



## **GRUPPO DI STUDIO TUMORI DELLA CUTE**

### **IL TRATTAMENTO DELLE NEOPLASIE CUTANEE EPITELIALI MALIGNI NON-MELANOMA**

*Il trattamento alternativo alla chirurgia tradizionale:  
nuove e vecchie tecnologie*

**A cura di:**

Gianluca Rossotto

**Il documento è stato valutato e validato da tutto il gruppo di studio sui tumori della cute  
così composto:**

*Cesare Barbera, Michele Bertero, Fabrizio Carnevale, Enrico Colombo, Alessandra Farnetti,  
Massimo Gattoni, Angela Giacalone, Elena Francesca Giacone,  
Stefano Guzzetti, Marino Landra, Giuseppe Macripò, Maurizio Norat, Marcella Occelli,  
Cinzia Pala, Carlo Palenzona, Alberto Pisacane, Paolo Pochettino, Pietro Quaglino,  
David Rondonotti, Gianluca Rossotto, Luigi Santoro, Maria Scatolini, Rebecca Senetta,  
Maria Tessa, Tiziana Venesio, Alessandro Zaccagna*

## **Indice**

<b>Premessa .....</b>	<b>pag. 4</b>
<b>Elettrochirurgia (curettage+electrodessican/electrofulguration/electrocoagulation)...</b>	<b>pag. 4</b>
<b>Criodistruzione: crioterapia e criochirurgia .....</b>	<b>pag. 7</b>
<b>Laserterapia: .....</b>	<b>pag. 9</b>
- <b>Laser chirurgico CO2 .....</b>	<b>pag. 9</b>
- <b>Laser Erbium – Yag .....</b>	<b>pag. 11</b>
<b>Terapia fotodinamica .....</b>	<b>pag. 12</b>
<b>Imiquimod 5% Crema (Aldara® Crema) .....</b>	<b>pag. 15</b>
<b>Diclofenac sodico 3% p/p in gel di acido ialuronico al 2.5% (Solaraze® gel) .....</b>	<b>pag. 17</b>
<b>5 Fluorouracile 5% topico .....</b>	<b>pag. 18</b>
<b>Tavole sinottiche .....</b>	<b>pag. 20</b>
- <b>Carcinoma basocellulare primario/primitivo</b>	
- <b>Carcinoma basocellulare recidivante – ricorrente</b>	
- <b>Malattia di Bowen</b>	
<b>Cheratosi attinica: lesione singola .....</b>	<b>pag. 22</b>
- <b>trattamento diretto della lesione</b>	
- <b>trattamento del campo di cancerizzazione</b>	
<b>Cheratosi attinica: lesioni multiple .....</b>	<b>pag. 23</b>
- <b>trattamento delle lesioni e del campo di cancerizzazione</b>	
<b>Appendice: prove di evidenza.</b>	

## **Premessa**

La “**chirurgia tradizionale**” rimane la **tecnica di prima scelta**, quando possibile, per il trattamento radicale delle neoplasie cutanee (salvo per le cheratosi attiniche), costituendo il “gold standard” per la terapia.

Le tecniche alternative alla “chirurgia tradizionale”, di cui si discuterà in questo documento, **non prevedono**, in generale, **una verifica istologica della radicalità del trattamento effettuato** e, rispetto ad una chirurgia correttamente condotta, sono gravate da **tassi di recidiva superiori**; i pazienti sottoposti a queste procedure richiedono pertanto uno **stretto monitoraggio e follow-up**, se possibile ancora più attento rispetto a quanto previsto per i pazienti trattati chirurgicamente, al fine di individuare precocemente eventuali recidive ed effettuare quindi un’appropriata terapia.

## **ELETTROCHIRURGIA**

### **(Curettage + Electrodesiccation / electrofulguration / electrocoagulation)**

#### **Indicazioni neoplastiche**

##### **1. Cheratosi attinica (anche multiple)**

##### **2. Malattia di Bowen (in sedi cutanee classiche)**

- Secondo alcuni Autori è una controindicazione relativa per la distribuzione delle cellule lungo follicoli piliferi
- Per lo più lesioni piccole e singole (Risposta: curettage 81%; curettage + cauterizzazione 98%)

#### **MA evitare**

##### **1. Dita mani e piedi, per cui è invece indicata:**

- Escissione Mohs surgery / chirurgia microscopicamente controllata (o in seconda linea PDT, radioterapia o laser)

##### **2. Sede genitale (talvolta HPV correlate: eritroplasia di Queyrat o PIN: “penile intraepithelial neoplasia”; VIN o “vulvar intraepithelial neoplasia”), per cui invece sono indicate:**

- Escissione Mohs –surgery / chirurgia microscopicamente controllata
- Imiquimod
- Crioterapia
- PDT
- Laserterapia

- Radioterapia
- Eccezione per “sede genitale” è la papulosi bowenoide (raramente aspetti malignità), per cui invece sono indicate:
  - Curettage e elettrocoagulazione
  - Imiquimod
  - Crioterapia
  - Laserterapia

3. Sede perianale (alto rischio ricorrenza e invasione), per cui invece è indicata:

- Escissione chirurgica (ampia escissione)

3. Carcinoma basocellulare (*RACCOMANDAZIONE D in casi selezionati e se primitivo/E se recidivato; LIVELLI DI PROVA V*)

- Lesioni di piccole dimensioni, multipli, non recidivanti ed in sedi anatomiche a basso rischio (tronco ed arti superiori), istotipi non aggressivi (NON SCLERODERMIFORME, NON INFILTRATIVO, NON MICRONODULARE; NON BASOSQUAMOSO)
- Meglio lesioni superficiali (anche lesioni nodulari di piccole dimensioni in sedi favorevoli)
- Pazienti anziani
- Tecnica: anestesia locale + Curettage (“scucchiamento” tumore e tessuti sani vicini con margine di 2-4 mm) + Elettrocoagulazione (meglio più cicli): SOLA ELETTRICOAGULAZIONE SEMPRE SCONSIGLIATA
  - Percentuali di guarigione: >90%, se procedure effettuate da dermatologi esperti
  - Non garantiscono guarigioni superiori all'exeresi chirurgica
  - Non adeguate informazioni istologiche sulla radicalità (soprattutto in sedi anatomiche critiche e a maggior rischio di recidiva)
- Metodica nel complesso sconsigliata: SOLO operatori con specifica competenza

**NON E' RACCOMANDATO IL TRATTAMENTO MEDIANTE ELETTROCHIRURGIA  
DEL CARCINOMA SPINOCELLULARE INVASIVO PER LE SCARSE EVIDENZE  
SCIENTIFICHE ED I RISCHI CONNESSI ALLA POSSIBILE NON RADICALITA'  
TERAPEUTICA**

## **ELETTROCHIRURGIA**

### **A FAVORE**

- Tecnica **veloce**, relativamente **semplice**, a **basso costo**, senza necessità di lunga preparazione (ma meglio se utilizzata da personale esperto nel trattamento delle neoplasie cutanee).
- Non necessità di ospedalizzazione.
- Permette il **risparmio di tessuto sano**: utile per lesioni multiple.
- Possibile trattamento di **pazienti anziani** con comorbidità.
- **Cicatrici** di solito **accettabili** con risultato estetico buono-eccellente (SE IN MANI ESPERTE ed evitando lesioni grandi su superfici convesse).
- **Recidive rare** (se rispettati criteri di selezione delle lesioni) e facilmente riconoscibili.
- **Basso rischio di infezioni** (antibiotici topici).
- **Non necessità di farmaci analgesici** nel post intervento.

### **CONTRO**

- Per quanto semplice, **necessita' di personale esperto** nel trattamento delle neoplasie cutanee.
- Necessità di utilizzo di **anestesia locale e di elettrodi monouso** o di **sterilizzazione**.
- Rischio di **incendi** (evitare soluzioni alcoliche disinfettanti, bombole di ossigeno; “gas intestinali”....).
- **“Fumi”** contenenti molecole organiche (anche particelle virali) e molecole inorganiche (mutageni?, irritanti?): utilizzo di presidi di protezione individuale e meccanismi di aspirazione dei fumi e filtri .
- **Non** permette la **valutazione istologica** dei margini della lesione “asportata”.
- Non indicata per il trattamento di carcinomi basocellulari recidivanti o infiltranti o sclerodermiformi o in sedi ad alto rischio.
- **Problemi nel trattamento di pazienti portatori di pace-maker o defibrillatori impiantabili**: è controindicazione relativa (riprogrammazione di defibrillatori; utilizzo di “magnete”; basse potenze; evitare “cut”; distanza del pacemaker da apparecchio; strumenti bipolari meglio dei monopolari; corretta disposizione elettrodo indifferente; utilizzo di “termocauteri veri”).
- **Guarigione dipende da fattori individuali** (sede anatomica, dimensioni, profondità della ferita, età del paziente): possibili esiti discromici - cicatriziali distrofici o ipertrofici o cheloidei (in base a fattori come razza, sede intervento, dimensioni e profondità della ferita), possibile infezione seppure rara.
- **Rischio di ustioni** (parti metalliche di lettini chirurgici; elettrodi per ECG; elettrodo indifferente non correttamente posizionato).

## **CRIODISTRUZIONE: crioterapia e criochirurgia**

- **CRIOCHIRURGIA: distruzione selettiva** controllata dei tessuti (neoplasie maligne!!). Prevede l'utilizzo di pirometri, termocoppie (per infissione ad ago), elettro-impedenzometria (bipolare: ad ago per infissione o monopolare: di superficie) al fine di controllare – standardizzare la tecnica.
- **CRIOTERAPIA:** termine più generico, per indicare **distruzione alla “cieca”** e quindi non necessariamente completa (tecnica da applicare solo a lesioni benigne).

**Obiettivo:** creare necrosi “selettiva” (criochirurgia) dei tessuti, attraverso la riduzione della temperatura degli stessi (mediante l'applicazione di un “agente criogeno”) con il conseguente congelamento delle cellule per sottrazione di calore.

Nelle neoplasie cutanee maligne si utilizza di solito, come agente criogeno, l'azoto liquido (temperatura: -196°C).

### **Tecniche**

- **“Open spray”:** unità criogenica con azoto liquido + terminali ad “ugello” di diverse dimensioni, con la possibile applicazione di coni chiusi o direzionali per concentrare l'agente criogeno su piccole aree e incrementare efficacia.
  - Lesioni multiple e superficiali (e mediamente profonde) con superficie irregolare, su superfici curve (concave o convesse).
- **Criosonde** (terapia di contatto): unità criogenica + terminale piatto pre-raffreddato e applicato sulla lesione.
  - Lesioni piatte e tondeggianti a superficie liscia e regolare.

La tecnica prevede, al fine di ottenere una maggiore distruzione tissutale e maggiore efficacia terapeutica, un **rapido congelamento** della lesione seguito da un **lento scongelamento**. È opportuno eseguire ripetuti cicli di congelamento e scongelamento (almeno 2 cicli) per ottenere una maggiore efficacia terapeutica.

### **Indicazioni neoplastiche**

#### **1. Cheratosi attinica**

- Di solito in modalità open spray o per contatto con criosonde.
- Lesioni singole o isolate, in numero ridotto e di piccole dimensioni.
- Lesioni multiple su aree estese (criopeeling): problema del campo di cancerizzazione.
- Per lesioni ipercheratosiche: curettage + crioterapia.
- Tempo di gelo variabile (3”-60”): **NON PROTOCOLLI STANDARDIZZATI.**

- RISULTATO OPERATORE DIPENDENTE.
- Anche cheilite attinica e leucoplachia labbra: tempo di gelo 10''-20.

## **2. Malattia di Bowen**

- Per lo più per lesioni piccole, singole ed in sedi a basso rischio di esiti cicatriziali.
- Percentuale di recidiva a 1 anno: 10%.

## **3. Carcinoma basocellulare** (*RACCOMANDAZIONE D in casi selezionati e se primitivo/E se recidivo; LIVELLO DI PROVA V*).

- Piccole dimensioni (ma anche grandi), multipli, non recidivanti ed in sedi anatomiche a basso rischio (tronco e arti superiori), istotipi non aggressivi (NON SCLERODERMIFORME, NON INFILTRATIVO, NON MICRONODULARE; NON BASOSQUAMOSO).
- Meglio lesioni superficiali (ma possibile anche per lesioni nodulari di piccole dimensioni in sedi favorevoli).
- Pazienti anziani non candidabili alla chirurgia.
- Raggiungere una temperatura tissutale di - 50°/60°C, un tempo di gelo >40'', un tempo di disgelo > 60'', un alone di gelo di 5 mm.
- Doppio ciclo congelamento-disgelo.
- Se carcinomi in "stadio iniziale", guarigione a 5 anni: 99%.
- Alto rischio di ricomparsa (60%) nelle recidive di carcinoma basocellulare.

**NON E' RACCOMANDATO IL TRATTAMENTO MEDIANTE  
CRIOTERAPIA/CRIOCHIRURGIA DEL CARCINOMA SPINOCELLULARE INVASIVO  
PER LE SCARSE EVIDENZE SCIENTIFICHE ED I RISCHI CONNESSI ALLA  
POSSIBILE NON RADICALITA' TERAPEUTICA**

### **CRIOTERAPIA - CRIOCHIRURGIA**

#### **A FAVORE**

- **Tecnica sicura e relativamente semplice**, a basso costo e versatile.
- Trattamento teoricamente possibile in **qualsiasi area corporea** .
- **Terapia palliativa per neoplasie in operabili**.
- **Non** necessità di **ospedalizzazione né di anestesia** generale o locale (se si vuole si può utilizzare un topico anestetico).
- **Non** necessità di **esperienza chirurgica** "tradizionale".

- **Alternativa** possibile in pazienti che rifiutano o temono la chirurgia o ad alto rischio chirurgico; adatta a pazienti in “carrozzina” o con limitata mobilità; possibile in pazienti portatori di pacemaker o con problemi di emocoagulazione.
- **Non** sussistono **limitazioni di età** (pazienti di qualsiasi età) ed è possibile l'utilizzo **in gravidanza**.
- **Eccellenti risultati cosmetici**.
- Poche limitazioni postoperatorie (lavorative e sociali).

### **CONTRO**

- Per quanto semplice, **necessita di personale con adeguata esperienza** nel trattamento delle neoplasie cutanee.
- Necessità di **idonee apparecchiature** (termocoppie, pirometri, elettro-impedenziometri).
- **Non** permette la **valutazione istologica della lesione** “trattata” (salvo precedente biopsia per esame istologico) o almeno dei margini della stessa.
- **Evitare carcinomi basocellulari recidivanti o infiltranti o sclerodermiformi o in sedi ad alto rischio**.
- **Controindicata** in pazienti affetti da orticaria da freddo, intolleranza al freddo, crioglobulinemia, crio-fibrinogenemia.
- Nel post intervento: **edema, eritema, formazione di bolle e croste, necrosi, dolore**.
- Possibili **esiti discromici** (per lo più ipopigmentati: attenzione soggetti neri), possibili esiti cicatriziali distrofici o ipertrofici o cheloidei (in base a fattori come razza, sede intervento, dimensioni e profondità della ferita), possibile **ectropion** (per lesioni palpebrali), possibili **cicatrici** retraenti (commissure e vermiglio labiale, canto interno occhio, margine libero ala nasale, condotto uditivo esterno).
- Guarigione dipende da fattori individuali (sede anatomica, dimensioni, età del paziente).
- Possibile **infezione** (seppure rara).

### **LASERTERAPIA**

#### **Laser chirurgico CO2**

Distruzione mediante VAPORIZZAZIONE in modalità de focalizzata.

## **Indicazioni neoplastiche**

1. Cheratosi attiniche (anche multiple) e resurfacing di ampie superfici con lesioni precancerose da fotodanneggiamento
2. M. di Bowen e carcinoma spinocellulare in situ
3. Carcinomi basocellulari: STESSI LIMITI E PRECAUZIONI nella scelta delle lesioni dei pazienti del curettage - elettrocoagulazione – elettroessicazione, crioterapia (*RACCOMANDAZIONE D in casi selezionati e se primitivo/E se recidivo; LIVELLO DI PROVA V*)

## **A FAVORE**

- **Versatilità** (possibilità di trattare contemporaneamente anche lesioni di natura benigna a scopo estetico)
- **Efficacia**
- **Velocità operativa**
- **Non contact surgery** (a differenza di elettrocoagulazione e chirurgia tradizionale)
- **Feedback visivo di colori**
- **Emostasi efficace**
- **Scarso edema postoperatorio**
- **Modesta sensazione di dolore**
- **Anestesia talvolta non necessaria** (a differenza di elettrocoagulazione e chirurgia tradizionale)
- **Veloce riepitelizzazione** (a differenza di elettrocoagulazione per fenomeni di carbonizzazione dei tessuti)
- **Ridotti o assenti effetti indesiderati post operatori**
- **Buoni risultati estetici e funzionali** (superiori a quelli dell'elettrocoagulazione in mani esperte)

## **CONTRO**

- Necessità di una **buona conoscenza** delle basi teorico fisiche (**esperienza dell'operatore!**)
- Necessità di modificare i parametri operativi in relazione alle variazioni della tecnica operatoria e/o del tipo di lesione (**esperienza dell'operatore!**)
- Assenza di programmi operativi sicuri o riproducibili validi per tutte le situazioni
- **Feedback visivo** (il vantaggio si trasforma in limite nel caso di una non perfetta conoscenza degli indicatori di colore e della fase di end-point clinico)
- **Costo dell'apparecchiatura e scarsa disponibilità nelle Strutture del SSN**

## Laser Erbium-Yag

### Indicazioni neoplastiche

- Cheratosi attiniche singole
- Cheratosi attiniche multiple del viso e cuoio capelluto in pazienti con intensi fenomeni di fotoaging (es. “fullface resurfacing” e trattamento del campo di cancerizzazione)

### A FAVORE

- **Efficacia.**
- **Velocità operativa.**
- **Non contact surgery** (a differenza di elettrocoagulazione e chirurgia tradizionale).
- **Scarso edema postoperatorio.**
- **Modesta sensazione di dolore** (parametri operativi medio bassi) (a differenza di elettrocoagulazione e chirurgia tradizionale).
- **Anestesia spesso non necessaria** (a differenza di elettrocoagulazione e chirurgia tradizionale).
- **Veloce riepitelizzazione.**
- **Ridotti o assenti effetti indesiderati post operatori.**
- **Buoni risultati estetici e funzionali** (superiori a quelli dell'elettrocoagulazione in mani esperte).

### CONTRO

- **Ampio margine di errore** dipendente dall'esperienza dell'operatore
- **Necessità di una buona conoscenza delle basi teorico fisiche** (esperienza dell'operatore!)
- **Necessità della conoscenza dei parametri operativi** in relazione agli step della tecnica operatoria e/o del tipo di lesione
- Assenza di programmi operativi sicuri o riproducibili
- **Mancanza di feedback visivo** (nessuna evidenza degli indicatori di colore e della fase di endpoint clinico)
- **Facile sanguinamento / difficoltà nell'emostasi**
- **Costo dell'apparecchiatura e scarsa disponibilità nelle Strutture del SSN**
- **Scarsa profondità di penetrazione:** necessità di effettuare più passaggi senza la possibilità del feedback di colore (esperienza e manualità dell'operatore)

## **TERAPIA FOTODINAMICA**

**Distruzione selettiva delle cellule neoplastiche**, mediante la produzione di specie reattive dell'ossigeno prodotte dall'interazione tra un **fotosensibilizzante**, la luce prodotta da una **sorgente luminosa** e l'**ossigeno tissutale**. La selettività del trattamento consiste nel risparmio del tessuto sano circostante la neoplasia e nella possibilità di trattare anche il campo di cancerizzazione.

La tecnica attualmente più utilizzata in Italia prevede l'utilizzo del **fotosensibilizzante topico** (in realtà un pro-fotosensibilizzante) **Metil-Aminilevulinato**, in commercio con il nome di Metvix® crema (Metil-ALA come cloridrato 160 mg/g crema: MAL al 16%). Alternativamente, soprattutto negli USA viene utilizzato l'Acido 5-aminolevulinico (ALA) al 10-30% (di solito 20%), di cui non esiste però in Italia una formulazione approvata.

In Italia viene utilizzata, come **sorgente luminosa**, prevalentemente la **luce non coerente rossa**, prodotta di solito da una **lampada a LED a luce monocromatica** (es. Aktilite® 630 nm: 37 J/cm<sup>2</sup>) oppure da una lampada alogena a luce filtrata (75 J/cm<sup>2</sup>). È talvolta anche utilizzata una luce non coerente blu (molto più utilizzata negli USA).

### **Tecnica**

- Eventuale preparazione delle lesioni con CHERATOLITICI TOPICI nei giorni precedenti (urea 5% crema, acido salicilico, acido glicolico, retinoidi topici) e/o CREMA a base di PEROSSIDO DI IDROGENO
- POSSIBILE CURETTAGE LEGGERO (lesioni ipercheratosiche) e/o debulking (lesioni nodulari)
- EVITARE utilizzo, se possibile, di anestetici locali o topici (interferenza con topico fotosensibilizzante?)
- Accurata EMOSTASI con acido tranexamico 1%; acido acetico 5%; perossido di idrogeno 20 vol. (per evitare evitare la "diluizione" MAL e l'impedimento al passaggio della luce)
- Applicazione della CREMA IN OCCLUSIVA (film di poliuretano o polietilene) su lesioni da trattare e per almeno 5 mm oltre il margine visibile delle lesioni (spessore della crema 1-2 mm)
- Protezione dalla luce delle zone da trattare mediante medicazioni occlusive per 3 ore
- Irradiazione con sorgente luminosa

## **Indicazioni neoplastiche (da scheda tecnica Metvix® crema)**

1. **Cheratosi attiniche**, di lieve spessore o non ipercheratosiche e non pigmentate del viso e del cuoio capelluto, nei casi in cui le altre terapie si considerino meno appropriate (1<sup>^</sup> seduta – controllo a 3 mesi – eventuale 2<sup>^</sup> seduta)
2. **Carcinoma basocellulare superficiale e/o nodulare** per il quale non sono indicate le altre terapie disponibili, a causa di possibile morbilità associata al trattamento e scarso esito cosmetico, quali lesioni sulla parte centrale del viso o sulle orecchie, lesioni su cute gravemente danneggiata dal sole, lesioni estese o ricorrenti (2 sedute a distanza di 1 settimana)
3. **Carcinoma a cellule squamose in situ (malattia di Bowen)** laddove l'asportazione chirurgica sia considerata un'alternativa meno appropriata (2 sedute a distanza di 1 settimana)

In realtà sulla base dell'Evidence base medicine riteniamo che le **indicazioni neoplastiche** siano le seguenti:

### **1. Cheratosi attiniche**

- Lesioni non troppo ipercheratosiche (blando curettage!!; pre-trattamento con cheratolitici: urea, acido salicilico, retinoidi topici...)
- Lesioni non pigmentate (“luce non raggiunge il bersaglio”)
- Soprattutto volto e cuoio capelluto
- Risposta clinica: 69% (1 seduta); 90-99% (2 sedute)
- Di solito la seconda seduta viene effettuata a 30-45 giorni circa dalla prima

### **2. Carcinoma a cellule squamose in situ (malattia di Bowen e simili)**

(RACCOMANDAZIONE B-C: LIVELLO DI PROVA II)

- Lesioni singole e multiple, anche di grandi dimensioni, soprattutto in sedi ad elevato rischio cicatriziale
- Anche in pazienti immunodepressi (anche se per alcuni Autori ci sono riserve)
- Pazienti con comorbilità: diabete, terapia anticoagulante
- Possibile utilità in sedi a difficile cicatrizzazione (es. insufficienza venosa arti inferiori)
- Risposta clinica: 80-98%
- Di solito il secondo trattamento viene effettuato a distanza maggiore di una settimana dal primo

### 3. **Carcinoma basocellulare** (RACCOMANDAZIONE C; LIVELLO DI PROVA III)

- Carcinoma basocellulare superficiale primario non recidivo, soprattutto se multipli (e in sedi a basso rischio come tronco), anche pazienti con sindrome di Gorling Goltz
- Il trattamento delle lesioni nodulari è meno efficace e costituisce una indicazione di secondo livello
- Quando il paziente rifiuta intervento chirurgico o è controindicato all'intervento chirurgico
- Evitare comunque lesioni pigmentate, sclerodermiformi e nodulari di grandi dimensioni, recidivanti o in sedi ad alto rischio
- Risposta clinica (manca spesso in letteratura la conferma istologica della radicalità; dati spesso discordanti e non confrontabili): 89-92% (3 mesi) – 50-79% (24-48 mesi)
- Tassi di recidiva: fino al 30% (Carcinoma basocellulare nodulare in sedi a basso rischio (possibile previo debulking e solo su lesioni di piccole dimensioni)
- Tecnica che dovrebbe essere riservata a centri altamente specializzati
- Di solito il secondo trattamento viene effettuato a distanza maggiore di una settimana dal primo

#### **TERAPIA FOTODINAMICA**

##### **A FAVORE**

- **Tecnica poco invasiva, selettiva, con assenza di eventi avversi gravi**
- Possibilità illimitata di ripetizione del trattamento
- Permette anche il **trattamento del campo di cancerizzazione** nelle cheratosi attiniche, a differenza di crioterapia (salvo criopeeling), chirurgia, curettage ed elettrocoagulazione, laserterapia (salvo resurfacing); similmente a Imiquimod, 5 FU, Diclofenac sodico, peelings chimici
- Applicabilità a **pazienti non operabili** per comorbidità e patologie della coagulazione, con **lesioni multiple, di grandi dimensioni** (purchè superficiali)
- **Ottimi risultati estetici** (di solito assenza di esiti cicatriziali e discromici)

##### **CONTRO**

- **Costi** della terapia
- **Limitata profondità** di azione e penetrazione tissutale
- **Evitare** carcinomi basocellulari **infiltranti, sclerodermiformi, recidivanti** e lesioni **pigmentate**, o in **sedi ad alto rischio** ed, in parte, genitali

- **Evitare** pazienti affetti da **porfiria** e in **gravidanza**, in pazienti di **età inferiore a 18 anni**, in **pazienti con ipersensibilità** al principio attivo o agli eccipienti incluso olio d'arachidi (fenomeni di sensibilizzazione: eczema irritativo o dermatite allergica alla Metil-Ala o a eccipienti)
- **Controindicazione relativa** in paziente in **allattamento** (sospendere allattamento per 48 ore dopo la terapia) e in pazienti trapiantati sottoposti a terapia **immunosoppressiva** o in pazienti precedentemente esposti all'arsenico
- **Dolore, bruciore e prurito** durante l'irradiazione (di solito controllabile con utilizzo di acqua termale durante l'irradiazione, acqua fredda, ventilazione, sospensione temporanea)
- **Eritema, essudazione, edema** (anche palpebrale), **croste, lesioni vescicolo bollose**, fotosensibilità, prurito e **dolore**, infezione (terapia topica antibiotica come medicazione nei giorni successivi al trattamento), cefalea, ansia, malessere generale, febbre (durante e dopo il trattamento: molto raro)
- **Pigmentazioni e depigmentazione**, di solito transitoria
- Evitare il contatto diretto di Metvix crema con gli occhi
- **Evitare esposizione al sole** delle sedi trattate e della cute circostante per circa 2-3 giorni successivi al trattamento

### **IMIQUIMOD 5% CREMA (Aldara® CREMA)**

Fa parte della famiglia delle imidazoquinoline: 1-(2 metilpropil)- 1 H imidazo [4, 5c] quinolina- 4 amina.

Gli effetti antitumorali NON sono diretti: l'attivazione dell'immunità innata e cellulo-mediata adattativa determina la **risposta antitumorale mediata da linfociti e macrofagi e aumenta l'apoptosi nelle cellule neoplastiche.**

### **Indicazioni neoplastiche (da scheda tecnica Aldara® crema)**

1. **Carcinomi basocellulari superficiali** di piccola dimensione nei pazienti adulti (fascia A con piano terapeutico).
2. **Cheratosi attiniche non ipertrofiche, non ipercheratosiche.** tipiche dal punto di vista clinico, presenti su viso e cranio, nei pazienti adulti immunocompetenti, quando le dimensioni o il numero delle lesioni limitino l'efficacia e/o l'accettabilità della crioterapia o quando altre opzioni terapeutiche topiche siano controindicate o meno appropriate. (fascia C).

In realtà sulla base dell'Evidence base medicine riteniamo che le **indicazioni neoplastiche** siano le seguenti:

1. **Cheratosi attiniche** del volto e del cuoio capelluto
2. **Carcinomi basocellulari superficiali**, di piccole dimensioni, soprattutto se multipli (RACCOMANDAZIONE C; LIVELLO DI PROVA III)
  - *Non ancora approvato su carcinomi basocellulari nodulari, anche se case report sono descritti, anche se meno efficace (Harting et al, Derm Surg 2007; Vidal et al, Clin Exp Dermatol 2004 ; Neville et al, Nature Clin Prat 2007). Alcuni associano in questo caso un preventivo debulking.*
3. **Malattia di Bowen** (anche grandi, singoli e multipli, sptt. in sedi ad alto rischio cicatriziale) e malattie HPV correlate simil malattia di Bowen: eritroplasia di Queyrat - PIN, papulosi bowenoide, VIN
  - *OFF LABEL e da definire con casistiche più ampie frequenza di somministrazione e durata del trattamento*

**NON E' RACCOMANDATO IL TRATTAMENTO MEDIANTE IMIQUIMOD CREMA DEL CARCINOMA SPINOCELLULARE INVASIVO PER LE SCARSE EVIDENZE SCIENTIFICHE ED I RISCHI CONNESSI ALLA POSSIBILE NON RADICALITA' TERAPEUTICA**

### **IMIQUIMOD 5% CREMA (Aldara® CREMA)**

#### **A FAVORE**

- Trattamento **poco invasivo**, domiciliare
- **Ottimi risultati estetici** (di solito assenza di esiti cicatriziali e discromici)
- Applicabilità a **pazienti non operabili** per comorbilità e patologie della coagulazione
- Assorbimento sistemico minimo
- Possibilità di trattamento di pazienti con **lesioni** anche multiple, di grandi dimensioni (purchè superficiali)
- Possibilità di trattare virtualmente **qualunque paziente**, se collaborante o “adeguatamente assistito”
- **Costi “relativi”**
- Trattamento del **campo di cancerizzazione** nelle cheratosi attiniche

#### **CONTRO**

- **Reazione infiammatoria locale:** eritema, edema, erosioni, essudazione, ulcerazione, sanguinamento, infezione
- Sintomatologia **algica e urente, prurito, irritazione** in sede di applicazione
- **Possibili sintomi sistemici** di tipo simil-influenzale (malessere, iperpiressia, artromialgia e rigidità), cefalea, nausea, diarrea, artralgie
- **Ipo – iperpigmentazione residua** (di solito transitoria)
- **Non studi in pazienti in gravidanza e allattamento**
- **Controindicato in età inferiore a 18 anni**
- **Evitare carcinomi basocellulari recidivanti o carcinomi basocellulari primitivi sclerodermiformi e cheratosi attiniche ipertrofiche**
- **Evitare** contatto con occhi, labbra e narici, evitare bendaggi occlusivi ed esposizione solare o a raggi UV
- **Evitare** in caso di **ipersensibilità al principio attivo** o ad uno qualsiasi degli eccipienti: possibili fenomeni di sensibilizzazione anche agli eccipienti
- **Attenzione** nel trattamento di pazienti affetti da **patologie autoimmuni** (esacerbazione?), **trapiantati d'organo** (rigetto?) e **immunosoppressi** (effetto immunostimolante? minore efficacia della terapia con Imiquimod?), anche se ci sono studi clinici di efficacia e sicurezza per cheratosi attiniche in pazienti trapiantati, tranquillizzanti in termini di efficacia e sicurezza

**DICLOFENAC SODICO 3% P/P IN GEL DI ACIDO IALURONICO AL 2,5%**  
**(SOLARAZE® GEL)**

**Diclofenac sodico**

- Inibizione della COX-2 con riduzione della sintesi di PGE2
  - Inibizione della neoangiogenesi (via VEGF)
  - Promozione apoptosi cellule tumorali
  - Effetti sul sistema immunitario
- Attivazione recettore per gli attivatori dei perossisomi (PPAR-gamma: peroxisome proliferator activated receptors) con conseguente ridotta proliferazione delle cellule tumorali

**Acido ialuronico (glicosaminoglicano)**

- “Carrier” e deposito di diclofenac nello strato corneo epiteliale
- Prolungamento emivita e biodisponibilità cutanea del diclofenac
- Idratazione dello strato corneo (lesioni maggiormente cheratosiche)

**A FAVORE**

- **Bassa percentuale di effetti collaterali**
- **Prurito**
- **Infiammazione locale / dermatite irritativa da contatto**
- **Dermatite allergica da contatto**
- Xerosi
- Fotosensibilità
- Edema
- Facilità di utilizzo
- **Costi relativamente bassi**
- **Buoni risultati estetici**

### **CONTRO**

- **Evitare in caso di ipersensibilità** nota a diclofenac sodico, ad alcol benzilico, a macrogol monometil etero 350 e/o a sodio ialuronato
- **Evitare in caso di pregresse reazioni da ipersensibilità** (asma, riniti allergiche o orticaria) ad **acido acetilsalicilico o ad altri FANS** (reazioni crociate)
- **Evitare in gravidanza** (in particolare ultimo trimestre); può essere usato in allattamento
- Anamnesi di e/o ulcere o emorragie gastrointestinali
- **Evitare in caso di ridotta funzione cardiaca, renale o epatica, alterata funzionalità piastrinica o diatesi emorragica** (rare reazioni sistemiche avverse in pazienti trattati con FANS topici (scarso assorbimento sistemico)
- **Evitare esposizione solare o a raggi UV**
- Evitare contatto con occhi o mucose o cute lesa

### **5 FLUORO URACILE 5% TOPICO**

Non disponibile in Italia (nel mondo esistono formulazioni in crema 0.5%- 5%; soluzione cutanea 2-5% – unguento o pomata 5%).

Le più comuni sono al 5% in crema (Efudix® 5% crema – unguento; Efudex® 5% topical solution – cream).

#### **Meccanismo di azione**

- Antimetabolita pirimidinico.
- Inibisce l'enzima timidilato sintetasi.
  - Agisce sulla sintesi del DNA: deossiuridina monofosfato >> deossitimidina monofosfato
  - Blocco proliferazione cellulare.

- Morte cellulare (>> cellule neoplastiche con alto tasso replicativo).

## **Indicazioni neoplastiche**

1. Cheratosi attiniche (anche grandi, multiple, aree con danno fotoattinico con o senza lesioni visibili; meno bene per lesioni ipercheratosiche per scarso assorbimento percutaneo)
  - 2 applicazioni al giorno per 2-4 settimane per volto e cuoio capelluto (cheratosi attiniche)
  - In altre sedi (dorso mani, superfici estensorie arti) trattamento più lungo (anche 6 settimane) e/o pretrattamento con retinoidi topici
  - Possibile anche 1 applicazione al giorno
  - Protocolli non standardizzati (per ridurre effetti collaterali)
  - Trattamento delle lesioni e anche del campo di cancerizzazione
  - Anche in pazienti immunodepressi e trapiantati
  - Anche in pazienti con xeroderma pigmentoso
2. Carcinomi basocellulari superficiali
  - Risultati incostanti: RACCOMANDAZIONE D/E; LIVELLO DI PROVA V)
  - Anche lesioni multiple in pazienti selezionati (es. nevomatosi basocellulare di Gorlin Goltz)
3. Malattia di Bowen (2 applicazioni al giorno per 8 settimane) o eritroplasia di Queyrat (2 applicazioni al giorno per 4-5 settimane)

## **5Fluoro uracile 5% topico**

### **A FAVORE**

- Scarso assorbimento percutaneo
- Rispetto ai trattamenti ablativi: **minori cicatrici, minore rischio di infezioni, minore dolore**
- Di solito **non esiti cicatriziali o discromici**
- **Possibile combinazione** con altri trattamenti (laser, retinoidi)

### **CONTRO**

- **Eritema, edema, infiammazione, croste, necrosi, ulcerazione, essudazione, bruciore, prurito**, incremento della sensibilità locale (alcune settimane)
- **Necessità di collaborazione e comprensione** da parte dei pazienti
- **Evitare esposizione solare** durante il trattamento
- **Evitare in gravidanza** (teratogeno), allattamento, in pazienti con **ipersensibilità** a 5FU o deficienti di diidropirimidina deidrogenasi

- Evitare di applicare sulle mucose (anche se è stato utilizzato)

**TAVOLA SINOTTICA: carcinoma basocellulare primario / primitivo  
(linee guida Sidemast 2010)**

<i>BCC: istotipo, dimensioni (&gt; o &lt; 2 cm), sede</i>	<i>PDT</i>	<i>Imiquimod</i>	<i>Curettage/ Electro coag.</i>	<i>Radio T.</i>	<i>Crio T.</i>	<i>Escissione</i>	<i>Mohs</i>
BCC superficiale, piccolo, sede a basso rischio	**	*	*	*	**	**	-
BCC nodulare, piccolo, sede a basso rischio	-	X (a)	**	**	**	***	-
BCC infiltrativo, piccolo, sede a basso rischio	X (a)	X (a)	-	**	**	***	*
BCC superficiale, grande, sede a basso rischio	**	*	*	**	**	*	*
BCC nodulare, grande, sede a basso rischio	X	X (a)	-	*	*	***	*
BCC infiltrativo, grande, sede a basso rischio	X (a)	X (a)	-	*	*	**	**
BCC superficiale, piccolo, sede a elevato rischio	?	X	*	*	*	**	**
BCC nodulare, piccolo, sede a elevato rischio	X	X (a)	*	*	*	***	**
BCC infiltrativo, piccolo, sede ad elevato rischio	X (a)	X (a)	X	*	*	**	***
BCC superficiale, grande, sede ad elevato rischio	?	X	X	*	-	**	**
BCC nodulare, grande, sede ad elevato rischio	X	X (a)	X	-	-	**	***
BCC infiltrativo, grande, sede ad elevato rischio	X (a)	X (a)	X	-	-	*	***

\*\*\*: probabile trattamento di scelta; \*\*: buona scelta; \*: scelta poco consigliata; ?: scelta ragionevole, ma spesso non necessaria; -: pessima scelta; X: sconsigliata; (a): off label

**TAVOLA SINOTTICA: carcinoma basocellulare recidivante – ricorrente  
(linee guida Sidemast 2010)**

<i>BCC: istotipo, dimensioni (&gt; o &lt; 2 cm), sede</i>	<i>PDT</i>	<i>Imiquimod</i>	<i>Curettage/ Electro coag.</i>	<i>Radio T.</i>	<i>Crio T.</i>	<i>Escissione</i>	<i>Mohs</i>
BCC superficiale, piccolo, sede a basso rischio	**	*	*	*	**	**	-
BCC nodulare, piccolo, sede a basso rischio	-	X (a)	**	**	**	***	-
BCC infiltrativo, piccolo, sede a basso rischio	X (a)	X (a)	-	**	**	***	*
BCC superficiale, grande, sede a basso rischio	**	*	*	**	**	*	*
BCC nodulare, grande, sede a basso rischio	X	X (a)	-	*	*	***	*
BCC infiltrativo, grande, sede a basso rischio	X (a)	X (a)	-	*	*	**	**
BCC superficiale, piccolo, sede a elevato rischio	?	X	*	*	*	**	**
BCC nodulare, piccolo, sede a elevato rischio	X	X (a)	*	*	*	***	**
BCC infiltrativo, piccolo, sede ad elevato rischio	X (a)	X (a)	X	*	*	**	***
BCC superficiale, grande, sede ad elevato rischio	?	X	X	*	-	**	**
BCC nodulare, grande, sede ad elevato rischio	X	X (a)	X	-	-	**	***
BCC infiltrativo, grande, sede ad elevato rischio	X (a)	X (a)	X	-	-	*	***

**\*\*\*: probabile trattamento di scelta; \*\*: buona scelta; \*: scelta poco consigliata;?: scelta ragionevole, ma spesso non necessaria; - : pessima scelta; X: sconsigliata; (a): off label**

**TAVOLA SINOTTICA: malattia di Bowen**  
(mod. da linee guida Sidemast 2010)

<b>MORFOLOGIA</b> (riferita anche alla percezione del clinico)	<b>5 FU</b> (non in commercio in Italia)	<b>Imiquimod</b> (off label)	<b>CrioT.</b>	<b>Curettage/ Electocoag</b>	<b>Escissione</b>	<b>PDT</b>	<b>RadioT.</b>	<b>Laser</b> (a)
Piccole, singole/poche, sede a basso rischio esiti cicatriziali	?	*	**	***	**	*	-	?
Grandi, singole, sede a basso rischio esiti cicatriziali	*	*	*	-	*/?	**	?	!
Multiple, sede a basso rischio esiti cicatriziali	*	?	**	*	*	*	?	?
Piccole, singole/poche, sede ad elevato rischio esiti cicatriziali	**	*	*	**	**	***/* *	-	!
Grandi, singole, sede ad elevato rischio esiti cicatriziali	*	**/*	-	?	*	***	X	!
<b>Volto</b>	?	!	**	**	? (b)	*	?	!
<b>Dita</b>	*	!	*	-	** (b)	*	*	*
<b>Regione perianale</b>	X	X	X	X	*** (ampia escissione)	!	**/*	X
<b>Pene</b>	*	*	*	-	? (b)	*	**/*	*

**\*\*\*: probabile trattamento di scelta; \*\*: buona scelta; \*: scelta poco consigliata; ? : scelta ragionevole, ma spesso non necessaria; - : pessima scelta; X: sconsigliata; ! : evidenze insufficienti; (a): dipende dalla sede; (b): Mohs / chirurgia microscopicamente controllata**

## CHERATOSI ATTINICHE: LESIONE SINGOLA

*(mod. da: Rossi R et al, G Ital Dermatol 2009)*

### TRATTAMENTO DIRETTO DELLA LESIONE

#### Grado I-II

- Crioterapia
- Terapia fotodinamica (\*)
- DTC / radiofrequenza
- Laserterapia
- Curettage

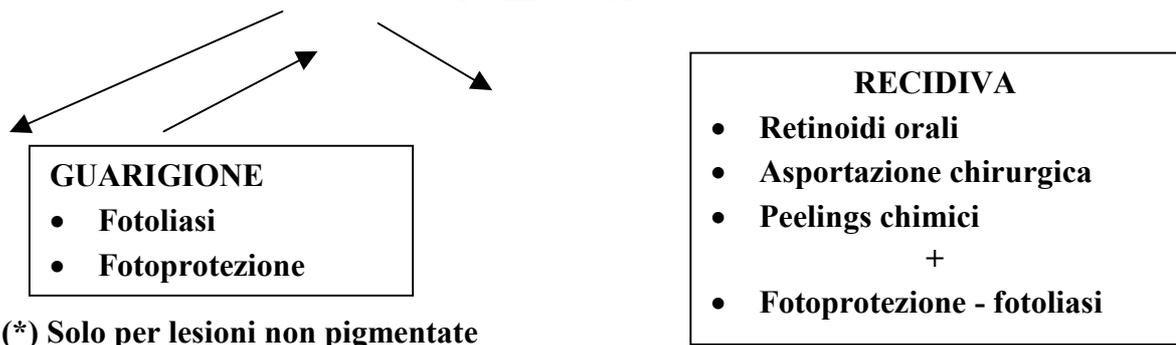
#### Grado III

- DTC / radiofrequenza
- Curettage + crioterapia
- Curettage + terapia fotodinamica (\*)
- Crioterapia
- Asportazione chirurgica
- Curettage
- Laserterapia

### TRATTAMENTO DEL CAMPO DI CANCERIZZAZIONE

- Diclofenac-HA
- Terapia fotodinamica(\*)

*FOLLOW UP*



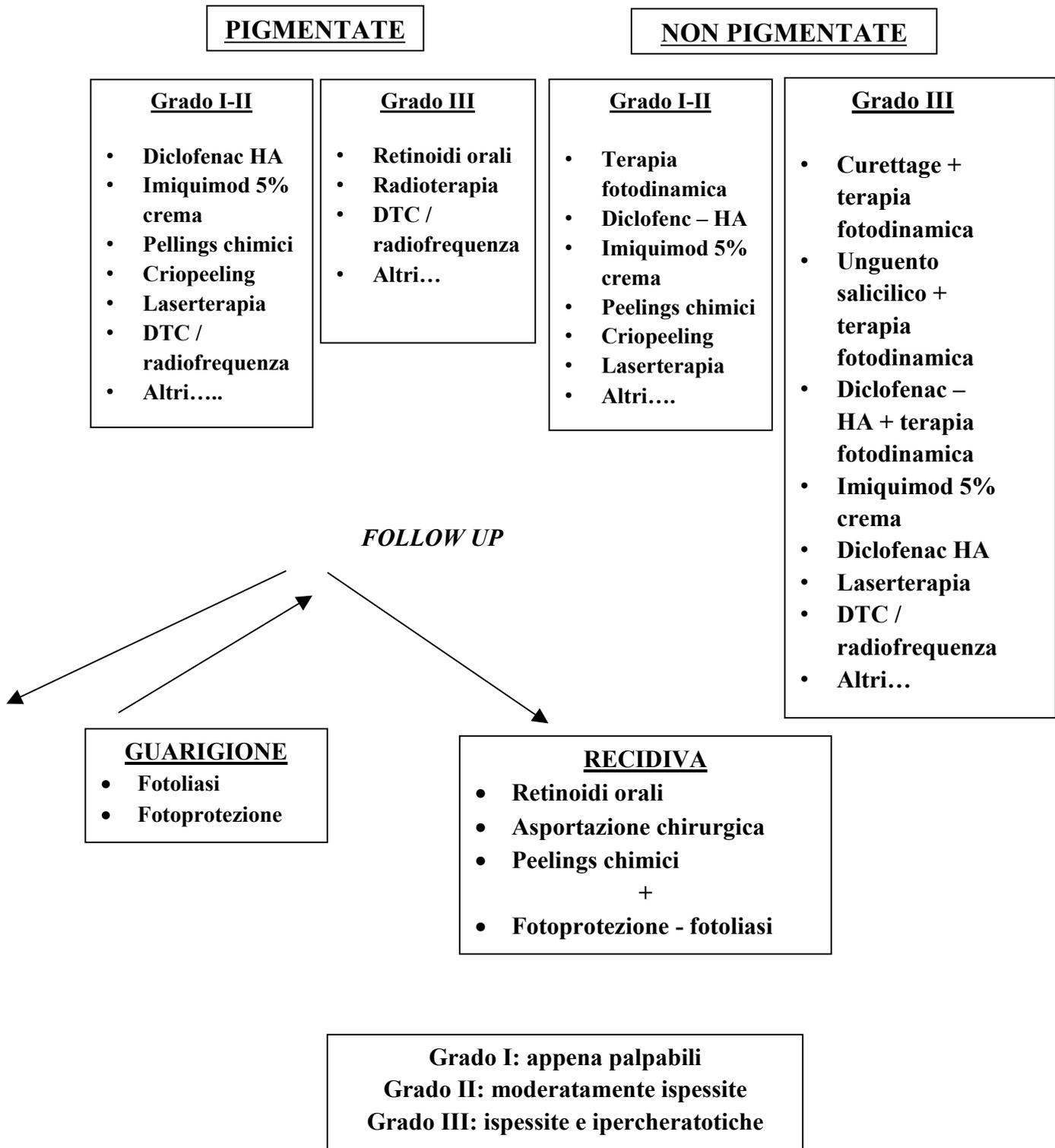
(\*) Solo per lesioni non pigmentate

**Grado I: appena palpabili**  
**Grado II: moderatamente ispessite**  
**Grado III: ispessite e ipercheratotiche**

## CHERATOSI ATTINICHE: LESIONI MULTIPLE

*(Mod. da: Rossi R et al, G Ital Dermatol 2009)*

### TRATTAMENTO DELLE LESIONI E DEL CAMPO DI CANCERIZZAZIONE



## APPENDICE

### LIVELLI DI PROVA

#### Prove di tipo

**I**

Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.

**II**

Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.

**III**

Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.

**IV**

Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.

**V**

Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo.

**VI**

Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.

### FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

**A**

L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.

**B**

Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.

**C**

Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.

**D**

L'esecuzione della procedura non è raccomandata.

**E**

Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.