedure distrut-

**IL MORBO DI BOWEN
SI PRESENTA COME
UNA PLACCA
DESQUAMANTE
ERITEMATOSA, CHE SI
ESPANDE LENTAMENTE
NEL TEMPO**



Consulta la bibliografia sul web

<http://www.dermakos.it/41258>

tive (crioterapia e curettage, cauterizzazione); le procedure basate sulla luce (laserterapia, terapia fotodinamica (PDT) e la radioterapia. In alcuni casi, quando la lesione è vecchia e ha una lenta velocità di progressione, alcuni autori preferiscono non trattare la lesione se la lesione non crea alcun disagio per il paziente, specialmente quando ci sono alcune comorbidità associate a un basso tasso di guarigione. Non ci sono indicazioni rigorose per ciascuna tecnica, quindi la scelta rimane per il clinico. Per scegliere la giusta terapia, la decisione deve essere presa in base alla dimensione e al sito della lesione, alla profondità, alle attrezzature, alla disponibilità del paziente o alle aspettative estetiche e anche ai deficit di guarigione esistenti. La terapia fotodinamica (PDT) con MAL (MAL-PDT) consente di ottenere risultati estetici significativamente migliori. Di solito sono necessarie due o tre sedute per la clearance (tassi tra il 68-89%). La PDT ha dimostrato l'efficacia nel trattamento della BD ed è raccomandata sia per il coinvolgimento esteso che per i siti di scarsa guarigione. Morton et al. [52] ha confrontato MAL-PDT con crioterapia e 5-FU in uno studio randomizzato multicentrico europeo controllato verso placebo su 225 pazienti.

Un tasso di risposta completo significativamente superiore è stato osservato a 12 mesi per MAL-PDT rispetto alla crioterapia (80% vs 67%, $p = 0,047$). La cosmesi superiore è stata ottenuta con PDT. Un piccolo studio prospettico su 23 biopsie di estese lesioni BD (> 3 cm) ha raggiunto il 90% di clearance con due trattamenti MAL-PDT, a una settimana di distanza. Il risultato estetico a 1 anno era buono o eccellente, con recidiva in soli tre casi [53]. Elevati tassi di clearance totale (76,09% a 16,61 mesi) con due trattamenti MAL-PDT a distanza di una settimana sono stati riportati in uno studio retrospettivo osservazionale di 51 lesioni BD, con eccellente cosmesi e solo lievi effetti avversi cutanei [54]. PDT sembra essere un trattamento altamente efficace per BD, tuttavia, i dati di follow-up a lungo termine non sono ancora disponibili. È necessaria un'ulteriore indagine sul ruolo dei fattori immunoistochimici nella risposta di BD a MAL-PDT. Un piccolo studio preliminare ha indicato che l'espressione di p53 e Ki67 potrebbe essere marcatori di una risposta positiva, sebbene la significatività non sia stata raggiunta [55]. ●

Test di valutazione dell'apprendimento

Per il superamento del test è necessario rispondere correttamente almeno al 75% delle domande proposte (6 su 7). 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

Cosa si intende per NMSC?

- SCC, Morbo di Bowen, AK, BCC
- AK, SCC, BCC
- SCC, acantoma a cellule chiare, BCC, AK
- Nessuna delle risposte è corretta

2

Qual è la l'incidenza di NMSC tra la popolazione caucasica?

- 0,01-16%/anno
- 3-10%/anno
- 5-20%/anno
- 10-20%/anno

3

Perché è necessario intraprendere un trattamento tempestivo?

- Perché metastatizzano frequentemente
- Perché sono localmente invasivi
- Perché non sono localmente invasivi
- Nessuna delle risposte è corretta

4

Qual è il principale fattore di rischio per il NMSC?

- Storia di precedente NMSC
- Fattori genetici
- Raggi UV
- Immunodepressione

5

La terapia fotodinamica (PDT) su cosa si basa?

- Sull'azione citotossica di alcune specie iper-reattive dell'ossigeno, generate per trasferimento di energia e/o di elettroni dal sensibilizzatore foto-eccitato

6

Quali vantaggi hanno i fotosensibilizzanti di nuova generazione?

- Maggiore selettività di azione anti-tumorale
- Una più efficiente foto-attivazione
- Un'incidenza significativamente inferiore di effetti collaterali
- Tutte le risposte sono corrette

7

Qual è l'unico fotosensibilizzante approvato e usato in Europa?

- Acido 5-aminolevulinico (5-ALA)
- 5-metil-amino-levulinato, MAL
- Benzoporfirina (BPD)
- Ipocrellina e ipericina