



I trattamenti

In Italia si stima che almeno 400.000 persone, l'1,4% della popolazione sopra i 45 anni, presentino lesioni da cheratosi attinica. Di questi, solo il 44% ha avuto una diagnosi e per almeno un quarto dei pazienti diagnosticati i medici non ritengono necessario un trattamento, che risulta essere invece di estrema importanza vista la potenziale progressione delle lesioni in carcinoma a cellule squamose (SCC) invasivo.

Obiettivo primario dei trattamenti della cheratosi attinica è ridurre il numero di lesioni e prevenire così il rischio di progressione in carcinoma a cellule squamose (SCC) invasivo, oltre che ottenere sollievo dai sintomi quali prurito e sensibilità.

I trattamenti utilizzati per la cheratosi attinica possono essere:

- **mirati alla lesione**, indirizzati cioè verso una o poche lesioni visibili clinicamente;
- **mirati al “campo di cancerizzazione”**, i cosiddetti *Field Directed Treatments*, usati per trattare allo stesso tempo le lesioni clinicamente evidenti e la cute fotodanneggiata circostante.

Le terapie sono di tre tipi:

- **trattamenti fisici** (crioterapia, laser terapia, diatermocoagulazione, escissione chirurgica, curettage);
- **terapia fotodinamica** o PDT (rivolta sia al “campo” che alle singole lesioni) effettuata tramite un agente fotosensibilizzante, il 5-metilaminolevulinato (MAL) oppure l'acido aminolevulinico cloridrato (ALA) e successiva esposizione a luce rossa;
- **trattamenti topici** (peeling chimico diclofenac sodico 3% gel applicato due volte al giorno per almeno 60-90 giorni, imiquimod 5% crema applicato 3 volte a settimana per 4-8 settimane).

I trattamenti fisici e la terapia fotodinamica richiedono l'accesso ambulatoriale e in alcuni casi l'anestesia locale.

Gli attuali trattamenti mirati alla lesione, come la crioterapia ed il curettage, possono essere accompagnati da dolore, permanenza di cicatrici e da ipopigmentazione, il che non li rende adatti per tutti i pazienti.



Il limite principale di questi trattamenti è che non trattano il “campo di cancerizzazione”, area di potenziale rischio di addizionali cheratosi attiniche che possono emergere in tempi successivi. I trattamenti mirati al campo includono trattamenti procedurali (come dermo-abrasione e peeling chimico), non ben studiati e poco utilizzati per la cheratosi attinica e i trattamenti topici farmacologici.

Gli attuali trattamenti topici farmacologici si sono dimostrati efficaci nel curare la lesione e la pelle circostante. Ma presentano lo svantaggio di richiedere un'applicazione costante da parte del paziente per un periodo di tempo prolungato, da 4 a 12 settimane. La durata della terapia e la frequente presenza di risposte cutanee locali (*Local Skin Responses* – LSRs) soprattutto quando sopraggiungono mentre lo schema di trattamento non è completato, mettono a rischio l'aderenza al trattamento da parte dei pazienti.

Accade spesso che molti pazienti ai quali vengono prescritti trattamenti topici non riescano a iniziare il trattamento (non aderenza primaria), saltino delle dosi o abbandonino la terapia (non aderenza secondaria). Alcuni studi clinici dimostrano che solo un quarto dei pazienti segue con regolarità i trattamenti topici indicati dal medico. È stato infine dimostrato che il mancato completamento di un ciclo di trattamento può comportare una riduzione dell'efficacia terapeutica.

Le opportunità offerte dall'ingenolo mebutato

L'ingenolo mebutato per uso topico rappresenta una nuova opzione farmacologica mirata al campo ed è indicato per il trattamento della cheratosi attinica non-ipercheratosica e non-iperτροφica negli adulti.

L'ingenolo mebutato si differenzia da tutte le terapie attualmente disponibili mirate al campo in quanto ha una posologia molto più concentrata che prevede un'unica applicazione quotidiana sull'area interessata per tre giorni consecutivi (nel caso di cheratosi attinica sul viso e sul cuoio capelluto) o per due giorni consecutivi (nel caso della cheratosi attinica su tronco ed estremità).

Questa nuova opzione terapeutica è ricavata dalla linfa della *Euphorbia peplus* (euforbia minore), pianta utilizzata da tempo per le malattie della pelle e per i tumori non-melanoma.

Il gel è disponibile in due concentrazioni con due regimi di dosaggio a seconda del punto di applicazione:



- nelle cheratosi attiniche (CA) del viso e del cuoio capelluto si utilizza ingenolo mebutato 150 mcg/g (0,015%) applicato una volta al giorno per 3 giorni consecutivi;
- nelle lesioni CA di tronco e arti si utilizza ingenolo mebutato 500 mcg/g (0,05%) applicato una volta al giorno per 2 giorni consecutivi.

Il prodotto, fornito in tubetti monodose contenenti ciascuno 0,47 g (con diverse concentrazioni di principio attivo a seconda se indicato per il viso o corpo) di gel incolore confezionati in pacchetti da tre o da due, va conservato in frigorifero a 2°- 8° C.

Efficacia e tollerabilità

Gli studi preclinici hanno dimostrato che l'efficacia dell'ingenolo mebutato è basata su un duplice meccanismo d'azione: ad alta concentrazione induce rapida distruzione cellulare locale degli strati più esterni dell'epidermide (rigonfiamento dei mitocondri e perdita dell'integrità della membrana cellulare), a bassa concentrazione attiva una risposta infiammatoria che richiama neutrofili e cellule immunocompetenti, processo mediato dalla proteina chinasi (PKC), enzima coinvolto nella modulazione delle risposte immunitarie.

Gli studi in vitro e in vivo dimostrano che l'ingenolo mebutato, utilizzato come trattamento di "campo", è in grado di rimuovere le lesioni non clinicamente evidenti prevenendo l'ulteriore sviluppo di lesioni CA più grandi e più gravi.

I risultati di 4 studi clinici di fase III randomizzati, in doppio cieco, veicolo-controllati (2 studi clinici su adulti con lesioni CA viso/cuoio capelluto, 2 studi clinici su adulti con lesioni CA tronco/estremità) hanno dimostrato l'efficacia dell'ingenolo mebutato: al 57° giorno dalla somministrazione la completa guarigione varia dal 40% al 64% negli studi clinici viso/cuoio capelluto, dal 34% al 50% negli studi clinici tronco/estremità; il numero di lesioni si è ridotto dell'83% per viso/cuoio capelluto e del 75% per busto/arti; a 12 mesi ha mantenuto il risultato iniziale il 46,1% dei pazienti viso/cuoio capelluto e il 44% di quelli tronco/estremità con un numero di lesioni ridotto dell'87,2% sul viso e cuoio capelluto e del 86,8% su tronco e estremità. Nessun paziente in terapia ha sviluppato SCC nell'area di trattamento con ingenolo mebutato.

Negli studi clinici gli effetti collaterali più frequenti che si sono manifestati in oltre il 2% dei pazienti trattati con ingenolo mebutato comprendono reazioni cutanee locali, dolore nel punto di applicazione, prurito, irritazione, infezione, edema periorbitale e mal di testa.



Le reazioni cutanee locali

Le reazioni cutanee locali (*Local Skin Reactions* - LSR) sono un effetto atteso e previsto nel trattamento della cheratosi attinica con agenti topici.

Le più comuni LSR sono:

- eritema;
- sfaldamento/desquamazione;
- formazione di croste;
- gonfiore;
- formazione di vescicole/pustole;
- erosione/ulcerazione.

In genere si manifestano entro il primo giorno d'inizio trattamento, hanno un picco d'intensità fino alla prima settimana dal completamento della terapia e scompaiono già entro due settimane per le aree trattate di viso e cuoio capelluto ed entro quattro settimane per le aree trattate di busto e arti.

Questi effetti collaterali, prevedibili per gli agenti topici impiegati nel trattamento della cheratosi attinica, negli studi clinici condotti su ingenolo mebutato hanno comportato un tasso molto contenuto di abbandono della terapia (98% di aderenza alla terapia):

- per la cura del viso o del cuoio capelluto un totale di 3 pazienti (1,1%) nel gruppo trattato con ingenolo mebutato ha abbandonato prima lo studio;
- negli studi che coinvolgono le lesioni al tronco ed estremità, hanno abbandonato la terapia prima del tempo 6 pazienti (2,7%) nel gruppo trattato con ingenolo mebutato.