

JPD

JOURNAL of **PLASTIC** *and Pathology* DERMATOLOGY

Official Journal of ISPLAD

Indexed in EMBASE/SCOPUS - ISSN 2035-0686

EDITOR in CHIEF
Antonino Di Pietro

•

Valutazione dell'efficacia di una formulazione a base di vitamina E in Lipogel nelle malattie infiammatorie cutanee

Michele Pezza, Flora De Natale, Elena Sammarco, Francesca Gaudiello, Antonino Trischitta,
Elvira Masturzo, Alighiero Caputo, Valentina Carlomagno, Amalia Vitiello

•

Complications of exogenous material injections of lower eyelid for aesthetic purposes: surgical management

Giuseppe Colombo, Antonio Distefano, Andrea Dotto

•

Mortality for Non Melanoma Skin Cancers in Salento

Emiliano Sordi, Prisco Priscitelli, Anna Melcarne, Alessandro Miani

•

Red Light, Green Light: comparing different wavelengths as activators of 5-aminolaevulinic acid (5-ALA) in the photodynamic effect in skin diseases

Simone Amato, Steven Paul Nisticò, Luigi Bennardo



Official Journal of ISPLAD
Visit JPD online
isplad.org

Powered by





AK piane

AK ipercheratosiche



Affezioni della mucosa labiale

DISPOSITIVI MEDICI CE 0051

Leggere attentamente le avvertenze o le istruzioni per l'uso



RICERCA E INNOVAZIONE IN DERMATOLOGIA



International-Italian Society of Plastic-Regenerative and Oncologic Dermatology



Cari colleghi, cari amici,
eccoci al termine del 2023 e come ogni fine anno questo è il momento dei bilanci. È stato un anno intenso per Isplad, ricco di eventi, corsi e aggiornamenti.

Va segnalato il successo del corso di Bari organizzato da Valeria Colonna e Francesco Ricciuti, delle “serate dermatologiche” a Roma organizzate da Elisabetta Perosino, del corso sull’acne organizzato a Perugia da Elena Brunelli, del corso sui laser organizzato a Palermo da Massimiliano Iuculano, dell’eccezionale incontro di Milano **BENVENUTI AL NORD: ISPLAD INCONTRA ADECA**, organizzato da Lucia Brambilla.

Un grazie di cuore per il grande lavoro svolto nel suo mandato va a Mariuccia Bucci che a settembre ha concluso il suo incarico di Presidente del consiglio direttivo.

In questi anni ha dato vita ad importanti progetti che prossimamente daranno grande forza alla nostra associazione. Ancora grazie Mariuccia!

Dopo 15 anni, io riprendo la carica di Presidente del direttivo Isplad e a breve vi annuncerò nuove iniziative e nuovi corsi molto interessanti. Ora non mi rimane che augurare a tutti voi

un Buon Natale e un sereno Anno Nuovo.

Un caro abbraccio!

Antonino Di Pietro
Presidente ISPLAD

SKINIUS®

COMPLESSO FOSPIDINA

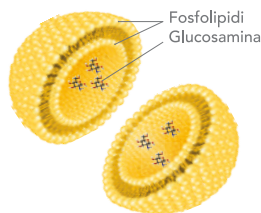
Tecnologia biomimetica liposomiale

221 volontari hanno testato con ottimi risultati tutti i prodotti dermocosmetici della linea a base di Fospidina attraverso 33 test in gruppi da 20 a 60 volontari a seconda del prodotto

La linea SKINIUS THE DOCTOR IS IN è nata per rispondere ai problemi cutanei legati all'ageing, anche in caso di pelle sensibile. Tutti i prodotti sono ideali anche per il consiglio del dermatologo in termini di efficacia, tollerabilità e dermoaffinità. Oltre ai test di base per la sicurezza previsti dal Regolamento Cosmetico Europeo, abbiamo testato a fondo le performance più mirate delle nostre formulazioni con solide prove strumentali e cliniche, sotto controllo dermatologico. Tali esami sono stati condotti su gruppi di

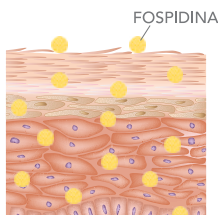
volontari con pelle sensibile. Gli ottimi risultati rendono fiduciosi della tollerabilità per un ampio numero di tipologie cutanee.

L'innovazione scientifica della linea SKINIUS THE DOCTOR IS IN è il complesso Fospidina, a base di fosfolipidi e glucosamina, messo a punto dopo oltre 30 anni di ricerche in biologia cellulare e in dermatologia. Agisce sia come attivo anti-aging che come veicolante per massimizzare le prestazioni della glucosamina, precursore dell'acido ialuronico.

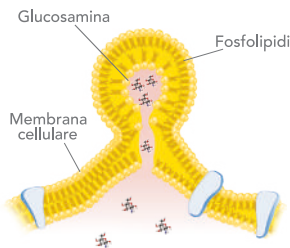


COME AGISCE

I fosfolipidi si dispongono in doppio strato a costituire una sfera cava (liposoma) all'interno della quale si posizionano le molecole di glucosamina.



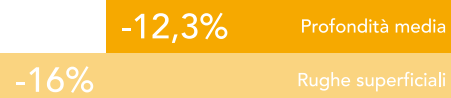
Il liposoma penetra negli strati più profondi trasportando la glucosamina, che favorirà la produzione di nuovo acido ialuronico e la fisiologica rigenerazione cellulare.



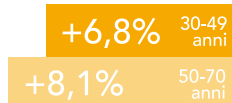
Il liposoma, che è costituito da fosfolipidi come le membrane cellulari, si integra facilmente con la membrana cellulare creando un canale attraverso cui passa la glucosamina.

Fonte: B. Mandalari e D. Tedeschi, Journal of Plastic Dermatology joined with Update in Plastic Surgery, vol 12, 2, 2016 Fosfolipidi, glucosamina, fitoestrogeni e rigenerazione cutanea

RUGHE



ELASTICITÀ CUTANEA



IDRATAZIONE CUTANEA



Fonte: A. Di Pietro e I. Luppino, Journal of Plastic Dermatology, vol 10, 1, 2014 Studio sull'effetto di un gel a base di Fospidina (complesso di fosfolipidi, glucosamina, fitoestrogeni) nel miglioramento di elasticità cutanea, idratazione superficiale e profonda, rughe superficiali. Studio specifico su 160 volontari - 130 donne e 30 uomini

IDEALE ANCHE COME MASCHERA

PER TUTTI I TIPI DI PELLE

#cellulefelici @skinius



Nelle migliori farmacie e parafarmacie

JPD

JOURNAL of
PLASTIC and Pathology
DERMATOLOGY

EDITOR IN CHIEF

Antonino Di Pietro

ASSOCIATE EDITORS

Mariuccia Bucci, Arrigo F. G. Cicero, Ornella De Pità,
Andrea Fratter, Alessandro Martella, Alessandro Miani,
Ruben Oddenino, Andrea Romani, Antonino Trischitta

BOARD

Fabio Ayala, Lucia Brambilla, Valerio Cirfera, Giulio Ferranti,
Marco Klinger, Sandro Lorenzi, Alda Malasoma, Giuseppe
Micali, Steven Paul Nisticò, Andrea Paro Vidolin,
Elisabetta Perosino, Michele Pezza, Paolo Pigatto,
Bianca Maria Piraccini, Corinna Rigoni, Fabio Rinaldi,
Marina Romagnoli, Giuseppe Scarcella, Mario Tomassini,
Antonella Tosti, Stefano Veraldi, Lucia Villa

MANAGING EDITOR

Antonio Di Maio



DIRETTORE RESPONSABILE
Antonino Di Pietro

ADVERTISING
GLM Media s.n.c.

DIGITAL
Be Wide s.r.l.

Total or partial reproduction by any medium of articles, illustrations and pictures is prohibited unless expressly authorised in writing by the Publisher. The Publisher does not respond to the opinion expressed by the Authors of the articles.

Pursuant to law 675/96 it is possible at any time to oppose the sending of the magazine by communicating its decision in writing to:
Fiderm S.r.l. - Via Plinio, 1 - 20129 Milan - Italy

CONTENTS

pag. 153 *Valutazione dell'efficacia di una formulazione a base di vitamina E in Lipogel nelle malattie infiammatorie cutanee*

M. Pezza, F. De Natale, E. Sammarco, F. Gaudiello,
A. Trischitta, E. Masturzo, A. Caputo, V. Carlomagno
A. Vitiello

pag. 157 *Complications of exogenous material injections of lower eyelid for aesthetic purposes surgical management*

G. Colombo, A. Distefano, A. Dotto

pag. 163 *Mortality for Non Melanoma Skin Cancers in Salento*

E. Sordi, P. Priscitelli, A. Melcarne, A. Miani

pag. 167 *Red Light, Green Light: comparing different wavelengths as activators of 5-aminolaevulinic acid (5-ALA) in the photodynamic effect in skin diseases*

S. Amato, S.P. Nisticò, L. Bennardo

pag. 175 *A Selection of EADV Posters 2023 (Berlin-Germany)*



Official Journal of ISPLAD
Visit JPD online
isplad.org



Registered with the Milan Court n. 102 of 14/02/2005
Fiderm S.r.l. - Via Plinio, 1 - 20129 Milan - Italy

Annual subscription (4 issues) Euro 60,00 shipping costs excluded
For informations write to: jpd@fiderm.it

Printed by: Ancora Arti Grafiche - Via B. Crespi, 30, 20159 Milano (MI)

Dermatologia A.D. 2024 novità, attese, programmi



Antonino Trischitta

Ci avviamo alla fine dell'anno in corso e già è tempo di guardare all'anno nuovo con tante idee, progettualità e speranze. Per la dermatologia italiana il 2023 è stato un fermento di attività e di rinnovamenti che fanno presagire futuri sviluppi positivi a favore dell'intera categoria, basti pensare al cambio della presidenza delle due società nazionali più rappresentative, SIDeMAST e ADOI, ma anche di altre non meno importanti quali, ad esempio, AIDA, ISPLAD e SIDeLF, e per alcune anche con il rinnovo dei rispettivi Consigli Direttivi. Anche ADECA ha visto quest'anno le elezioni del suo nuovo Consiglio Direttivo ed il rinnovo del proprio Organigramma, oltre che un ulteriore aumento dei propri associati che ad oggi sono 423.

Alla luce di tali cambiamenti c'è da aspettarsi tante novità, in primis la realizzazione di quella organizzazione confederativa di cui oramai molti avvertono l'esigenza, nella quale il confronto ed il dialogo tra le varie Associazioni, caratterizzate dalle proprie peculiarità e dalle diverse rappresentatività per cui inevitabilmente autonome ed indipendenti, possano portare ad una convergenza di idee e proposte da presentare nelle sedi istituzionali a nome di un'unica sigla, rappresentativa di tutte le realtà associative e quindi della maggior parte dei dermatologi italiani, già specialisti o in formazione specialistica.

Riguardo ADECA, il 2024 sarà un anno ricco di impegni ed iniziative, con in programma una serie di attività associative quali eventi formativi e di aggiornamento professionale ma anche educazionali e rivolti alla prevenzione, le cui date e ogni altra info sono disponibili sul sito web istituzionale www.dermatologicampani.it e che verranno di volta in volta promosse anche sui canali social Facebook e Instagram, oltre che comunicate ai propri associati via mail e WhatsApp. Da notare che alcuni eventi sono stati pensati e verranno realizzati in collaborazione con altre Associazioni quali ADI, ADMG, GILD, ISPLAD, a dimostrazione del piacere reciproco di stare insieme ed a riprova della convinzione comune che si può collaborare pur mantenendo la propria identità ed indipendenza.

Nel frattempo, auguriamo a tutti i colleghi ed alle proprie famiglie un Buon Natale ed un prospero Anno Nuovo, in cui salute e serenità siano predominanti su ogni altra cosa.

Antonino Trischitta
Presidente ADECA



Eventi formativi anno 2024

27 gennaio - Napoli:

Meeting monotematico

La GESTIONE del paziente con DERMATITE ATOPICA

20 aprile – Torre del Greco (NA):

Corso di Dermoestetica

DERMOesteticaMENTE – ad ognuno il suo trattamento

7-8-9 giugno – Ischia (NA):

Summer Meeting ADECA

Sole, Mare e Termalismo per il Benessere della Pelle

27-30 giugno – Corinto (Grecia):

SUMMER SCHOOL IN DERMATOLOGY

Nuove prospettive terapeutiche in dermatologia estetica, laser e
aggiornamenti in dermoscopia

10-11-12 ottobre – Castellammare di Stabia (NA):

Congresso ADECA 2024

DERMATOLOGIA che PASSIONE – tradizione, ricerca, innovazione e hi-tech

9 novembre* – Benevento:

FOCUS ON

Dermatologia oncologica e Dermochirurgia: specialisti a confronto

30 novembre – Napoli:

BENVENUTI AL SUD: ADECA incontra ISPLAD

Insieme per la Dermatologia di oggi e di domani

* evento in via di definizione

Eventi educazionali e di prevenzione anno 2024

10-30 aprile – Napoli e altre città
Progetto di educazione alla salute ed al ben divenire
Il Dermatologo va a Scuola: conoscere per prevenire

18 maggio – Campania e altre Regioni
Giornata di prevenzione dei tumori cutanei
ADECA & ROTARY: AMICI per la PELLE

9 giugno – Ischia (NA)
OPEN DAY
Incontro-dibattito
Sole, Mare e Termalismo: rischi e benefici per la nostra pelle
Consulenze dermatologiche gratuite
Prevenzione dei danni attinici e dei tumori cutanei



La GESTIONE del PAZIENTE con DERMATITE ATOPICA:
la rilevanza della collaborazione tra specialista ospedaliero e territoriale

Montespina Park Hotel
NAPOLI

27
GENNAIO
2024

RESPONSABILI SCIENTIFICI
Dott. Luigi Roselleto
Dott. Antonino Trischitta
IN COLLABORAZIONE CON

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA
Phoenia

ADECA
Associazione Dermatologi Campani



DERMOesteticaMENTE
ad ognuno il suo trattamento

Sabato **20**
APRILE 2024
Hotel Sakura
Torre del Greco
NAPOLI

RESPONSABILE SCIENTIFICO
Dott.ssa Elena Fiorentini

TUTOR
Dott. Antonino Trischitta

ADECA
Associazione Dermatologi Campani

EDIZIONE E.C.M.
Il Borsari, KCCCA, OUV, S.S. S.A.
Estrattori di S. Onofrio di S. Maria Capua Vetere
Dott. Andrea Tomassini e Veneranda, Università del
Benedictine Claretta, Chiostro generale, Chiostro privato,
Della Madonna e Maria della Madonna, Giordano,
Giordano e Diabrota, Modica e Soriano,
Borsa dell'Università, Istituto generale, Istituto di Napoli

E.C.M.
Commissione Nazionale di Formazione Continua

Ragazza davanti allo specchio (Pablo Picasso - 1932)



ADECA
Associazione Dermatologi Campani

SUMMER MEETING

I COLORI DELLA DERMATOLOGIA
Sole, Mare e Termalismo
per il Benessere della Pelle

7 - 8 - 9 GIUGNO 2024
Hotel Hermitage - Ischia (NA)

RESPONSABILI SCIENTIFICI
Prof.ssa Antonella Tammaro
Dott. Antonino Trischitta



SUMMER SCHOOL IN DERMATOLOGY 2024
KORINTHOS
Greece

NUOVE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE IN
DERMATOLOGIA ESTETICA
LASER E AGGIORNAMENTI IN DERMOSCOPIA

27 • 30 GIUGNO 2024

CORSI AVANZATI
• DERMATOSCOPIA •
• LASERTERAPIA •
• DERMATOLOGIA ESTETICA •

CLUB HOTEL CASINO LOUTRAKI
Pasilonos 48 - Loutraki 203 00
Greece





ADECA 2024
VII Congresso Nazionale

DERMATOLOGIA
che **PASSIONE**
tradizione, ricerca,
innovazione e hi-tech

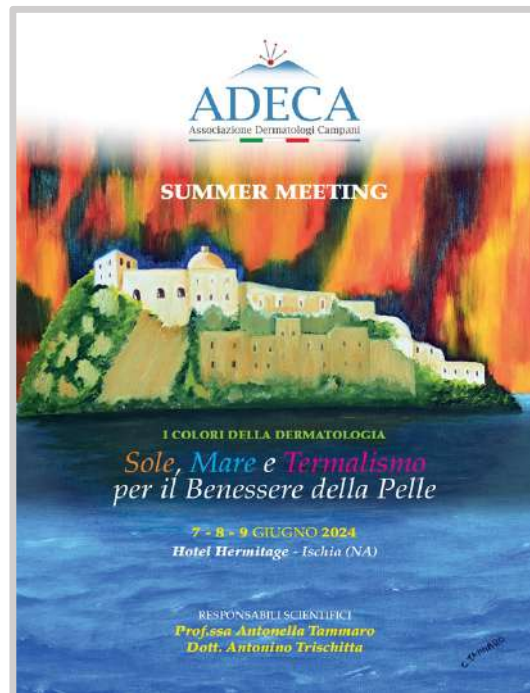
Towers Hotel Stables Sorrento Coast
Castellammare di Stabia (NA)

10 | 11 | 12
OTTOBRE
2024

PRESIDENTE
Antonino Trischitta



www.dermatologicampani.it



ADECA
Associazione Dermatologi Campani

SUMMER MEETING

I COLORI DELLA DERMATOLOGIA
Sole, Mare e Termalismo
per il Benessere della Pelle

7 - 8 - 9 GIUGNO 2024
Hotel Hermitage - Ischia (NA)

RESPONSABILI SCIENTIFICI
Prof.ssa Antonella Tammaro
Dott. Antonino Trischitta

BENVENUTI AL SUD:
ADECA incontra **ISPLAD**
*insieme per la Dermatologia
di oggi e di domani*



ADECA
Associazione Dermatologi Campani



ISPLAD
International - Italian Society
of Plastic - Regenerative
and Oncologic Dermatology
www.isplad.org

30 novembre **2024**

NAPOLI

Valutazione dell'efficacia di una formulazione a base di vitamina E in Lipogel nelle malattie infiammatorie cutanee



Michele Pezza

Michele Pezza¹, Flora De Natale¹, Elena Sammarco¹, Francesca Gaudiello¹, Antonino Trischitta¹, Elvira Masturzo¹, Alighiero Caputo¹, Valentina Carlomagno¹, Amalia Vitiello¹

ABSTRACT

Valutare efficacia e tollerabilità di un lipogel a base di Vitamina E della seguente composizione: Olio di semi di vitis vinifera; Olio di mandorle dolci; Silice; Tocoferolo; Tridrossistearina; Olio di germe di triticum vulgare; Tocotrienoli

KEYWORDS

Vitamina E, Lichen Psoriasi

CRITERI DI INCLUSIONE

Venti colleghi specialisti in Dermatologia e Venereologia hanno arruolato 150 pazienti affetti da una o più delle seguenti patologie:

- ECZEMA
- LICHEN SCLERO-ATROFICO
- PSORIASI (in alternanza ai cortisonici topici e/o nel mantenimento)
- DERMATITE DA CONTATTO (DIC e DAC)

Età dei pazienti: maggiore di 6 anni

Sesso dei pazienti: M/F

CRITERI DI ESCLUSIONE

- ALLERGIA O INTOLLERANZA AGLI ECCIPIENTI E ALLA VITAMINA E

¹ Dermatologi ADECA
(Associazione Dermatologi Campani)
Michele Pezza
Flora De Natale
Elena Sammarco
Francesca Gaudiello
Antonino Trischitta
Elvira Masturzo
Alighiero Caputo
Valentina Carlomagno
Amalia Vitiello

Materiali e Metodi

I pazienti hanno utilizzato per un periodo di 1-3 mesi TIAL E LIPOGEL (3 volte al giorno per uso esterno) per le sue proprietà emollienti e protettive di cute e mucose, lenitive e disarrossanti. In particolare, in caso di dermatosi infiammatorie croniche (ad esempio alternandolo ai cortisonici topici e ridurne così l'utilizzo e/o come mantenimento nelle fasi di remissione) e dopo trattamenti estetici (per ripristinare la barriera cutanea di superficie e ridurre i tempi di recupero).

La vitamina E è un'importante sostanza antiossidante, protegge cioè le membrane delle cellule dai danni causati da sostanze chiamate radicali liberi. Oltre a contrastare gli effetti di queste sostanze dannose, questa vitamina svolge un ruolo chiave nella regolazione dei processi infiammatori, nell'aggregazione piastrinica e nell'invecchiamento cellulare.

I colleghi che hanno partecipato allo studio hanno somministrato la vitamina E ad uso topico in pazienti affetti dalle patologie elencate nei criteri di inclusione e ne hanno monitorato l'impatto sul numero di recidive, sulla frequenza di infezioni gravi e sulla necessità di utilizzo di corticosteroidi topici. Hanno confrontato poi i risultati prima e dopo l'inizio dell'introduzione della terapia.

I dati raccolti hanno mostrato una significativa riduzione dell'utilizzo di corticosteroidi, di recidive, un significativo aumento dei neutrofili circolanti con una parallela diminuzione nella frequenza e nella gravità delle infezioni. In conclusione, questo studio ha dimostrato l'efficacia della vitamina E nel contrastare l'infiammazione cutanea e prevenire le complicanze infettive.

I vantaggi della terapia con una vitamina rispetto a un farmaco appaiono evidenti, soprattutto in considerazione del fatto che la vitamina E non si associa a severi effetti collaterali.

PZ	Riduzione utilizzo di corticosteroidi durante vitamina E	Riduzione recidive durante utilizzo di vitamina E	Riduzione di complicanze infettive
150 Pazienti	50%	45%	40%

Immagini prima e dopo terapia con vitamina E

Prima di terapia con vitamina E



Dopo terapia con vitamina E



Prima di terapia con vitamina E



Dopo Terapia con vitamina E



Prima di terapia con vitamina E



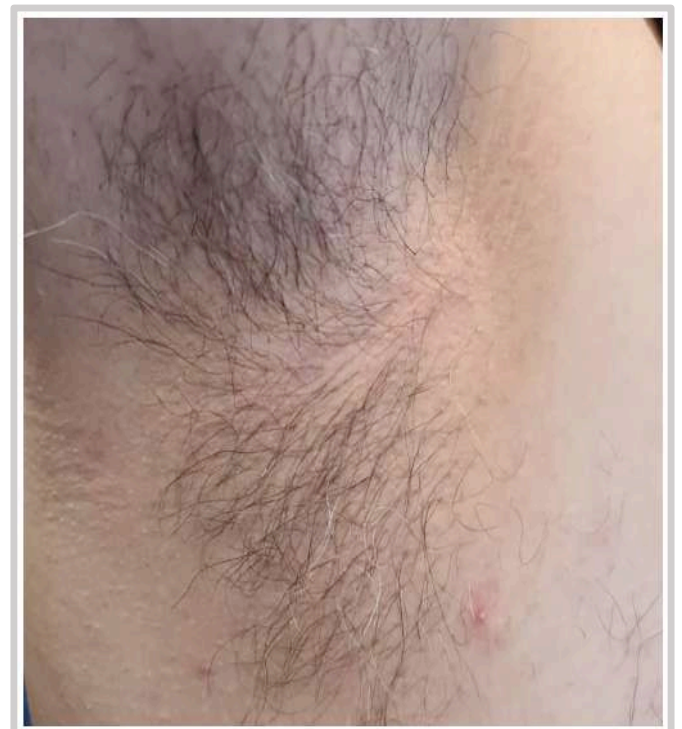
Dopo Terapia con vitamina E



Prima di terapia con vitamina E



Dopo Terapia con vitamina E



Prima di terapia con vitamina E



Dopo terapia con vitamina E



Prima di terapia con vitamina E



Dopo terapia con vitamina E



BIBLIOGRAFIA

- 1 "Vitamin E". Micronutrient Information Center, Linus Pauling Institute, Oregon State University, Corvallis, OR. 1 October 2015. Retrieved 3 August 2019.
- 2 Institute of Medicine (2000). "Vitamin E". *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*. Washington, DC: The National Academies Press. pp. 186–283.
- 3 "Vitamin E". Office of Dietary Supplements, US National Institutes of Health. 12 July 2019. Retrieved 3 August 2019.
- 4 Péter S, Friedel A, Roos FF, Wyss A, Eggersdorfer M, Hoffmann K, Weber P (December 2015). "A Systematic Review of Global Alpha-Tocopherol Status as Assessed by Nutritional Intake Levels and Blood Serum Concentrations". *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 85 (5–6): 261–281.
- 5 Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud C (2013). "Meta-regression analyses, meta-analyses, and trial sequential analyses of the effects of supplementation with beta-carotene, vitamin A, and vitamin E singly or in different combinations on all-cause mortality: do we have evidence for lack of harm?". *PLOS ONE*. 8 (9): e74558. Bibcode:2013PLoSO...874558B.
- 6 Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E (January 2005). "Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality". *Annals of Internal Medicine*. 142 (1): 37–46.
- 7 Galli F, Azzi A, Birringer M, Cook-Mills JM, Eggersdorfer M, Frank J, et al. (January 2017). "Vitamin E: Emerging aspects and new directions". *Free Radical Biology & Medicine*. 102: 16–36.
- 8 Sidgwick GP, McGeorge D, Bayat A (August 2015). "A comprehensive evidence-based review on the role of topicals and dressings in the management of skin scarring". *Archives of Dermatological Research*. 307 (6): 461–77.
- 9 Braunstein, Matthew H. (1 March 2006). *Focus on Vitamin E Research*. Nova Science Publishers. p. vii.
- 10 Brigelius-Flohé R, Traber MG (July 1999). "Vitamin E: function and metabolism". *FASEB Journal*. 13 (10): 1145–55.

Complications of exogenous material injections of lower eyelid for aesthetic purposes: surgical management



Giuseppe Colombo

Giuseppe Colombo¹, Antonio Distefano², Andrea Dotto³

ABSTRACT

Background: The use of hyaluronic acid-based fillers for the treatment of the periorcular region has rapidly spread in aesthetic medical practice. At the same time there has been noticed an increase in side effects due to poor injection practice or to the peculiar characteristics of the lower eyelid anatomy.

Purpose: The purpose of this study has been to document the author's clinical experience with non-permanent (hyaluronic acid) and semi-permanent filler-related issues in patients who underwent to lower eyelid blepharoplasty

Methods: A retrospective study has been performed of 30 female patients who have had previously aesthetic medicine treatment of tear trough deformity and a late onset of lower eyelid edema. All patients underwent to a lower open blepharoplasty in order to remove the alloplastic implants injected in this region.

Conclusion: Lower eyelid blepharoplasty represents the only, valid, and safe approach to totally removal of the semi-permanent and non-permanent alloplastic materials from lower eyelid which causes localized undereye swelling.

KEYWORDS

Lower eyelid blepharoplasty – Lower eyelid edema – HA fillers side effect – Undereye swelling.

INTRODUZIONE

The recently and rapid increase of aesthetic medical procedures on large scale has given rise to a variety of new or once-rare complications presenting to plastic surgery offices (1).

Nonpermanent soft tissue filler treatments, especially hyaluronic acid (HA)-based ones, have grown in popularity in recent years because they represent a safe office procedure with immediate satisfaction and short recovery time.

Their indications have expanded to routinely include the periorcular region as an attractive noninvasive alternative to lower eyelid blepharoplasty. HA injections are now widely used to treat under-eye hollowness (tear trough deformity) and/or to camouflage under-eye fat prolapse or "bags" (2). However, all fillers, even though biologically compatible, can cause immediate and delayed complications (3).

¹ Giuseppe Colombo MD.
Double Board Certified Plastic Surgeon
Ph.D. University of Genoa.
Lugano (CH)
Genoa (Italy)

² Antonio Distefano MD.
Triple Board Certified Plastic Surgeon
Milan (Italy)
Las Palmas (Canary Island (Spain))
La Valletta (Malta)

³ Andrea Dotto MD.
Maxillo- Facial Surgeon
Milan (Italy)

Improper placement or excessive amount of filler injection can create unhappy patients (4).

The periocular region appears to have its own unique set of complications that tend not to manifest in other areas of the face.

Specifically, chronic, long-lasting lower eyelid edema accompanied by Tyndall effect from HA filler injection seems to occur exclusively in the eyelids. Depending on the onset, lower eyelid edema can be differentiated between 2 different forms:

- Early onset edema, within 1 month, is believed to be caused by a combination of poor injection technique and poor selection of filler material.

In most cases it is transient.

- Late onset edema, more than 1 year after the treatment, can cause lower eyelid dysmorphism.

Long-lasting chronic lower eyelid edema has been reported to occur in up to 11% of patients receiving HA for tear trough augmentation (5). It has been postulated that the main risk factor is the hydrophilic nature of the HA itself and its local metabolism in the complex periocular anatomy. In regard to the anatomy, the HA injected in the orbicularis muscle may cause impairment of the orbicularis muscle fibers, reducing its pump function with consequent fluid accumulation.

Improper selection of patients can also result in unsatisfactory outcomes as patients with true fat prolapse may be better served with lower blepharoplasty rather than filler injection with unnatural “puffy” results (4).

The purpose of this study has been to document the author’s clinical experience with non-permanent (hyaluronic acid) and semi-permanent filler-related issues in patients who underwent to lower eyelid blepharoplasty.

Methods

This is a retrospective study of patients who had previously received hyaluronic acid gel injections for lower eyelid periocular rejuvenation and presented to the author’s practice between January 2015 and December 2023 desiring further improvements in their appearance.

The study group included 30 female patients whose age ranged from 48 to 70 years, with an average age of 55 years. A total of 60 lower eyelids were treated.

The time to presentation ranged from 10 to 24 months after the filler treatment. Previous hyaluronic acid gel injections were performed elsewhere and not at the author’s practice, as the patient’s medical history has revealed. None of the patients enrolled in the study referred to be treated with permanent fillers in periorbital region. No one of the patients have been performed previously surgery of the lower eyelids.

All the patients had a negative history of allergies, chronic or fluctuating lower eyelid or malar edema of unknown origin, and of thyroid eye disease.

On examination, all patients had contour abnormalities, malar edema, and/or blue-gray dyschromia along their lower eyelid and surrounding periocular area (**fig. 1**).



Figure 1. Clinical presentation of lower eyelid edema: contour abnormalities, malar edema, blue-gray dyschromia along lower eyelid and surrounding periocular area.

Only in a few cases, on palpation, it has been possible to appreciate the material injected against the orbital rim.

Because all patients were injected elsewhere, a long time before consultation, details of the original treatment and pictures of the underlying periocular condition before the original treatment were not available. Given the private origin of the patients and the retrospective nature of the study, a formal institutional review board approval was deemed unnecessary, but the study adhered to tenets of the current Declaration of Helsinki. All patients gave written informed consent to lower eyelid blepharoplasty procedure. Photographic and publication consent was also obtained.

All these patients underwent to a surgical procedure of lower eyelid open blepharoplasty, alone or in association with other aesthetic surgical procedures, like face lifting.

No previous local anesthesia has been performed in order to not alter the anatomy of lower eyelid and mask the underlying filler implants.

After skin incision, made 1-2 mm inferior to the eyelash line or within a preexisting infraciliary crease and extending to a lateral eyelid crease, a skin flap has been raised till to the palpebromalar junction, separating the dermis from the underlying orbicularis oculi muscle. After that muscle flap of orbicularis oculi muscle has been raised in order to expose the orbital rim and upper aspect of deep malar fat pad where filler was supposed to have been injected.

Under direct view of exogenous implant, these can therefore be totally removed by blunt dissection or by electrocoagulation.

Ancillary procedures, like fat bags removal or transposition, midface lift and excision of redundant lower eyelid skin can therefore be done, according to the preoperative plan.

DISCUSSION

Hyaluronic-acid fillers have become one of the preferred nonsurgical facial rejuvenation treatments for the periocular region.

The tear trough is a 2 or 3 cm depression, inferior to the pseudo herniated orbital fat of the lower eyelid (6). The term "tear trough deformity" refers to the depression formed in the medial lower eyelid, lateral to the lacrimal crest, and limited in its inferior aspect by the inferior orbital rim, ending in a virtual vertical line projected from the pupillary axis. It is characterized by a sunken appearance of the lower eyelid that results in the casting of a dark shadow over the nasal lower eyelid giving the patient a fatigued appearance (7). The tear trough deformities can be a challenging area in facial rejuvenation. Nevertheless, this is one of the most challenging noninvasive aesthetic procedures for specialists, because the possible adverse effects of the HA injection are combined with the anatomical complexity of the area to be treated.

Common complications reported after injections to the periocular area include bruising, redness, pain during the injection, contour irregularities, swelling during 1/2 weeks, immediate or late hematoma and filler visibility/bluish hue (Tyndall effect). Eyelid edema accompanied by the Tyndall effect has been reported as an early, not uncommon complication from HA filler injection and is explained by a poor injection technique or inappropriate injection volume and continues to be a predominant issue in the follow-up of periorbital filling. However, the exact etiology is still poorly understood, and several explanations have been suggested. Edema can also develop as a result of immediate hypersensitivity reaction (type 1) to the injected filler or delayed hypersensitivity reaction (type 4) that may occur several weeks after injection.

Reported risk factors for early onset eyelid edema are previously known allergies, rosacea, preexisting eyelid edema, and underlying tendency for fluid retention, due to the particular anatomy of this region and to the effect of HA on the impairment of the orbicularis muscle fibres function, often associated with botulinum toxin treatment effect.

Non-surgical options are nowadays available to treat lower eyelid edema due to filler injections.

For example, hyaluronidase can be used to hydrolyze hyaluronan-based subdermal implants responsible for lower eyelid edema.

Despite this treatment is considered effective, this is not exempt from side effects such as local pruritus and allergic reactions. In addition, this is an empirical treatment due to the dose to be administered is not perfectly known, also this procedure can request a few sessions to reach the desired result. There is also the problem that hyaluronidase effect is not selective for HA fillers from endogenous hyaluronan, taking the risk to overcorrect the treated area. Hyaluronidase treatment is a closed procedure where it has to be injected direct into the dermal filler implants, without know their exact location. In fact, despite blunt cannula injection technique in the gold standard to treat trough deformity, this is not totally free from side effects, due to that its flexibility feature can create false paths of injections.

The efficacy of hyaluronidase treatment in the management of lower eyelid edema following HA augmentation of the tear trough is more effective when applied early, within weeks of the first appearance of edema. This is less efficacy to treat capsulated granulomas because it can't reabsorb the fibrotic tissue that envelopes dermal filler.

For these reasons we believe that direct removal of subdermal fillers in periorcular region is the best way to approach unsatisfied patients which present chronic lower eyelid edema caused by non-permanent and semipermanent fillers.

For all patients enrolled into the study has been performed a blepharoplasty open approach to the lower eyelid, via sub-ciliary route, rather than a transconjunctival route, in order to get a better overall vision of the surgical field and to obtain more space for surgical excision manoeuvres.

In the most cases, the alloplastic material has been found into pre-septal and infra-orbicular levels; in other cases, however, the filler has been found both in supra-orbicular and sub-orbicular levels. In the case of hyaluronic acid-based fillers, these appeared as a translucent and/or pearly colored mass which was incorporated into the context of the adipose tissue deeper to the orbicularis muscle (fig. 2).

Other times some material has been found into the same level characterized by a milky, cord-like appearance, attributable to a semi-permanent filler based on calcium hydroxyapatite.



Figure 1. Direct exposition of alloplastic material in lower eyelid after subciliary skin incision.

The direct excision of the implants has been performed with two main techniques, by blunt excision or by electrocoagulation with monopolar electro-surgical handpiece. Blunt excision has been chosen to not traumatize the surrounding tissues, especially the thin fibers of the orbicularis muscle (fig. 3).



Figure 3. Blunt dissection of alloplastic material of lower eyelid from the surrounding soft tissue.

This mainly concerned semi-permanent filler, such as calcium hydroxyapatite-based, or those composed by hyaluronic acid, but which had undergone to a foreign body encapsulation reaction, over time. On the other hand, when has been found on-homogeneous material, thermal energy of a monopolar electrocoagulator handpiece was exploited in order to induce the melting of the material itself (fig. 4).

The main advantages of this direct removal technique of the material implanted into the lower eyelid level have been:

- Complete control of all soft tissue layers in way to find all the implanted alloplastic material.
- Complete excision and revision of all the exogenous material, associated with correction of the side effects of the previous filling and the resulting dysmorphism.
- Contextual possibility of directly and optimally treating the pre-existing aesthetic defect that led the patient to initially undergo to aesthetic medicine filler treatment.

In fact, the direct surgical approach to the lower eyelid, in these cases, was not limited to the exclusive removal of the alloplastic material but allowed us to respond in a decisive and safe manner to the initial aesthetic needs of the patients, worsened by the unsatisfactory aesthetic result of the conservative treatment.

In some cases, the herniated adipose bags were removed through weakened and incontinent eyelid septa, while in other cases an anterior transposition of the same has been carried out in such a way that to effectively treat the tear trough deformity.

In other patients, however, an Adamson flap has been created in order to achieve a simultaneous lift of the middle third of the face.



Figure 4. Dissection of alloplastic pseudo capsulated material with thermal energy of monopolar electro-coagulator handpiece.

In all cases, the excessive redundant skin the lower eyelid has been also removed at the end of the surgery.

As far as the results is concerned, in all patients, during the follow-up, lower eyelid edema was no longer found; Furthermore, the dysmorphism of the profile of the lower eyelid was completely resolved, together with the unnatural swelling effect and the Tyndall effect on the skin (fig. 5).



Figure 5. (A) This 64-year-old woman presented with a complaint of lower eyelid swelling and dysmorphism; she requested lower blepharoplasty; the patient was injected multiple times in the past years with hyaluronic acid. (B) Appearance of the same patient 6 month after lower eyelid blepharoplasty with a satisfactory result.

Conclusion

Conservative aesthetic medical procedures based on hyaluronic acid fillers used to treat the periocular region are nowadays increasingly widespread in medical practice. However, there has been an increase in adverse events that are not easy to manage.

In our experience, considering the type of patients in whom these side effects occur more frequently, often associated with underlying age-related structural alterations such as ptosis of the orbicularis muscle, excess skin and fatty hernias, the direct surgical approach to the lower eyelid allows for the definitive and predictable treatment of these events which create a notable worsening of the patients' self-esteem with evident aesthetic worsening of the periorbital area, especially between the ages of 45 and 65.

The surgical approach, precisely due to the precision of the localization, as well as the effective and total removal of the semi-permanent and non-permanent alloplastic materials, represents for us the only, valid, and safe approach for both the aesthetic and functional restoration of the lower eyelid which becomes the major locus of facial blemishes.

In fact, all surgically treated patients presented also medium-severe ptosis of the middle third and the lower third of the face and a quarter of these shown central bands of the platysma muscle. None of the thirty patients focused on the psychological discomfort induced by these blemishes as if they were almost non-existent. Instead, they always complained about the aesthetic discomfort induced by a swollen lower eyelid, bluish in some cases and about the appearance of fatty pseudohernias. These were considered intolerable from a direct front point of view since such time as they strongly negatively influencing interrelational relationships and patient's self-esteem.

BIBLIOGRAFIA

- 1 **Surgeons, American Society of Plastic.** 2020 plastic surgery statistics report. Accessed 28 May 2022.
- 2 **Morley AM, Malhotra R.** Use of hyaluronic acid filler for tear- trough rejuvenation as an alternative to lower eyelid surgery. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2011, Vol. 27, 69-73.
- 3 **Skippen B, Baldelli I, Hartstein M, Casabona G, Montes JR, Bernardini F.** Rehabilitation of the Dysmorphic Lower Eyelid From Hyaluronic Acid Filler: What to Do After a Good Periocular Treatment Goes Bad . *Aesthetic Surgery Journal.* 2020 Jan 29, Vol. 40(2), 197-205. .
- 4 **MR., Taban.** lower blepharoplasty in eyelids previously injected with hyaluronic acid gel filler. *The American Journal of Cosmetic Surgery.* 2017, Vol. 34(2), 103-106.
- 5 **Beleznay K, Carruthers JD, Humphrey S, Jones D.** Avoiding and treating blindness from fillers: a review of the world literature. *Dermatol Surg.* 2015, Vol. 41(10), 1097-1117.
- 6 **Jindou Jiang, Xuekun Wang, Rongrong Chen, Xueying Xia, Sai Sun, Kuikui Hu.** Tear trough deformity: different types of anatomy and treatment options. *Adv Dermatol Allergol.* 2016, Vol. 33(4), 303-308.
- 7 **H., Hirmand.** Anatomy and nonsurgical correction of the tear trough deformity. *Plast Reconstr Surg.* 2010, Vol. 125, 699-708.

Mortality for Non Melanoma Skin Cancers in Salento



Alessandro Miani

Emiliano Sordi¹, Prisco Priscitelli^{1,2}, Anna Melcarne¹, Alessandro Miani²

ABSTRACT

Background. non-melanoma skin cancers (NMSCs) are the most common malignancies in the world, with BCC and SCC representing almost over 99% of skin cancers other than melanoma.^{8,9} This led to increased attention worldwide and the development of various preventive programs. We aimed at updating the mortality data of NMSCs in Salento area (Lecce province, Southern Italy), whose population is supposed to present a heavy and frequent sun exposure due to climatic/environmental factors, both for working and leisure.

Methods. We have computed the mortality for NMSCs in the Province of Lecce by examining the comprehensive real data collected by the local cancer registry, which covers about 800,000 inhabitants over a period of fifteen years (from 2003 to 2017).

Results. Among patients who had received a diagnosis of NMSC, there were 30 deaths in men and 16 in women, for a total of 46 patients in the entire 5-year period (2013-2017). Our data show a higher mortality associated with NMSC in men than in women, with these latter showing, at the opposite, a higher annual growth. There were no significant differences concerning mean and median age between men and women.

Conclusions. Proper monitoring of the phenomenon through timely reporting and recording of all new NMSC cases is necessary to develop new treatment and preventive strategies.

KEYWORDS

Non-Melanoma Skin Cancers; Basal-cell carcinoma; Squamous-cell carcinoma; Epidemiology.

INTRODUCTION

The incidence of skin cancers is generally increasing worldwide due to chronic exposure to sunlight, climate change, and individual or social attitudes.^{1,2} Overall, skin cancers include cutaneous melanoma (CM) and non-melanoma skin cancers (NMSC) which are mainly represented by basal cell carcinoma (BCC) and squamous cell carcinoma or spinal cell carcinoma (SCC), together with a number of rare tumours: actinic keratoses (AK), keratoacanthoma, carcinoma in situ or Bowen's disease, and others.³

They are generally considered curable diseases, but currently represent a global health problem due to their increasing incidence.^{4,5,6,7} In general, non-melanoma skin cancers (NMSCs) are the most common malignancies in the world, with BCC and SCC representing almost over 99% of skin cancers other than melanoma.^{8,9}

¹ Local Health Authority ASL Le
Lecce, Italy
² Italian Society of Environmental Medicine
Milan, Italy

This led to increased attention worldwide and the development of various preventive programmes. They are also known as keratinocytic skin carcinomas because they originate from keratinocytes, the main cells that build up the epidermis. Specifically, skin tumours are classified according to the cells from which they originate: melanomas originate from the uncontrolled proliferation of melanocytes, while non-melanomatous skin cancers (NMSCs) derive from the neoplastic transformation of keratinocytes. Basal cell carcinomas (BCCs) originate from the cells of the deepest skin layers, while squamous cell carcinomas (SCCs) originate from the squamous cells of the epidermis, due to their malignant transformation⁸⁻¹⁰. Squamous cell carcinoma (SCC) occurs on photodamaged skin, *de novo* or in association with actinic keratosis. It is a very aggressive malignant tumour that invades the dermis and can lead - in the advanced stages - to the development of metastases. About 15-35 cases per 100,000 inhabitants per year are reported worldwide, but a 2-4% annual increase is estimated as a consequence of the aging of general population and chronic exposure to ultraviolet rays.¹¹ Usually, SCC originates in skin areas chronically exposed to the sun, but it can frequently develop at lips and oral mucosa in smokers and alcohol drinkers.

The risk of metastasis for lesions of the trunk and limbs varies from 2% to 5%, while for the lesions affecting the face (especially lips, ears, tongue) and genital region (vulva, penis) it can reach even 20%. SCCs with a diameter greater than 2 cm are the most aggressive.

Based on the current epidemiological scenario, this study has computed the burden and mortality of NMSCs in the Province of Lecce (Southern Apulia, Italy) by examining the comprehensive real data, over a period of fifteen years (from 2003 to 2017), collected by the local cancer registry, which covers about 833000 inhabitants potentially exposed to UV sun radiations during a long part of the year.

Methods

We have carried out a retrospective longitudinal observational study over a period of 15 years from 2003 to 2017, in order to update data concerning the burden of NMSCs in the Province of Lecce (Southern Apulia, Italy). The cancer patients were extracted in anonymous form from the consultation of the consolidate data of the cancer registry implemented by the Local Health Authority ASL Lecce, compliant with the required national standard. We referred to the International Classification of Oncological Diseases (ICD-0.3) third edition, which codes neoplasms according to location (topography) and histological type (morphology).

The C44 code (ICD-03 805-811) specific for non-melanoma skin cancers, was used, including the morphologies of invasive and non-invasive non-melanoma skin tumours. We have computed the absolute mortality rate.

The data, presented both for men and women along with incidence rates, were also evaluated by descriptive analyses according to other parameters such as average or median age, and cumulative risk.

Results

During the period 2003-2017 the incidence of NMSC significantly increased among both men and women, but women from 2009 showed a higher annual increasing rate compared to men. A total of 40 cases (29 in females and 11 in males) were recorded in younger age between 15 and 29 years old.

These results consistent with data presented in medical literature referring to studies conducted at national and international level. Incidence and mortality data observed in men, women and overall, are presented in **Table 1**, along with the standardized rates, cumulative risk, and age (mean and median) of the patients with diagnosis of NMSCs.

Table 1.

Incidence and Mortality of NMSCs in Province of Lecce (years 2013-2017) in men and women.

	Men		Women		Men+Women
	Incidence	Mortality	Incidence	Mortality	Incidence
Number of cases	3161	30	2264	16	5425
Percentage %	24,16	0,5	20,71	0,35	22,59
Rough Rate	166,2	1,56	109,1	0,76	136,39
Standardized Rate	162,61	1,57	89,36	0,52	119,98
Cumulative Risk	7,18	0,02	4,61	0,01	5,81
Mean Age	71,3	81,4	70,4	84,9	70,9
Median Age	74	82	73	87,5	73

Among patients who had received a diagnosis of NMSC, there were 30 deaths in men and 16 in women, for a total of 46 patients in the entire 5-year period (2013-2017). The data reported show a higher mortality associated with NMSC in men than in women, with these latter showing – at the opposite – a higher annual growth. There were no significant differences concerning mean and median age between men and women.

Discussion

NMSCs' incidence is increasing worldwide and represent the most relevant current dermatological-oncology problem together with cutaneous melanoma. The purpose of the present study was to update mortality data relating to NMSCs in the Province of Lecce (Southern Apulia, Italy) and to compare them with the data present in the literature referring to the Italian and European situation, with the aim of directing attention of researchers and professionals, respectively, in the study and reporting of these tumours, highlighting the importance of an early diagnosis to obtain satisfactory results in terms of minimally invasive therapeutic possibilities and prognosis. In the frame of further prospective studies, it would be interesting to study the appearance of new events in the study population, such as complications and possible recurrences and to analyze the genetic, environmental and personal risk factors that can influence this trend.

It would be useful to deepen the study of this phenomenon by dividing the population under examination into age groups and evaluating the annual increasing rate for each one.

The mechanisms leading to the development of NMSCs are multifactorial and exposure to UV rays represents the most important risk factor with a latency period of 15-20 years between exposure to UV rays and the onset clinical picture of the disease^{12,13,14}. Chronic or intermittent exposure to UV radiation, especially in fair-skinned individuals, is known to trigger approximately 90% of NMSCs, causing malignant transformation of keratinocytes and the suppression of inflammatory response.

However, several complex genotypic, phenotypic, and environmental factors contribute to the pathogenesis of these cancers.

Sunburn, especially in childhood, immunosuppressive conditions, and the use of antihypertensive drugs (e.g. hydrochlorothiazide) or cholesterol-lowering drugs have been proved to have a carcinogenic action.

Other risk factors for the development of BCC and SCC include concomitant diseases and treatments (e.g. psoriasis), chronic exposure to human papillomavirus, drug-induced immune suppression in patients undergoing organ transplantation, targeted agents for the treatment of other cancers^{9,10,15}, systemic immunosuppression, chemotherapy and radiation therapy.

The growing incidence and morbidity of skin cancers other than melanoma has generated great interest among researchers.

Understanding the pathogenetic mechanisms underlying the development of these tumours is of fundamental importance for the development of new and more effective treatments. While the role of cumulative sun exposure in the pathogenesis of squamous cell carcinoma appears clear, the relationship between sun exposure patterns and various subtypes of basal cell carcinoma remains undetermined. Also, unlike basal cell carcinoma, squamous cell carcinomas can result from precursor lesions.

NMSCs are characterized by a quite low mortality rate. Compared to malignant melanoma, which has a mortality rate of 2.3% within the first year from the diagnosis, they are characterized by a lower mortality rate but a considerably higher incidence²².

Primary prevention programs mainly involve the development and promotion of adequate photoprotection and photo-exposure strategies.

The use of protective creams containing sunscreens represents one, but not the only, method of protection, having to also include the use of protective clothing, hats, and glasses, as well as avoiding exposure to direct sunlight while spending part of the day in the shade.

Particular attention must be paid to subjects particularly at risk, i.e. children and people with a light phototype.

The same measures also make it possible to prevent the onset of other skin cancers, such as melanomas.

Conclusions

Cancer Registries could represent a reliable tool to assess the burden of tumors as a preliminary step to develop proper health policies and preventive strategies.

REFERENCES

1. Veisani, Y., Jenabi, E., Khazaei, S., & Nematollahi, S. (2018). Global incidence and mortality rates in pancreatic cancer and the association with the Human Development Index: decomposition approach. *Public Health*, 156, 87-91.
2. Zaar, O., Gillstedt, M., Lindelöf, B., Wennberg-Larkö, A. M., & Paoli, J. (2016). Merkel cell carcinoma incidence is increasing in Sweden. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 30(10), 1708-1713.
3. Cives, M., Mannavola, F., Lospalluti, L., Sergi, M. C., Cazzato, G., Filoni, E., Cavallo, F., Giudice, G., Stucci, L. S., Porta, C., & Tucci, M. (2020). Non-Melanoma Skin Cancers: Biological and Clinical Features. *International journal of molecular sciences*, 21(15), 5394.
4. Fahradyan, A., Howell, A. C., Wolfswinkel, E. M., Tsuha, M., Sheth, P., & Wong, A. K. (2017). Updates on the Management of Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC). *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 5(4), 82.
5. Barton, V., Armeson, K., Hampras, S., Ferris, L. K., Visvanathan, K., Rollison, D., & Alberg, A. J. (2017). Nonmelanoma skin cancer and risk of all-cause and cancer-related mortality: a systematic review. *Archives of dermatological research*, 309(4), 243-251.
6. Lewis, K. G., & Weinstock, M. A. (2004). Nonmelanoma skin cancer mortality (1988-2000): the Rhode Island follow-back study. *Archives of dermatology*, 140(7), 837-842.
7. Guy Jr, G. P., Machlin, S. R., Ekwueme, D. U., & Yabroff, K. R. (2015). Prevalence and costs of skin cancer treatment in the US, 2002–2006 and 2007–2011. *American journal of preventive medicine*, 48(2), 183-187.
8. Apalla, Z., Lallas, A., Sotiriou, E., Lazaridou, E., & Ioannides, D. (2017). Epidemiological trends in skin cancer. *Dermatology practical & conceptual*, 7(2), 1.
9. Losquadro, W. D. (2017). Anatomy of the skin and the pathogenesis of nonmelanoma skin cancer. *Facial Plastic Surgery Clinics*, 25(3), 283-289.
10. Madan, V., Lear, J. T., & Szeimies, R. M. (2010). Non-melanoma skin cancer. *Lancet (London, England)*, 375(9715), 673–685.
11. Corneli P, Conforti C, Retrosi C, et al. Pattern of response of unresectable and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma to programmed death-1 inhibitors: a review of the literature. *Dermatol Ther* 2020; 33: e13250.
12. Harms, P. W., Harms, K. L., Moore, P. S., DeCaprio, J. A., Nghiem, P., Wong, M. K., & Brownell, I. (2018). The biology and treatment of Merkel cell carcinoma: current understanding and research priorities. *Nature reviews Clinical oncology*, 15(12), 763-776.
13. Narayanan, D. L., Saladi, R. N., & Fox, J. L. (2010). Ultraviolet radiation and skin cancer. *International journal of dermatology*, 49(9), 978-986.
14. Kaskel, P., Lange, U., Sander, S., Huber, M. A., Utikal, J., Leiter, U., ... & Kron, M. (2015). Ultraviolet exposure and risk of melanoma and basal cell carcinoma in Ulm and Dresden, Germany. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 29(1), 134-142.
15. Leiter, U., Eigentler, T., & Garbe, C. (2014). Epidemiology of skin cancer. Sunlight, vitamin D and skin cancer, 120-140.
21. Huang, Jennifer T., et al. Risk factors and outcomes of nonmelanoma skin cancer in children and young adults. *The Journal of pediatrics*, 2019, 211: 152-158

Red Light, Green Light: comparing different wavelengths as activators of 5-aminolaevulinic acid (5-ALA) in the photodynamic effect in skin diseases



Simone Amato

Simone Amato¹, Steven Paul Nisticò², Luigi Bennardo³

ABSTRACT

Introduction: Photodynamic therapy (PDT), a contemporary and non-invasive approach, is increasingly used for treating a range of skin diseases, including oncological and non-oncological conditions.

This review systematically evaluates the efficacy and varied applications of green and red light in dermatological treatments.

Methods: Adhering to PRISMA protocols, a detailed literature search was performed in databases such as PubMed, SCOPUS, and Google Scholar, considering publications up to March 20th. The selection criteria focused on studies comparing or solely using green and red light therapies for skin disorders. Exclusions were made for non-human studies and those not pertaining to PDT in dermatology.

Results: The review included 11 studies, encompassing case reports and series, which discussed the individual or comparative effectiveness of green and red light in treating skin ailments like Actinic Keratosis, Bowen's disease, lichen sclerosus, and acne vulgaris.

Conclusion: The application of green light in managing superficial skin issues seems to be effective with potentially fewer adverse effects than red light. However, red light therapy remains the primary choice in PDT, particularly for treating deeper skin conditions such as Bowen's disease.

KEYWORDS

PDT; actinic keratosis; Bowen diseases; acne

INTRODUZIONE

La terapia fotodinamica (PDT) è una terapia moderna e non invasiva basata sull'applicazione locale o sistemica di un composto fotosensibile, l'acido 5-aminolevulinico (5-ALA), che si accumula nei tessuti patologici tipicamente con un elevato turnover replicativo. Il fotosensibilizzatore assorbe la luce della lunghezza d'onda appropriata e la converte in protoporfirina IX (PpIX), innescando i processi che portano alla distruzione selettiva delle cellule inadeguate [1].

¹ Simone Amato
Dermatology Unit,
Dept. of Clinical Internal
Anesthesiologic Cardiovascular Sciences,
Sapienza University of Rome,
Rome, Italy

² Steven Paul Nisticò
Dermatology Clinic
Sapienza University of Rome
Rome, Italy

³ Luigi Bennardo
Department of Health Sciences
Magna Graecia University
Catanzaro, Italy

Il meccanismo molecolare della PDT si basa su tre componenti:

- ossigeno cellulare
- luce con lunghezza d'onda appropriata
- fotosensibilizzatori (PS)

Ci sono due meccanismi principali della reazione fotodinamica, entrambi strettamente dipendenti dalle molecole di ossigeno all'interno delle cellule: il tipo I consiste in un fotosensibilizzatore in stato di tripletto eccitato (T1) che trasferisce energia alle biomolecole circostanti; [2,3] ciò porta alla formazione di radicali liberi e radicali anionici del fotosensibilizzatore e del substrato.

Nel tipo II l'energia viene trasferita direttamente alla molecola di ossigeno nello stato energetico di base, e questo meccanismo è il più importante nella funzione della PDT. Quando l'ossigeno si esaurisce, inizia a prevalere il primo tipo di meccanismo [4].

Le reazioni fotocitotossiche descritte avvengono solo nei tessuti patologici, nell'area di distribuzione del fotosensibilizzatore, consentendo una distruzione selettiva [5]. I fotosensibilizzatori si accumulano in concentrazioni significativamente più elevate nelle cellule tumorali rispetto alle cellule normali.

La ragione di tale biodistribuzione potrebbe essere la tendenza dei fotosensibilizzatori a combinarsi preferenzialmente con le lipoproteine a bassa densità (LDL) [6]. Il ruolo delle LDL è quello di fornire ai tessuti il colesterolo necessario per creare membrane durante la divisione cellulare. Le cellule tumorali in rapida divisione mostrano un aumento dell'assorbimento delle lipoproteine LDL, che agiscono come trasportatori fotosensibilizzanti per i tessuti cancerosi [6]. I tessuti con elevata attività mitotica hanno un'alta espressione di recettori delle LDL sulla superficie cellulare. Le molecole fotosensibilizzanti hanno una buona affinità per le lipoproteine, questo meccanismo permette al farmaco di essere distribuito nei tessuti patologici.

La PDT agisce anche sul sistema vascolare delle lesioni neoplastiche e determina la trombosi dei tessuti; questo meccanismo consente anche l'attivazione del sistema immunitario. Il tessuto che resiste a questo meccanismo subisce danni da specie reattive dell'ossigeno.

Grazie alla sua azione selettiva, la PDT è molto tollerata dai pazienti: la ALA-PDT è una terapia efficace in lesioni precancerose come la cheratosi attinica, la malattia di Bowen, in tumori superficiali come il carcinoma basocellulare, il carcinoma a cellule squamose e la micosi fungoide [1].

La PDT è comunemente eseguita con luce rossa (630 +/- 15 nm), che ha una buona penetrazione ma causa effetti collaterali che alterano la compliance del paziente.

La luce verde (540 +/-15 nm) può essere efficace e comportare minori effetti collaterali. Nella letteratura ci sono casi in cui l'uso della luce verde può sostituire quello della luce rossa.

Lo scopo di questo progetto è condurre una revisione sistematica della letteratura scientifica internazionale per trovare un uso alternativo alla luce rossa utilizzando la luce verde. Inoltre, mira a trovare prospettive per trattamenti combinati.

Materiali e Metodi

Il rigore metodologico di questo studio è stato definito in conformità con le linee guida PRISMA (Preferred Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analysis) [7].

La domanda PICO posta per questa ricerca era:

In quali condizioni dermatologiche dovrebbe essere utilizzata la luce verde invece della luce rossa?

Esiste un trattamento combinato? Per rispondere a questa domanda, è stata condotta una ricerca bibliografica completa fino al 30 ottobre 2023 per identificare studi pertinenti.

Le banche dati utilizzate per la ricerca includevano MEDLINE/PubMed (National Center for Biotechnology Information, NCBI), SCOPUS e Google Scholar. La stringa di ricerca impiegata conteneva intestazioni di argomenti medici (MeSH) e le parole chiave selezionate per individuare il maggior numero di studi pertinenti includevano: "terapia fotodinamica", "luce verde" e "luce rossa". Inoltre, è stata effettuata una ricerca di citazioni nelle liste di riferimento degli articoli selezionati e delle revisioni per identificare studi potenzialmente mancanti.

I criteri di eleggibilità per la selezione degli studi, basati sulla metodologia PRISMA, includevano:

(a) articoli in lingua inglese e (b) studi approvati da un comitato etico o da un comitato di revisione istituzionale.

I criteri di esclusione erano: (a) articoli non pertinenti alla domanda PICO e (b) studi che non fornivano dati sufficienti sull'argomento o quando l'articolo non era disponibile.

Sono stati inclusi studi osservazionali, studi di serie di casi e rapporti di casi.

Articoli che descrivevano la PDT solo con luce rossa e solo con luce verde sono stati inclusi, così come studi che confrontavano la luce rossa e la luce verde. Dopo aver eliminato i duplicati, gli articoli ammissibili sono stati esaminati in base al titolo e all'abstract; infine, è stato analizzato il testo completo degli articoli potenzialmente adatti per l'inclusione nella revisione

Risultati

Gli studi pubblicati sono stati identificati su tre banche dati elettroniche. La ricerca bibliografica ha rivelato un totale di 1872 record. Dopo la rimozione di 305 duplicati, un totale di 1567 articoli è stato esaminato, di cui 204 articoli a testo completo sono stati valutati per i criteri di ammissibilità, e infine 11 articoli sono stati inclusi nella revisione. La terapia fotodinamica può essere praticata utilizzando due diverse luci: quella rossa, sempre utilizzata nel metodo, che si è dimostrata efficace, ma gravata da effetti avversi; la luce verde, che offre un'eccellente compliance del paziente grazie alla sua tollerabilità e che potrebbe sostituire quella rossa in diverse condizioni. Le prospettive future si basano sull'uso combinato delle due lunghezze d'onda per facilitare un uso efficace e tollerabile della PDT.

In questa revisione sistematica è stata effettuata una ricerca nella letteratura scientifica internazionale per studiare il confronto nell'uso delle due lunghezze d'onda, rosso e verde, per identificare in quali condizioni è possibile utilizzare preferibilmente la luce verde piuttosto che quella rossa, e per cercare prospettive future nell'uso combinato delle due lunghezze d'onda.

Discussione

Cheratosi attinica

La cheratosi attinica (AK) è una macchia squamosa precancerosa trovata sulla pelle danneggiata dal sole, nota anche come cheratosi solare. È considerata una forma precoce di carcinoma cutaneo a cellule squamose. La patofisiologia dello sviluppo della cheratosi attinica è complessa.

L'esposizione eccessiva e cumulativa ai raggi UV del sole può indurre diversi cambiamenti patologici nei cheratinociti epidermici attraverso la distruzione dei percorsi regolatori coinvolti nella crescita e differenziazione cellulare.

L'infiammazione e l'immunosoppressione risultanti portano alla proliferazione intraepidermica di cheratinociti displastici, che danno origine alle AK [8,9].

I raggi UVB (280-315 nm) costituiscono il 4-5% della radiazione solare che raggiunge gli esseri umani e possono penetrare lo strato basale dell'epidermide. I raggi UVB possono raggiungere direttamente il DNA dei cheratinociti e agire sostituendo le basi di citosina e timina causando mutazioni nel gene TP53 responsabile della produzione della proteina p53, che impedisce la duplicazione cellulare in caso di danno e promuove, tra gli altri effetti biologici, l'apoptosi [10,11]. Oltre al danno diretto al DNA, la radiazione UVB promuove anche la produzione di ROS.

L'AK può anche essere osservata in pazienti con trapianto d'organo che usano immunosoppressori e in pazienti con HIV/AIDS. Questo gruppo ha una maggiore propensione a sviluppare tumori della pelle non melanoma con un alto tasso di mortalità, poiché vi è un sistema immunitario compromesso che porta a una proliferazione accelerata di cheratinociti displastici come quelli causati dalla radiazione solare [12,13]. Il papillomavirus umano (HPV) è stato recentemente associato alla formazione di AK.

Il meccanismo non è molto ben compreso, ma si pensa che la proteina del virus riduca i livelli di una proteina apoptotica normalmente attivata nei cheratinociti come misura protettiva quando esposti alla radiazione dei raggi ultravioletti [12-14].

I trattamenti comuni per le AK utilizzano varie procedure, sia ablative (criochirurgia, ablazione laser, curettaggio e chirurgia) che topiche (5-fluorouracile, gel al 3% di diclofenac e imiquimod). Anche la colchicina è stata proposta nella gestione delle AK [15,16]. Alcune di queste terapie possono causare cicatrici, iper- o ipopigmentazione.

La terapia fotodinamica topica (PDT) con acido 5-aminolevulinico (5-ALA) è stata approvata come metodo alternativo per il trattamento di vari tumori cutanei precancerosi (ad es. AK) e superficiali [17].

La sicurezza, la non invasività e gli eccellenti risultati estetici rendono la PDT competitiva con altri metodi convenzionali. La luce verde, con una lunghezza d'onda di 540 +/- 15 nm, inizia le reazioni fotodinamiche dall'ALA attraverso PpIX con meno penetrazione rispetto alla luce rossa, ma è stata dimostrata ugualmente efficace nel trattamento dell'AK e gravata da minori effetti collaterali; i pazienti hanno sperimentato meno dolore ed eritema nell'area trattata [25].

Nello studio condotto da Beata J. Osiecka et al. [18], un confronto tra luce rossa e luce verde nella PDT, l'uso della luce verde è efficace quanto la luce rossa, su AK di grado medio e moderato del viso e del cuoio capelluto, e gravato da minori effetti collaterali.

La luce verde a una lunghezza d'onda di 540 nm penetra principalmente l'epidermide, quindi è meno dolorosa e mantiene il suo effetto fotodinamico. Ciò suggerisce che per l'AK la luce verde potrebbe essere la luce di riferimento.

Malattia di Bowen

La malattia di Bowen è una lesione cutanea precancerosa. Queste lesioni sono generalmente asintomatiche, si presentano come chiazze squamose ben definite sulla pelle esposta al sole, comunemente in persone sopra i 60 anni. Si verificano più frequentemente nelle donne e coinvolgono più spesso le gambe.

Non si sa perché, ma i siti del corpo più colpiti variano nei diversi paesi. In generale, le persone con la malattia di Bowen hanno un'ottima prognosi perché la malattia si sviluppa tipicamente lentamente e risponde favorevolmente al trattamento. Le lesioni crescono generalmente lentamente, c'è un piccolo rischio di progressione verso il cancro della pelle (stimato al 3%) noto come carcinoma a cellule squamose invasivo.

La malattia di Bowen si sviluppa principalmente nelle persone anziane che sono cronicamente esposte al sole e nelle donne coinvolge tipicamente le aree della testa, del collo e della gamba inferiore: ciò suggerisce una relazione tra l'esposizione al sole e la malattia. Altri fattori di rischio riconosciuti sono: vecchi farmaci, esposizione all'arsenico, sostanze chimiche professionali [19-24]. Anche i virus sono stati riconosciuti come causa, rimane il dubbio sul virus dell'herpes 8 (HHV8), mentre il ruolo degli alfa papillomavirus (tipi di HPV mucosi) nella Bowen linguale e anogenitale è certo [25-27], così come in altri carcinomi a cellule squamose [28,29].

Anche le condizioni immunosoppressive sono associate alla malattia di Bowen, il 23% dei tumori della pelle nei pazienti trapiantati di rene si è visto essere Bowen [30].

La terapia fotodinamica sembra essere un trattamento efficace e ha il vantaggio di una cicatrizzazione minima rispetto alla crioterapia o al 5-fluorouracile.

La crioterapia è accessibile ed economica ma non sembra essere efficace quanto la terapia fotodinamica e causa più cicatrici; l'acido 5-aminolevulinico con terapia fotodinamica (ALA-PDT) sembra essere più efficace del 5-fluorouracile, mentre il metil aminolevulinato con terapia fotodinamica (MAL-PDT) non sembra essere buono quanto il 5-fluorouracile. Uno studio ha dimostrato benefici con la crema Imiquimod [31].

Uno studio comparativo randomizzato di ALA-PDT utilizzando luce rossa (630 +/-15 nm) o verde (540 +/-15 nm) nel trattamento della malattia di Bowen è stato fatto da Morton e colleghi [32]:

La PDT è almeno efficace quanto la crioterapia, ma con meno reazioni avverse. Nello studio, la luce verde sembrava essere efficace quanto la rossa nell'eliminare tutte le lesioni visibili, ma nei controlli quelli trattati con luce verde avevano più recidive.

La differenza di risultato tra KA e malattia di Bowen è probabilmente dovuta alla profondità della malattia: nella malattia di Bowen ci sono maniglie di cellule displastiche che possono estendersi fino a 3 mm di profondità, che possono sopravvivere a una PDT che utilizza lunghezze d'onda meno penetranti come la luce verde.

Acne Vulgaris

L'acne è un comune disturbo cronico che colpisce il follicolo pilifero e la ghiandola sebacea, in cui si verifica un'espansione e un blocco del follicolo e un'infiammazione.

L'acne è una condizione cutanea molto comune che colpisce l'85% degli adolescenti [33,34].

L'età media di insorgenza dell'acne è di 11 anni nelle ragazze e 12 anni nei ragazzi [35,36]. Gli studi suggeriscono che l'impatto emotivo dell'acne è paragonabile a quello vissuto dai pazienti con malattie sistemiche, come il diabete e l'epilessia [37,38].

La patogenesi dell'acne è multifattoriale: una serie di alterazioni all'interno dell'unità pilo-sebacea con proliferazione batterica e infiammazione. Questo tipicamente si verifica durante la pubertà, quando i cambiamenti ormonali alterano la funzione della ghiandola sebacea. Le cellule epiteliali follicolari hanno una differenziazione anormale e formano adesioni intracellulari più strette e, quindi, sono meno facilmente desquamate

Questo processo porta allo sviluppo di spine ipercheratosiche, o micro-comedoni, che si espandono gradualmente a formare comedoni non infiammatori, chiusi o aperti [39]. L'aumento dei livelli di androgeni circolanti o prodotti localmente a livello cutaneo determina l'aumento della produzione di sebo, con la formazione di comedoni: varie condizioni patologiche come la sindrome dell'ovaio policistico, l'iperplasia surrenale congenita o i tumori endocrini possono determinare l'insorgenza dell'acne [40].

Propionibacterium acnes, un componente normale della flora cutanea, abita l'unità pilosebacea utilizzando il sebo ricco di lipidi come fonte di nutrienti. *P. acnes*, quindi, fiorisce in presenza di un aumento della produzione di sebo, che porta all'infiammazione attraverso l'attivazione del complemento e il rilascio di sottoprodotti metabolici, proteasi e chemiotattici che attraggono i neutrofili [41]. L'acne vulgaris è un'altra malattia superficiale che può beneficiare dell'uso della PDT, generalmente trattata con retinoidi topici, antimicrobici topici e orali e retinoidi orali. Tuttavia, questi trattamenti possono causare resistenza agli antibiotici, irritazione o essere teratogeni come i retinoidi orali [42].

In uno studio condotto da Sun Young Huh et al. [43] è stato proposto l'acido 2 indolo-3-acetico (IAA) come nuovo fotosensibilizzatore, che rispetto al 5-ALA, ha un tempo di azione più breve e minori effetti avversi. La luce verde a 520 nm si è dimostrata efficace nell'attivare l'IAA e ridurre significativamente il numero di lesioni e il loro grado, un miglioramento nella qualità della vita misurato con DLQI (Dermatology Life Quality Index).

Lichen Sclerosus

Il lichen sclerosus è una comune malattia cutanea cronica infiammatoria che colpisce più spesso le aree genitali e perianali. Il rapporto maschi-femmine varia tra 1:3 e 1:10 [44,45].

Le cause del lichen sclerosus non sono state comprese, tuttavia possono includere fattori genetici, traumatici, irritanti, ormonali e infettivi. L'aumento dell'incidenza della malattia nelle donne in postmenopausa suggerisce il ruolo degli ormoni: è stata dimostrata una diminuzione dei recettori degli androgeni nelle aree colpite dal lichen sclerosus [46,47].

Il trauma gioca un ruolo importante nello sviluppo della malattia: si è visto che interventi chirurgici, abbigliamento stretto e abusi sessuali possono indurre la malattia [48-51].

Il trattamento standard per il lichen sclerosus (LS) è sintomatico e si basa tipicamente sull'uso cronico di corticosteroidi topici potenti o ultra-potenti.

Gli inibitori della calcineurina (tacrolimus e pimecrolimus) sono opzioni di trattamento di seconda linea. Gli effetti sono inferiori a quelli dei corticosteroidi topici. Altri trattamenti includono la terapia con farmaci immunosoppressivi, la fototerapia, il laser Er:YAG, la chirurgia in caso di trasformazione neoplastica. Questi trattamenti a volte risultano in effetti insoddisfacenti.

Pertanto, si cercano altri metodi non farmacologici, meno aggravanti per il paziente. Il LS può essere trattato topicamente con terapia fotodinamica (PDT) a base di acido 5-aminolevulinico (5-ALA) [52].

I pazienti trattati con PDT e luce rossa hanno sperimentato un grave dolore locale che li ha costretti a interrompere il trattamento [53-54]. La luce verde si è dimostrata altamente efficace nell'iniziare la reazione fotodinamica e ottenere eccellenti risultati senza essere gravata da effetti avversi e dolore locale durante il trattamento [55-56]. Dopo il trattamento con PDT e luce verde, è stata osservata un importante miglioramento dello stato locale, così come una riduzione del sintomo principale (prurito). Nessun paziente si è lamentato di un dolore grave durante le sedute che avrebbe richiesto l'interruzione dell'irradiazione o l'applicazione locale di analgesici.

Conclusioni

La terapia fotodinamica è una tecnica moderna utilizzata per trattare varie condizioni dermatologiche. Si basa sulla reazione fotodinamica che si verifica mediante l'irradiazione con luce delle molecole fotosensibilizzanti, risultando nella produzione di radicali e radicali anionici e anche nel trasferimento diretto di energia alle molecole di ossigeno.

Questi meccanismi portano alla distruzione dei tessuti patologici. La ALA-PDT è una terapia efficace in lesioni precancerose come la cheratosi attinica, la malattia di Bowen, in tumori superficiali come il carcinoma basocellulare, il carcinoma a cellule squamose e la micosi fungoide, ma è anche utilizzata nel trattamento del lichen sclerosus.

Nell'acne vulgaris, utilizzando un nuovo composto, l'acido indol-3-acetico (IAA), un nuovo fotosensibilizzatore che ha un tempo di azione più breve e minori effetti avversi rispetto all'ALA.

La PDT è comunemente eseguita con luce rossa (630 +/- 15 nm), a causa dell'ottimale profondità di penetrazione della luce nei tessuti; tuttavia, un importante svantaggio della ALA-PDT è il dolore spesso intenso sperimentato dai pazienti durante l'irradiazione: ciò crea difficoltà nel trattare ampie aree e causa l'abbandono della terapia da parte di alcuni pazienti. La luce verde, con una lunghezza d'onda di 540 +/- 15 nm, inizia le reazioni fotodinamiche dall'ALA attraverso PpIX con una minore penetrazione rispetto alla luce rossa; tuttavia, l'uso della luce verde per il trattamento di lesioni cutanee superficiali sembra particolarmente interessante. Una lunghezza d'onda di circa 540 nm penetra principalmente l'epidermide; quindi, in teoria potrebbe essere meno dolorosa mantenendo l'intero effetto fotodinamico sulle cellule, ma un confronto tra luce rossa e luce verde nella PDT ha mostrato che l'uso della luce verde è efficace quanto la luce rossa, su AK di grado medio e moderato del viso e del cuoio capelluto, gravato da minori effetti collaterali.

Allo stesso modo, altre malattie che colpiscono le parti superficiali della pelle, come l'acne vulgaris e il lichen sclerosus, possono essere trattate efficacemente con luce verde.

Nella malattia di Bowen il coinvolgimento di tessuti più profondi rende l'uso della luce verde meno efficiente, a causa della sua bassa penetrazione.

La capacità della luce verde di eliminare il 48% delle lesioni della malattia di Bowen, sebbene inferiore a quella della luce rossa, suggerisce che la combinazione di queste lunghezze d'onda possa consentire il mantenimento o il miglioramento dei già elevati tassi di eliminazione riportati per la luce rossa, riducendo i tempi di trattamento. Si prevede che la luce verde agisca superficialmente, mentre proporzionalmente la luce rossa potrebbe reagire con PpIX più nei tessuti più profondi.

I futuri sviluppi della PDT si basano su un lavoro interdisciplinare e sull'inclusione di più tecnologie e sottocampi, come l'imaging, la progettazione di nuovi farmaci e la modellazione biologica nei processi di pianificazione del trattamento e dosimetria.

Gli ultimi gruppi di ricerca suggeriscono che il monitoraggio dei livelli di ossigeno nei tessuti bersaglio è utile sia per prevenire l'ipossia indotta dalla PDT sia per sfruttare il valore predittivo dei cambiamenti indotti dalla PDT nel flusso sanguigno e nella saturazione di ossigeno dell'emoglobina [58].

La distribuzione del fotosensibilizzatore può essere determinata otticamente utilizzando l'imaging a fluorescenza o ad assorbimento [59]. Infine, l'uso di più fonti luminose con diverse lunghezze d'onda, in grado di modulare secondo la distribuzione del fotosensibilizzatore e l'ossigenazione del tessuto bersaglio, può evitare l'uso di una singola fonte e ottimizzare l'efficacia terapeutica e gli effetti collaterali legati alla terapia [60-61-62-63].

REFERENCES

1. Kwiatkowski S, Knap B, Przystupski D, et al. Photodynamic therapy - mechanisms, photosensitizers and combinations. *Biomed Pharmacother.* 2018;106:1098-1107. doi:10.1016/j.biopha.2018.07.049
2. A. Nowak-Stepniowska, P. Pergoń, A. Padzik-Graczyk, [Photodynamic method of cancer diagnosis and therapy—mechanisms and applications], *Postepy Biochem.* 59 (2013) 53–63
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23821943>
3. Z. Luksiene, Photodynamic therapy: mechanism of action and ways to improve the efficiency of treatment, *Med. (Kaunas)* 39 (2003) 1137–1150
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14704501>
4. A.P. Castano, T.N. Demidova, M.R. Hamblin, Mechanisms in photodynamic therapy: part two—cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death, *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2 (2005) 1–23, [https://doi.org/10.1016/S1572-1000\(05\)00030-X](https://doi.org/10.1016/S1572-1000(05)00030-X)
5. M.B. Vrouenraets, G.W.M. Visser, G.B. Snow, G.A.M.S. van Dongen, Basic principles, applications in oncology and improved selectivity of photodynamic therapy, *Anticancer Res.* 23 (1B) (2003) 505–522
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12680139>
6. M.R. Hamblin, E.L. Newman, Photosensitizer targeting in photodynamic therapy. II. Conjugates of haematoporphyrin with serum lipoproteins, *J. Photochem. Photobiol. B.* 26 (1994) 147–157
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7815189>
7. P.M.R. Cruz, H. Mo, W.J. McConathy, N. Sabnis, A.G. Lacko, The role of cholesterol metabolism and cholesterol transport in carcinogenesis: a review of scientific findings, relevant to future cancer therapeutics, *Front. Pharmacol.* 4 (2013) 119, <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00119>

8. Liberati, A.; Altman, D.G.; Tetzlaff, J.; Mulrow, C.; Gøtzsche, P.C.; Ioannidis, J.P.; Clarke, M.; Devereaux, P.J.; Kleijnen, J.; Moher, D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *J. Clin. Epidemiol.* 2009, 62, e1–e34. [CrossRef]
9. Hashim PW, Chen T, Rigel D, Bhatia N, Kircik LH. Actinic Keratosis: Current Therapies and In-sights Into New Treatments. *J Drugs Dermatol.* 2019 May 01;18(5):s161-166
10. Nguyen M, Sandhu SS, Sivamani RK. Clinical utility of daylight photodynamic therapy in the treatment of actinic keratosis - a review of the literature. *Clin Cosmet Investig Derma-tol.* 2019;12:427-435.
11. Svobodova A, Walterova D, Vostalova J. Ultraviolet light induced alteration to the skin. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2006; 150: 25–38.
12. Martinez MAR, Francisco G, Cabral LS, et al. Genetica molecular aplicada ao cancer cutaneo nao melanoma. ~ *An Bras Dermatol* 2006; 81: 405–419.
13. Dodds A, Chia A, Shumack S. Actinic keratosis: rationale and management. *Dermatol Ther* 2014; 4: 11–31
14. Costa C, Scalvenzi M, Ayala F, et al. How to treat actinic keratosis? *Anupdate J Dermatol Case Rep* 2015; 9: 29–35
15. Ulrich C, Hackenthal M, Ulrich M, et al. Treatment of multiple actinic keratosis with topical diclofenac 3% gel in organ transplant recipients: a series of six cases. *Br J Dermatol* 2007;
16. Dastoli S, Nisticò SP, Morrone P, et al. Colchicine in Managing Skin Conditions: A Systematic Review. *Pharmaceutics.* 2022;14(2):294. Published 2022 Jan 27. doi:10.3390/pharmaceutics14020294
17. Schipani G, Del Duca E, Todaro G, et al. Arsenic and chromium levels in hair correlate with actinic keratosis/non-melanoma skin cancer: results of an observational controlled study. *Ital J Dermatol Venerol.* 2021;156(6):703-708. doi:10.23736/S2784-8671.20.06600-6
18. Mercuri SR, Brianti P, Dattola A, et al. CO2 laser and photodynamic therapy: Study of efficacy in periocular BCC. *Dermatol Ther.* 2018;31(4):e12616. doi:10.1111/dth.12616
19. Beata J. OSIECKA1, Piotr NOCKOWSKI2 and Jacek C. SZEPIETOWSKI2 1Department of Pathology, and 2Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland. <https://doi.org/10.2340/00015555-2931>
20. Eedy DJ, Gavin AT. Thirteen-year retrospective study of Bowen's disease in Northern Ireland. *British Journal of Dermatology* 1987;117(6):715–20. [MEDLINE: 3426952]
21. Cox NH. Body site distribution of Bowen's disease. *British Journal of Dermatology* 1994;130(6):714–6. [MEDLINE: 8011495]
22. Kossard S, Rosen R. Cutaneous Bowen's disease. An analysis of 1001 cases according to age, sex, and site. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1992;27(3):406–10. [MEDLINE: 1401276]
23. Kovacs A, Yonemoto K, Katsuoka K, Nishiyama S, Harhai I. Bowen's disease: statistical study of a 10 year period. *Journal of Dermatology* 1996;23(4):267–74. [MEDLINE: 8935343]
24. Reizner GT, Chuang TY, Elpern DJ, Stone JL, Farmer ER. Bowen's disease (squamous cell carcinoma in situ) in Kauai, Hawaii. A population-based incidence report. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1994;31(4):596–600. [MEDLINE: 8089285]
25. Thestrup-Pedersen K, Raonborg L, Reymann F. Morbus Bowen. A description of the disease in 617 patients. *Acta Dermato-Venereologica* 1988;68(3):236–9. [MEDLINE: 2455417]
26. Cox NH, Eedy DJ, Morton CA, Therapy Guidelines and Audit Subcommittee, British Association of Dermatologists. Guidelines for management of Bowen's disease: 2006 update. *British Journal of Dermatology* 2007;156(1):11–21. [MEDLINE: 17199561]
27. Grundmeier N, Hamm H, Weissbrich B, Lang SC, Bröcker EB, Kerstan A. High-risk human papillomavirus infection in Bowen's disease of the nail unit: report of three cases and review of the literature. *Dermatology* 2011;223(4): 293–300. [MEDLINE: 22269697]
28. Riddel C, Rashid R, Thomas V. Ungual and periungual human papillomavirus-associated squamous cell carcinoma: a review. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2011;64(6):1147–53. [MEDLINE: 21315482]
29. Bennardo L, Bennardo F, Giudice A, et al. Local Chemotherapy as an Adjuvant Treatment in Unresectable Squamous Cell Carcinoma: What Do We Know So Far?. *Curr Oncol.* 2021;28(4):2317-2325. Published 2021 Jun 23. doi:10.3390/currenocol28040213
30. Pentangelo G, Nisticò SP, Provenzano E, Cisale GY, Bennardo L. Topical 5% Imiquimod Sequential to Surgery for HPV-Related Squamous Cell Carcinoma of the Lip. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(6):563. Published 2021 Jun 2. doi:10.3390/medicina57060563
31. Bordea C, Wojnarowska F, Millard PR, Doll H, Welsh K, Morris PJ. Skin cancers in renal-transplant recipients occur more frequently than previously recognized in a temperate climate. *Transplantation* 2004;77(4):574–9. [MEDLINE: 15084938]
32. Bath-Hextall FJ, Matin RN, Wilkinson D, Leonardi-Bee J. Interventions for cutaneous Bowen's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6. Art. No.: CD007281. DOI: 10.1002/14651858.CD007281.pub2.
33. Morton CA, Whitehurst C, Moore JV, MacKie RM. Comparison of red and green light in the treatment of Bowen's disease by photodynamic therapy. *Br J Dermatol.* 2000 Oct;143(4):767-72. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03773.x. PMID: 11069454.

34. Stathakis V, Kilkenny M, Marks R. Descriptive epidemiology of acne vulgaris in the community. *Australas J Dermatol* 1997;38:115–23.
35. Cannarozzo G, Silvestri M, Tamburi F, et al. A new 675-nm laser device in the treatment of acne scars: an observational study. *Lasers Med Sci.* 2021;36(1):227-231. doi:10.1007/s10103-020-03063-6
36. Dreno B, Poli F. Epidemiology of acne. *Dermatology* 2003;206:7–10.
37. Schafer T, Nienhaus A, Vieluf D, et al. Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. *Br J Dermatol* 2001;145:100–4.
38. Mallon E, Newton J, Klassen A, et al. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *Br J Dermatol* 1999;140:672–6
39. Uhlenhake E, Yentzer BA, Feldman SR. Acne vulgaris and depression: a retrospective examination. *J Cosmet Dermatol* 2010;9:59–63.
40. Brown SK, Shalita A. Acne vulgaris. *Lancet* 1998; 351(9119):1871–6.
41. Imperato-McGinley J, Gautier T, Cai L, et al. The androgen control of sebum production. Studies of subjects with dihydrotestosterone deficiency and complete androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:524–8.
42. Tan AW, Tan HH. Acne vulgaris: a review of antibiotic therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(3): 409–18.
43. Del Duca E, Manfredini M, Petrini N, et al. Daylight photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid 5% gel for the treatment of mild-to-moderate inflammatory acne. *Ital J Dermatol Venerol.* 2021;156(1):46-50. doi:10.23736/S2784-8671.19.06392-2
44. Huh SY, Na JI, Huh CH, Park KC. The Effect of Photodynamic Therapy Using Indole-3-Acetic Acid and Green Light on Acne Vulgaris. *Ann Dermatol.* 2012 Feb;24(1):56-60. <https://doi.org/10.5021/ad.2012.24.1.56>
45. Campolmi P, Cannarozzo G, Bennardo L, Clementi A, Sannino M, Nisticò SP. Fractional Micro-ablative CO2 Laser as Therapy in Penile Lichen Sclerosus. *J Lasers Med Sci.* 2021;12:e61. Published 2021 Oct 18. doi:10.34172/jlms.2021.61
46. Kirtschig G, Becker K, Günthert A, et al.: Evidence-based (S3) guideline on (anogenital) Lichen sclerosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 10: e1–43
47. Friedrich EG, Kalra PS: Serum levels of sex hormones in vulvar lichen sclerosus, and the effect of topical testosterone. *N Engl J Med* 1984; 310: 488–91.
48. Taylor AH, Guzail M, Al-Azzawi F: Differential expression of oestrogen receptor isoforms and androgen receptor in the normal vulva and vagina compared with vulval lichen sclerosus and chronic vaginitis. *Br J Dermatol* 2008; 158: 319–28
49. Higgins CA, Cruickshank ME: A population-based case-control study of aetiological factors associated with vulval lichen sclerosus. *J Obstet Gynaecol* 2012; 32: 271–5
50. Edmonds EV, Hunt S, Hawkins D, et al.: Clinical parameters in male genital lichen sclerosus: a case series of 329 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 730–7.
51. Todd P, Halpern S, Kirby J, Pembroke A: Lichen sclerosus and the Köbner phenomenon. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 262–3.
52. Warrington SA and de San Lazaro C. Lichen sclerosus et atrophicus and sexual abuse. *Arch Dis Child* 1996; 75: 512–6.
53. Osiecka BJ, Jurczynszyn K, Nockowski P, Murawski M, Ziółkowski P. Photodynamic therapy with green light for the treatment of vulvar lichen sclerosus - Preliminary results. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2017;17:185-187. doi:10.1016/j.pdpdt.2016.11.015
54. P. Lehmann, Side effects of topical photodynamic therapy. *Hautarzt.* 58 (2007) 597-603
55. A.M. Wennberg, Pain, pain relief and other practical issues in photodynamic therapy. *Australas J Dermatol.* 46 Suppl 3 (2005) S3-4; discussion S23-S25
56. C. Fritsch, H. Stege, G. Saalman, G. Goerz, T. Ruzicka, J. Krutmann, Green light is effective and less painful than red light in photodynamic therapy of facial solar keratoses. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 13 (1997) 181-185
57. M. Triesscheijn, P. Baasa, J. Schellensa, F. Stewart, Photodynamic Therapy in Oncology. *The Oncologist* October 11 (2006) 1034-1044.
58. Yu G., Durduran T., Zhou C., Wang H. W., Putt M. E., Saunders H. M., Sehgal C. M., Glatstein E., Yodh A. G., and Busch T. M., “Noninvasive monitoring of murine tumor blood flow during and after photodynamic therapy provides early assessment of therapeutic efficacy,” *Clin. Cancer Res.* 11, 3543–3552 (2005)
59. Wang H. W., Putt M. E., Emanuele M. J., Shin D. B., Glatstein E., Yodh A. G., and Busch T. M., “Treatment-induced changes in tumor oxygenation predict photodynamic therapy outcome,” *Cancer Res.* 10.1158/0008-5472.CAN-03-3632 64, 7553–7561 (2004)
60. Georgakoudi I, Nichols M. G., and Foster T. H., “The mechanism of Photofrin photobleaching and its consequences for photodynamic dosimetry,” *Photochem. Photobiol.* 10.1111/j.1751-1097.1997.tb01889.x 65, 135–144 (1997).
61. Finlay J. C., Mitra S., and Foster T. H., “Photobleaching kinetics of Photofrin in vivo and in multicell tumor spheroids indicate multiple simultaneous bleaching mechanisms,” *Phys. Med. Biol.* 10.1088/0031-9155/49/21/001 49, 4837–4860 (2004)
62. Mitra S. and Foster T. H., “Photophysical parameters, photosensitizer retention and tissue optical properties completely account for the higher photodynamic efficacy of meso-tetra-hydroxyphenyl-chlorin vs Photofrin,” *Photochem. Photobiol.* 10.1562/2005-02-22-RA-447R.1 81, 849–859 (2005)
63. Georgakoudi I. and Foster T. H., “Singlet oxygen-versus nonsinglet oxygen-mediated mechanisms of sensitizer photobleaching and their effects on photodynamic dosimetry,” *Photochem. Photobiol.* 10.1111/j.1751-1097.1998.tb09463.x 67, 612–625 (1998)

A SELECTION OF EADV POSTERS* 2023 Berlin (Germany)



*Courtesy EADV CONGRESS

Dermatite Atopica
Derma-Oncologia
Psoriasi
Cheratosi Attinica
Carcinoma Squamocellulare



Efficacia e sicurezza del trattamento con baricitinib nei pazienti pediatrici con dermatite atopica di età compresa tra 2 e 18 anni (fino a 3,6 anni di esposizione)

Prof. Dr. Andreas Wollenberg
EADV Congress 2023 - Poster session

Key Message

- I pazienti pediatrici con DA moderata-severa trattati con baricitinib hanno continuato a mostrare un miglioramento dei segni e dei sintomi della DA fino a 52 settimane.
- Il profilo di sicurezza di baricitinib è stato generalmente coerente con quello stabilito negli adulti con DA moderata-severa. Non sono emerse nuove segnalazioni sulla sicurezza.

What do we already know about this topic:

- La dermatite atopica (DA) è una patologia cutanea comune con un potenziale impatto sul sonno e sulla qualità di vita.^{1,2}
- Baricitinib è un inibitore orale selettivo della Janus chinasi 1/2.³
- Baricitinib è approvato in molti paesi per la DA moderata-severa negli adulti candidati alla terapia sistemica.

How was this study conducted:

- BREEZE-AD-PEDS è uno studio di fase 3 di valutazione di baricitinib nei bambini di età compresa tra 2 e 18 anni con DA moderata-severa.
- La risposta (punteggio vIGA-AD di 0/1) alla 52^o settimana è stata valutata per i pazienti con risposta parziale e completa (vIGA-AD 0, 1 o 2) alla 16^o settimana che hanno continuato a seguire lo stesso trattamento e per i non-responder (vIGA-AD 3-4) che sono passati alla dose piena di BARI alla 16^o settimana.
- Le analisi sulla sicurezza sono riepilogate per tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno 1 dose.
- La sicurezza è riportata per due popolazioni: estesa (pazienti trattati ininterrottamente dal basale con baricitinib 1 mg, 2 mg o 4 mg e censurati dopo la modifica della dose) e globale (pazienti che hanno ricevuto qualsiasi dose di baricitinib in qualsiasi momento durante il periodo di studio).



What does this study add:

- Globalmente, 467 pazienti hanno ricevuto baricitinib per 750,7 anni-paziente (esposizione massima 3,6 anni).
- Tra i pazienti con risposta completa o parziale (IGA 0, 1 o 2 senza precedente salvataggio) alla 16° settimana che hanno continuato a ricevere il farmaco in studio in doppio cieco, la percentuale di pazienti che hanno ottenuto una risposta IGA 0 o 1 alla 52° settimana è stata maggiore per quelli che hanno ricevuto BARI a dose elevata rispetto a tutti gli altri gruppi di trattamento.
- Tra i non-responder alla 16° settimana (IGA 3 o 4 o con precedente salvataggio) che sono passati alla dose elevata di BARI in aperto alla 16° settimana, tutti i gruppi hanno mostrato un miglioramento alla 52° settimana nella percentuale di pazienti che hanno ottenuto una risposta IGA 0 o 1.
- La maggior parte degli eventi avversi emergenti con il trattamento (TEAE) sono stati lievi o moderati e il tasso d'interruzione dovuto a eventi avversi è stato basso (IR=1,7). Complessivamente, il 6,6% (n=31) della popolazione trattata con BARI ha riportato ≥ 1 evento avverso grave (IR=4,2), più frequentemente riportati un peggioramento della DA (n=3), asma (n=2), herpes simplex (n=2) e l'herpes simplex oftalmico (n=2).
- Il 60,8% (n=284) della popolazione trattata con BARI ha riportato ≥ 1 TEAE di tipo infettivo (IR=64,4) e più frequentemente COVID-19, rinofaringiti e infezioni delle vie aeree superiori. È stata segnalata un'infezione opportunistica (herpes zoster).
- Le valutazioni della crescita hanno mostrato che i pazienti hanno mantenuto una velocità di crescita coerente con altezza, peso o percentile dell'indice di massa corporea al basale.
- Non sono stati segnalati decessi, embolie polmonari, trombosi venose profonde o eventi trombotici arteriosi, eventi avversi cardiovascolari maggiori, tumori maligni, eventi di tubercolosi o perforazioni gastrointestinali.

How does this study impact clinical practice:

- I pazienti pediatrici con DA moderata-severa trattati con baricitinib hanno continuato a mostrare un miglioramento dei segni e dei sintomi della malattia fino a 52 settimane.
- Il profilo di sicurezza di baricitinib è stato generalmente coerente con quello stabilito negli adulti con DA moderata-severa. Non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza.
- Le valutazioni della crescita hanno mostrato che i pazienti hanno mostrato una velocità di crescita coerente con altezza, peso o percentile dell'indice di massa corporea al basale.



Recommended readings:

Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in paediatric patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with an inadequate response to topical corticosteroids: results from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study (BREEZE-AD PEDS).

Torrelo A, Rewerska B, Galimberti M, et al.

Br J Dermatol. 2023 Jul 7;189(1):23-32.

Efficacy and Safety of Baricitinib Combined With Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial.

Reich K, Kabashima K, Peris K, et al.

JAMA Dermatol. 2020 Dec 1;156(12):1333-1343.



Crioterapia vs curettage per il carcinoma in situ: un trial randomizzato

Dr. Ann Julia Fougelberg
EADV Congress 2023 - Poster session

Key Message

- Il carcinoma intraepidermico (IEC) è una lesione cutanea pre-maligna con un rischio del 3-5% di evoluzione in carcinoma a cellule squamose

What do we already know about this topic:

- Il carcinoma intraepidermico (IEC) è una lesione cutanea pre-maligna con un rischio del 3-5% di evoluzione in carcinoma a cellule squamose.^{1,2}
- La crioterapia è un trattamento ablativo standard per l'IEC sopra il ginocchio.
- Il curettage è un metodo semplice, non aggressivo ed economico, comunemente utilizzato su lesioni cutanee benigne.
- Tuttavia, pochi studi hanno valutato il solo curettage per il trattamento dell'IEC.

How was this study conducted:

- Studio randomizzato, controllato, di non inferiorità.
- L'obiettivo è stato quello di confrontare l'efficacia della crioterapia rispetto al curettage in relazione al tasso di risoluzione completa al follow-up di 1 anno e il tempo necessario alla guarigione della ferita.
- Sono stati selezionati pazienti di età >18 anni con ≥ 1 IEC istologicamente confermato con un diametro di 5-20 mm, idoneo al trattamento ablativo e localizzazione sopra il ginocchio.
- Sono state incluse 183 lesioni di 147 pazienti: 93 lesioni randomizzate alla crioterapia e 90 al curettage.
- La guarigione della ferita è stata valutata da un infermiere/a dopo 4-6 settimane e tramite moduli di autovalutazione.
- Il tasso di guarigione globale è stato valutato da un dermatologo/a dopo 1 anno.



What does this study add:

- Il 94,6% e il 78,9% delle lesioni, rispettivamente nei gruppi sottoposti a criochirurgia e curettage, hanno mostrato una risoluzione completa alla visita di follow-up a 1 anno ($P=0,002$).
- L'analisi di non inferiorità non è stata conclusiva.
- Le lesioni trattate con curettage hanno mostrato una guarigione della ferita auto-riferita significativamente più breve: tempo medio 3,1 contro 4,8 settimane ($P<0,001$).
- Il curettage ha mostrato anche una percentuale significativamente maggiore di ferite guarite al follow-up di 4-6 settimane.

How does this study impact clinical practice:

- In precedenza, nessun metodo di trattamento si è dimostrato chiaramente superiore per l'IEC.
- In questo studio, sia la crioterapia che il curettage hanno prodotto tassi di risoluzione elevati, ma la crioterapia è risultata significativamente più efficace.
- Inoltre, è stata riscontrata una differenza significativa nei tempi di guarigione della ferita a favore del curettage.
- Tuttavia, per trarre ulteriori conclusioni è necessario un follow-up più lungo.



Recommended readings:

**Cryosurgery versus curettage for intraepidermal carcinoma:
A randomized controlled trial.**

Fougelberg J, Backman E, Hasselquist E, et al.

J Eur Acad Dermatol Venereol 2023; doi: 10.1111/jdv.19322.

**British Association of Dermatologists guidelines for the management of people
with cutaneous squamous cell carcinoma in situ (Bowen disease) 2022.**

Sharma A, Birnie AJ, Bordea C, et al. Br J Dermatol. 2023;188:186–94.

Interventions for cutaneous Bowen's disease.

Bath-Hextall FJ, Matin RN, Wilkinson D, Leonardi-Bee J.

Cochrane Database Syst Rev. 2013;2013:Cd007281.



Il rischio di sviluppo di neoplasie maligne e di eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti psoriasici trattati con inibitori del TNF- α , IL-23 o IL-17: risultati di uno studio retrospettivo globale di coorte

Mrs. Madeleine Jares
EADV Congress 2023 - Poster session

Key Message

- Sono disponibili diversi farmaci biologici per la psoriasi.
- Sono necessari studi real-world per monitorare la sicurezza a lungo termine.
- Questo studio retrospettivo ha esaminato le differenze tra gli inibitori del TNF, IL-23 e IL-17.
- I risultati suggeriscono la necessità di monitorare attentamente i pazienti in trattamento con inibitori del TNF per neoplasie maligne e MACE.

What do we already know about this topic:

- I farmaci biologici diretti contro il fattore di necrosi tumorale (TNF), interleuchina (IL)-23 e IL-17 sono usati per trattare la psoriasi da moderata a severa.¹⁻³
- La sicurezza di questi farmaci biologici viene valutata nell'ambito di studi clinici.
- Mancano, però, dati real-world a lungo termine per gli eventi avversi meno comuni.

How was this study conducted:

- Studio retrospettivo, reale, che ha valutato le cartelle cliniche elettroniche di 66.691 pazienti.
- L'obiettivo è stato quello di valutare il rischio di eventi cardiovascolari maggiori (MACE) e di neoplasie maligne con diverse classi di farmaci biologici.
- Sono state identificate tre coorti, ciascuna con >12.000 pazienti, dopo l'abbinamento del propensity-score.



- Gruppo 1: trattati con inibitori del TNF- α (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliximab).
- Gruppo 2: trattati con inibitori dell'IL-23 (ustekinumab, guselkumab, risankizumab, tildrakizumab).
- Gruppo 3: trattati con inibitori dell'IL-17 (secukinumab, ixekizumab, brodalumab).
- È stata determinata l'associazione tra rischio d'insorgenza di neoplasie maligne e di alcune patologie cardiovascolari entro 10 anni dal primo giorno di diagnosi e trattamento concomitanti.

What does this study add:

- I pazienti con inibitori del TNF hanno mostrato un rischio significativamente più elevato di sviluppare neoplasie maligne degli organi digestivi, respiratori e intratoracici rispetto ai pazienti con IL-23i e IL-17i.
- Il rischio più basso di neoplasie in generale così come di melanoma e altre neoplasie maligne della cute è stato riscontrato nei pazienti trattati con inibitori dell'IL-17.
- Gli inibitori del TNF è stato associato ad un rischio significativamente più elevato di diagnosi di malattie cerebrovascolari, ictus e aterosclerosi rispetto agli inibitori dell'IL-23, ma non dell'IL-17.
- L'embolia arteriosa e la trombosi sono state diagnosticate in misura significativamente inferiore nei pazienti trattati con inibitori dell'IL-23 rispetto agli inibitori del TNF e dell'IL-17.

How does this study impact clinical practice:

- Questi risultati indicano che gli screening per neoplasie maligne e MACE dovrebbero essere inclusi nella pratica clinica quotidiana per i pazienti affetti da psoriasi in trattamento con farmaci biologici.
- Ciò è particolarmente importante dopo l'inizio del trattamento con inibitori del TNF, rispetto agli inibitori dell'IL-23 o IL-17.



Recommended readings:

Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Immune-Mediated Inflammatory Disorders on Biologics and Small Molecules: Network Meta-Analysis.

Mattay SS, Zamani M, Saturno D, et al.

Clin Gastroenterol Hepatol 2023:S1542-3565(23)00767-X.

Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis.

Sbidian E, Chaimani A, Guelimi R, et al.

Cochrane Database Syst Rev 2023;7(7):CD011535.

Short-term risk of major adverse cardiovascular events or congestive heart failure in patients with psoriatic arthritis or psoriasis initiating a biological therapy: a meta-analysis of randomised controlled trials.

Champs B, Degboé Y, Barnetche T, et al.

RMD Open 2019;5(1):e000763.



L'impatto del trattamento con tirbanibulina 1% su sintomi, stato d'animo e funzionalità in diversi sottogruppi di pazienti con cheratosi attiniche nella pratica clinica degli Stati Uniti (studio PROAK)

Dr. Ismail Kasujee
EADV Congress 2023 - Poster session

Key Message

- La cheratosi attinica è una comune patologia cutanea con un impatto significativo sulla qualità di vita.
- Questo studio prospettico ha riscontrato un effetto positivo della tirbanibulina in unguento su questi pazienti.
- Sono stati osservati miglioramenti in tutti gli ambiti della qualità di vita, tra cui quello sociale, emotivo e funzionale

What do we already know about this topic:

- La cheratosi attinica (AK) è una delle più comuni patologie cutanee.¹
- Se non trattata è potenzialmente letale.¹
- Le cheratosi attiniche influiscono negativamente sull'emotività, sull'attività sociale e sulla qualità di vita.²
- La tirbanibulina è un inibitore reversibile della polimerizzazione della tubulina con potenti effetti antiproliferativi e antineoplastici.³

How was this study conducted:

- PROAK è uno studio di coorte prospettico a braccio singolo su pazienti adulti con AK del viso o del cuoio capelluto.
- Tutti i pazienti sono stati avviati al trattamento con tirbanibulina 1% unguento una volta al giorno (ciclo di 5 giorni) come parte delle cure abituali.
- Sono state valutate le variazioni dei sintomi, dello stato emotivo e della funzionalità riferiti dai pazienti tra i sottogruppi trattati con tirbanibulina nella pratica clinica di routine negli Stati Uniti.



- I pazienti (n=290) e i clinici hanno completato sondaggi e valutazioni cliniche al basale, all'8° e alla 24° settimana.
- Lo Skindex-16 è stato compilato al basale e all'8° settimana per raccogliere sintomi, stato emotivo e funzionalità.
- Ciascun item aveva un punteggio da 0 (mai disturbato) a 6 (sempre disturbato).
- Il punteggio di ciascun dominio variava da 0 a 100 (un punteggio più alto indicava una maggior compromissione).
- È stata valutata la variazione nei domini dello Skindex-16 in diversi sottogruppi in base a sesso, età, fototipo secondo Fitzpatrick al basale, fotodanno, anamnesi di neoplasie cutanee e ai pregressi trattamenti.

What does this study add:

- All'8° settimana è stata osservata una diminuzione statisticamente significativa dei punteggi rispetto al basale per tutti i domini dello Skindex-16 ($P < 0,0001$).
- Sintomi: il punteggio è diminuito da 22,3 al basale a 8,2 all'8° settimana.
- Emozioni: il punteggio è diminuito da 38,2 al basale a 13,5 all'8° settimana.
- Funzionalità: il punteggio è diminuito da 14,4 a 4,6 all'8° settimana.
- Dopo la suddivisione per sottogruppi è stata osservata una differenza statisticamente significativa ($P < 0,03$) per tutti i domini dello Skindex-16 in tutti i sottogruppi di pazienti, con l'eccezione dei pazienti ≤ 49 anni nel dominio del funzionamento ($P = 0,0886$).

How does this study impact clinical practice:

- In questo studio i valori basali sono stati piuttosto elevati rispetto al valore massimo in ciascuno dei domini dello Skindex-16, indicando una compromissione della qualità della vita.
- I pazienti con AK che hanno utilizzato il trattamento con tirbanibulina 1% una volta al giorno per 5 giorni hanno riportato una riduzione significativa del carico delle AK.
- Ciò è stato associato al miglioramento dei sintomi delle AK, dell'impatto emotivo e funzionale dal basale fino all'8 settimana.
- I miglioramenti sono stati indipendenti dal sesso, dall'età, dal fototipo di Fitzpatrick, dal fotodanneggiamento, dalla storia di neoplasie cutanee e da precedenti esperienze terapeutiche.
- I pazienti più giovani (≤ 49 anni) hanno avuto un miglioramento statisticamente non significativo nel dominio del funzionamento.



Recommended readings:

Interventions for actinic keratoses.

**Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W.
Cochrane Database Syst Rev 2012;12(12):CD004415.**

Tirbanibulin for the Treatment of Actinic Keratosis: A Review.

**Miller AC, Adjei S, Temiz LA, Tyring SK.
Skin Therapy Lett 2022;27(4):4-7.**



Efficiacia e sicurezza di cemiplimab nel trattamento del carcinoma squamocellulare cutaneo avanzato in Spagna: uno studio retrospettivo multicentrico real-world

Dr. Javier Canueto Alvarez
EADV Congress 2023 - Poster session

Key Message

- Il carcinoma squamocellulare cutaneo è comune, ma non tutte le lesioni rispondono alle terapie locali.
- Cemiplimab, un inibitore del checkpoint immunitario, si è dimostrato efficace negli studi clinici.
- Questi dati real-world presentati all'EADV 2023 confermano l'efficiacia e la sicurezza nella malattia avanzata.
- I tassi di risposta e il controllo della malattia sono risultati più elevati di quelli osservati nello studio registrativo.

What do we already know about this topic:

- Il carcinoma cutaneo a cellule squamose (CSCC) è il secondo tumore più frequente.
- La chirurgia è l'opzione principale per il SCC cutaneo; in taluni casi viene utilizzata la radioterapia.
- Un sottogruppo di pazienti con malattia localmente avanzata (laCSCC) o metastatica non risponde alle terapie locali.
- Cemiplimab è un anticorpo monoclonale umano diretto contro PD-1 (morte cellulare programmata-1).
- Questo inibitore del checkpoint immunitario si è dimostrato efficace negli studi clinici.^{1,2}
- I dati real-world su cemiplimab per il cSCC sono scarsi e possono variare da paese a paese.

How was this study conducted:

- L'obiettivo dello studio è stato quello di esplorare l'efficiacia e la sicurezza di cemiplimab nella pratica clinica in Spagna.
- Studio retrospettivo, osservazionale, multicentrico.



- Sono stati valutati 83 pazienti trattati con cemiplimab per aSCC da 12 centri spagnoli.
- Sono stati raccolti i dati demografici dei pazienti, le caratteristiche cliniche e istologiche del tumore primario e la storia clinica rilevante.
- Sono stati utilizzati i criteri RECIST per valutare la risposta, mentre CTCAEv5.0 per valutare il profilo di sicurezza.

What does this study add:

- Il 67,6% aveva ricevuto una diagnosi di laCSCC, il 33,2% di metastasi regionali e il 17,6% di metastasi a distanza.
- Il 12,2% dei pazienti era immunodepresso e il 79,7% aveva ricevuto trattamenti prima di cemiplimab.
- Il tasso di risposta globale è stato del 56,6% e il tasso di controllo della malattia è stato del 73,5%.
- Il tempo mediano di risposta è stato di 55,5 settimane.
- Non sono state riscontrate differenze significative nella risposta tra pazienti immunocompetenti e immunocompromessi.
- La presenza di malattia satellite è stata associata ad una risposta peggiore ($P=0,007$).
- Anche la presenza di metastasi a distanza è risultata significativamente associata a una risposta peggiore ($P=0,0032$).
- In totale, 3 pazienti hanno manifestato una pseudo-progressione.
- Nell'analisi della sicurezza solo il 10,8% dei pazienti ha avuto un evento avverso grave.
- Gli eventi avversi di grado 3-4 più comuni sono stati astenia, polmonite e aumento delle transaminasi.
- Dieci pazienti (12%) hanno interrotto il trattamento a causa di tossicità.
- Globalmente, 35 pazienti sono morti, ma nessuno dei decessi è stato correlato a cemiplimab.

How does this study impact clinical practice:

- Cemiplimab è stato il primo farmaco approvato per il CSCC avanzato (aSCC).
- Questi dati real-world confermano l'efficacia e la sicurezza di cemiplimab nel trattamento dell'aCSCC.
- Anche i pazienti immunocompromessi ne traggono beneficio.
- I tassi di risposta e il controllo della malattia sono stati più elevati in questa coorte spagnola rispetto allo studio pilota.
- Le metastasi in transito possono essere associate ad una risposta più scarsa, ma questi dati necessitano di conferma



Recommended readings:

Real-World Experience with Cemiplimab Treatment for Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma-A Retrospective Single-Center Study.

Kuzmanovszki D, Kiss N, Tóth B, et al. J Clin Med 2023;12(18):5966.

Immune Checkpoint Inhibitors in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Real-World Experience from a Canadian Comprehensive Cancer Centre.

Koch Hein EC, Vilbert M, Hirsch I, et al. Cancers (Basel) 2023;15(17):4312.

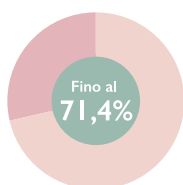
European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma: Part 2. Treatment-Update 2023.

Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al. Eur J Cancer 2023;193:113252.

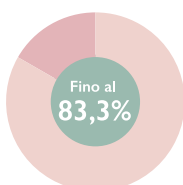
ALUSAC®

LINEA DERMATOLOGICA PER LA PELLE IMPURA, MISTA, GRASSA E A TENDENZA ACNEICA

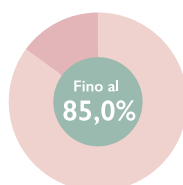
L'innovazione scientifica della linea dermocosmetica ALUSAC® è il complesso Alusil costituito da Microspugne d'Argento e Alukina (brevetto internazionale)



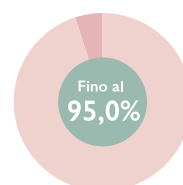
RIDUZIONE
ACNE*



RIDUZIONE
ARROSSAMENTO**



RIDUZIONE
SECCHENZA**



RIDUZIONE
DESQUAMAZIONE**

*Studio clinico condotto con l'utilizzo congiunto di ALUSAC® Crema e Detergente

**Test di autovalutazione condotto con l'utilizzo congiunto di ALUSAC® Crema e Detergente

BOOSTER IN&OUT

ALUSAC®
Integratore Alimentare
con Biotina
per il mantenimento
di una pelle normale



ADATTA
TUTTO
L'ANNO

Instructions for Authors for JPD

AUTHORS' RESPONSIBILITIES

Manuscripts are accepted with the understanding that they have not been published or submitted for publication in any other journal.

The Authors must obtain permission to reproduce figures, tables and text from previously published material. Written permission must be obtained from the original copyright holder.

Publishing an article of a clinical trial sponsored or coming from a pharmaceutical company or containing the trade name of a product requires article processing charges that will be discussed with the Managing Editor of the journal.

The Authors agree to transfer the ownership of copyright to Journal of Plastic Dermatology in the event the manuscript is published.

MANUSCRIPT PRESENTATION

Authors must submit the text (MAC and WINDOWS Microsoft Word are accepted) and illustrations by e-mail.

Manuscripts must be written in English language in accordance with the "Uniform Requirements for Manuscripts submitted to biomedical journals" defined by The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE.org).

Manuscripts should be typed double spaced with wide margins. They must be subdivided into the following sections:

Title page

It must contain:

- title;
- first, middle and last name of each Author without abbreviations;
- University or Hospital, and Department of each Author;
- last name and address of the corresponding Author;
- e-mail to facilitate communication;
- list of abbreviations.

Summary

The Authors must submit a long English summary.

After the summary, three to ten key words must appear, taken from the standard MEDLINE terminology.

Text

For original articles concerning experimental or clinical studies and case reviews, the following standard scheme must be followed: Introduction - Material and methods - Results - Discussion - Conclusions - Summary - References - Tables - Legends - Figures.

Size of manuscripts

Literature reviews, Editorials and Original articles concerning experimental or clinical studies should not exceed 20 typewritten pages including figures, tables, and reference list.

References

The Author is responsible for the accuracy of the references. References must be sorted in order of quotation and numbered with arabic digits between parentheses.

Only the references quoted in the text can be listed. Journal titles must be abbreviated as in the MEDLINE.

Only studies published on easily retrieved sources can be quoted. Unpublished studies cannot be quoted, however articles "in press" can be listed with the proper indication of the journal title, year and possibly volume.

References must be listed as follows:

Journal articles

All Authors if there are six or fewer, otherwise the first three, followed by "et al." Complete names for Work Groups or Committees.

Complete title in the original language. Title of the journal following MEDLINE rules. Year of publication; Volume number: First page.

Example: Starzl T, Iwatsuki S, Shaw BW, et al. Left hepatic trisegmentectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1982; 155:21.

Books

Authors - Complete title in the original language. Edition number (if later than the first). City of publication: Publisher, Year of publication.

Example: Bergel DIA. *Cardiovascular dynamics.* 2nd ed. London: Academic Press Inc., 1974.

Book chapters

Authors of the chapters - Complete chapter title. In: Book Editor, complete Book Title, Edition number. City of publication: Publisher, Publication year: first page of chapter in the book.

Example: Sagawa K. The use of central theory and system analysis. In: Bergel DH (Ed), *Cardiovascular dynamics.* 2nd ed. London: Academic Press Inc., 1964; 115.

Tables

Tables must be clearly printed and aimed to make comprehension of the written text easier. They must be numbered in Arabic digits and referred to in the text by progressive numbers. Every table must be typed on a separate sheet and accompanied by a brief title. The meaning of any abbreviations must be explained at the bottom of the table itself.

Figures

(graphics, algorithms, photographs, drawings)

Figures must be numbered and quoted in the text by number.

If sent by surface mail figures must be submitted in duplicate. On the back side of each figure the following data must appear: figure number, title of the paper, name of the first Author, an arrow pointing to the top of the figure.

Please follow these instructions when preparing files:

- Do not include any illustrations as part of your text file.
- Do not prepare any figures in Word as they are not workable.
- Line illustrations must be submitted at 600 DPI.
- Halftones and color photos should be submitted at a minimum of 300 DPI.
- Power Point files cannot be uploaded.
- Save figures as either TIFF or JPEG or EPS files.
- PDF files for individual figures may be uploaded.

MANUSCRIPT REVIEW

Only manuscript written according to the above mentioned rules will be considered. All submitted manuscripts are evaluated by the Editorial Board and/or by two referees designated by the Editors. The Authors are informed in a time as short as possible on whether the paper has been accepted, rejected or if a revision is deemed necessary. The Editors reserve the right to make editorial and literary corrections with the goal of making the article clearer or more concise, without altering its contents. Submission of a manuscript implies acceptance of all above rules.

Papers submitted for publication and all other editorial correspondence should be addressed to:

Journal of Plastic and Pathology Dermatology
Via Plinio 1 - 20129 Milano
e-mail: jpd@fiderm.it

VISCAPLUS PRP +

PROGRAMMA ANTI DIRADAMENTO



Molto + di un Programma Anticaduta

Gel ridensificante, rinforzante
15% GFPlus®

Confezione: 6 tubi da 12 ml

 CANOVA®

ALUSEB[®]

con Alukina

Coadiuvante cosmetico in caso di arrossamenti, prurito, desquamazione e seborrea associati alla presenza di alterazioni quali-quantitative del sebo tipici della DERMATITE SEBORROICA della cute di viso, corpo e cuoio capelluto.

RISULTATI EVIDENTI DOPO POCHI GIORNI



Detersione delicata
quotidiana

Sollievo e benessere
per la pelle

Soluzione a rapido
assorbimento

SKINIUS[®]

in farmacia e parafarmacia