

Cheratosi attinica e campo di cancerizzazione

Stefano Cavicchini

Scuola di Specializzazione in Dermatologia, Università degli Studi di Milano

La cheratosi attinica (CA), considerata la più comune precancerosa cheratinocitaria umana, si sviluppa spontaneamente come conseguenza di un'esposizione prolungata ai raggi ultravioletti (UV). La sua insorgenza è quindi correlata, più che all'avanzare dell'età, all'effetto cumulativo dell'esposizione ai raggi solari o ad altre fonti UV non protetta per motivi professionali o ricreazionali, specialmente in soggetti con pelle e occhi chiari, capelli biondi o rossi e di sesso maschile.

Altre categorie a rischio di CA sono i pazienti con scarsa tollerabilità alla luce solare per difetti genetici nella riparazione del DNA (xeroderma pigmentoso, albinismo) e pazienti con immunodeficienza acquisita (farmacologica), in particolare i nefrotrapiantati, in cui la cheratosi attinica ha un comportamento più rapido e aggressivo.

Sulla base di recenti rilievi sperimentali la cheratosi attinica è considerata lo stadio iniziale del carcinoma squamocellulare (SCC): dal 60% al 97% dei SCC originano dalla CA, con la quale condividono anomalie cromosomiche e modificazioni progressive nell'espressione genica.

Questa patologia costituisce dunque un considerevole rischio sanitario poiché è la forma iniziale di un tumore ad elevato potenziale metastatico. È per tale motivo che le lesioni vanno diagnosticate e trattate il più precocemente possibile.

La prevalenza della cheratosi attinica nella popolazione generale varia dall'11% al 25% e può raggiungere un massimo del 60% negli individui caucasici con età >40 negli emisferi meridionali.

► Caratteristiche e diagnosi

La cheratosi attinica si presenta come una neoformazione in chiazza variamente eritematosa ricoperta da squame e croste di diverso spessore. Le dimensioni variano da pochi mm a 1-2 cm di diametro e le sedi preferenziali sono quelle foto esposte (volto, cuoio capelluto nei calvi, parte superiore del tronco, dorso, mani, avambraccia) e gli elementi sono spesso multipli (*figura 1*). In rari casi può essere pigmentata con variabili sfumature di marrone. In queste varianti si apprezza sempre la presenza di una superficie ruvida con squamo crosta.

La diagnosi di cheratosi attinica è essenzialmente clinica, attraverso un'accurata anamnesi personale e familiare, l'ispezione visiva della lesione, la palpazione della lesione e la valutazione istologica.

Per l'inquadramento diagnostico e la conseguente scelta terapeutica è comunque utile la classificazione clinica segnalata in *figura 2*.

Nei casi dubbi si può ricorrere alla dermatoscopia con sensibilità diagnostica pari al 98.7% e permette diagnosi molto precoci. La biopsia consente una diagnosi definitiva.

► Campo di cancerizzazione

Le cheratosi attiniche possono svilupparsi come lesione singola o, più frequentemente, come lesioni multiple su cute foto-danneggiata, con diffuse alterazioni neoplastiche dei cheratinociti nell'ambito di un conte-

Figura 1

Esempio di cheratosi attinica



Figura 2

Cheratosi attinica: classificazione clinica



GRADO 1

Scarsamente palpabile
(più palpabile che visibile)



GRADO 2

Moderatamente palpabile
(facilmente palpabile e visibile)



GRADO 3

Squamocrosta ispessita e più marcata
*Diagnosi differenziale clinica
con carcinoma invasivo iniziale*

sto noto come “campo di cancerizzazione”. Questo concetto fu sviluppato per la prima volta da Slaughter nel 1953 per spiegare lo sviluppo di neoplasie primitive multiple in un’area di cellule geneticamente alterate e un elevato tasso di recidive locali dopo terapia.

Il campo di cancerizzazione è stato descritto in diversi organi (regione testa/collo, polmoni, vulva), esofago, cervice uterina, mammelle, colon, vescica, cute). Il termine è utilizzato per indicare vaste aree di lesioni precancerose dove cellule geneticamente alterate, ma istologicamente senza atipie, precedono lo sviluppo di una neoplasia e si affiancano a cellule maligne già presenti. All’interno di un campo di cancerizzazione non è possibile prevedere quale CA progredirà nella forma invasiva né in quali tempi.

Il trattamento dei tumori epiteliali, quindi, non deve essere limitato alle singole lesioni ma deve essere esteso a tutto il campo nel quale si sono sviluppate, affinché tutta l’area sia adeguatamente trattata, per prevenire l’invasione della membrana basale, le metastasi e la mortalità.

► Opzioni terapeutiche

I trattamenti 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, laserterapia, diatermocoagulazione, escissione chirurgica, curettage);
- terapia fotodinamica (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, ingenolo mebutato).

L’ingenolo mebutato, ultimo in ordi-

ne di tempo disponibile come trattamento topico e con un innovativo meccanismo d’azione, coniuga una elevata efficacia terapeutica con la brevità del trattamento (2-3 giorni), garantendo così una miglior aderenza alla terapia da parte del paziente. Questa opzione terapeutica è ricavata dalla linfa della *Euphorbia peplus*, pianta utilizzata da tempo per le malattie della pelle e per i tumori non-melanoma. Alla luce delle caratteristiche evidenziate e dell’innovatività farmacologica del trattamento, l’ingenolo mebutato ha ottenuto la rimborsabilità da parte del Ssn.

Bibliografia

- Youl PH et al. *Br J Dermatol* 2011; 165: 35-43.
- Quatresooz P et al. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 6-10.
- Lebwohl M et al. *N Engl J Med* 2012; 66: 1010-9
- Lebwohl M et al. *JAMA Dermatol* 2013;149: 666-70.



Attraverso il presente QR-Code è possibile visualizzare con tablet/smartphone l’intervista a Stefano Cavicchini