

La terapia moderna della cheratosi attinica

Stefano Piaserico

I possibili approcci terapeutici alle cheratosi attiniche attualmente disponibili includono: crioterapia, exeresi chirurgica, diatermocoagulazione, dermoabrasione, terapia fotodinamica, applicazione topica di 5-fluorouracile, imiquimod, diclofenac, retinoidi topici, laser a CO₂. La scelta del tipo di terapia dipende dalla sede, dal numero di lesioni, dalle loro dimensioni e dalla persistenza delle lesioni dopo eventuali altre terapie e dalle condizioni cliniche, dall'età e dalle eventuali patologie concomitanti del paziente. La crioterapia è la terapia più utilizzata, soprattutto per lesioni singole o in numero limitato. Il tasso di guarigione completa a 6 mesi supera l'80% (1). La crioterapia è rapida, agevole, ripetibile, ma può provocare danni ingenti anche alla cute sana perilesionale, è dolorosa e talvolta può provocare sequele a breve (bolle, infezioni locali) e lungo termine (cicatrici, depigmentazioni permanenti). L'approccio chirurgico viene utilizzato nei casi di sospetta progressione verso un carcinoma squamocellulare, particolarmente nelle lesioni rilevate e con una marcata desquamazione tenacemente adesa. Presenta il vantaggio di una bassa percentuale di recidive, ma comporta la necessità di praticare l'anestesia, non risparmia il tessuto sano e provoca esiti cicatriziali. Il 5-fluorouracile costituisce un approccio non invasivo (in forma di crema), può essere usato a casa dal paziente, ma presenta un elevato tasso di recidive, è molto irritante e può determinare ulcerazioni, infezioni secondarie e cicatrici. L'efficacia è elevata, raggiungendo tassi di guarigione completa a 3 mesi superiori al 90% (2). Attualmente tale farmaco non è disponibile in Italia, ma può essere ordinato tramite farmacie internazionali. L'imiquimod, molecola in grado di stimolare sia l'immunità naturale che quella acquisita attraverso il legame con il Toll-like receptor 7, determina una guarigione completa nel 50-85% dei pazienti affetti da cheratosi attiniche multiple (2). Tuttavia, la durata della terapia (fino a 12 settimane) e l'elevata frequenza di reazioni flogistiche locali (che insorgono mediamente 2-3 settimane dopo l'inizio dell'applicazione) e la possibile comparsa di iperpiressia ed astenia può rendere talvolta complicata la gestione del paziente trattato. Il diclofenac (3% in gel con acido ialuronico al 2,5%) utilizzato 2 volte al giorno porta ad una risoluzione completa delle aree trattate del 40% dopo 75 giorni (3). L'estrema tollerabilità e la possibilità di utilizzarlo a domicilio anche per lunghi periodi lo rende estremamente utile nel trattamento a lungo termine di lesioni non ipercheratosiche o nel mantenimento dopo aver effettuato altri trattamenti.

La terapia fotodinamica (PDT) cutanea utilizza una sostanza chiamata Metil-ALA (MAL) che, trasformandosi in ALA, viene in vivo metabolizzato nel suo derivato attivo protoporfirina IX. Il MAL, dopo essersi accumulato e trasformato in PpIX all'interno della cellula tumorale, è in grado di assorbire l'energia della luce visibile e successivamente di distruggere la cellula all'interno della quale si è accumulato. I vantaggi della PDT topica sono rappresentati dal coinvolgimento quasi selettivo delle cellule neoplastiche con relativo risparmio della cute sana circostante, l'elevata percentuale di successo terapeutico, la non-invasività, i tempi di guarigione rapidi, la possibilità di ripetere i trattamenti, la possibilità di trattare nella stessa seduta molteplici lesioni presenti sulla stessa zona anatomica, l'eccellente risultato estetico. I limiti sono rappresentati dal dolore e il tempo necessario per la penetrazione. Gli studi fino ad oggi condotti hanno dimostrato una percentuale di guarigione completa variabile dal 70 al 100% (1). Generalmente le risposte sono migliori nei confronti delle lesioni non-ipercheratosiche e localizzate al volto rispetto agli arti. Recentemente inoltre è stato introdotto nell'armamentario terapeutico una nuova terapia topica, a base di Ingenolo Mebutato. Tale composto biologico è stato isolato dalla linfa della pianta *Euphorbia peplus* e presenta sia attività necrotica che, a più basse concentrazioni, immuno-stimolante (4).

BIBLIOGRAFIA

1. Morton C, Campbell S, Gupta G, et al. Intraindividual, right-left comparison of topical MAL-PDT and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study. *Br J Dermatol* 2006; 155: 1029-36.
2. Krawtchenko N, Rowert-Huber J, Ulrich M et al. A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-FU vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol* 2007; 157: Suppl 2: 34-40.
3. Pirard D, Vereecken P, Melot C et al. Three percent diclofenac in 2,5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses: a meta-analysis of the recent studies. *Arch Dermatol Res*; 2005; 297: 185-9.

4. Martin G, Swanson N. Clinical findings using ingenol mebutate gel to treat actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(1 Suppl 1):S39-48