

**DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CHIRURGICHE**

Ciclo XXXIV

Settore Concorsuale: 06/D4 Malattie cutanee, malattie infettive e malattie dell'apparato digerente

Settore Scientifico Disciplinare: MED/35 Malattie Cutanee e Veneree

Trattamento delle cheratosi attiniche con terapia fotodinamica associata a nicotinamide rispetto al trattamento con la sola terapia fotodinamica: uno studio osservazionale.

Presentata da: Dott.ssa Alessia Barisani

Coordinatore Dottorato

Chiar.ma Prof.ssa
Bianca Maria Piraccini

Supervisore

Chiar.ma Prof.ssa
Bianca Maria Piraccini

Esame finale anno 2022

Alla mia famiglia

INDICE

Capitolo 1 – Introduzione	3
Capitolo 2 – Il nostro studio	7
2.1 Pazienti e metodi	7
2.2 Analisi statistica	9
2.3 Risultati	10
Capitolo 3 – Discussione	15
Capitolo 4 – Conclusioni	25
Bibliografia	27
Figure	31
Tabelle	34
Ringraziamenti	41

Capitolo 1

INTRODUZIONE

Le cheratosi attiniche (*actinic keratosis*, AK) sono le neoformazioni epiteliali di più comune riscontro nella pratica clinica dermatologica (1). Dal punto di vista istologico, ciò che le caratterizza è la displasia dell'epitelio, che può essere confinata allo strato basale o coinvolgere l'epitelio a tutto spessore (2,3). Vi è un sempre maggiore accordo nel considerare le AK dal punto di vista istologico come veri e propri carcinomi squamocellulari *in situ* (4). Si distinguono tre gradi istologici di AK: grado I, caratterizzato da una lieve atipia dei cheratinociti; grado II, con atipia moderata, e grado III, con atipia severa (4).

Molte delle terapie attualmente utilizzate per il trattamento delle AK sono terapie “di campo”, volte cioè a trattare l'intero campo di cancerizzazione, ossia l'insieme delle lesioni, sia cliniche sia subcliniche, che si sviluppano in seguito all'accumulo di modificazioni pre-neoplastiche in una regione di epitelio in seguito all'esposizione a lungo termine ad agenti cancerogeni (5), quali i raggi ultravioletti (UV). La presenza di una singola AK dovrebbe essere sempre considerata un indicatore della presenza di un sottostante campo di cancerizzazione. Secondo la letteratura recente (6-12), le terapie di campo sono oggi da preferire alle terapie rivolte alla singola lesione, in quanto hanno mostrato di ottenere una riduzione del danno subclinico, oltre a tassi di *clearance* delle AK più elevati nel tempo, e potrebbero inoltre ridurre il rischio di progressione delle AK a carcinomi squamocellulari.

La terapia fotodinamica (*photodynamic therapy*, PDT) è una metodica ampiamente utilizzata nella terapia di AK multiple e campo di cancerizzazione (7-12). Tale metodica, non invasiva, molto efficace e generalmente ben tollerata, caratterizzata inoltre da ottimi risultati estetici, si basa sull'utilizzo di un agente fotosensibilizzante e di una sorgente di luce. La sostanza fotosensibilizzante è

veicolata in crema sull'area di cute da trattare, in cui penetra selettivamente nelle cellule pre-cancerose o tumorali, inducendovi la produzione di una sostanza fototossica, che viene attivata in seguito all'azione di una sorgente di luce. La sostanza fotosensibilizzante topica da noi più utilizzata è l'acido metil-amino-levulinico (MAL); un'altra sostanza fotosensibilizzante topica comunemente utilizzata è l'acido 5-amino-levulinico (5-ALA).

La PDT è una delle terapie di scelta per le AK di grado lieve e moderato del distretto testa-collo (11,12). Essa può essere eseguita secondo due differenti modalità:

- nella terapia fotodinamica “convenzionale” (PDT-C), il MAL, applicato sulla cute in occlusione per un periodo di tempo da 2 a 3 ore, determina nelle cellule un accumulo della protoporfirina IX, che rappresenta la vera sostanza responsabile del meccanismo d'azione della PDT. L'esposizione ad una luce rossa di lunghezza d'onda di 630 nm (Figura 1), alla dose di 37 Joule/cm², per una durata compresa tra 8 e 9 minuti per ogni seduta terapeutica, fa attivare nelle cellule la protoporfirina IX e vi induce la formazione di ossigeno singoletto nella sua forma reattiva, in grado di distruggere selettivamente le cellule tumorali e pre-tumorali, senza creare alcuna tossicità alle cellule sane adiacenti;
- nella terapia fotodinamica “*daylight*” (PDT-DL), da svariati anni ampiamente praticata ed indicata per il trattamento delle AK di grado lieve e moderato, la sorgente di luce non è rappresentata dalla luce rossa, ma dalla radiazione solare (Figura 2), che gradualmente, in un arco di tempo di due ore, induce l'accumulo e l'attivazione della protoporfirina IX nelle cellule tumorali e pre-tumorali. L'efficacia della PDT-DL si è dimostrata non inferiore a quella della PDT-C in pazienti affetti da AK di grado lieve e moderato (7,8,10-12). La PDT-DL ha il vantaggio di essere pressoché indolore, permette il trattamento di ampie superfici anche simultaneamente, non prevede l'utilizzo di luce artificiale e rappresenta

pertanto un valido strumento terapeutico sia per il medico sia per il paziente (7,8,10-12).

La recente letteratura internazionale ha dimostrato che la nicotinamide, forma attiva della vitamina B3, può essere in grado di ridurre l'insorgenza di nuove AK e tumori cutanei non-melanoma (*non melanoma skin cancers*, NMSC), grazie alla sua azione nel favorire il processo di riparazione del DNA e nel ridurre l'immunosoppressione legata all'esposizione cronica agli UV. Attualmente viene assunto come efficace, e solitamente prescritto nella pratica clinica corrente, un dosaggio di 500 mg/die di nicotinamide per os per 4 mesi per la prevenzione ed il trattamento delle AK. Tale ciclo può essere eseguito una o due volte all'anno.

Pochi studi finora si sono concentrati sui possibili legami fra PDT e trattamento con nicotinamide, ed in particolare sull'effetto combinato della PDT e della nicotinamide per via sistemica nel trattamento delle AK.

Questo studio è volto a comparare gli *outcomes* della PDT associata a terapia con nicotinamide per os, rispetto alla sola PDT, per il trattamento di AK multiple e del campo di cancerizzazione nel distretto testa-collo.

Capitolo 2

IL NOSTRO STUDIO

2.1 Pazienti e metodi

Questo studio è di tipo osservazionale, spontaneo e monocentrico.

Sono stati inclusi in maniera retrospettiva i pazienti presi in carico e trattati per AK multiple e campo di cancerizzazione del distretto testa-collo presso il Day Hospital Chirurgico dell'Unità Operativa di Dermatologia Patrizi, Policlinico S.Orsola-Malpighi, tra il 01/01/19 e il 31/12/19.

Nel presente studio abbiamo comparato gli *outcomes* del trattamento con PDT (PDT-C o PDT-DL) + nicotinamide per os (quest'ultima somministrata nel corso del ciclo di PDT al dosaggio di 500 mg/die per 4 mesi, come eseguito abitualmente nella pratica clinica) [gruppo 1], rispetto agli *outcomes* del trattamento con la sola PDT (PDT-C o PDT-DL) [gruppo 2].

La nicotinamide, allo schema terapeutico sopra descritto, viene sempre più spesso prescritta dai Dermatologi alla luce della sua efficacia nel trattamento e nella prevenzione dei tumori cutanei. Essa può essere prescritta sia al di fuori sia nell'ambito di un ciclo di PDT (oltre che come complemento ad altre terapie, sia di tipo fisico, come curettage, laser ablativo o crioterapia, sia chirurgico, sia farmacologico quali imiquimod, diclofenac, piroxicam, 5-fluorouracile), sebbene non venga prescritta "a priori" ad ogni paziente con tumori cutanei e/o AK, anche per motivi di *compliance*, oltre che per allergia o intolleranza al principio attivo.

In questo studio abbiamo voluto comparare gli *outcomes* della terapia con PDT associata a nicotinamide per os, rispetto alla sola PDT, in pazienti da noi seguiti. Le due strategie terapeutiche vengono correntemente adottate entrambe nella pratica clinica, e a posteriori ne abbiamo voluto comparare gli *outcomes* terapeutici.

I criteri di inclusione sono stati i seguenti:

- Pazienti con diagnosi clinica e/o istopatologica di AK multiple o campo di cancerizzazione localizzati nel distretto testa-collo, presi in carico e trattati: con PDT + nicotinamide per os, o con la sola PDT, presso il DH Chirurgico della Dermatologia Patrizi dal 01/01/19 al 31/12/19;
- Disponibilità della documentazione clinica e delle immagini cliniche e videodermatoscopiche archiviate in occasione delle sedute di PDT e delle visite dermatologiche di *follow-up*, nell'ambito del normale percorso assistenziale dei pazienti;
- Disponibilità dei dati relativi al *follow-up* a 6 e a 12 mesi dalla fine del ciclo di PDT;
- Ottenimento del consenso informato;
- Età > 18 anni.

Abbiamo escluso dallo studio i pazienti che erano trattati anche con altri farmaci topici per la cura delle AK, o con terapie fisiche, o sottoposti ad asportazione chirurgica delle AK. Abbiamo escluso anche quei pazienti che assumevano farmaci immunosoppressori o in grado di aumentare intrinsecamente l'incidenza di NMSC (ad esempio l'idrossiurea). Sono stati inoltre esclusi dallo studio i pazienti che non avevano completato il ciclo di PDT, o per i quali mancavano i dati relativi al *follow-up* fino a 12 mesi dalla fine dello stesso.

Per maggiore semplicità, i pazienti che avevano interrotto anticipatamente la terapia con nicotinamide (volontariamente, o per motivi di scarsa aderenza alla terapia), dato il mancato completamento del ciclo terapeutico, sono stati inclusi nel gruppo 2.

Il protocollo di studio, il consenso informato ed ogni altra informazione per i pazienti sono stati approvati dal Comitato Etico.

Abbiamo provveduto ad estrarre dalla documentazione clinica dei pazienti i dati demografici e clinici, ossia: sesso del paziente, età al momento dell'inizio della PDT, tipo di terapia eseguita (PDT-C o PDT-DL), durata del ciclo terapeutico con PDT in mesi, numero di sedute di PDT eseguite, numero medio di AK al basale nei due gruppi, storia di pregressi NMSC.

Abbiamo inoltre valutato i seguenti *outcomes* terapeutici: riduzione percentuale del numero di AK trattate (tasso di *clearance* in percentuale rispetto al basale, sull'area della superficie cutanea trattata, ossia il "campo di cancerizzazione", valutato con l'ausilio delle immagini cliniche e videodermatoscopiche), a 6 e a 12 mesi dalla fine del ciclo di PDT; comparsa di eventuali NMSC di nuova insorgenza nel distretto testa-collo a 6 e a 12 mesi dalla fine del ciclo di PDT.

L'acquisizione delle immagini cliniche e dermatoscopiche viene da noi effettuata nella normale pratica clinica con l'ausilio del videodermatoscopio FotoFinder Medicam 1000 (FotoFinder Systems GmbH®, Bad Birnbach, Germania), o in alternativa collegando il dermatoscopio manuale a luce polarizzata (DermLite DL4, 3Gen Inc., San Juan Capistrano, CA 92675 USA) ad una fotocamera digitale.

Per motivi logistici, data la pandemia di Covid-19, che ha comportato nella primavera 2020 una sospensione di circa tre mesi dell'attività ambulatoriale programmata (da marzo a giugno 2020), tra cui anche la PDT, abbiamo deciso di considerare valide le tempistiche delle visite di *follow-up* a 6 e a 12 mesi dalla fine del ciclo terapeutico se eseguite con un ritardo fino a quattro mesi rispetto alla tempistica originariamente prevista.

2.2 Analisi statistica

Le variabili in studio sono state comparate nei due gruppi in esame (gruppo 1 vs gruppo 2). Le variabili di tipo categorico (sesso dei pazienti, durata del ciclo di PDT in mesi, tipo di PDT eseguita e numero di sedute di PDT eseguite) sono state comparate attraverso il test chi quadro di Pearson (o il test esatto di Fisher

quando appropriato). Le variabili di tipo continuo, come l'età dei pazienti, sono state comparate per mezzo del test Wilcoxon Mann-Whitney. I tassi di *clearance* a 6 e a 12 mesi, e la presenza o assenza di NMSC a 6 e a 12 mesi, sono stati comparati tra i due gruppi (gruppo 1 vs gruppo 2) attraverso il test esatto di Fisher. E' stato considerato statisticamente significativo un *p value* calcolato < 0.05. Le analisi statistiche sono state condotte mediante il programma STATA 14 (StataCorp. 2015. *Stata Statistical Software: Release 14*. College Station, TX: StataCorp LP).

2.3 Risultati

Complessivamente, nel periodo di studio considerato, sono stati inclusi 73 pazienti, di cui 25 hanno ricevuto il trattamento combinato PDT + nicotinamide per os (gruppo 1) e 48 hanno ricevuto la sola PDT (gruppo 2). La Tabella 1 riporta i dati demografici (sesso ed età dei pazienti al momento dell'inizio del ciclo di PDT) e i dati relativi al ciclo di PDT (durata del ciclo in numero di mesi, numero e tipo di sedute di PDT eseguite).

Il gruppo 1 è composto da 19 uomini e 6 donne, con un *range* di età compreso fra 52 e 94 anni, un'età media di 75.68 ± 9.95 anni ed un'età mediana di 77.0 anni. La Tabella 1 illustra inoltre il numero medio di AK al basale e l'anamnesi di pregressi NMSC per ogni paziente. Il numero di sedute di PDT in questo gruppo varia da 2 a 4 (media 2.40), la durata complessiva del ciclo di PDT è compresa tra 2 e 7 mesi (media 2.92 mesi). Nove pazienti hanno ricevuto solo sedute di PDT-C, sei pazienti hanno ricevuto solo sedute di PDT-DL, mentre dieci pazienti sia PDT-C sia PDT-DL. I risultati del *follow-up* sono riportati nella Tabella 2. In particolare:

- Tasso di *clearance* delle AK a 6 mesi dalla fine del ciclo di PDT: range 70%-100%, media 86.00%;
- Tasso di *clearance* delle AK a 12 mesi dalla fine del ciclo di PDT: range 70%-100%, media 82.80%;

- Insorgenza di NMSC nel distretto testa-collo a 6 mesi dalla fine del ciclo di PDT: 3 di 25 pazienti (pari al 12.0%) hanno sviluppato NMSC, di cui due carcinomi a cellule basali e un carcinoma a cellule squamose;
- Insorgenza di NMSC nel distretto testa-collo a 12 mesi dalla fine del ciclo di PDT: 5 di 25 pazienti (pari al 20.0%) hanno sviluppato NMSC, precisamente tutti carcinomi a cellule basali.

Per quanto riguarda il gruppo 2, esso è composto da 41 uomini e 7 donne, con un *range* di età compreso fra 51 e 89 anni, un'età media di 76.54 ± 8.54 anni, ed un'età mediana di 78.0 anni. In Tabella 1 sono riportati anche per questo gruppo di pazienti il numero medio di AK al basale e l'anamnesi di pregressi NMSC. Il numero di sedute di PDT è anche in questo gruppo compreso tra 2 e 4 (media 2.13) e la durata complessiva del ciclo di PDT è compresa tra 2 e 7 mesi (media 2.75 mesi). Tredici pazienti hanno ricevuto solo sedute di PDT-C, quindici pazienti hanno ricevuto solo sedute di PDT-DL, e venti pazienti sia PDT-C sia PDT-DL. I dati relativi al *follow-up* (Tabella 2) mostrano:

- Tasso % di *clearance* delle AK a 6 mesi dalla fine del ciclo di PDT: range 70%-100%, media 83.54%;
- Tasso % di *clearance* delle AK a 12 mesi dalla fine del ciclo di PDT: range 60%-100%, media 81.88%;
- Insorgenza di NMSC nel distretto testa-collo a 6 mesi dalla fine del ciclo di PDT: 9 di 48 pazienti (pari al 18.75%) sono risultati affetti da NMSC, ed in particolare: un paziente ha sviluppato un carcinoma a cellule squamose, un paziente un morbo di Bowen, e gli altri sette pazienti hanno sviluppato carcinomi a cellule basali (da una a tre lesioni nello stesso paziente);
- Insorgenza di NMSC nel distretto testa-collo a 12 mesi dalla fine del ciclo di PDT: 15 di 48 pazienti (pari al 31.25%) sono risultati affetti da NMSC, ed in particolare: dieci pazienti hanno sviluppato carcinomi a cellule

basali (da una a due lesioni), due pazienti hanno sviluppato un morbo di Bowen, ad un paziente sono stati diagnosticati un morbo di Bowen e un carcinoma a cellule squamose associati, ad un altro paziente un carcinoma a cellule squamose, ed infine in un paziente è stato riscontrato un fibroxantoma atipico del cuoio capelluto.

Le Tabelle 3-6 mostrano i risultati dell'analisi statistica di confronto tra i due gruppi (Gruppo 1: PDT + nicotinamide, composto da 25 pazienti; Gruppo 2: solo PDT, composto da 48 pazienti).

Per quanto riguarda la statistica descrittiva (Tabella 3), non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i due gruppi in termini di: distribuzione maschi/femmine (*p value* = 0.318), età mediana all'inizio del trattamento (*p value* = 0.784), numero medio di AK al basale (*p value* = 0.822), anamnesi personale di pregressi NMSC prima di questo studio (*p value* = 0.898), numero di mesi di durata del ciclo di PDT (*p value* = 0.836), tipo di PDT eseguita (PDT-C, PDT-DL o entrambe: *p value* = 0.689); il confronto del numero di sedute di PDT eseguite nei due gruppi porta invece a una differenza statisticamente significativa (*p value* = 0.008).

Il confronto degli *outcomes* dei due gruppi, a 6 e a 12 mesi dalla fine del ciclo di PDT, è illustrato globalmente nella Tabella 4 e più dettagliatamente nelle Tabelle 5 e 6. In particolare:

- Tasso % di *clearance* delle AK a 6 mesi rispetto al basale: non vi sono differenze statisticamente significative nel confronto tra i due gruppi (Tabella 4, *p value* = 0.548);
- Tasso % di *clearance* delle AK a 12 mesi rispetto al basale: non si riscontrano differenze statisticamente significative nel confronto tra i due gruppi (Tabella 4, *p value* = 0.339);

- Incidenza di NMSC a 6 mesi dalla fine del ciclo di PDT: non si osservano differenze statisticamente significative tra i due gruppi (Tabelle 4 e 5, *Fisher's exact test*, *p value* = 0.528);
- Incidenza di NMSC a 12 mesi dalla fine del ciclo di PDT: non si riscontrano differenze statisticamente significative tra i due gruppi (Tabelle 4 e 6, *Fisher's exact test*, *p value* = 0.410).

Considerando i due gruppi singolarmente, nel passaggio dai 6 ai 12 mesi dal termine del ciclo di PDT, abbiamo analizzato sia l'andamento del tasso medio di *clearance* % delle AK sia l'incidenza di nuovi NMSC nel distretto testa-collo.

In particolare si osserva che, in entrambi i gruppi considerati singolarmente, il tasso medio di *clearance* % delle AK risulta migliore a 6 mesi che a 12 mesi (tasso medio di *clearance* % nel gruppo 1: a 6 mesi pari a 86.00%, a 12 mesi pari a 82.80%; tasso medio di *clearance* % nel gruppo 2: a 6 mesi pari a 83.54%, a 12 mesi pari a 81.88%). Il gruppo 1 ha ottenuto risultati, seppur lievemente, migliori rispetto al gruppo 2 in termini di tasso medio di *clearance* % delle AK sia a 6 mesi sia a 12 mesi dalla fine del ciclo di PDT (tasso medio di *clearance* % a 6 mesi pari a 86.00% nel gruppo 1 e 83.54% nel gruppo 2; tasso medio di *clearance* % a 12 mesi pari a 82.80% nel gruppo 1 e 81.88% nel gruppo 2).

L'analisi dell'incidenza di nuovi NMSC nel distretto testa-collo nei due singoli gruppi a 6 e a 12 mesi dalla fine del ciclo di PDT mostra come in entrambi i gruppi il tasso di positività per NMSC aumenti a 12 mesi rispetto a 6 mesi (Tabella 4 → il tasso di positività per NMSC nel gruppo 1 passa dal 12.00% a 6 mesi al 20.00% a 12 mesi; invece, il tasso di positività per NMSC nel gruppo 2 passa dal 18.75% a 6 mesi al 31.25% a 12 mesi). Nel gruppo 1, il tasso di positività per NMSC è risultato comunque più basso rispetto a quello del gruppo 2, sia a 6 mesi (Tabelle 4 e 5 → tasso di positività per NMSC a 6 mesi pari al 12.00% nel gruppo 1 e pari al 18.75% nel gruppo 2) sia a 12 mesi dal termine

del ciclo di PDT (Tabelle 4 e 6 → tasso di positività per NMSC a 12 mesi pari al 20.00% nel gruppo 1 e pari al 31.25% nel gruppo 2). Come già detto, non si osservano d'altra parte differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto riguarda tali incidenze (*p value* pari a 0.528 nel confronto a 6 mesi e pari a 0.410 nel confronto a 12 mesi, Tabelle 4-6).

Capitolo 3

DISCUSSIONE

La cheratosi attinica è la neoformazione epiteliale più spesso diagnosticata nella pratica clinica dermatologica. Data l'elevata prevalenza delle AK nella popolazione adulta, soprattutto in pazienti in età avanzata, e dato il rischio non trascurabile di progressione delle AK a carcinomi squamocellulari (stimato attorno all'1% delle AK all'anno), negli anni recenti l'attenzione dei clinici si è sempre più indirizzata alla valutazione dell'efficacia delle cosiddette “terapie di campo”, come la PDT, ossia volte a trattare non solo le lesioni clinicamente visibili ma l'intera regione di cute che le comprende e che dovrebbe essere considerata come un insieme modificazioni pre-neoplastiche, anche subcliniche (il cosiddetto “campo di cancerizzazione”).

La PDT è molto utilizzata da svariati anni per il trattamento delle AK e del “campo di cancerizzazione”, con ottimi risultati in termini di efficacia.

La PDT-C (sia con MAL, sia con 5-ALA) è largamente praticata per trattare le AK di grado lieve e moderato del distretto testa-collo, con tassi di *clearance* variabili dall'81% al 92% a 3 mesi dalla terapia (considerando un ciclo “standard” con in media due sedute di terapia); il tasso di *clearance* si mantiene elevato, attorno al 75-78%, a 12 mesi dal termine del ciclo terapeutico (11,12). La PDT-C comporta generalmente scarsi effetti collaterali (che consistono principalmente in reazioni infiammatorie locali e bruciore o dolore in sede di trattamento) e permette ottimi risultati cosmetici (Figura 3).

La PDT-DL, che sostituisce la tradizionale lampada a luce rossa, utilizzata nella PDT-C, con la luce naturale, negli ultimi anni si è sempre più affermata per il trattamento di AK multiple e “campo di cancerizzazione”, garantendo risultati sovrapponibili in termini di tassi di *clearance* delle AK (7,8,10-12) a parità di severità del quadro clinico iniziale (AK di grado lieve e moderato del distretto

testa-collo) (11) (Figura 4), minori effetti collaterali locali, ed anche la possibilità di trattare più aree cutanee, nonché più pazienti, contemporaneamente.

Nonostante la comprovata efficacia terapeutica della PDT nel trattamento di molte patologie dermatologiche sia infiammatorie sia neoplastiche, è comunque noto un effetto immunosoppressivo della PDT stessa. Ciò è stato dimostrato da alcuni Autori, che hanno evidenziato una riduzione della reazione di Mantoux in volontari sani dopo essere stati trattati con PDT (13): gli Autori ipotizzarono che tale immunosoppressione potesse spiegare in certi casi la ridotta o mancata risposta delle cellule neoplastiche alla PDT stessa (13).

L'immunosoppressione legata alla PDT sembra essere dose-dipendente, in quanto un'irradiazione con PDT a bassa dose sembra indurre un'immunosoppressione minore rispetto alla PDT ad alta dose (14).

La nicotinamide è una vitamina solubile del gruppo B che può essere sintetizzata direttamente dall'aminoacido triptofano, ma che può essere assunta anche con la dieta ed è facilmente assorbita dal tratto gastrointestinale. La nicotinamide, forma attiva della vitamina B3, amide dell'acido nicotinic, è precursore del NAD⁺ (nicotinamide-adenina-dinucleotide), biomolecola essenziale per la produzione di ATP (adenosina trifosfato) nelle cellule e substrato dell'enzima nucleare poli-ADP-ribosio-polimerasi (PARP-1). L'enzima PARP-1 ha un ruolo centrale nella riparazione del DNA e nel mantenimento della stabilità genomica (15). Esso è *up*-regolato da rotture del DNA cellulare, come avviene in seguito all'irradiazione con raggi UV, ed in tale situazione può rappresentare la fonte principale di consumo di NAD⁺ nella cellula. Tale deplezione di NAD⁺ porta ad un blocco della glicolisi, risultante in un deficit di ATP nella cellula (16) (Figura 5). Il deficit di ATP si traduce in un'insufficiente riparazione del DNA ATP-dipendente, incrementando quindi il danno genomico, che è un noto fattore scatenante l'immunosoppressione UV-dipendente (17) (Figura 5).

Nel 2010, Park e colleghi (18), alla luce del già noto ruolo della nicotinamide come inibitore naturale dell'enzima PARP-1 (19), condussero uno studio su colture cellulari umane irradiate con UV a bassa dose (equivalente al quantitativo giornaliero di UV dovuto alla radiazione solare, simulandone quindi l'effetto) e successivamente incubate con nicotinamide, misurando poi la quantità di ATP intracellulare risultante. Gli Autori (18) osservarono che la nicotinamide era in grado di ridurre il blocco della glicolisi e la deplezione di ATP cellulare UV-indotti, sia attraverso l'inibizione dell'enzima PARP-1, sia fornendo ATP in quanto precursore del NAD⁺ (Figura 5). Tramite queste azioni, la nicotinamide ha dimostrato pertanto un ruolo protettivo verso il blocco della glicolisi e la perdita di ATP cellulare UV-dipendenti, e conseguentemente anche verso l'immunosoppressione UV-indotta (18) (Figura 5). I risultati dello studio di Park e colleghi (18) confermano i risultati di precedenti studi riportanti una riduzione dell'immunosoppressione UV-indotta nell'uomo grazie alla nicotinamide sistemica o topica (20,21).

Vari studi in Letteratura hanno analizzato le possibili correlazioni tra l'assunzione di nicotinamide per via sistemica e l'eventuale riduzione di incidenza e di recidiva di AK e NMSC.

Chen e colleghi (22) osservarono come, in pazienti trattati con nicotinamide 500+500 mg/die per 12 mesi, il numero totale di NMSC era inferiore del 23% a 12 mesi rispetto al placebo; il numero di AK era ridotto dell'11% a 3 mesi, del 14% a 6 mesi, del 20% a 9 mesi e del 13% a 12 mesi.

Surjana e colleghi (23) osservarono una significativa riduzione del numero di AK in pazienti che presentavano almeno 4 AK palpabili, trattati con nicotinamide 500+500 mg/die per 4 mesi, rispetto al placebo, oltre ad un rischio significativamente più basso di sviluppare nuovi NMSC.

Thompson e colleghi (24) osservarono che cellule umane trattate con UV in presenza di nicotinamide sviluppavano un numero inferiore di danni ossidativi a carico del DNA rispetto alle cellule di controllo; tale risultato fu ottenuto non

solo nei cheratinociti umani, ma anche in melanociti umani, introducendo l'idea che la nicotinamide possa essere considerata anche un potenziale agente protettivo nei confronti del melanoma cutaneo.

Nel 2017, Drago e colleghi (25) riscontrarono una significativa riduzione nel numero e nelle dimensioni delle AK in pazienti trapiantati di rene o di fegato trattati con nicotinamide 500 mg/die per 6 mesi, rispetto ad altrettanti pazienti trapiantati di rene o fegato che non ricevevano tale supplemento.

Per quanto riguarda invece le possibili associazioni fra PDT e nicotinamide per os, pochi studi finora sono stati pubblicati in merito.

Nel 2012, Thanos e colleghi (26) condussero uno studio volto a determinare gli effetti della nicotinamide topica e sistemica sulla già nota immunosoppressione indotta dalla PDT (13,14). Venti soggetti sani Mantoux-positivi furono trattati con nicotinamide topica al 5% o col solo veicolo per 3 giorni consecutivi; altri 30 soggetti furono trattati con nicotinamide 500 mg per os o col solo placebo 2 volte al giorno per una settimana. In ognuno dei due studi, la PDT-C con MAL veniva praticata alla dose di 37 Joule/cm²; la reazione di ipersensibilità ritardata di Mantoux veniva poi testata sia su cute irradiata sia su cute non irradiata, per determinare l'immunosoppressione. Gli Autori (26) osservarono che nei pazienti trattati con il solo veicolo o con il placebo la PDT determinava una significativa immunosoppressione (riduzione della reazione di Mantoux del 48% e del 50% rispettivamente), mentre nei pazienti trattati con nicotinamide topica e orale tale immunosoppressione era ridotta del 59% e del 66% rispettivamente, in maniera statisticamente significativa. Essi conclusero che la nicotinamide potrebbe rappresentare un valido aiuto, ben tollerato, facilmente somministrabile e di basso costo, per prevenire l'immunosoppressione dovuta alla PDT stessa e permettere quindi più elevati tassi di risposta a quest'ultima (26).

Frost e colleghi (14) condussero un simile studio su cute umana *ex vivo*, volto a studiare l'effetto immunosoppressivo, testato mediante la reazione di Mantoux, della PDT con MAL o con 5-ALA ad alta e a bassa dose: essi osservarono che

l'immunosoppressione appariva dose-dipendente, e che il grado di immunosoppressione legato alla PDT si riduceva con l'utilizzo di nicotinamide. I meccanismi protettivi della nicotinamide risiedono con tutta probabilità proprio nella sua azione incrementante i livelli di ATP nella cellula dopo la PDT, potenziando quindi la riparazione del DNA (27) e riducendo l'immunosoppressione UV-dipendente.

La nicotinamide da tempo si è dimostrata essere una molecola sicura, in assenza di significativi effetti avversi (22,23,25,28). La scheda tecnica riporta che per la terapia e la prevenzione delle AK e degli NMSC sarebbero necessarie 3-4 compresse da 250 mg/die. In realtà, nella pratica clinica, anche ai fini di una maggiore *compliance* da parte dei pazienti, il dosaggio assunto come efficace è abitualmente di 500 mg/die. In uno studio del 2009, Yiasemides e colleghi (20) riscontrarono che l'efficacia della nicotinamide per os a due diversi dosaggi (500 mg/die e 1500 mg/die) era sovrapponibile, in termini di riduzione dell'immunosoppressione indotta dai raggi UV. Anche altri Autori (23,25) hanno adottato schemi posologici al dosaggio di 500 mg/die, con altrettanto buona efficacia nella riduzione del numero delle AK.

Attualmente viene pertanto da noi assunto come efficace un dosaggio di 500 mg/die di nicotinamide per almeno 4 mesi, alla luce dei risultati di tali studi (20,23,25).

Nel presente studio ci siamo posti l'obiettivo di comparare gli *outcomes* della PDT associata a nicotinamide per os, rispetto alla sola PDT, per il trattamento di AK multiple e campo di cancerizzazione nel distretto testa-collo, alla luce sia dei noti *outcomes* terapeutici e preventivi di entrambe le terapie, riportati in letteratura, sia soprattutto della scarsità di dati in merito alla terapia combinata.

Nel nostro studio abbiamo osservato come l'andamento del tasso medio di *clearance* % delle AK sia per entrambi i gruppi in lieve peggioramento passando da 6 mesi a 12 mesi dalla fine del ciclo di PDT, anche se la diminuzione consiste comunque in pochi punti percentuali (tasso medio di *clearance* % nel gruppo 1:

a 6 mesi pari a 86.00%, a 12 mesi pari a 82.80%; tasso medio di *clearance* % nel gruppo 2: a 6 mesi pari a 83.54%, a 12 mesi pari a 81.88%).

I risultati del nostro studio in termini di *clearance* % delle AK a 6 e a 12 mesi appaiono globalmente in linea con i dati provenienti dalla letteratura. Le varie casistiche riportano tassi di *clearance* % complessivamente molto elevati (11), e generalmente in lieve decremento dai primi mesi di *follow-up* fino a 12 mesi dal termine della PDT, attestandosi in quest'ultimo caso attorno al 75-78%, come riportato in una recente revisione dell'European Dermatology Forum, autore delle attuali linee guida sull'utilizzo della PDT topica (11). E' presumibile che l'effetto benefico della PDT diminuisca progressivamente con il passare dei mesi, motivo per cui i pazienti con multiple AK o campo di cancerizzazione spesso ripetono un ciclo di PDT a distanza di uno o due anni dal precedente.

Va osservato, comunque, come i dati riportati dagli studi di cui sopra (11) riguardino gli *outcomes* terapeutici della sola PDT, non associata ad altre terapie.

In letteratura vi sono inoltre studi sugli *outcomes* terapeutici della combinazione fra PDT ed altre terapie, che mostrano come, complessivamente, i pazienti trattati con la terapia combinata ottengano tassi di *clearance* % più elevati rispetto alla PDT eseguita in monoterapia (11); tuttavia, le terapie di combinazione prese in considerazione in tali studi (11) sono state: PDT + altre terapie "di campo" come imiquimod, 5-fluorouracile, diclofenac + acido ialuronico, ingenolo mebutato (quest'ultimo recentemente ritirato dal mercato), oppure il pre-trattamento delle AK con tazarotene o con calcipotriolo topici prima dell'esecuzione della PDT, o infine la PDT laser-assistita. Non abbiamo invece trovato in letteratura studi comparativi sull'efficacia della PDT associata a nicotinamide rispetto alla sola PDT, con un disegno quindi analogo al nostro.

Dall'analisi dei nostri risultati si osserva inoltre come, in assoluto, il gruppo 1 abbia ottenuto tassi medi di *clearance* % delle AK lievemente migliori rispetto al gruppo 2 sia a 6 mesi sia a 12 mesi dalla fine del ciclo di PDT (tasso medio di

clearance % a 6 mesi pari a 86.00% nel gruppo 1 e 83.54% nel gruppo 2; tasso medio di *clearance* % a 12 mesi pari a 82.80% nel gruppo 1 e 81.88% nel gruppo 2), anche se, comunque, il confronto fra i tassi % di *clearance* (gruppo 1 vs gruppo 2) a 6 mesi e a 12 mesi non ha portato a differenze statisticamente significative (Tabella 4: *p value* pari a 0.548 a 6 mesi e pari a 0.339 a 12 mesi, risultando quindi lievemente più basso, ossia più vicino al livello di significatività statistica, nel confronto a 12 mesi).

La valutazione dell'incidenza di nuovi NMSC a 6 e a 12 mesi dal termine del ciclo di PDT mostra come in entrambi i gruppi, considerati singolarmente, il tasso di positività per NMSC aumenti dai 6 ai 12 mesi di *follow-up*, passando dal 12.00% al 20.00% nel gruppo 1 e dal 18.75% al 31.25% nel gruppo 2 (Tabella 4). Anche in questo caso è presumibile che l'aumento di tale incidenza rispecchi la graduale diminuzione dell'effetto terapeutico della PDT nel corso dei mesi successivi.

Si osserva come in entrambi i gruppi il tasso di positività per NMSC sia sempre lievemente superiore nel gruppo 2 rispetto al gruppo 1, sia a 6 mesi (Tabelle 4 e 5) sia a 12 mesi (Tabelle 4 e 6). Tuttavia non sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi né a 6 mesi (Tabelle 4 e 5, *Fisher's exact test*, *p value* = 0.528) né a 12 mesi (Tabelle 4 e 6, *Fisher's exact test*, *p value* = 0.410); anche in questo caso il *p value* è risultato lievemente più basso nel confronto a 12 mesi rispetto a quello a 6 mesi.

La scelta di annoverare tra i casi di NMSC anche un fibroxantoma atipico del cuoio capelluto (in uno dei pazienti del gruppo 2, a 12 mesi) risiede nel fatto che, sebbene tale neoformazione non rientri in senso stretto tra i "classici" NMSC, esso presenta tuttavia molte caratteristiche in comune con questi ultimi (insorgenza in età avanzata, sede preferenziale capo e cuoio capelluto, presenza di danno attinico).

Anche nel caso dell'incidenza di nuovi NMSC è difficile un confronto con la letteratura, non avendo trovato studi comparativi tra la PDT associata a nicotinamide e la sola PDT che valutino specificamente questo parametro. L'analisi dei nostri risultati evidenzia come, seppur in assenza di differenze statisticamente significative, il gruppo 1 riporti risultati globalmente lievemente migliori rispetto al gruppo 2. L'insorgenza di nuovi NMSC su campo di cancerizzazione appare particolarmente bassa a 6 mesi nel gruppo 1 (tasso di positività pari al 12.00%, Tabelle 4 e 5).

Vanno certamente presi in considerazione i limiti del nostro studio, che risiedono soprattutto nell'essere uno studio in parte retrospettivo, che potrebbe quindi non essere esente da *bias* dovuti all'analisi dei dati "a posteriori". Va inoltre considerato il fatto che, sebbene la nicotinamide venga oramai sempre più spesso prescritta in Dermatologia, ancora non vi sono protocolli validati sulla sua eventuale associazione con PDT, ed essa non è ancora da noi abitualmente prescritta "a priori" ad ogni paziente affetto da AK multiple o campo di cancerizzazione, anche per motivi di *compliance* dei pazienti, oltre che per motivi di allergia o intolleranza. In aggiunta a ciò, la reale aderenza all'assunzione di nicotinamide da parte dei pazienti del gruppo 1 non è stata da noi verificata, ma solamente supposta in base ai dati anamnestici.

I dati sono stati inoltre probabilmente in parte condizionati dalla sopraggiunta pandemia da Covid-19, che ha comportato dal mese di marzo 2020 la perdita di alcuni pazienti al *follow-up*, che sono stati quindi esclusi dalla popolazione in studio. Inoltre i pazienti che hanno sospeso anticipatamente il ciclo di nicotinamide sono stati inseriti per maggior semplicità nel gruppo 2, riducendo quindi in parte la numerosità del gruppo 1.

Nonostante i limiti sopra menzionati, crediamo che il nostro studio mostri come la nicotinamide possa essere considerata un valido aiuto terapeutico nei pazienti con AK multiple e campo di cancerizzazione, potendo essere prescritta

nell'ambito di un ciclo di PDT, oltre che, come è noto, anche come complemento ad altre terapie sia fisiche sia farmacologiche.

La carenza di dati esistenti in letteratura mostra come sia necessario reperire ulteriori casistiche, anche provenienti da diversi Centri, al fine di ottenere dati più numerosi e maggiormente significativi.

Capitolo 4

CONCLUSIONI

L'obiettivo principale del nostro studio è stato quello di comparare gli *outcomes* della PDT associata a nicotinamide per os, rispetto alla sola terapia fotodinamica, per il trattamento di AK multiple e campo di cancerizzazione nel distretto testa-collo, alla luce dei buoni *outcomes* terapeutici e preventivi di entrambe le terapie, come è noto dalla letteratura, ed anche alla luce della scarsità di studi sulla terapia combinata.

Nel nostro studio abbiamo osservato come in entrambi i gruppi il tasso di *clearance* % delle AK dopo PDT appaia globalmente elevato in assoluto, sia a 6 mesi sia a 12 mesi dal termine del ciclo, confermando quindi l'efficacia di tale terapia (con scarsi effetti collaterali associati) e ponendosi in linea con i dati di letteratura (11). In assoluto il gruppo 1 (PDT + nicotinamide) ha ottenuto tassi di *clearance* % delle AK lievemente migliori rispetto al gruppo 2 (sola PDT) sia a 6 mesi sia a 12 mesi di *follow-up*, ma in assenza di differenze statisticamente significative tra i due gruppi.

Anche l'incidenza di nuovi NMSC al *follow-up* a 6 e a 12 mesi appare globalmente contenuta, in termini assoluti, in entrambi i gruppi, e particolarmente bassa a 6 mesi nel gruppo 1. Il tasso di positività per nuovi NMSC è risultato lievemente superiore nel gruppo 2 rispetto al gruppo 1 sia a 6 mesi sia a 12 mesi, ma anche in questo caso in assenza di differenze statisticamente significative tra i due gruppi in esame.

Il lieve peggioramento del tasso medio di *clearance* % delle AK passando da 6 a 12 mesi di *follow-up* (conforme a quanto riportato in letteratura), ed il lieve aumento dell'incidenza di nuovi NMSC nello stesso passaggio temporale, nell'ambito dei due gruppi considerati singolarmente, suggeriscono una graduale diminuzione dell'effetto terapeutico nei mesi e supportano la possibilità di

ripetere un ciclo terapeutico a distanza di uno o due anni nei pazienti con multiple AK o campo di cancerizzazione.

Nonostante i limiti del nostro studio, menzionati nella Discussione, crediamo che esso mostri il ruolo potenzialmente utile della nicotinamide come complemento alla PDT in tali pazienti.

La carenza di dati disponibili in letteratura e l'assenza di protocolli validati sull'eventuale terapia combinata (PDT + nicotinamide) devono far riflettere sulla necessità di ulteriori studi, possibilmente su casistiche più ampie e di tipo multicentrico, al fine di valutare se le nostre ipotesi siano corrette e di ricercare una maggiore significatività dei dati.

BIBLIOGRAFIA

1. Ceilley RI, Jorizzo JL. Current issues in the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68:S28-38.
2. Werner RN, Sammain A, Erdmann R, et al. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2013 Sep; 169(3):502-18.
3. Cantisani C, De Gado F, Ulrich M, et al. Actinic keratosis: review of the literature and new patents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2013 May; 7(2):168-75.
4. Röwert-Huber J, Patel MJ, Forschner T, et al. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol*. 2007 May;156 Suppl 3:8-12.
5. Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, et al. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res* 2003; 63:1727-30.
6. Goldenberg G. Treatment considerations in actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Mar;31 Suppl 2:12-16. doi: 10.1111/jdv.14152. Review.
7. Sotiriou E, Apalla Z, Vrani F, et al. Daylight photodynamic therapy vs. Conventional photodynamic therapy as skin cancer preventive treatment in patients with face and scalp cancerization: an intra-individual comparison study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Aug;31(8):1303-1307.
8. Moscarella E, Di Brizzi EV, Casari A, et al. Italian expert consensus paper on the management of patients with actinic keratoses. *Dermatol Ther*. 2020 Nov;33(6):e13992.
9. Rkein AM, Ozog DM. Photodynamic therapy. *Dermatol Clin*. 2014 Jul;32(3):415-25, x. doi: 10.1016/j.det.2014.03.009.

10. Fai D, Fai C, Cassano N, Vena GA. Long-term follow-up assessment of daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate in patients with actinic keratosis. *G Ital Dermatol Venereol*. 2017 Jun;152(3):318-319.
11. Morton CA, Szeimies R-M, Basset-Seguin N, et al. European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019 Part 1: treatment delivery and established indications - actinic keratoses, Bowen's disease and basal cell carcinomas. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Dec;33(12):2225-2238.
12. Morton CA, Szeimies R-M, Basset-Seguin N, et al. European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019 Part 2: emerging indications - field cancerization, photorejuvenation and inflammatory/infective dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Jan;34(1):17-29.
13. Matthews YJ, Damian DL. Topical photodynamic therapy is immunosoppressive in humans. *Br J Dermatol*. 2010 Mar;162(3):637-41.
14. Frost GA, Halliday GM, Damian DL. Photodynamic therapy-induced immunosuppression in humans is prevented by reducing the rate of light delivery. *J Invest Dermatol* 2011; 131:962–8.
15. Gerö D, Szabó C. Poly(ADP-ribose) polymerase: a new therapeutic target? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008 Apr;21(2):111-21.
16. Ying W, Garnier P, Swanson RA. NAD⁺ repletion prevents PARP-1-induced glycolytic blockade and cell death in cultured mouse astrocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Sep 5;308(4):809-13.
17. Kuchel JM, Barnetson RS, Halliday GM. Cyclobutane pyrimidine dimer formation is a molecular trigger for solar-simulated ultraviolet radiation-induced suppression of memory immunity in humans. *Photochem Photobiol Sci*. 2005 Aug;4(8):577-82.
18. Park J, Halliday GM, Surjana D, Damian DL. Nicotinamide Prevents Ultraviolet Radiation-induced Cellular Energy Loss. *Photochem Photobiol*. 2010 Jul-Aug;86(4):942-8.

19. Rutkowski B, Slominska E, Szolkiewicz M, et al. N-methyl-2-pyridone-5-carboxamide: a novel uremic toxin? *Kidney Int Suppl.* 2003 May;(84):S19-21.
20. Yiasemides E, Sivapirabu G, Halliday GM, et al. Oral nicotinamide protects against ultraviolet radiation-induced immunosuppression in humans. *Carcinogenesis.* 2009 Jan;30(1):101-5.
21. Damian DL, Patterson CRS, Stapelberg M, et al. UV radiation-induced immunosuppression is greater in men and prevented by topical nicotinamide. *J Invest Dermatol* 2008; 128:447–54.
22. Chen AC, Martin AJ, Choy B, et al. A Phase 3 Randomized Trial of Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention. *N Engl J Med.* 2015 Oct 22;373(17):1618-26.
23. Surjana D, Halliday GM, Martin AJ, et al. Oral Nicotinamide Reduces Actinic Keratoses in Phase II Double-Blinded Randomized Controlled Trials. *J Invest Dermatol.* 2012 May;132(5):1497-500.
24. Thompson BC, Surjana D, Halliday GM, Damian DL. Nicotinamide enhances repair of ultraviolet radiation-induced DNA damage in primary melanocytes. *Exp Dermatol.* 2014 Jul;23(7):509-11.
25. Drago F, Ciccarese G, Cogorno L, et al. Prevention of non-melanoma skin cancers with nicotinamide in transplant recipients: a case-control study. *Eur J Dermatol.* 2017 Aug 1;27(4):382-385.
26. Thanos SM, Halliday GM, Damian DL. Nicotinamide reduces photodynamic therapy-induced immunosuppression in humans. *Br J Dermatol.* 2012 Sep;167(3):631-6.
27. Ibbotson SH. Photodynamic therapy and immunosuppression. *Br J Dermatol.* 2012 Sep;167(3):465-7.
28. Knip M, Douek IF, Moore WP, et al. Safety of high-dose nicotinamide: a review. *Diabetologia.* 2000 Nov;43(11):1337-45.

FIGURE



Figura 1 – La terapia fotodinamica “convenzionale” (PDT-C) si avvale di una sostanza fotosensibilizzante topica (metilaminolevulinato, MAL) e di una luce rossa di lunghezza d’onda pari a 630 nm.



Figura 2 – La terapia fotodinamica “*daylight*” (PDT-DL) si avvale della radiazione solare “naturale”, a cui il paziente viene esposto per una durata di due ore dopo aver applicato la sostanza fotosensibilizzante topica (metilaminolevulinato, MAL), con la possibilità di trattare eventualmente più superfici cutanee contemporaneamente e con minori effetti collaterali.



Figura 3 – La PDT-C è largamente praticata per trattare le AK di grado lieve e moderato del distretto testa-collo, con ottimi tassi di *clearance* fino a 12 mesi. La PDT-C comporta generalmente scarsi effetti collaterali e ottimi risultati cosmetici.



Figura 4 – La PDT-DL, che utilizza la luce naturale, è caratterizzata da tassi di *clearance* delle AK sovrapponibili alla PDT-C (a parità di severità del quadro clinico). Essa comporta effetti avversi locali minori rispetto alla PDT-C e permette di trattare più aree cutanee e più pazienti contemporaneamente.

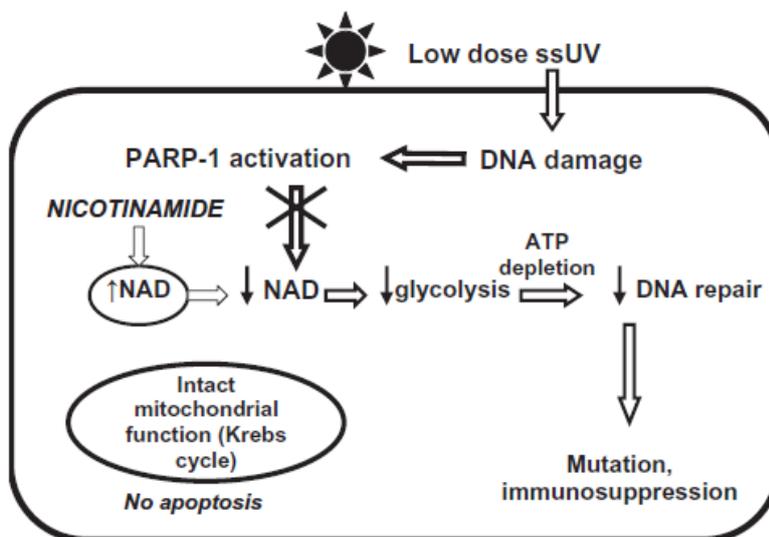


Figura 5 – Schema riassuntivo dei meccanismi tramite i quali la nicotinamide può proteggere le cellule dalla perdita di energia causata dai raggi UV a bassa dose (ssUV, solar-simulated ultraviolet) (in: Park J, Halliday GM, Surjana D, Damian DL. Nicotinamide Prevents Ultraviolet Radiation-induced Cellular Energy Loss. *Photochem Photobiol.* 2010 Jul-Aug;86(4):942-8).

TABELLE

Gruppo 1 (PDT + NA)							
Nr. caso	Sesso	Età	Numero medio di AK basale	Storia di pregressi NMSC	Durata ciclo terapeutico (nr. mesi)	Numero di sedute di PDT per ciclo	Tipo di PDT (C / DL)
1	M	78	>20	No	2	3 sedute	3 C
2	M	75	10-20	1 BCC	7	3 sedute	3 C
3	M	80	<10	No	3	2 sedute	2 DL
4	F	84	10-20	No	2	2 sedute	2 C
5	F	85	10-20	No	2	2 sedute	2 DL
6	M	76	>20	No	3	3 sedute	3 C
7	M	78	10-20	1 SCC	2	2 sedute	2 C
8	M	83	<10	1 BCC	3	2 sedute	2 DL
9	F	84	10-20	No	2	2 sedute	1 C + 1 DL
10	M	76	>20	No	3	4 sedute	2 C + 2 DL
11	M	74	10-20	No	2	2 sedute	1 C + 1 DL
12	M	75	>20	2 BCC	4	3 sedute	1 C + 2 DL
13	M	77	10-20	No	2	2 sedute	2 DL
14	F	54	>20	No	3	2 sedute	2 DL
15	M	83	>20	No	2	3 sedute	2 C + 1 DL
16	M	73	10-20	No	3	3 sedute	3 C
17	M	78	<10	No	3	2 sedute	1 C + 1 DL
18	M	68	>20	No	4	3 sedute	2 C + 1 DL
19	M	76	10-20	No	3	2 sedute	1 C + 1 DL
20	M	52	10-20	No	5	3 sedute	2 DL + 1 C
21	M	67	<10	No	2	2 sedute	2 DL
22	F	84	>20	1 SCC	4	2 sedute	2 C
23	M	56	>20	No	2	2 sedute	2 C
24	F	82	<10	No	3	2 sedute	1C + 1DL
25	M	94	>20	No	2	2 sedute	2C
Gruppo 2 (Solo PDT)							
Nr. caso	Sesso	Età	Numero medio di AK basale	Storia di pregressi NMSC	Durata ciclo terapeutico (nr. mesi)	Numero di sedute di PDT per ciclo	Tipo di PDT (C / DL)
1	M	67	10-20	No	3	2 sedute	2C
2	M	86	>20	No	3	2 sedute	1C + 1DL
3	M	78	10-20	1 BCC	3	2 sedute	2C
4	M	75	<10	No	3	2 sedute	1C + 1DL
5	M	59	<10	No	3	2 sedute	1C + 1DL
6	M	85	10-20	No	2	2 sedute	2C
7	M	68	>20	1 SCC	2	2 sedute	1C + 1DL
8	M	79	10-20	No	3	2 sedute	2C
9	M	76	>20	No	3	2 sedute	2C
10	M	65	<10	No	2	2 sedute	1C + 1DL

11	M	51	<10	No	2	2 sedute	1C + 1DL
12	M	88	>20	No	2	2 sedute	2DL
13	F	84	10-20	No	3	2 sedute	2C
14	M	82	>20	No	2	2 sedute	1C + 1DL
15	M	84	10-20	No	2	2 sedute	2DL
16	M	76	10-20	No	2	2 sedute	1C + 1DL
17	M	81	>20	No	4	2 sedute	1C + 1DL
18	M	84	10-20	1 BCC	4	3 sedute	2C + 1DL
19	M	73	>20	No	3	2 sedute	1C + 1DL
20	M	85	10-20	No	2	2 sedute	2DL
21	M	62	10-20	No	2	2 sedute	2DL
22	M	61	<10	No	2	2 sedute	2DL
23	M	81	<10	1 BCC	2	2 sedute	2DL
24	M	88	>20	No	3	2 sedute	2C
25	M	73	10-20	No	4	2 sedute	2DL
26	F	79	10-20	No	3	2 sedute	2DL
27	M	76	<10	1 SCC	3	2 sedute	2DL
28	M	83	>20	No	4	3 sedute	3DL
29	M	80	10-20	No	3	2 sedute	1C + 1DL
30	M	66	<10	No	2	2 sedute	2DL
31	F	78	10-20	No	2	2 sedute	2DL
32	M	75	10-20	No	2	2 sedute	2C
33	M	71	>20	No	5	3 sedute	2DL+1C
34	M	81	10-20	No	2	2 sedute	2DL
35	M	74	>20	1 BCC	4	3 sedute	1C + 2DL
36	M	71	<10	No	3	2 sedute	2DL
37	M	81	<10	No	2	2 sedute	1C + 1DL
38	M	74	10-20	No	3	2 sedute	2DL
39	M	75	10-20	2 BCC	3	2 sedute	1C + 1DL
40	M	89	>20	No	2	2 sedute	2C
41	M	85	<10	No	2	2 sedute	1DL + 1C
42	M	83	>20	No	7	4 sedute	2C + 2DL
43	F	73	>20	No	2	2 sedute	2C
44	M	78	10-20	1 BCC	3	2 sedute	1C + 1DL
45	F	84	>20	No	2	2 sedute	2C
46	F	88	<10	No	3	2 sedute	1C + 1DL
47	M	63	>20	1 SCC	2	2 sedute	2C
48	F	76	10-20	No	2	2 sedute	2C

Tabella 1. Dati demografici (sesso ed età dei pazienti al momento dell'inizio del ciclo di PDT, numero medio di AK al basale, storia di pregressi NMSC) e dati relativi al ciclo di PDT (durata del ciclo in numero di mesi, numero e tipo di sedute di PDT eseguite) nella popolazione in studio, suddivisa nei due distinti gruppi (PDT – *photodynamic therapy*; NA – *nicotinamide*; C – *conventional*; DL – *daylight*; BCC – *basal cell carcinoma*; SCC – *squamous cell carcinoma*).

Gruppo 1 (PDT + NA)				
Nr. paziente	Tasso di clearance % AK a 6 mesi	Tasso di clearance % AK a 12 mesi	Insorgenza di NMSC a 6 mesi nel distretto testa-collo	Insorgenza di NMSC a 12 mesi nel distretto testa-collo
1	90	80	1 BCC	no
2	90	80	no	no
3	80	70	no	no
4	70	70	no	no
5	80	80	no	1 BCC
6	90	80	no	1 BCC
7	100	100	no	no
8	90	90	no	no
9	100	100	no	no
10	100	100	no	no
11	80	80	1 SCC	no
12	80	80	2 BCC	1 BCC
13	80	70	no	1 BCC
14	70	70	no	no
15	90	90	no	no
16	90	90	no	no
17	80	80	no	1 BCC
18	70	70	no	no
19	80	80	no	no
20	90	80	no	no
21	80	70	no	no
22	90	80	no	no
23	80	80	no	no
24	100	100	no	no
25	100	100	no	no
Gruppo 2 (Solo PDT)				
Nr. paziente	Tasso di clearance % AK a 6 mesi	Tasso di clearance % AK a 12 mesi	Insorgenza di NMSC a 6 mesi nel distretto testa-collo	Insorgenza di NMSC a 12 mesi nel distretto testa-collo
1	90	80	no	no
2	90	90	no	no
3	70	70	no	no
4	80	70	no	no
5	70	80	1 BCC	no
6	80	80	1 BCC	1 BCC
7	90	80	no	no
8	90	90	1 SCC	1 SCC
9	90	100	no	no
10	90	100	no	1 morbo di Bowen

11	80	80	no	no
12	80	70	no	no
13	70	60	no	no
14	80	70	no	1 BCC
15	90	80	no	no
16	90	90	no	no
17	80	90	no	1 BCC
18	70	80	1 morbo di Bowen	1 morbo di Bowen + 1 SCC
19	70	80	no	1 BCC
20	70	70	no	no
21	80	80	no	1 BCC
22	100	90	no	no
23	70	80	3 BCC	2 BCC
24	90	100	no	no
25	90	80	no	no
26	70	70	no	1 BCC
27	80	60	no	no
28	70	70	2 BCC	no
29	90	80	no	no
30	90	90	no	1 BCC
31	80	90	no	1 morbo di Bowen
32	90	80	no	no
33	100	100	no	no
34	80	90	1 SCC	no
35	90	80	no	no
36	80	70	no	no
37	80	90	no	1 BCC
38	100	90	no	no
39	90	90	2 BCC	no
40	80	70	1 BCC	1 BCC
41	100	100	no	no
42	90	90	no	1 fibroxantoma atipico
43	80	90	no	no
44	80	80	no	no
45	80	70	no	no
46	80	70	no	no
47	90	90	no	no
48	90	80	no	no

Tabella 2. Dati relativi agli *outcomes* terapeutici nella popolazione in studio, suddivisa nei due distinti gruppi, a 6 e a 12 mesi dalla fine del ciclo di PDT (PDT – *photodynamic therapy*; NA – *nicotinamide*; NMSC – *non melanoma skin cancer*; BCC – *basal cell carcinoma*; SCC – *squamous cell carcinoma*).

Statistica descrittiva

	GRUPPO 1	GRUPPO 2	p value
	N = 25	N = 48	
Sesso			
M (%)	19 (76.00)	41 (85.42)	
F (%)	6 (24.00)	7 (14.58)	0.318
Età			
Mediana (min; max)	77 (52; 94)	78 (51; 89)	0.784
Nr. medio di AK al basale			
<10 (%)	5 (20.00)	12 (25.00)	
10-20 (%)	10 (40.00)	20 (41.67)	
>20 (%)	10 (40.00)	16 (33.33)	0.822
Storia di pregressi NMSC			
Sì (%)	5 (20.00)	9 (18.75)	
No (%)	20 (80.00)	39 (81.25)	0.898
Durata ciclo di PDT (mesi)			
2 (%)	11 (44.00)	23 (47.92)	
3 (%)	9 (36.00)	18 (37.50)	
4+ (%)	5 (20.00)	7 (14.58)	0.836
Tipo di PDT			
C (%)	9 (36.00)	13 (27.08)	
DL (%)	6 (24.00)	15 (31.25)	
mix (%)	10 (40.00)	20 (41.67)	0.689
Numero di sedute di PDT			
2 (%)	16 (64.00)	43 (89.58)	
3+ (%)	9 (36.00)	5 (10.42)	0.008

Tabella 3. Risultati dell'analisi statistica di tipo descrittivo nei due gruppi in studio (Gruppo 1: PDT + nicotinamide; Gruppo 2: solo PDT) e confronto tra i due gruppi, con il livello di significatività (*p value*).

Outcomes

	GRUPPO 1	GRUPPO 2	p value
	N = 25	N = 48	
Tasso % di clearance AK a 6 mesi			
70 (%)	3 (12.00)	9 (18.75)	
80 (%)	9 (36.00)	17 (35.42)	
90 (%)	8 (32.00)	18 (37.50)	
100 (%)	5 (20.00)	4 (8.33)	0.548
Tasso % di clearance AK a 12 mesi			
60 (%)	0 (0)	2 (4.17)	
70 (%)	6 (24.00)	11 (22.92)	
80 (%)	11 (44.00)	16 (33.33)	
90 (%)	3 (12.00)	14 (29.17)	
100 (%)	5 (20.00)	5 (10.42)	0.339
Presenza di NMSC a 6 mesi	3 (12.00)	9 (18.75)	0.528
Presenza di NMSC a 12 mesi	5 (20.00)	15 (31.25)	0.410

Tabella 4. Risultati dell'analisi di confronto fra i due gruppi di pazienti (Gruppo 1: PDT + nicotinamide; Gruppo 2: solo PDT) a 6 mesi e a 12 mesi dalla fine del ciclo di PDT, in termini di tasso di *clearance* % delle AK e di presenza di nuovi NMSC, e livello di significatività (*p value*).

	Presenza di NMSC a 6 mesi	Assenza di NMSC a 6 mesi	Numero totale di pazienti	Tasso di positività
Gruppo 1	3	22	25	12.00%
Gruppo 2	9	39	48	18.75%

$p = 0.528$

Tabella 5. Confronto fra la presenza e l'assenza di NMSC nei due gruppi di pazienti a 6 mesi dalla fine del ciclo di PDT e livello di significatività (*p value*).

	Presenza di NMSC a 12 mesi	Assenza di NMSC a 12 mesi	Numero totale di pazienti	Tasso di positività
Gruppo 1	5	20	25	20.00%
Gruppo 2	15	33	48	31.25%

p = 0.410

Tabella 6. Confronto fra la presenza e l'assenza di NMSC nei due gruppi di pazienti a 12 mesi dalla fine del ciclo di PDT e livello di significatività (p *value*).

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio in primo luogo le Prof.sse Annalisa Patrizi e Bianca Maria Piraccini, alle quali sono grata per la mia crescita professionale, e che sono state un riferimento costante per me, dalla Laurea alla Specializzazione fino al Dottorato. Grazie per avermi dato la possibilità di intraprendere il Dottorato di Ricerca, per aver reso possibile la realizzazione di questa tesi, per l'attenzione rivolta nelle correzioni di quest'ultima, per gli insegnamenti e le opportunità che mi sono state offerte in tutti questi anni.

Grazie alla Dott.ssa Sabina Vaccari, che ha contribuito alla mia crescita, da cui ho imparato molto e con cui ho avuto la fortuna di condividere un bellissimo percorso e un prezioso rapporto umano che sono certa continuerà anche in seguito.

Grazie a tutti gli altri Medici della Clinica, con cui ho avuto il piacere di lavorare e da tutti i quali ho imparato. Grazie ai giovani Colleghi con cui ho condiviso una parte più o meno lunga del mio percorso.

Grazie alla Dott.ssa Sara Balduzzi, che mi ha aiutata nell'analisi statistica dei risultati di questo studio.

Grazie ai Segretari, ai Tecnici e agli Infermieri della Clinica, perché il loro supporto professionale ed umano è stato fondamentale in molte occasioni.

Grazie agli amici e a tutte quelle persone che mi hanno dimostrato affetto e vicinanza.

Grazie alla mia famiglia per esserci sempre, e da sempre. Grazie a Marco, che da otto anni mi sta accanto, con pazienza, amore, condivisione e sostegno. Grazie ai miei genitori, Elena e Piero, per avermi dato amore incondizionato ed avermi sostenuta nei miei passi, con la loro presenza costante e insostituibile.