

Cheratosi solari: i nuovi trattamenti

Le cheratosi solari (cheratosi attiniche) sono piccole lesioni dell'epidermide, spesso multiple, che si riscontrano frequentemente sulla pelle esposta al sole delle persone anziane, di carnagione chiara. Si presentano sotto forma di papule rosa, distinte le une dalle altre, con superficie squamosa, secca e irregolare. Sono causate da una proliferazione displastica di cheratinociti atipici e rappresentano la conseguenza di molti anni di esposizione alle radiazioni ultraviolette. Alcune cheratosi attiniche (20-70%) regrediscono spontaneamente nell'arco di 1-2 anni (ma il 15% recidiva), altre possono trasformarsi in neoplasie cutanee diverse dal melanoma, soprattutto in carcinoma squamocellulare; il rischio che una singola lesione vada incontro a trasformazione maligna è circa di 0,25-1% per anno e aumenta con l'aumentare del numero delle lesioni.

Trattamenti standard

Partendo da considerazioni diverse, le strategie di trattamento che oggi si contrappongono sono due: una interventista, propensa ad eliminare tutte le cheratosi attiniche (*possono trasformarsi in neoplasie*) e una più conservativa (*molte lesioni non diventano maligne e possono scomparire da sole*) tendente a non trattarle se non quando la diagnosi sia incerta o vi siano sintomi disturbanti (es. sanguinamento) o ragioni di tipo estetico. Nell'ambito più specifico del trattamento, le tecniche maggiormente utilizzate per distruggere le cellule atipiche sono la crioterapia, il curettage e il fluorouracile topico. In generale, gli studi comparativi su questi e altri interventi sono pochi e quelli disponibili sono stati spesso di breve durata e hanno arruolato un numero limitato di pazienti; mancano, inoltre, informazioni sulla frequenza delle recidive alla sospensione del trattamento.

Crioterapia con azoto liquido e curettage vengono impiegati quando sono interessate aree cutanee limitate con poche lesioni. Altri metodi meccanici comprendono l'escissione chirurgica (in caso di sospetto carcinoma squamocellulare), il raschiamento chirurgico (curettage, quando è necessario un esame istologico) e l'elettroessiccazione. Sia la crioterapia che il curettage possono causare cicatrici, infezioni o ipopigmentazione della pelle. Quando le lesioni sono troppo numerose per essere asportate singolarmente si utilizza il **fluorouracile** topico. Il fluorouracile elimina le cheratosi attiniche interferendo con la sintesi del DNA cellulare. L'unguento al 5% (*Efudix*) viene applicato in strato sottile sulla lesione una o due volte al giorno per 3-4 settimane; il trattamento può provocare una reazione infiammatoria, con bruciore e dolore, che si attenua con l'uso di corticosteroidi topici. Se la reazione è troppo violenta, la terapia viene sospesa per una settimana e ripresa a miglioramento avvenuto. Riducendo la frequenza delle somministrazioni ad una sola applicazione settimanale si riducono gli effetti indesiderati, ma anche l'efficacia del trattamento. Prima di guarire, la cheratosi passa attraverso temporanee alterazioni cutanee, fastidiose ed esteticamente sgradevoli, dall'eritema alla vescicola, dalla erosione alla ulcerazione e alla necrosi. Nei pazienti in grado di tollerare il farmaco, sono state riportate percentuali di guarigione superiori al 90%. In un piccolo studio effettuato su pazienti con una lunga storia di cheratosi solari a livello degli avambracci e delle mani, il fluorouracile ha indotto una riduzione della superficie complessiva coperta dalle lesioni simile a quella ottenuta con un unico trattamento fotodinamico (70% vs. 73% a 6 mesi). Gli unici due studi sui **retinoidi** non consentono di definirne il ruolo nel trattamento delle cheratosi attiniche. Nel primo studio condotto su 50 pazienti, l'etretinato, somministrato per via orale (75 mg/die) per 2 mesi, ha portato in remissione tutte le lesioni in 10 pazienti (*contro* uno del gruppo placebo). In un altro studio (n=100), hanno ottenuto una risposta completa o parziale delle cheratosi localizzate al volto più pazienti trattati con isotretinoina topica allo 0,1% (due volte al giorno per 6 mesi) rispetto a quelli trattati con placebo (66% vs. 45%); non è emersa, invece, alcuna differenza per quanto riguarda le lesioni localizzate al cuoio capelluto o agli arti superiori.

Le nuove terapie

Il **diclofenac topico** rappresenta una delle ultime proposte terapeutiche: ad una buona tollerabilità sembra, però, abbinare una efficacia clinica modesta. Tre studi randomizzati, controllati, in doppio cieco, hanno confrontato il diclofenac topico al 3% in acido ialuronico (*Solaraze*), applicato due volte al giorno, col veicolo (placebo) su un totale di 445 pazienti con cinque o più cheratosi solari. Nel primo studio, della durata di 6 mesi, la percentuale di remissione completa delle lesioni non è risultata diversa fra i due trattamenti. Negli studi successivi, il diclofenac, applicato per 30-90 giorni, si è dimostrato superiore al veicolo nelle principali misure di esito: risoluzione completa di tutte le lesioni (33-50% *contro* 10-20%); risoluzione completa sia delle lesioni trattate che delle nuove comparse in un'area prestabilita (31-47% *contro* 8-19%); punteggio relativo allo spessore totale delle cheratosi (25% *contro* 6%); miglioramento completo (29-47% *contro* 10-19%). Il meccanismo d'azione non è noto. Gli effetti indesiderati più comuni sono rappresentati dalle reazioni cutanee nella sede di applicazione (prurito, secchezza ed eritema) che scompaiono rapidamente con la sospensione del trattamento. Ad oggi non sono riportati casi di ipopigmentazione post-infiammatoria.

L'**imiquimod** crema al 5% (*Aldara*), già registrato per il trattamento delle verruche genitali, negli USA è stato recentemente approvato anche per il trattamento delle cheratosi solari e del carcinoma a cellule basali (per quest'ultima indicazione anche in Italia). Il farmaco è un immunomodulatore che induce l'apoptosi dei cheratinociti maligni e, come il fluorouracile, agisce sia sulle lesioni subcliniche che su quelle clinicamente manifeste. In due studi in doppio cieco, 492 pazienti con 4-8 lesioni al volto o sul cuoio capelluto in un'area di 25 cm² sono stati randomizzati a ricevere imiquimod o placebo (il veicolo), applicati due volte alla settimana per 4 mesi. Alla 8^a settimana post-trattamento, le percentuali di risoluzione completa o parziale delle lesioni sono risultate statisticamente più significative con imiquimod (48% e 64%) rispetto al placebo (7% e 14%). In un altro studio di piccole dimensioni (n=36), della durata di 3 mesi, una completa guarigione delle cheratosi attiniche si è osservata nell'84% dei pazienti trattati con imiquimod contro nessuna con placebo. Il follow-up a lungo termine (1,5-2 anni) condotto su un centinaio di pazienti arruolati nei vari studi indica una bassa incidenza di nuove lesioni nelle aree trattate con imiquimod, ma mancano dati comparativi con altri trattamenti. L'applicazione del farmaco provoca eritema, desquamazione cutanea e formazione di croste e in circa la metà dei pazienti edema, erosioni o ulcerazioni. In generale, i pazienti con reazioni più gravi ottengono il più alto grado di guarigione. Non esistono studi di confronto che consentano di valutare la diversa tossicità locale rispetto al fluorouracile. Imiquimod ha il vantaggio di poter essere applicato due volte la settimana anziché tutti i giorni, ma la durata consigliata del trattamento è di 16 settimane contro le 4 settimane del fluorouracile. E' probabile che un trattamento più breve che preveda un intervallo di sospensione delle applicazioni, anche se non approvato, possa risultare altrettanto efficace e meglio tollerato.

La **terapia fotodinamica** consiste nell'applicazione sulle lesioni manifeste di acido aminolevulinico (soluzione al 20%, *Levulan Kerastick*), un precursore della porfirina che agisce da fotosensibilizzante; a distanza di 4-6 ore, il farmaco, attivato mediante l'esposizione a radiazioni luminose (luce blu), dà origine a intermedi dell'ossigeno altamente reattivi che inducono la morte cellulare nelle cheratosi attiniche. In due studi, a distanza di 8 settimane si è osservata una risoluzione completa delle lesioni della faccia e del cuoio capelluto nel 66% dei pazienti *contro* il 13% di quelli trattati col solo veicolo. Dopo 3 mesi (e un secondo trattamento dopo 2 mesi per i non responders), la frequenza di guarigioni complete è stata rispettivamente del 72% e dell'11%. Analoghe percentuali di guarigioni vengono riportate da un altro studio condotto su 243 pazienti con 4-7 cheratosi solari. Durante e dopo l'esposizione alla luce blu, molti pazienti lamentano bruciore intenso e dolore, soprattutto al volto; risultano, inoltre, frequenti eritema ed edema. Sulle aree trattate possono formarsi erosioni e croste; non è segnalata la comparsa di ipopigmentazione.

A cura del dott. Mauro Miselli

Bibliografia

- Il trattamento delle cheratosi solari. *DTB* 2002; 11:33-5.
- Korman N et al. Dosing with 5% imiquimod cream 3 times per week for the treatment of actinic keratosis: results of two phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, vehicle-controlled trials. *Arch Dermatol* 2005; 141:467-73.
- Stockfleth E et al. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to assess 5% imiquimod cream for the treatment of multiple actinic keratoses. *Arch Dermatol* 2002; 138:1498-502.
- Stockfleth E et al. Low incidence of new actinic keratoses after topical 5% imiquimod cream treatment: a long-term follow-up study. *Arch Dermatol* 2004; 140:1542.
- Acido aminolevulinico topico. *The Medical Letter* 2002; 31:67.
- Piacquadio DJ et al. Photodynamic therapy with aminolevulinic acid topical solution & visible blue light in the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp: investigator-blinded phase 3 multicenter trial. *Arch Dermatol* 2004; 140:41-6