

## Le cheratosi attiniche: un tumore della pelle sottovalutato

### La cheratosi attinica: un carcinoma *in situ*

La cheratosi attinica, conosciuta anche come cheratosi solare, è una lesione neoplastica cutanea o *carcinoma in situ*, indotta dall'intensa esposizione ai raggi UV, in forma di macula, papula o placca squamosa o crostosa.

Appare solitamente sulle aree del corpo più frequentemente esposte al sole; la diagnosi di solito è clinica. Inizialmente le lesioni sono così piccole da essere riconosciute più al tatto che visivamente.

L'elevata prevalenza delle cheratosi attiniche (AK) e la cronicità della patologia richiede trattamenti semplici ed efficaci, con l'obiettivo di favorire l'adesione del paziente ed evitare la progressione in carcinoma squamo-cellulare invasivo (SCC).

I fattori di rischio principali per lo sviluppo delle AK sono l'esposizione solare cronica cumulativa in pazienti con fototipo chiaro, l'età e il sesso maschile. I tassi di prevalenza riportati in Europa sono variabili a seconda degli studi e riflettono le caratteristiche della popolazione studiata: 1,4% medio nei pazienti italiani con età superiore ai 46 anni (Naldi et al., 2006). Diversi lavori mettono in evidenza che la

patologia risulta essere in generale sotto-diagnosticata e sotto-trattata nella popolazione e sottolineano la mancanza di studi epidemiologici aggiornati.

Le cheratosi attiniche evolvono raggiungendo dimensioni comprese tra i 3 e i 6 mm, di colore variabile in relazione alla fase di sviluppo e alla componente ipercheratosica, di solito asintomatiche, possono dare anche prurito o sanguinamento. Frequente è l'evoluzione verso un carcinoma squamocellulare *in situ*.

A conferma dell'importanza della patologia, il Ministero della Salute considera le cheratosi attiniche come tumori cutanei non melanoma: <http://www.lamiapelle.salute.gov.it/portale/lamiapelle/pageInter-naPelle.jsp?lingua=italiano&id=5>.

Lo sviluppo delle cheratosi attiniche dipende da diverse variabili, quali la dose cumulativa di UV, storia positiva per ustioni solari, fototipo chiaro, età e l'area geografica di residenza.

La cheratosi attinica può comparire come singola lesione, ma molto più frequentemente i pazienti presentano lesioni multiple, su aree fotodanneggiate, con modificazioni displastiche dei cheratinociti.

Laddove ci troviamo in presenza di lesioni clinicamente visibili, occorre considerare anche la presenza di lesioni sub-cliniche,

non visibili a occhio nudo o con i più comuni presidi diagnostici.

La copresenza di lesioni cliniche e sub-cliniche viene definita "campo di cancerizzazione", concetto coniato da Slaughter & co. nel 1953 in riferimento a un epitelio istologicamente anomalo adiacente a un'area di tessuto tumorale. In pratica, nella fase iniziale, una cellula staminale va incontro a modificazioni genetiche aggregandosi a formare unità clonali di cellule figlie geneticamente alterate. Questi agglomerati non possono essere individuati né clinicamente né mediante analisi istopatologica, ma possono essere, ad esempio, identificati ricercando alterazioni molecolari come la mutazione del gene oncosoppressore p53.

Possiamo quindi distinguere trattamenti la cui finalità è indirizzata all'ablazione della singola lesione e altri, più completi, che agiscono sia sulla singola lesione, sia sul campo di cancerizzazione, con l'intento di prevenire eventuali recidive ed evoluzioni verso il SCC.

Dal 2014 viene utilizzato in Italia l'ingrediente mebutato, nuovo chemioterapico topico, per il trattamento topico delle cheratosi attiniche non ipercheratosiche non ipertrofiche e del campo di cancerizzazione.

## L'ingenolo mebutato: un trattamento innovativo

L'ingenolo mebutato agisce con duplice meccanismo d'azione: ad alte concentrazioni nell'epidermide induce necrosi cellulare diretta, mentre alle basse concentrazioni nel derma determina citotossicità cellulare anticorpo dipendente mediata dai neutrofili. L'ingenolo mebutato induce un'attivazione dei linfociti T tale da ridurre non solo il numero di neoplasie cutanee, ma anche di prevenire la formazione di aree in cui il p53 è mutato, mediante una riduzione del numero e dell'estensione di queste ultime. Gli studi registrativi hanno confermato l'efficacia e la tollerabilità dell'ingenolo mebutato:

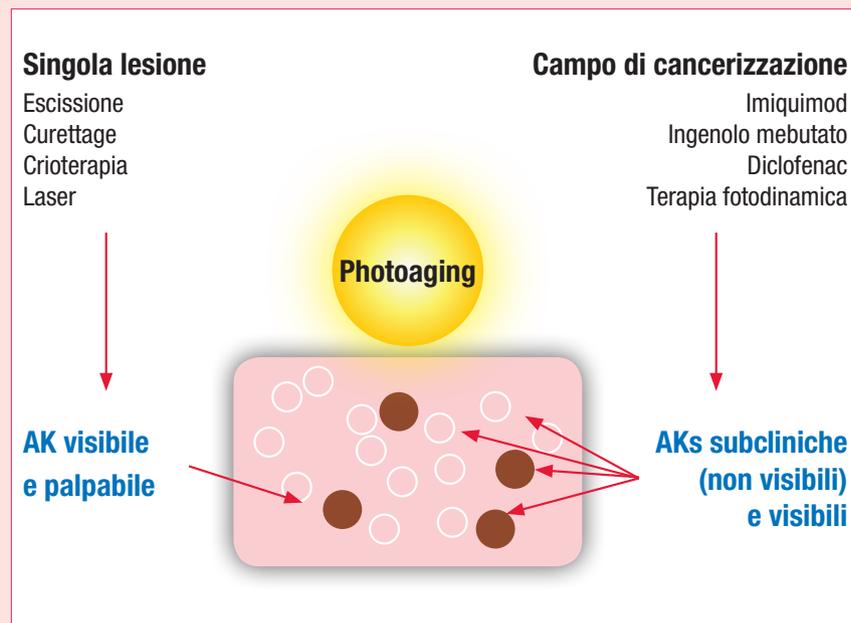
- riduzione percentuale del numero di lesioni su viso e cuoi capelluto: 83%;
- riduzione percentuale del numero di lesioni su tronco ed estremità: 75%.

Negli studi registrativi, l'aderenza al trattamento è pari al 98%, grazie alla brevissima durata di soli 2/3 giorni.

Del farmaco esistono due formulazioni in gel: 150 mcg/g per il trattamento del viso e del cuoi capelluto, da applicare una volta al giorno, per tre giorni consecutivi, e una formulazione da 500 mcg/g per il tronco e gli arti, da applicare una volta al giorno per due giorni consecutivi.

Le risposte locali, quali eritema, desqua-

**FIGURA 1.**  
Cheratosi attinica.



mazione, croste, vescicole, gonfiore, ulcerazione, sono legate al meccanismo d'azione, prevedibili e auto-risolutive, non sono infette e non necessitano di ulteriori trattamenti.

È importante informare il paziente riguardo tali risposte locali del trattamento, facendo capire che rappresentano il naturale decorso di una forma di chemioterapia

topica e soprattutto che non c'è alcun assorbimento sistemico.

In conclusione, l'ingenolo mebutato rappresenta una valida terapia per il trattamento della cheratosi attinica e del campo di cancerizzazione, con un'elevata aderenza grazie alla brevità del trattamento. I livelli di efficacia sono particolarmente soddisfacenti e duraturi nel tempo.

Gentile/Egregio collega

1. La cheratosi attinica è universalmente riconosciuta come un carcinoma in situ. Raramente ci troviamo di fronte a una lesione singola, mentre più spesso il paziente presenta gruppi di lesioni, non tutte visibili. In particolare, le lesioni subcliniche, “invisibili a occhio nudo”, sono definite campo di cancerizzazione. Il tutto richiede un trattamento efficace, in grado di trattare le lesioni cliniche e subcliniche, prevenendo recidive e rischio di progressione tumorale.
2. Il trattamento con ingenolo mebutato ha dimostrato di essere efficace sulle lesioni cliniche e sul campo di cancerizzazione, avendo un doppio meccanismo d’azione, che prevede dopo poche ore la necrosi cellulare e successivamente la risposta immunitaria mediata da neutrofili.
3. Lo stesso meccanismo d’azione comporta delle risposte locali infiammatorie, che possono essere semplici eritemi fino a croste e/o pustole. In nessun caso è necessario un trattamento aggiuntivo. Le reazioni locali sono autorisolutive e non infette.
4. Si sconsiglia vivamente l’utilizzo di antibiotici topici perché le risposte locali non sono infette, né necessitano di ulteriori trattamenti, e di corticosteroidi topici perché possono interferire con il trattamento.
5. In caso di visita per altre patologie, controllare le aree fotoesposte non richiede molto tempo e di solito è semplice riconoscere le cheratosi attiniche.
6. In caso di dubbio consigliare una visita specialistica dermatologica.
7. È importante informare i pazienti e/o i parenti sui rischi potenziali della malattia e la sua frequente evoluzione in carcinoma squamocellulare.

