



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

SCUOLA DI MEDICINA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA TRASLAZIONALE

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea

**EFFICACIA DELL'UNGUENTO TIRBANIBULINA 1% PER IL
TRATTAMENTO DI CHERATOSI ATTINICHE AL CAPO DI
PAZIENTI PORTATORI DI TRAPIANTO D'ORGANO SOLIDO**

Relatore:

Chiar.ma Prof.ssa Elisa ZAVATTARO

Correlatore:

Dott.ssa Federica VERONESE

Candidato:

Nicolò FRANZOSI

Matricola 20029424

Anno Accademico 2023/2024

INDICE

1. INTRODUZIONE

1.1. DEFINIZIONE DI CHERATOSI ATTINICA E CAMPO DI CANCERIZZAZIONE

1.1.1. DEFINIZIONE DI CHERATOSI ATTINICA

1.1.2. DEFINIZIONE DI CAMPO DI CANCERIZZAZIONE

1.2. EPIDEMIOLOGIA DI CHERATOSI ATTINICHE IN ITALIA E NMSC

1.3. FATTORI DI RISCHIO

1.3.1. FATTORI DI RISCHIO ENDOGENI

1.3.2. FATTORI DI RISCHIO ESOGENI

1.4. CARATTERISTICHE CLINICHE E CLASSIFICAZIONE

1.5. MODALITÀ DI TRATTAMENTO

1.5.1. MODALITÀ DI TRATTAMENTO PER SINGOLA LESIONE

1.5.1.1. CRIOTERAPIA

1.5.1.2. PROCEDURE CHIRURGICHE

1.5.1.3. CURETTAGE ED ELETTROCOAGULAZIONE

1.5.2. MODALITÀ DI TRATTAMENTO PER CAMPO DI
CANCERIZZAZIONE

1.5.2.1. IMIQUIMOD AL 5%

1.5.2.2. IMIQUIMOD 3.75%

1.5.2.3. INGENOLO MEBUTATO

1.5.2.4. 5-FLUOROURACILE AL 5%

1.5.2.5. DICLOFENAC AL 3% CON ACIDO IALURONICO AL 2.5%

1.5.2.6. TERAPIA FOTODINAMICA (PDT)

1.5.2.7. TERAPIE LASER

1.5.2.8. AGENTI ANTITUMORALI

1.5.2.9. COMBINAZIONI TERAPEUTICHE

1.6. TIRBANIBULINA E LE SUE CARATTERISTICHE

1.6.1. MECCANISMO DI AZIONE DELLA TIRBANIBULINA

1.6.2. EVIDENZE CLINICHE DELL'UTILIZZO TIRBANIBULINA

1.6.3. EFFETTI COLLATERALI DELL'APPLICAZIONE DELLA
TIRBANIBULINA

2. SCOPO DELLO STUDIO

3. MATERIALI E METODI

3.1. DISEGNO DELLO STUDIO

3.2. MODALITA' DI TRATTAMENTO

3.3. FOLLOW UP

3.4. VALUTAZIONE DI EFFICACIA

3.5. DIMENSIONE CAMPIONARIA

3.6. OBIETTIVI DELLO STUDIO

3.7. CRITERI DI INCLUSIONE

3.8. CRITERI DI ESCLUSIONE

4. RISULTATI

4.1. ANALISI DESCRITTIVA DELLA POPOLAZIONE IN STUDIO

4.2. RISULTATI DELLO STUDIO

4.3. LOCAL SKIN REACTIONS (LSR)

5. DISCUSSIONE

6. CONCLUSIONI

7. BIBLIOGRAFIA

8. RINGRAZIAMENTI

1. INTRODUZIONE

1.1. DEFINIZIONE DI CHERATOSI ATTINICA E CAMPO DI CANCERIZZAZIONE

1.1.1. DEFINIZIONE DI CHERATOSI ATTINICA

La cheratosi attinica (AK) è una condizione dermatologica determinata dalla proliferazione di cheratinociti atipici nell'epidermide. Inizialmente descritta come precancerosa cutanea, viene attualmente considerata come precursore del carcinoma spinocellulare o, in alcuni casi, come un vero e proprio tumore *in situ*. La genesi della cheratosi attinica è legata all'esposizione cronica ai raggi ultravioletti (UV). Questa patologia si presenta comunemente sotto forma di macchie o placche discromiche, tendenzialmente eritematose o brunastre, che si sviluppano nelle aree cutanee esposte cronicamente al sole. Quando i cheratinociti atipici coinvolgono l'intero spessore della pelle, pur mantenendo intatta la membrana basale, si parla di carcinoma *in situ* o morbo di Bowen.¹ L'insorgenza di questa condizione è il risultato di danni e mutazioni del DNA, che conducono alla trasformazione neoplastica e alla iperproliferazione cellulare.² Dall'altra parte, il concetto di "campo di cancerizzazione" fa riferimento alla presenza di lesioni multiple localizzate in un'area cutanea contigua, con danni evidenti dovuti all'esposizione ai raggi UV.¹ Quando le cellule atipiche infiltrano lo strato più profondo della pelle, si sviluppa il carcinoma squamocellulare (SCC), un tipo di tumore cutaneo capace di metastatizzare. Alla base di questi processi è l'esposizione prolungata ai raggi UV, capace di provocare cambiamenti epigenetici che influenzano la funzione dei geni chiave nei cheratinociti, facilitando così la transizione dalla cheratosi attinica al SCC.² Nel carcinoma a cellule squamose (SCC), i cheratinociti atipici sono in grado di attraversare la membrana basale per invadere il derma ed il tessuto sottostante. Il SCC può svilupparsi *ex novo* o spesso deriva da una cheratosi attinica preesistente. La probabilità e la velocità di trasformazione da AK a SCC sono altamente variabili e imprevedibili, con tassi di progressione stimati tra lo 0% e lo 0,075% all'anno per lesione.¹ Tuttavia, se il paziente ha avuto SCC in passato, il tasso di progressione può essere ancora più alto, arrivando fino allo 0,53% all'anno per ogni lesione.¹ Sappiamo che l'esposizione cumulativa ai raggi UV è il principale

fattore di rischio per lo sviluppo di cheratosi attiniche e SCC, ma anche la compromissione del sistema immunitario, come avviene nei pazienti sottoposti a trapianto di organi o affetti da leucemia linfocitica cronica, è associata ad una maggiore suscettibilità ad AK e SCC, con un'incidenza più elevata e a un decorso più aggressivo di SCC.¹

1.1.2. DEFINIZIONE DI CAMPO DI CANCERIZZAZIONE

È stato riportato che il rischio stimato per una singola AK di trasformarsi in carcinoma squamocellulare è compreso tra lo 0,075% e lo 0,096% annuo.³ Anche se la maggior parte delle cheratosi attiniche regredisce spontaneamente o persiste senza trasformarsi in lesione cutanea maligna, la preoccupazione principale riguarda la difficoltà di stimare quale lesione potrebbe avere un potenziale di malignità più elevato. Al momento non è noto quale aspetto clinico delle AK possa rappresentare un rischio elevato di progressione a SCC; pertanto, il trattamento è altamente raccomandato per ciascuna cheratosi attinica.

Negli ultimi anni è stato proposto il termine Campo di Cancerizzazione (Field - cancerization), che descrive un'area gravemente danneggiata dal sole con molteplici cheratosi attiniche, teleangectasie, rughe, discromie, atrofia ed elastosi: pertanto il trattamento del campo di cancerizzazione è altamente raccomandato in ogni paziente.³ Il concetto di campo di cancerizzazione è stato concepito da Slaughter circa un decennio prima dell'introduzione del termine nel 1953. Egli, infatti, affermò che "il cancro non nasce come un fenomeno cellulare isolato, ma piuttosto come un fenomeno anaplastico con la tendenza a coinvolgere molte cellule contemporaneamente".⁴ Il termine "campo di cancerizzazione" è stato successivamente coniato per indicare che la diffusione laterale dei tumori è dovuta alla progressiva trasformazione di cellule adiacenti a un tumore, piuttosto che alla diffusione e distruzione dell'epitelio adiacente da parte di preesistenti cellule tumorali. In una revisione istopatologica di ben 783 pazienti affetti da cancro della mucosa orale, Slaughter usò il termine campo di cancerizzazione per descrivere l'esistenza di lesioni indipendenti nell'epitelio indotte da mutazioni genetiche sostenute da agenti cancerogeni generici, che portano col tempo allo sviluppo di

tumori multifocali. In alcuni casi sono stati riscontrati molteplici focolai contigui di tumore, che si fondono tra loro, in parte spiegando la diffusione laterale dei tumori a cellule squamose. È stato anche osservato che molte cellule apparentemente fenotipicamente normali e sane (ma in prossimità di cellule istologicamente maligne e atipiche) erano in realtà cellule trasformate genotipicamente: l'area comprendente le cellule sia fenotipicamente sia genotipicamente mutate è definita appunto campo di cancerizzazione, il quale è uno dei responsabili del verificarsi di recidive locali della neoplasia.⁴ In altri termini, il campo di cancerizzazione è definito come un'area subclinica mutata localizzata alla periferia delle cheratosi attiniche, che può essere evidenziato istologicamente attraverso metodiche di biologia molecolare o mediante imaging (microscopia confocale a riflettanza). Clinicamente, il campo di rischio di cancerizzazione è definito come un'area cronicamente fotoesposta in cui compaiono AK multiple e/o ricorrenti. Altri segni istologici e clinici del fotoinvecchiamento (elastosi solare, rughe, macchie solari, lentiggini, teleangectasie)⁵ possono spesso accompagnare questa zona di rischio. Dato che un'importante funzione fisiologica degli epitelii è costituito dal loro ruolo protettivo, inevitabilmente essi sono esposti a insulti di varia natura, tra cui sostanze ambientali, comprese quelle cancerogene, che possono creare vaste aree di campi di tessuto geneticamente alterato. Le cellule epiteliali hanno un elevato turnover e possono subire quindi più facilmente una proliferazione anomala. Gli epitelii iperplastici, ossia con una iperproliferazione, hanno maggiori probabilità di costituire la base della trasformazione neoplastica che porta alla formazione di tumori vari.

Il concetto di campo di cancerizzazione è presente in diversi tumori epiteliali compresi quelli del distretto testa-collo, esofago, stomaco, polmone, cute, cervice, vulva, vescica, colon, mammella, ovaio, pancreas e, più recentemente, la prostata. Alle diverse neoplasie cutanee sono associate mutazioni e alterazioni genetiche piuttosto distintive, seppur non patognomoniche. A precursori come la cheratosi attinica è associata la mutazione di p53 (e moderatamente aumento dell'espressione di p16), anche al carcinoma spinocellulare è associata la mutazione di p53 e l'aumento di espressione di p16, ma anche l'attivazione della via mitogenica Ras,

la ridotta espressione del recettore di Fas (CD95-R) e la aumentata espressione del suo ligando; d'altro canto anche il carcinoma basocellulare (BCC) è associato a mutazioni di PTCH (coinvolto nel pathway di sonic Hedgehog) e p53. Le mutazioni in p53 sono comuni nei carcinomi cutanei e come tali sono state usate come biomarcatori di clonalità. In uno studio sono state identificate mutazioni a carico di p53 nei tumori cutanei (Non Melanoma Skin Cancer: NMSC), così come nel tessuto perilesionale di aspetto apparentemente normale di 8 pazienti.⁴ Inoltre sono così state studiate l'evoluzione e la diffusione clonale di cheratinociti mutati per p53 originati dalla giunzione dermoepidermica e da follicoli piliferi. I cloni, composti da 60-3000 cellule, erano più grandi e più frequenti nelle persone esposte al sole rispetto alla pelle invece protetta dal Sole. I cloni alterati geneticamente potrebbero poi incorrere in ulteriori alterazioni genetiche per acquisire quindi un fenotipo completamente maligno. In uno studio eseguito su 69 tumori in pazienti affetti da psoriasi e sottoposti a PUVA-terapia (fototerapia in combinazione con psoraleni), le mutazioni di p53 erano presenti nel 54% dei casi.⁴ Le cellule mutate erano eterogenee in più tumori dello stesso paziente, suggerendo che provenissero da diversi cloni di cellule staminali somatiche nei campi tumorali verosimilmente creati dal trattamento. Nel NMSC sia il tessuto tumorale sia il tessuto normale adiacente al tumore (perilesionale) contenevano mutazioni del DNA mitocondriale omoplasmico indotte dai raggi UV. In un altro studio, le delezioni del mtDNA erano presenti sia nei tumori sia nei campioni marginali, con tessuti perilesionali che ospitano più delezioni rispetto al tumore. Pertanto, il tessuto cutaneo perilesionale potrebbe contenere cheratinociti mutati del mtDNA espansi, come è stato dimostrato utilizzando marcatori del DNA nucleare. Ciò suggerisce che l'uso tradizionale del tessuto perilesionale istologicamente normale NMSC può avere diverse limitazioni. Questo è importante se si considera che la maggior parte degli studi contemplano solo i danni al DNA nucleare e la valutazione dei tumori cutanei spesso si basa sul tessuto perilesionale.⁴

Il campo di cancerizzazione multifase indica due livelli di progressione del tumore:

- secondo la progressione molecolare le cellule dall'aspetto istologicamente normale subiscono un'acquisizione cumulativa e sequenziale di danni genomici;

- secondo la progressione fenotipica una cellula neoplastica accumula alterazioni genetiche e subisce evidenti cambiamenti fenotipici (ad esempio, da neoplasia intraepiteliale a cancro invasivo), per alterazione di vie funzionalmente rilevanti.

Tuttavia, non tutte le lesioni precancerose evolvono a tumori invasivi. Pertanto, la profilazione molecolare delle lesioni precoci e l'utilizzo di un tessuto di controllo appropriato consentono di ottenere risultati importanti, attraverso l'analisi di biomarcatori capaci di predire la progressione della malattia.

Il campo di cancerizzazione presenta un'importante utilità clinica nella valutazione complementare del campione bioptico patologico. Attualmente, le biopsie per la diagnosi di tumore cutaneo vengono valutate dall'istologia: l'assenza di anomalie cellulari spesso preclude la diagnosi di cancro. Tuttavia, un campione bioptico istologicamente normale può possedere alterazioni molecolari (campi di cancerizzazione) che lo porterebbero a progredire verso la malignità. Tali pazienti sarebbero ad alto rischio, per cui richiedono una stretta sorveglianza per la diagnosi precoce della malattia. Altresì il campo di cancerizzazione può avere un ruolo eziologico nel numero di recidive. Ad esempio, un intervento chirurgico con un margine di resezione che include un margine geneticamente modificato può spiegare il successivo verificarsi di recidive sulla cicatrice. Ciò suggerisce che un profilo molecolare per i margini del tessuto asportato potrebbe essere utile per ridurre le recidive locali. Possono però essere presenti zone indipendenti di campi tumorali nello stesso organo, le quali potrebbero essere paragonate a "isole autonome di cellule mutate", quindi pur essendo i margini indenni, non necessariamente è garantita l'assenza di recidiva nel tessuto residuo. Pertanto, la valutazione molecolare dei margini del tumore potrebbe contribuire a ridurre le recidive tumorali.⁴

1.2. EPIDEMIOLOGIA DELLE CHERATOSI ATTINICHE IN ITALIA E NMSC

La prevalenza della cheratosi attinica varia considerevolmente tra i diversi continenti, con i tassi più elevati riscontrati in Australia, dove il 40-60% degli

individui bianchi di età superiore ai 40 anni presenta almeno una cheratosi attinica. In Europa, i tassi di prevalenza mostrano una vasta gamma, spaziando dal 4,7% (come riportato in uno studio trasversale condotto in Francia) al 31% (osservato in individui austriaci di età superiore ai 30 anni sottoposti a screening ambulatoriale), e fino al 37% in un più recente studio condotto a Rotterdam, che ha coinvolto una coorte di 2061 individui anziani. In uno studio italiano recente, è stato osservato lo sviluppo di cheratosi attiniche nel 27,4% dei pazienti afferenti agli ambulatori di dermatologia generale. Più della metà di questi pazienti presentava da 1 a 5 cheratosi attiniche, mentre più di tre quarti mostravano lesioni al viso o al collo. L'elevata incidenza di cheratosi attiniche in Italia è coerente con il tasso complessivo del 28,4% rilevato in una popolazione dermatologica ambulatoriale spagnola di età ≥ 45 anni. Sebbene i dati sulla prevalenza delle cheratosi attiniche siano difficilmente confrontabili a causa delle differenze nelle metodologie di studio, è evidente una prevalenza più elevata negli uomini rispetto alle donne, con un aumento lineare correlato all'età. Pertanto, ci si aspetta che il carico economico legato al trattamento delle cheratosi attiniche aumenterà significativamente nei prossimi decenni stante l'invecchiamento della popolazione mondiale e l'esposizione cronica ai raggi solari.⁶

Negli Stati Uniti, la prevalenza varia dall'11 al 26%, mentre in Europa sono colpiti il 15% degli uomini e il 6% delle donne. I pazienti immunocompromessi (ad esempio, i soggetti sottoposti a trapianto di organi e quindi a terapia immunosoppressiva) presentano un rischio fino a 250 volte maggiore di sviluppare cheratosi attiniche.⁷

Dato che la sopravvivenza a lungo termine dopo il trapianto di organo è notevolmente migliorata negli ultimi anni, tali soggetti sono sottoposti a terapia immunosoppressiva per lungo periodo e ciò si associa ad un aumentato rischio di sviluppare complicanze legate all'immunosoppressione prolungata, quali ad esempio lo sviluppo di NMSC. Appare quindi chiaro che i dermatologi rivestono un ruolo cruciale nell'assistenza sanitaria interdisciplinare dei portatori di trapianto d'organo. In tali soggetti infatti è documentato un aumento dell'incidenza dei tumori cutanei, in particolare carcinomi cutanei (NMSC), così come delle dermatosi

infettive. Tutte queste condizioni devono essere riconosciute e trattate tempestivamente per evitare gravi complicazioni.⁸

I portatori di trapianto cardiaco mostrano un tasso statisticamente significativo più elevato di NMSC e cheratosi attiniche rispetto ad altri tipi di trapianto (52,6%, $P = 0,0352$). L'incidenza di cheratosi attiniche e NMSC è risultata considerevole, anche se non statisticamente significativa, nei pazienti sottoposti a trapianto di rene, fegato, polmone e multiorgano.⁸

I portatori di trapianto d'organo sviluppano cheratosi attiniche o NMSC mediamente dopo 6,1 anni dal trapianto (range 3 mesi-20 anni) e alcuni regimi terapeutici e singoli immunosoppressori hanno mostrato un rischio più elevato di promuovere la cancerogenesi cutanea. Ad esempio, nei pazienti trattati con ciclosporina A il 57,7% ha sviluppato NMSC o AK ($p=0,0001$); le lesioni più comunemente osservate sono state il carcinoma squamocellulare (SCC) e le cheratosi attiniche (62,2%), seguite dal carcinoma basocellulare (BCC) (37,8%). Anche se l'incidenza di cheratosi attiniche e NMSC si è dimostrata elevata in tali soggetti, non è risultata statisticamente significativa rispetto ai pazienti trattati con altri immunosoppressori. Va però segnalato che l'assunzione di tacrolimus è risultata statisticamente associata ad un minor rischio di sviluppare tumori cutanei (33,0%, $p=0,0001$).⁸

La frequenza di sviluppo di patologie cutanee legata a la terapia immunosoppressiva per trapianto d'organo è molto alta, con il 75,9% dei pazienti che manifesta almeno un tumore cutaneo durante il follow-up.⁸

Anche le infezioni cutanee virali, batteriche e fungine sono molto comuni nei pazienti immunodepressi, colpendo dal 55% al 97% dei pazienti; esse possono essere aggressive, mostrando una rapida insorgenza ed estensione, proporzionalmente alla durata, al tipo e all'intensità dell'immunosoppressione. Nei pazienti immunocompromessi, le verruche causate dal Papilloma Virus Umano (HPV) sono frequenti, spesso multiple; inoltre, hanno un potenziale evolutivo maligno verso SCC e diversi studi hanno dimostrato la frequente presenza di HPV appartenenti al genere Beta nei NMSC e nelle lesioni precancerose. Questo spiega

la maggiore incidenza di carcinomi spinocellulari rispetto ai basocellulari in tali pazienti rispetto alla popolazione normale.⁸

I tumori cutanei costituiscono le neoplasie più comuni nei pazienti portatori di trapianto d'organo e rappresentano un problema significativo in termini di morbilità e mortalità in questi individui. I NMSC includono BCC e SCC, che spesso derivano dalle cheratosi attiniche, considerate precursori in un *continuum* biologico a più fasi che porta allo sviluppo di SCC.

Insieme alla predisposizione individuale e all'esposizione passata e attuale alla luce UV (la cosiddetta esposizione cumulativa), l'immunosoppressione è un fattore di rischio di primissimo ordine per lo sviluppo di NMSC, dipendente dal tipo di farmaco, dal dosaggio e dalla durata. L'incidenza cumulativa di lesioni precancerose e tumori cutanei è pari al 67,2%; le cheratosi attiniche e gli SCC sono più comuni del BCC (59,5% versus 38,8%). Tuttavia, esiste una certa discrepanza tra i dati riportati da diversi Autori, con incidenze inferiori di cheratosi attiniche e NMSC, che vanno dal 7% al 20,5%. I NMSC nei riceventi di trapianto d'organo sono spesso multipli e associati ad altre lesioni precancerose, e la loro diagnosi clinica e istologica può talvolta essere difficile. Inoltre, nei pazienti sottoposti a trapianto, i NMSC sono spesso maggiormente aggressivi rispetto alla popolazione generale; quindi, è essenziale eseguire una biopsia cutanea delle lesioni sospette e trattare precocemente le lesioni precancerose e francamente maligne. Come nella popolazione generale, il BCC costituisce il tumore cutaneo più comune anche negli immunodepressi, ma con una differenza di incidenza che si riduce quasi a scomparire, dato che il rapporto SCC/BCC è di 0,9. Tuttavia, il rapporto SCC/BCC è aumentato e invertito fino a 1,5 se si considerano le cheratosi attiniche insieme ai carcinomi squamocellulari. Il rapporto SCC/BCC è inoltre proporzionale alla dose e alla durata della terapia immunosoppressiva, ma anche al tipo di trapianto: è più alto per il trapianto di cuore (4,3:1) rispetto a quello di fegato (2:1), estremamente alto per quello multiorgano (7:1) e relativamente basso per polmone e rene (1:1 e 0,88:1), anche se nel tempo questo rapporto aumenta anche per queste due ultime tipologie di trapianto. In letteratura, il rischio stimato di NMSC nei riceventi di trapianto d'organo è 250 volte più alto rispetto alla popolazione generale per il SCC

e 10 volte più alto per il BCC. Tuttavia, un limite di questo studio è rappresentato dal tempo di follow-up che era variabile fra 2 e 40 anni; quindi, i risultati non hanno tenuto conto del fatto che i regimi immunosoppressivi somministrati ai portatori di trapianto negli anni 1970-80 erano più probabilmente associati a NMSC rispetto ai nuovi regimi, che invece sono stati valutati durante un follow-up più breve.⁸

Per quanto riguarda i tipi di trattamento, uno studio prospettico randomizzato⁸ ha dimostrato che i regimi a basso dosaggio di ciclosporina sono associati a una minore incidenza di tumori rispetto alla triplice terapia standard (ciclosporina, prednisolone e azatioprina). Ciò è associato a un rischio tre volte più elevato di sviluppare SCC rispetto alla duplice terapia (prednisolone, azatioprina), mentre alcuni farmaci, come il sirolimus, sembrano mostrare un ruolo protettivo. Gli inibitori della calcineurina come la ciclosporina e il tacrolimus sono in grado di promuovere la carcinogenesi attraverso molteplici modificazioni intracellulari, compresa la sovraespressione di interleuchina-6, fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) e fattori di trascrizione come ATF3 (attivatore del fattore di trascrizione 3) indotto anche dalle radiazioni UVA, o la sottoregolazione di oncosoppressori come il fattore di crescita tumorale β (TGF- β) e p53, oltre all'inibizione della via calcineurina/NFAT e della senescenza cellulare. La ciclosporina inibisce la transizione della permeabilità mitocondriale, favorendo così la carcinogenesi cutanea con un meccanismo dose-dipendente. Il rischio di sviluppare NMSC e cheratosi attiniche è elevato anche nei pazienti trattati con azatioprina, che induce tumori cutanei e lesioni verrucose cutanee attraverso molteplici meccanismi diretti: favorisce il danno cellulare da radicali liberi dell'ossigeno (ROS) e la formazione di dimeri di timina; inoltre, il suo metabolita 6-tioguanina sensibilizza il DNA dei cheratinociti alla luce UVA. Negli ultimi anni, l'uso dell'azatioprina è stato progressivamente ridotto e sostituito con acidi micofenolici o inibitori di mTOR, sia in protocolli *de novo* sia modificando terapie impostate nel passato.⁸

1.3. FATTORI DI RISCHIO

Le persone che assumono farmaci che inibiscono la sorveglianza immunitaria cellulare (come, per esempio, i trapiantati d'organo), a causa della loro sempre

maggiore longevità, sono soggette ad una maggiore incidenza di infezioni cutanee, che varia dal 55% al 97%, e anche di tumori cutanei.⁹ Ciò è particolarmente evidente negli Stati Uniti, dove i dati provenienti da oltre 35.000 pazienti sottoposti a trapianto renale hanno mostrato che l'incidenza cumulativa di NMSC dopo 3 anni di immunosoppressione era superiore al 7%, corrispondente a un aumento di 20 volte del rischio di tumore cutaneo rispetto alla popolazione generale. Alcune neoplasie come il carcinoma a cellule basali (BCC) e il carcinoma a cellule squamose (SCC), insieme alla cheratosi attinica (ormai considerata il precursore *in situ* del SCC), hanno un'incidenza aumentata tra i riceventi di trapianto d'organo in misura molto maggiore rispetto ad altri tipi di cancro, anche se attualmente non è chiaro il motivo per cui i tumori epiteliali della pelle siano i principali "beneficiari" della soppressione immunitaria. Anche il rapporto di incidenza tra SCC e BCC tra i trapiantati è alterato (per la maggiore insorgenza di carcinomi squamocellulari), mentre il basocellulare predomina nelle persone immunocompetenti (se il 95% dei tumori epiteliali sono NMSC, di questa percentuale il 75% sono BCC, mentre il rimanente 25% sono SCC). È stato riscontrato che l'entità di questo spostamento nel rapporto di incidenza verso SCC invasivo è correlata con la dose di immunosoppressione tra i portatori di trapianto d'organo (i trapiantati di cuore sono più immunosoppressi rispetto ai trapiantati di rene, i quali a loro volta lo sono in quota maggiore rispetto a coloro i quali sono accettori di un fegato trapiantato) e con la sua durata, nonché con la quantità di esposizione cumulativa ai raggi UV che ricevono nel corso della vita (ad esempio, in Europa meridionale è superiore all'Europa settentrionale). D'altro canto, nonostante le persone immunodepresse sviluppino spesso un maggior numero di nevi melanocitici, l'incidenza del melanoma maligno tra i portatori di trapianto è aumentata, fortunatamente, in modo relativamente basso.⁹

I fattori di rischio di fondamentale importanza per la comparsa di cheratosi attiniche, carcinoma a cellule squamose e carcinoma basocellulare in corso di immunosoppressione sono divisi tra endogeni ed esogeni: l'immunosoppressione, a seconda del farmaco utilizzato e della sua durata e dosaggio, e l'esposizione alla radiazione UV, sia presente sia passata, associata alla suscettibilità individuale (i

fototipi di Fitzpatrick con pelle chiara).¹⁰ Il colore chiaro dei capelli e l'età avanzata sono significativamente associati a un tasso maggiore di sviluppo di cheratosi attiniche.

Modificare i suddetti fattori di rischio, ovvero proteggere il paziente dalla luce solare e scegliere e dosare in modo personalizzato i farmaci immunosoppressori, è il cardine della prevenzione primaria dei tumori della pelle e di altre malattie della pelle nei portatori di trapianto d'organi.

1.3.1. FATTORI DI RISCHIO ENDOGENI

La prevenzione delle complicanze a lungo termine dell'immunosoppressione cronica, inclusi i tumori cutanei, richiede una continua rivalutazione delle dosi di immunosoppressori fino alla dose di mantenimento più bassa possibile per il singolo paziente. Alcuni farmaci immunosoppressori possono direttamente indurre tumori della pelle: è stato dimostrato in colture cellulari, ad esempio, che l'azatioprina (Aza), attraverso il suo metabolita 6-tioguanina, sensibilizza in modo specifico il DNA dei cheratinociti alle radiazioni UVA a onde lunghe, inducendo anche dimeri di timina nelle cellule cutanee colpite tramite radicali dell'ossigeno (ROS). Inoltre, studi clinici⁹ hanno dimostrato che Aza è associato alla comparsa di SCC multipli e di verruche. Per questo motivo, dal punto di vista dermatologico, l'azatioprina dovrebbe essere sostituita nei moderni protocolli immunosoppressivi da farmaci come acido micofenolico o inibitori di mTOR (mTORi). Infatti, gli immunosoppressori moderni, meno oncogeni di Aza, non sono raccomandati solo per l'immunosoppressione *de novo*: esiste la raccomandazione che Aza dovrebbe essere sostituita da uno di questi farmaci anche in pazienti che hanno ricevuto i loro trapianti molti anni prima. La combinazione della ciclosporina A (CyA) con un inibitore di mTOR (come sirolimus o everolimus) riduce significativamente l'incidenza di tumori cutanei rispetto alla monoterapia con CyA (22% *versus* 39%, con latenza media di SCC di 15 contro 7 mesi). Numerosi studi retrospettivi e prospettici hanno dimostrato che gli mTORi, attraverso il loro effetto antiproliferativo sulle cellule tumorali e il loro effetto inibitorio sull'angiogenesi

tumorale, riducono significativamente l'incidenza sia di cheratosi attiniche sia di SCC.⁹

Gli individui con caratteristiche della pelle Fitzpatrick di tipo I o II, ossia quelli con pelle chiara, lentiggini, occhi chiari (blu o verdi) e capelli chiari (biondi o rossi), hanno maggiori probabilità di sviluppare cheratosi attiniche, poiché le pigmentazioni più chiare sono più sensibili ai danni derivanti dall'esposizione cronica al sole. Anche un basso livello di istruzione (che si associa a una scarsa consapevolezza dei danni dovuti all'esposizione solare e, di conseguenza, una mancata prevenzione), un BMI anomalo, il consumo di alcol e una storia di fumo sono risultati debolmente associati allo sviluppo di cheratosi attiniche. È probabile che queste caratteristiche socio-demografiche e comportamentali modifichino parzialmente il comportamento nei confronti dell'esposizione al sole, ma, al contempo, non soddisfino i requisiti per una esposizione solare a lungo termine, che è lo standard richiesto per lo sviluppo delle cheratosi attiniche.¹¹

1.3.2. FATTORI DI RISCHIO ESOGENI

La rilevazione che oltre il 90% dei tumori cutanei riscontrati nei pazienti sottoposti a trapianto d'organo si sviluppa in zone cutanee esposte alla luce UV, sottolinea il ruolo cruciale della radiazione UV come principale agente cancerogeno tra gli individui immunodepressi, risultando altresì significativo nella popolazione generale. Questo tipo di radiazione agisce direttamente sul DNA dei cheratinociti dello strato basale, causando mutazioni, e indirettamente promuovendo la formazione tumorale, indebolendo ulteriormente la sorveglianza immunitaria cutanea e sistemica. Un'indagine condotta in Australia ha dimostrato l'efficacia della protezione solare nel contrastare la comparsa di cheratosi attiniche, SCC e melanoma maligno: pertanto, l'uso quotidiano della protezione solare dovrebbe costituire una prassi standard per gli individui immunodepressi.⁹

Svariati studi confermano l'efficacia dell'uso quotidiano della protezione solare, con un effetto dose-dipendente, nel ridurre la frequenza delle nuove cheratosi attiniche e nell'aumentare il tasso di remissione delle lesioni preesistenti. Pertanto, non

sorprende che persone anziane, uomini e individui calvi abbiano maggiori probabilità di sviluppare cheratosi attiniche, dato il maggiore accumulo di esposizione ai raggi UV durante la vita e la probabile minore attenzione prestata alla protezione solare in proporzione. Inoltre, è stato riscontrato un legame tra la presenza di cheratosi attiniche e l'assunzione di diuretici tiazidici potenzialmente fotosensibilizzanti. È plausibile che i diuretici tiazidici e alcuni farmaci cardiologici (come ACE inibitori, Calcio Antagonisti, Beta Bloccanti e inibitori del recettore dell'angiotensina 1)¹¹ siano in grado di esacerbare la fotosensibilità cutanea e aumentare la suscettibilità ai raggi UV. Pertanto, è fondamentale informare i pazienti sulle potenziali conseguenze dell'esposizione cronica al Sole e promuovere l'adozione di misure di protezione dal sole, oltre a incoraggiare la sorveglianza atta a rilevare precocemente segni di cheratosi attiniche, soprattutto nelle persone di carnagione chiara e di età avanzata. Diverse strategie, inclusa l'implementazione di politiche sul luogo di lavoro, la fornitura di ombra e l'uso di dispositivi di protezione solare, hanno dimostrato di essere efficaci nella prevenzione. La sorveglianza sanitaria eseguita da medici del lavoro e dermatologi rappresenta un'importante misura di prevenzione secondaria.¹¹

Nei soggetti cronicamente immunodepressi, i NMSC tendono generalmente a manifestarsi in forma più aggressiva. Tuttavia, il meccanismo preciso che porta a questo fenotipo aggressivo non è ancora del tutto chiaro. Si ipotizza che i farmaci immunosoppressori possano compromettere la sorveglianza immunitaria, rendendo difficile l'eliminazione delle cellule con alterazioni precancerose. Inoltre, gli stessi agenti immunosoppressori potrebbero avere effetti cancerogeni diretti, contribuendo agli effetti osservati. La ciclosporina A (CyA) è uno dei farmaci immunosoppressori più comunemente impiegati per prevenire il rigetto dell'organo trapiantato, nonché per il trattamento di varie condizioni patologiche. Tuttavia, l'uso prolungato di CyA è associato a un aumento del rischio di sviluppare tumori cutanei. Studi¹² hanno rilevato un rischio significativamente maggiore di NMSC nei pazienti trattati con CyA rispetto a quelli trattati con altri regimi immunosoppressori. L'azione della CyA si esplica attraverso l'inibizione della calcineurina, con conseguente riduzione della produzione di interleuchina-2 (IL-2)

e dell'attivazione delle cellule T. Questo meccanismo può alterare la risposta immunitaria alla carcinogenesi e promuovere la crescita tumorale. Inoltre, l'esposizione dei pazienti trattati con azatioprina ai raggi UVA può provocare mutazioni nel DNA, aumentando il rischio di tumore cutaneo. Ulteriori ricerche hanno evidenziato l'importanza della lunghezza dei telomeri e dell'attività della telomerasi nell'incidenza dei tumori cutanei nella popolazione di immunodepressi.¹²

1.4. CARATTERISTICHE CLINICHE E CLASSIFICAZIONE

La maggior parte delle cheratosi attiniche viene diagnosticata sulla base dell'esame clinico e di un'anamnesi relativa ai fattori di rischio. Le cheratosi attiniche si presentano come chiazze ruvide, placche o papule su una base eritematosa, in un'area tissutale che mostra evidenti segni di danno solare cronico. Le lesioni hanno solitamente una dimensione inferiore a 1 cm e alla palpazione hanno una consistenza simile a carta vetrata. Le cheratosi attiniche possono essere classificate clinicamente sulla base del loro spessore utilizzando il sistema di classificazione di Olsen, anche se esistono anche altri metodi classificativi. Secondo la classificazione di Olsen, le lesioni di grado 1 sono leggermente palpabili, quelle di grado 2 sono moderatamente spesse e le lesioni di grado 3 sono molto spesse e ipercheratosiche. Questa classificazione è stata proposta per fornire una migliore caratterizzazione della malattia e per distinguere i diversi sottotipi morfologici. Tuttavia, la classificazione clinica delle lesioni utilizzando questo sistema non è affidabile per fornire informazioni sull'istologia sottostante delle lesioni, dato che solo circa il 50% delle lesioni¹³ presentano classificazioni cliniche e istologiche corrispondenti. Pertanto, la classificazione di Olsen non può essere utilizzata come indicatore surrogato di istopatologia: ad esempio di ciò, le lesioni classificate clinicamente come grado 3 sono ipercheratosiche, mentre quelle classificate istologicamente come grado 3 sono SCC in situ; quindi, la classificazione istologica e clinica sono spesso discordanti. La dermoscopia migliora la diagnosi clinica delle cheratosi attiniche ed è segnalata avere una sensibilità e specificità diagnostica rispettivamente del 98,7% e del 95,0%.¹³ A seconda degli aspetti clinici, la

dermoscopia rivela un pattern a rete rossa (grado 1), un “motivo a fragola” (grado 2) o aree prive di struttura dal bianco al giallo (grado 3). Inoltre, la dermoscopia può aiutare nella valutazione di risposta al trattamento e nella diagnosi differenziale delle cheratosi attiniche rispetto ad altre lesioni benigne non melanocitiche, come la lentigo solaris o le cheratosi seborroica. Nel caso di cheratosi attinica pigmentata, la dermoscopia può aiutare a escludere la lentigo maligna, che è una particolare forma di melanoma a lento sviluppo che riconosce gli stessi fattori di rischio dei NMSC (con cui condivide anche le sedi di insorgenza, ossia le aree cronicamente fotoesposte), primo tra tutti l’esposizione cronica ai raggi UV, ma anche l’età: ecco spiegata l’importanza di differenziarli. La dermatoscopia può anche aiutare a identificare i primi segni di SCC invasivo dovuto a presenza di vasi o cerchi bianchi, che raramente si osservano nelle cheratosi attiniche. Dovrebbe essere comunque eseguita una biopsia cutanea per escludere altre diagnosi e valutare se sono presenti una o più delle seguenti caratteristiche cliniche che possono indicare SCC invasivo o altri tipi di tumore cutaneo: infiltrazione, indurimento, ulcerazione, pigmentazione, rapido allargamento e dolore. Le biopsie sono necessarie anche nei pazienti in cui non è possibile ottenere la clearance clinico-istologica con permanenza di una lesione sospetta.¹³

Fotografie cliniche e dermatoscopiche delle lesioni e dell’area di trattamento sono utili per consentire al medico di monitorare la risposta al trattamento e quale documentazione clinica del paziente nel tempo. Le immagini possono essere utilizzate per spiegare l’andamento della malattia al paziente nonché per chiarire le sedi dove applicare il trattamento topico. Le immagini possono così essere riprese ad ogni visita di controllo.

I pazienti con cheratosi attiniche solitamente presentano lesioni cliniche multiple anziché isolate.

Le ultime linee guida ILDS/EDF AK classificano i pazienti in base al numero di cheratosi attiniche per campo o regione corporea interessata: si distinguono pazienti con singole cheratosi attiniche (superiori a 1 ma inferiori a 5) palpabili o visibili, quelli con lesioni multiple oltre le 6 cheratosi attiniche distinguibili, ma anche i pazienti con campo di cancerizzazione che ne hanno oltre a 6 distinguibili, associate

ad aree contigue danneggiate dal sole con un danno cronico e ipercheratosi. In generale, si definisce ad alto rischio un paziente che ha un numero di cheratosi attiniche superiore a 5. Questa classificazione viene utilizzata per orientare la scelta di trattamento.¹³

Sono stati compiuti alcuni sforzi per classificare il rischio dei pazienti con potenziale maligno. La scala Physician Global Assessment (PGA) è uno strumento di valutazione soggettiva che consente al medico di valutare la situazione complessiva del paziente. La PGA classifica le cheratosi attiniche in cinque categorie (0: chiaro, 1: quasi chiaro, 2: lieve, 3: moderato, 4: grave). Il conteggio totale delle lesioni (TLC, total lesion count), in cui il medico conta le cheratosi attiniche clinicamente evidenti, è un altro metodo suggeribile per valutare un paziente sia prima sia dopo la terapia. Recentemente è stato suggerito l'indice di gravità delle cheratosi attiniche (AKASI). AKASI fornisce un punteggio numerico su un indice e valuta sia la gravità delle cheratosi attiniche, sia l'estensione cutanea coinvolta dalle suddette lesioni, però prende in considerazione solo il volto e il cuoio capelluto. L'AKASI è utile anche per monitorare i risultati di un trattamento. Nel punteggio AKASI, la testa è divisa in 4 regioni: cuoio capelluto, fronte, faccia sinistra (guancia, orecchio, mento e naso) e faccia destra.³

Per determinare il rischio di trasformazione maligna delle cheratosi attiniche, è necessario valutare l'estensione della malattia e la gravità complessiva piuttosto che valutare la singola lesione.

Evaluation of AKASI [12]		
AKASI Components	Definitions	
Solar damage (SD)	Head is divided to 4 areas: scalp (S), forehead (F), right half of the face (R), left half of the face (L). Skin with solar damage for each of the 4 areas is estimated and scored 0-6. 0 (0%), 1(1-9%), 2(10-29%), 3(30-49%), 4(50-69%), 5 (70-89%), 6 (90-100%).	
Distribution of AK (D)	0	No AK
	1	Isolated or scattered AK
	2	Clustered (Small clusters up to 25 cm ²)
	3	Clustered and confluent (AKs are coalescing in a cluster of <25 cm ²)
	4	Confluent (AKs are coalescing and cannot be easily distinguish)
Erythema of AK (E)	0	No erythema
	1	Slight red
	2	Moderate red
	3	Intense red
	4	Very intense red
Thickness of AK (T)	0	No palpable or visible AK
	1	Just palpable AK
	2	Clearly palpable
	3	Thickened
	4	Very thickened
Total AKASI score (0-18)	$0.4 \times (D+E+T+SD \text{ of scalp}) + 0.2 \times (D+E+T+SD \text{ of forehead}) + 0.2 \times (D+E+T+SD \text{ of right face}) + 0.2 \times (D+E+T+SD \text{ of left face})$	

* Adapted from the report of Dirschka et al [12].

AK = actinic keratosis; AKASI = actinic keratosis area and severity index.

1

Gli scores PGA e TLC si possono utilizzare per determinare la gravità delle cheratosi attiniche. Recentemente, nel 2018, Pellacani et al hanno confrontato AKASI con TLC e hanno trovato l'AKASI un metodo riproducibile che può essere utilizzato negli studi clinici come alternativa alla TLC (total lesion count). Sebbene non sia stata riscontrata alcuna differenza significativa tra AKASI e TLC nella variabilità interosservatore, AKASI aveva un coefficiente di correlazione intra-classe leggermente più alto rispetto a TLC.³

1.5. MODALITÀ DI TRATTAMENTO

A seguito di una diagnosi clinica di cheratosi attinica, specie se ipertrofica, è consigliabile rimuovere l'ipercheratosi (ad esempio con curettage, trattamento

¹ Immagine proveniente dalla pubblicazione in bibliografia numero 3

cheratolitico) prima di iniziare il trattamento, allo scopo di meglio valutare gli aspetti clinici e demoscopici della lesione. Esistono raccomandazioni terapeutiche per i pazienti con lesioni isolate, di lesioni raggruppate e coloro che presentano cheratosi attiniche che coinvolgono aree di grandi dimensioni. Le terapie dirette alla lesione (es. crioterapia, curettage) sono quelle adatte al trattamento di lesioni singole sparse, in quanto non permettono di trattare la cute circostante (campo di cancerizzazione). Le terapie dirette ai cluster sono adatte al trattamento del campo di cancerizzazione in piccole aree (solitamente più di 25 cm²). Tali terapie possono essere utilizzate anche per trattare campi più estesi (> 25 cm²) in cicli di trattamento successivi, anche se questo richiederà un numero maggiore di visite mediche e una maggiore durata del trattamento, poiché i cicli successivi possono essere iniziati solo dopo che il ciclo iniziale è stato completato e l'area trattata è guarita.¹³

Gli obiettivi del trattamento della cheratosi attinica consistono nell'eradicazione del maggior numero possibile di cheratosi attiniche cliniche e subcliniche (per ridurre così anche l'entità del campo di cancerizzazione), onde permettere un lungo intervallo libero da malattia e diminuire il più possibile il rischio che un paziente sviluppi recidive o addirittura lesioni evolutive, quali l'SCC invasivo. I pazienti dovrebbero essere seguiti per i 3-6 mesi successivi al completamento del trattamento per determinare il successo della terapia ed escludere una recidiva precoce della malattia. In caso di una malattia in rapida evoluzione, i pazienti devono essere trattati con un diverso regime terapeutico. Al termine del trattamento, il paziente può essere seguito successivamente ogni 6-12 mesi. Alcuni pazienti con cheratosi attiniche (ad esempio pazienti immunocompromessi oppure pazienti con lesioni in sede palpebrale e periorifiziale) richiederanno maggiore attenzione.

Quando si seleziona il trattamento adatto per le AK, il medico deve tenere in considerazione fattori legati al paziente, alla lesione e al trattamento. I fattori correlati al paziente includono l'età (molti pazienti con cheratosi attiniche sono anziani con problemi di salute e comorbidità), la loro capacità di eseguire trattamenti domiciliari e non, compresa l'aderenza al trattamento e la loro qualità di vita. I fattori correlati alla lesione includono: numero di lesioni nonché la loro localizzazione e presentazione clinica.

Relativamente al trattamento, i fattori includono la durata di esso, lo schema di applicazione, l'efficacia, i costi, gli effetti collaterali ed eventuali terapie precedenti. La scelta del trattamento dipende anche dalla disponibilità nei diversi Paesi.

È stato determinato un algoritmo in cui i criteri per la scelta di un trattamento sono basati sulla pratica quotidiana, nonché sui dati della letteratura relativi al numero di lesioni, la loro natura (in particolare l'assenza/presenza di ipercheratosi) ed il loro aspetto clinico.

I metodi fisici di eliminazione (crioterapia o curettage ed elettrocoagulazione) sono indicati come trattamenti di prima linea per AK isolate e di piccole dimensioni, mentre chirurgia e laser vengono proposti come seconda linea in caso di recidiva o resistenza al trattamento. Qualsiasi cheratosi attinica sospetta deve essere sottoposta a biopsia ed esame istologico.

I trattamenti topici di prima linea per le cheratosi attiniche multiple includono il 5-Fluorouracile (5-FU) al 5%, diclofenac al 3%, imiquimod al 3,75% e ingenolo mebutato 150 lg/g (viso e cuoio capelluto) o 500 lg/g (tronco ed estremità). Quest'ultimo agente topico non è attualmente disponibile in Italia. La scelta del trattamento dipende da fattori, quali l'aderenza del paziente al trattamento, la qualità della vita, le eventuali malattie concomitanti e i trattamenti eventualmente associati, non da ultimo i potenziali eventi avversi. Si possono prendere maggiormente in considerazione i trattamenti fisici, soprattutto per gli anziani e i pazienti privi di care-giver, per i quali l'applicazione topica può essere difficile. La gestione clinica dei pazienti con cheratosi attiniche è spesso lunga, poiché la cheratosi attinica rappresenta comunque una malattia cronica e può richiedere l'uso di trattamenti sequenziali o approcci combinati. Tuttavia, ad oggi, la letteratura non supporta un ordine particolare per la terapia sequenziale, né ha concluso quale siano gli approcci combinati più efficaci.⁵ I pazienti portatori di trapianto d'organo rappresentano una popolazione ad elevato rischio per il tumore cutaneo, comprese le AK. In questi pazienti l'incidenza di cheratosi attiniche è estremamente elevata e l'incidenza del SCC è quasi 100 volte superiore a quella generale popolazione avente la stessa età e fototipo. Il rischio di sviluppare AK e della loro evoluzione è

quindi variabile ed è correlato al grado di immunosoppressione, alla sua durata ed al tipo di organo trapiantato. Trattamenti abituali per le cheratosi attiniche nell'immunocompetente possono essere meno efficaci nel trapiantato d'organo, nel quale si riscontrano più facilmente resistenze e recidive. In questi pazienti sono quindi necessari uno stretto monitoraggio e un approccio terapeutico più rigoroso. In epoca pretrapianto il paziente deve essere sottoposto a attento e regolare follow-up clinico da parte del dermatologo allo scopo di diagnosticare precocemente e trattare tali lesioni. Inoltre, è importante l'educazione del paziente ad un autocontrollo periodico della cute.⁵

1.5.1. MODALITÀ DI TRATTAMENTO PER SINGOLA LESIONE

1.5.1.1. CRIOTERAPIA

La crioterapia è ampiamente disponibile e comunemente utilizzata in dermatologia ambulatoriale per la distruzione di singole cheratosi attiniche con azoto liquido.¹³ Questo trattamento sfrutta la vaporizzazione dell'azoto liquido, causando il congelamento delle cellule e successivamente la loro necrosi durante lo scongelamento dei tessuti.⁵ La crioterapia si presenta come un'opzione semplice, rapida ed economica, che può essere efficace nella rimozione delle lesioni cliniche isolate. Tuttavia, va notato che questa tecnica non permette di trattare il campo di cancerizzazione, il che può contribuire a tassi di recidiva della malattia piuttosto elevati, fino al 96% entro un anno.¹³ Inoltre, i principali effetti collaterali della crioterapia si verificano durante il trattamento stesso, con sintomi quali dolore, pizzicore e bruciore, e può lasciare esiti cosmetici non soddisfacenti come ipo- o iperpigmentazione dopo la guarigione. Va inoltre sottolineato che non esiste un protocollo standard per quanto riguarda la durata del congelamento della lesione, il numero di cicli o la frequenza del trattamento, il che rende l'approccio alla crioterapia altamente dipendente dall'operatore. Malgrado questi svantaggi, la crioterapia rimane uno degli approcci più diffusi e consolidati nella pratica clinica per il trattamento delle cheratosi attiniche, con tassi di eliminazione completa che oscillano tra il 68% e il 75% a 3 mesi e tra l'82,5% e l'88% a 24 settimane.¹³

Tuttavia, i tassi di recidiva sono spesso elevati e l'efficacia può essere compromessa, soprattutto nelle lesioni ipercheratosiche che possono limitare la penetrazione dell'azoto nei tessuti.⁵ Pertanto, si consiglia di utilizzare trattamenti diretti sul campo di cancerizzazione successivamente alla crioterapia.

Altri approcci fisici mirati alle singole lesioni cliniche delle cheratosi attiniche includono il curettage, l'escissione e la terapia laser.¹³

1.5.1.2. PROCEDURE CHIRURGICHE

Nella pratica clinica, la biopsia per l'analisi istologica non è generalmente necessaria per confermare la diagnosi dell'AK.⁵ Tuttavia, può essere considerata in determinate circostanze, ad esempio allo scopo di escludere o confermare la presenza di SCC, ossia soprattutto nei casi in cui la lesione presenti caratteristiche come ispessimento, dimensioni superiori al 1 cm, consistenza dura e adesa al tessuto sottostante, marcata flogosi, ulcerazione, sanguinamento, rapida crescita o dolore alla palpazione, nonché nei casi di recidiva o persistenza della lesione dopo il trattamento standard, e nelle aree anatomiche a maggior rischio di trasformazione carcinomatosa (es. orecchio, labbro).⁵

Si può quindi concludere che l'asportazione chirurgica della lesione, che include anche il margine circostante, è comunemente considerata il trattamento standard per le singole cheratosi attiniche sospette che possono potenzialmente evolvere in SCC invasivo.

1.5.1.3. CURETTAGE ED ELETTROCOAGULAZIONE

Il curettage chirurgico, seguito da elettrocoagulazione, rappresenta un'opzione terapeutica alternativa alla crioterapia, utilizzato talvolta come trattamento di prima linea per le cheratosi attiniche. Questo procedimento, oltre ad essere piuttosto rapido, assicura anche la corretta emostasi, risultando quindi adatto anche per pazienti in terapia anticoagulante. Esso però necessita della somministrazione di anestetico locale, nonché della disponibilità di ambienti e strumentazione adeguati (es. sala chirurgica). È importante sottolineare che tale approccio terapeutico è

raccomandato sia dalle Linee Guida inglesi che da quelle italiane per la gestione delle cheratosi attiniche, permettendo l'esecuzione di esame istologico del frammento di tessuto asportato. Pertanto, il curettage e l'elettrocoagulazione si configurano come valide alternative nel trattamento di queste lesioni cutanee. In particolare, vengono considerati uno standard di riferimento per le cheratosi attiniche isolate, clinicamente ben delimitate, con marcata ipercheratosi e in assenza di caratteri suggestivi per trasformazione maligna.⁵

1.5.2. MODALITÀ DI TRATTAMENTO PER CAMPO DI CANCERIZZAZIONE

Per il trattamento di lesioni singole e ben delimitate è possibile utilizzare una soluzione allo 0,5% di 5-fluorouracile (5-FU) o al 10% di acido salicilico. Il 5-fluorouracile agisce inibendo la sintesi dell'RNA e del DNA nelle cellule in attiva proliferazione, risultando quindi piuttosto selettivo per le cheratosi attiniche rispetto alla cute sana circostante. Contestualmente, la presenza di acido salicilico contribuisce a ridurre l'ipercheratosi associata. Questo tipo di trattamento è indicato sia per le lesioni appena palpabili sia per quelle ipercheratosiche (tuttavia non è adatto per le lesioni di grado 3 di Olsen) ed è applicato direttamente dal paziente una volta al giorno per un massimo di 12 settimane consecutive. È importante notare che questo trattamento agisce esclusivamente sulle cheratosi attiniche trattate, senza coinvolgere le lesioni subcliniche nell'area circostante (campo di cancerizzazione). Alcuni pazienti, soprattutto gli anziani, potrebbero incontrare difficoltà nell'applicare con precisione la soluzione sulla zona interessata utilizzando l'apposito applicatore. Diversi studi hanno confermato che l'uso combinato di 5-fluorouracile allo 0,5% e acido salicilico al 10% porta a una riduzione significativa delle cheratosi attiniche, con una diminuzione riportata tra il 70% e il 75%.¹³ Tra gli effetti collaterali più comuni si segnalano irritazione e infiammazione nel sito di applicazione.¹³

1.5.2.1. IMIQUIMOD AL 5%

L'imiquimod è un immunomodulatore derivato dell'imidazochinolina, ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio nell'agosto 2012, con un meccanismo d'azione principale basato sull'attivazione dell'immunità innata. Esso, infatti, agisce come agonista del recettore Toll-like-7, stimolando la produzione locale di citochine come l'interferone alfa e l'IL-12 nell'epidermide. Questo migliora l'immunità cellulare e ha anche un effetto proapoptotico diretto sulle cellule tumorali. La crema a base di imiquimod al 5% è indicata per il trattamento di lesioni localizzate in un'area ≤ 25 cm². È raccomandato per pazienti immunocompetenti e deve essere usato con cautela nei pazienti che assumono immunosoppressori.⁵

Il trattamento con imiquimod viene applicato autonomamente dai pazienti tre volte a settimana a giorni alterni per quattro settimane consecutive (un ciclo prevede tre applicazioni a settimana per 4 settimane) utilizzando bustine da 250 mg, sufficienti a coprire superfici fino a 25 cm². Dopo un intervallo libero da trattamento di altre quattro settimane, se persistono lesioni residue, può essere iniziato un secondo ciclo di trattamento, con una dose massima raccomandata di una bustina per un massimo di 8 settimane. L'imiquimod al 5% può anche essere impiegato per trattare il campo di cancerizzazione con cicli sequenziali di trattamento, sebbene ciò comporti una lunga durata complessiva del trattamento e costi elevati associati.⁵

Con il regime posologico utilizzato, si riporta una clearance completa tra il 26,8% e il 55% dopo un singolo ciclo e dopo due cicli, rispettivamente.¹³ I tassi di recidiva della malattia sono bassi, con dati che indicano recidive nel 27% dei casi dopo 12 mesi di follow-up, nel 25% dei pazienti dopo 16 mesi e nel 20% dei pazienti dopo 24 mesi.¹³ L'imiquimod al 5% ha dimostrato efficacia anche nel trattamento del carcinoma basocellulare superficiale e nodulare di piccole dimensioni, oltre che nel morbo di Bowen. Gli effetti collaterali comuni includono reazioni cutanee infiammatorie locali come prurito, bruciore, eritema, dolore, edema e secchezza, mentre effetti sistemici come sintomi simil-influenzali (mialgia, affaticamento, nausea) sono più rari.¹³

1.5.2.2. IMIQUIMOD 3.75%

Imiquimod al 3,75% in crema può essere efficacemente impiegato per il trattamento di zone cutanee più ampie, come il viso intero o il cuoio capelluto calvo, nel contesto di un ciclo terapeutico. La sua applicazione è semplice e segue un regime di due cicli di trattamento, ciascuno della durata di due settimane, intervallati da due settimane di pausa. Questa formulazione è particolarmente indicata per il trattamento di cheratosi attiniche multiple e di aree di cancerizzazione cutanea. Per cluster più piccoli di lesioni, sia l'imiquimod al 3,75% che al 5% possono essere impiegati con successo. Gli studi randomizzati hanno dimostrato che l'imiquimod al 3,75% porta a una riduzione significativa, con una mediana dell'81,8%, delle cheratosi attiniche.¹³ Inoltre, la comparsa e la successiva scomparsa di lesioni simili a cheratosi attiniche durante il trattamento suggeriscono che questo farmaco sia in grado di eliminare sia lesioni clinicamente evidenti sia quelle subcliniche. Ulteriori ricerche hanno confermato che l'imiquimod al 3,75% può ridurre drasticamente, con una mediana del 92,2%, il numero di lesioni rispetto alla loro conta massima durante il trattamento e fino al termine dello studio.¹³ Questo effetto terapeutico è sostenuto nel tempo, garantendo buoni risultati a lungo termine. Gli effetti collaterali più comuni associati all'uso di questo farmaco sono rappresentati dalle reazioni cutanee locali, come l'eritema, edema ed esulcerazione, che possono estendersi oltre l'area trattata. Tuttavia, queste reazioni sono spesso indicative di una risposta positiva al trattamento. In caso di necessità, è possibile interrompere temporaneamente uno dei due cicli terapeutici per gestire tali reazioni senza compromettere l'efficacia complessiva del trattamento.¹³

1.5.2.3. INGENOLO MEBUTATO

Si ritiene comunemente che l'ingenolo mebutato, un composto biologico derivato dalla linfa vegetale di *Euphorbia peplus*, abbia due meccanismi d'azione distinti. Questi includono la stimolazione delle risposte immunitarie mediate dai neutrofili, che sembra modulare l'immunità innata attraverso la produzione di citochine infiammatorie come IL-8 e TNF-alfa, e il reclutamento di questa classe di leucociti,

oltre all'induzione della necrosi delle cellule displastiche. Tuttavia, il suo esatto meccanismo d'azione non è ancora del tutto chiarito.

Disponibile in diverse concentrazioni, come il gel allo 0,05% (500 lg/g) per il trattamento delle lesioni cheratosi attiniche del tronco o delle estremità e il gel allo 0,015% per quelle localizzate su viso e cuoio capelluto (150 lg/g gel), l'ingenolo mebutato è adatto anche per il trattamento di piccoli cluster di lesioni in un'area di 25 cm². Lo schema terapeutico prevede un'applicazione per due (nel caso dello 0,015%) o tre giorni consecutivi (se si utilizza l'0,05%). La breve durata del trattamento favorisce un'elevata aderenza del paziente al regime terapeutico.

Per i campi di cancerizzazione più estesi, possono essere necessari cicli successivi di trattamento, anche se ciò comporta un prolungamento complessivo della durata del trattamento (dato che i cicli devono essere separati da un periodo di otto settimane senza terapia), oltre ad un aumento dei costi. È dimostrato che questo trattamento per le cheratosi attiniche è efficace, con riduzioni mediane delle lesioni cliniche comprese tra il 75% e l'83% a otto settimane dopo il completamento del trattamento.¹³ Tuttavia, dei pazienti guariti, il 50-54% ha sperimentato una ricomparsa della malattia nel campo trattato nell'anno successivo di follow-up (54% sul viso e sul cuoio capelluto e 56% sul tronco e sulle estremità).¹³ Gli eventi avversi riportati sono stati esclusivamente locali e non sistemici, comprendenti eritema, desquamazione, formazione di croste, edema, vescicole/pustole ed erosioni/ulcerazioni. Tali reazioni cutanee locali si sono risolte entro 2-4 settimane, a seconda della sede.⁵

A partire dal 2020 i farmaci per uso topico contenenti Ingenolo mebutato non sono più disponibili in Italia in quanto studi di farmacovigilanza avevano evidenziato un alto tasso di NMSC nelle sedi trattate con il farmaco.

1.5.2.4. 5-FLUOROURACILE AL 5%

La crema al 5% di 5-fluorouracile può essere utilizzata per trattare il campo di cancerizzazione o lesioni di piccole dimensioni, anche a cluster. Questo agente antimetabolita citotossico, appartenente al gruppo delle antipirimidine, agisce

inibendo la timidilato sintetasi, un enzima essenziale per la sintesi del DNA, e interferendo anche con la trascrizione dell'RNA. Il trattamento è semplice da applicare autonomamente dai pazienti, con un regime posologico di due volte al giorno sull'area interessata per 3-4 settimane: può essere utilizzato anche per trattare aree di grandi dimensioni, purché la superficie trattata non superi i 500 cm², seguendo un ciclo di trattamento.⁵

Studi randomizzati hanno dimostrato tassi di risoluzione complessiva delle lesioni del 47-88% con il farmaco 5-fluorouracile. Tuttavia, circa il 65% dei pazienti ha mostrato recidive delle lesioni entro 12 mesi dopo il trattamento.¹³ In confronto ad altri trattamenti come il diclofenac sodico al 3% e l'imiquimod al 5%, il 5-fluorouracile al 5% sembra portare a una maggiore riduzione delle cheratosi attiniche, con un'efficacia simile alla terapia fotodinamica con acido aminolevulinico. Tuttavia, il 5-fluorouracile al 5% è associato a intense reazioni cutanee locali, come infiammazione, dolore, prurito, sensazione di bruciore, iperpigmentazione, desquamazione e formazione di croste, che possono estendersi oltre l'area di trattamento e ridurre l'aderenza del paziente alla terapia. Inoltre, l'esposizione alla luce solare durante il trattamento può intensificare tali reazioni cutanee avverse. Un ulteriore svantaggio è rappresentato dalle possibili interazioni farmacologiche, potenzialmente letali, con inibitori della diidropirimidina deidrogenasi come la brivudina.¹³ In alcuni Paesi, una formulazione combinata di 5-fluorouracile con acido salicilico è considerata una possibile opzione terapeutica, sebbene non sia utilizzata ovunque, come ad esempio in Francia.⁵

1.5.2.5. DICLOFENAC AL 3% CON ACIDO IALURONICO AL 2.5%

Il diclofenac, un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS), agisce inibendo la ciclossigenasi 2 (COX2), riducendo così la sintesi della prostaglandina E2 (PGE2)⁵. Il diclofenac gel al 3% in acido ialuronico al 2,5% è indicato per il trattamento delle lesioni raggruppate e del campo di cancerizzazione¹³. Anche se l'applicazione è semplice, richiede un dosaggio di due volte al giorno per 60-90 giorni, il che può compromettere la aderenza terapeutica⁵. Si raccomanda

l'applicazione due volte al giorno per 8-12 settimane, con una dose massima di 8 g di gel al giorno, aspettando il massimo effetto terapeutico 30 giorni dopo la sospensione del trattamento⁵.

Alcuni Autori ritengono che l'efficacia del diclofenac sia inferiore rispetto ad altri trattamenti topici, come il 5-fluorouracile o l'imiquimod⁵, poiché sembra controllare piuttosto che eliminare completamente la cheratosi attinica. I tassi complessivi di risoluzione delle lesioni riportati negli studi randomizzati sono compresi tra il 54% e il 63%, ma sono raramente osservati nella pratica clinica reale¹³. Tuttavia, un vantaggio del diclofenac è la sua buona tollerabilità, con lievi effetti collaterali irritanti come prurito, eritema, fotosensibilizzazione e secchezza cutanea, e solo rari casi di dermatite da contatto, sebbene le eruzioni cutanee siano frequenti¹³.

1.5.2.6. TERAPIA FOTODINAMICA (PDT)

Con la terapia fotodinamica (PDT), la cute affetta da cheratosi attiniche viene trattata mediante l'applicazione di un farmaco fotosensibilizzante, come l'acido aminolevulinico o il metil aminolevulinato, che si accumula preferenzialmente nei cheratinociti atipici a causa del loro rapido turnover cellulare. Successivamente, l'area trattata viene esposta a una sorgente luminosa esterna di una determinata lunghezza d'onda, causando l'eliminazione delle cellule bersaglio. Sebbene la procedura possa essere utilizzata per trattare sia piccoli gruppi di lesioni che aree più estese, la necessità di disporre del farmaco e della sorgente luminosa rendono difficile il suo utilizzo in ogni contesto di dermatologia ambulatoriale.¹³

Per quanto riguarda la posologia del trattamento, è consigliato eseguire una prima sessione di PDT e valutare le lesioni trattate dopo 3 mesi, eseguendo eventualmente una seconda seduta. In molti studi, le due sessioni sono distanziate di una settimana l'una dall'altra. Tuttavia, la procedura richiede molto tempo e può causare dolore e bruciore, rendendola meno conveniente per alcuni pazienti rispetto all'applicazione di farmaci topici.⁵

Recenti studi⁵ hanno dimostrato che la daylight PDT, ossia con la fotoesposizione della parte trattata all'esterno, può essere associata a minor dolore e maggiore aderenza del paziente rispetto alla PDT convenzionale. Sebbene l'efficacia delle due modalità di trattamento siano piuttosto simili, studi randomizzati hanno riportato elevati tassi di risoluzione delle lesioni e riduzione dei tassi di recidiva della malattia, specialmente quando vengono utilizzate due sessioni di PDT convenzionale.⁵

In definitiva, la PDT è indicata soprattutto per le cheratosi attiniche multiple del viso e del cuoio capelluto, ma può essere utilizzata anche in altre sedi cutanee. Tuttavia, il dolore rimane un fattore limitante importante da considerare.⁵

1.5.2.7. TERAPIE LASER

Tra i trattamenti disponibili per le cheratosi attiniche, si annoverano i laser ablativi ultrapulsati Er:Yag e CO₂, i quali sono indicati per lesioni isolate o sparse. Tuttavia, i tassi di successo di tali trattamenti non sono finora stati adeguatamente valutati. L'effetto termico generato da questi laser e la vaporizzazione tissutale non selettiva possono causare perdita di sostanza e necrosi coagulativa dei margini delle lesioni trattate. Di conseguenza, durante la fase di guarigione, è comune riscontrare sintomi come eritema, dolore, irritazione, prurito, edema, discromia e, talvolta, sovrainfezioni secondarie. In alternativa, vengono impiegati i laser frazionati non ablativi (Er:Yag e CO₂) per creare microcavità nella pelle, il che può ottimizzare la penetrazione di altri trattamenti, come la terapia fotodinamica (PDT).

1.5.2.8. AGENTI ANTITUMORALI

Tra i diversi trattamenti farmacologici, figurano anche altri agenti antitumorali: questi prendono di mira i regolatori del ciclo cellulare, tra cui lo stadio mitotico della proliferazione delle cellule tumorali e i microtubuli, composti di tubulina, una proteina globulare costituita da eterodimeri di α e β tubulina (da 50 kDa, condividenti il 40% di omologia amminoacidica). Nelle cellule in mitosi, i microtubuli hanno lo scopo di formare rapidamente un fuso mitotico (che ha lo

scopo di separare i cromosomi attraverso un preciso equilibrio di polimerizzazione e depolimerizzazione), ma, poiché molto suscettibili da agenti antimitotici, costituiscono un bersaglio di chemioterapici antitumorali. La maggior parte degli agenti anti-microtubulari si legano alla β -tubulina dell'eterodimero $\alpha\beta$, causando un ritardo o un blocco alla transizione metafase-anafase durante la mitosi, con conseguente interruzione del fuso mitotico e apoptosi. Gli agenti bersaglianti i microtubuli sono generalmente classificati in due gruppi principali, ossia stabilizzatori e depolimerizzatori. Gli stabilizzatori, come paclitaxel e docetaxel, promuovono la polimerizzazione della tubulina e stabilizzano il polimero, arrestando la depolimerizzazione. Al contrario, i destabilizzatori come vinblastina, colchicina e nocodazolo impediscono la polimerizzazione microtubulare.²

1.5.2.9. COMBINAZIONI TERAPEUTICHE

Gli approcci terapeutici sopra menzionati possono essere combinati tra loro in base alla situazione clinica e alla risposta individuale del paziente al trattamento. Questa flessibilità permette di adattare il protocollo terapeutico alle specifiche esigenze di ciascun paziente, ottimizzando così l'efficacia complessiva della cura. Ad esempio, dopo un trattamento diretto sull'area interessata, è possibile utilizzare altri approcci terapeutici per colpire eventuali lesioni residue e massimizzare la clearance delle cheratosi attiniche.

Uno studio sull'impiego¹ di imiquimod al 3,75% dopo la criochirurgia ha evidenziato una significativa riduzione delle cheratosi attiniche valutate sei mesi dopo il completamento del trattamento rispetto alla criochirurgia seguita da placebo (mediana di riduzione percentuale: 86,5% vs 50%, rispettivamente, $p < 0,0001$).¹ Questo suggerisce che l'uso sequenziale di diversi trattamenti può fornire un beneficio aggiuntivo rispetto alla monoterapia, contribuendo a migliorare i risultati a lungo termine. Allo stesso modo, l'adozione di un approccio terapeutico sequenziale, come la criochirurgia seguita dal 5-fluorouracile o la terapia fotodinamica seguita dall'imiquimod al 5%, ha dimostrato di portare ad un miglioramento nella riduzione delle lesioni rispetto alla somministrazione singola di trattamenti. Questo suggerisce che combinare diverse modalità terapeutiche può

potenziare l'effetto sinergico dei trattamenti e migliorare la clearance delle cheratosi attiniche. Inoltre, la possibilità di personalizzare il trattamento in base alla risposta individuale del paziente consente di ottimizzare l'aderenza e la tollerabilità del regime terapeutico. Una gestione flessibile del trattamento può contribuire a ridurre al minimo gli effetti collaterali ed a massimizzare i risultati clinici, migliorando così la qualità della vita del paziente nel lungo periodo.

In definitiva, l'approccio sequenziale nell'utilizzo di diversi trattamenti per le cheratosi attiniche offre una strategia terapeutica versatile ed efficace per migliorare la clearance delle lesioni cutanee e ottimizzare i risultati clinici nel lungo termine.¹

1.6. TIRBANIBULINA E LE SUE CARATTERISTICHE

Una nuova opzione terapeutica nell'approccio alla gestione dei pazienti affetti da cheratosi attiniche localizzate sul viso e sul cuoio capelluto è rappresentata dalla tirbanibulina all'1% in unguento: essa è caratterizzata da un singolo breve periodo di trattamento (monoapplicazione giornaliera per cinque giorni consecutivi). L'applicazione viene eseguita preferibilmente alla sera, al fine di evitare l'esposizione solare immediata, e ha dimostrato un profilo di sicurezza ed efficacia simile all'uso topico di altri trattamenti già esistenti.¹⁵

L'approvazione della Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti, avvenuta nel dicembre 2020, riguarda specificamente l'utilizzo di questa formulazione topica in unguento all'1% di tirbanibulina per il trattamento delle cheratosi attiniche sulle aree fotoesposte. Ogni confezione di unguento (250 mg) contiene 2,5 mg (1%) di tirbanibulina, con una capacità di copertura fino a 25 cm² sulla superficie del viso o del cuoio capelluto.¹⁴

1.6.1. MECCANISMO DI AZIONE DELLA TIRBANIBULINA

La tirbanibulina, una nuova molecola sintetica nota anche come N-benzil-2-(5-(4-(2-morfolinoetossi) fenil) piridina-2-yl) acetammide,¹⁴ ha dimostrato di possedere notevoli effetti antiproliferativi e antitumorali sia in vitro che in vivo. Questa sostanza agisce inducendo inizialmente l'arresto del ciclo cellulare, seguito dalla

morte cellulare per apoptosi, grazie alla sua capacità di legarsi alla tubulina e inibire la polimerizzazione. Gli esperimenti condotti su cellule e le analisi cristallografiche hanno indicato che la tirbanibulina si lega reversibilmente al sito di legame della colchicina sulla β -tubulina. Tuttavia, vi è ancora incertezza riguardo al sito esatto di legame, se sulla β -tubulina o sull'eterodimero $\alpha\beta$ della tubulina, e ulteriori dati sono necessari per confermare questo risultato.

La tirbanibulina inibisce la polimerizzazione della tubulina in modo dose-dipendente, come dimostrato da test in vitro di legame competitivo mediante immunofluorescenza. Questi studi hanno evidenziato che la tirbanibulina interrompe la rete microtubulare attraverso l'inibizione diretta della tubulina nelle cellule esaminate. Inoltre, l'incubazione con tirbanibulina ha determinato un arresto completo del ciclo cellulare in fase G2/M, osservato tramite citofluorimetria a flusso. Rispetto ad altri inibitori dei microtubuli, la tirbanibulina mostra un'elevata affinità e specificità per la tubulina, con un forte effetto antiproliferativo che blocca la mitosi in interfase tardiva e induce segnali di apoptosi.

La tirbanibulina sembra anche avere un'attività antiproliferativa selettiva sulle cellule con alto tasso di crescita cellulare, come dimostrato in un pannello di linee cellulari tumorali. Questo effetto selettivo potrebbe essere correlato alla sua capacità di indurre l'espressione del gene soppressore tumorale p53.²

Oltre alla sua azione antimicrotubulare, la tirbanibulina è in grado di interrompere la segnalazione delle tirosina chinasi non recettoriali SFK, in particolare Src, coinvolte nella migrazione dei cheratinociti e nell'angiogenesi. Tuttavia, resta da determinare se l'attività antiproliferativa della tirbanibulina sia mediata principalmente dall'inibizione degli SFK/Src o dall'azione sui microtubuli, e ulteriori studi sono necessari per chiarire questo punto.¹⁴

In sintesi, la tirbanibulina rappresenta una promettente opzione terapeutica per la gestione delle cheratosi attiniche, agendo attraverso una molteplicità di meccanismi che includono l'inibizione dei microtubuli e la modulazione delle vie di segnalazione intracellulari. La sua efficacia è supportata da dati che indicano un notevole aumento dell'espressione di p53, il che suggerisce un potenziale ruolo nella soppressione tumorale.²

1.6.2. EVIDENZE CLINICHE DELL'UTILIZZO DI TIRBANIBULINA

Per quanto riguarda la sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica della tirbanibulina all'1% in unguento, sono stati condotti studi clinici approfonditi per valutarne l'efficacia nel trattamento delle cheratosi attiniche. In particolare, sono stati eseguiti studi di fase I (NCT02337205) e fase II (NCT02838628) che hanno confermato la significativa rimozione delle lesioni da cheratosi attinica, evidenziando anche una buona tollerabilità del trattamento.² Gli effetti collaterali locali sono risultati lievi e rapidamente risolvibili, senza segnalazioni di eventi avversi gravi che richiedessero l'interruzione del trattamento né di sequele irreversibili.

Lo studio di fase I ha rilevato che tutti i soggetti presentavano concentrazioni plasmatiche di tirbanibulina quantificabili, ma basse. La concentrazione massima media complessiva raggiunta è stata di 0,26 ng/mL (o 0,60 nM), mentre l'area media sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo è stata di 4,09 ng · h/mL, confermando una bassa esposizione sistemica.²

Successivamente, la tirbanibulina è stata sottoposta a due studi di fase III in doppio cieco che hanno coinvolto 702 adulti con cheratosi attiniche sul viso o sul cuoio capelluto. I pazienti trattati con tirbanibulina hanno mostrato tassi significativamente più elevati di clearance delle lesioni rispetto al gruppo trattato con il veicolo. In particolare, al giorno 57, i tassi di clearance completa erano del 44% nel gruppo tirbanibulina rispetto al 5% nel gruppo veicolo. Anche i tassi di clearance parziale erano più elevati nel gruppo tirbanibulina (68% vs 16% e 76% vs 20% rispettivamente).²

L'efficacia del trattamento è stata coerente in tutti i sottogruppi, inclusi età, sesso, conta delle cheratosi attiniche al basale e fototipi di Fitzpatrick. Tuttavia, circa il 47% dei pazienti che hanno ottenuto una clearance completa ha manifestato una recidiva della lesione entro un anno dal giorno 57.²

Per quanto riguarda gli effetti collaterali, sono stati riportati principalmente effetti lievi a moderati, con un punteggio composito medio secondo uno score semiquantitativo per le Local Skin reactions (LSR) massimo di 4,1 nel gruppo

tirbanibulina, che è diminuito significativamente nel tempo. Gli effetti collaterali si sono risolti entro il giorno 29° e 57° e sono stati simili tra i gruppi tirbanibulina e veicolo. In conclusione, i risultati degli studi di fase III confermano che la tirbanibulina all'1% in unguento rappresenta una valida opzione terapeutica per le cheratosi attiniche, garantendo sicurezza, efficacia e un profilo di tollerabilità accettabile con un breve regime di trattamento.²

1.6.3. EFFETTI COLLATERALI DELL'APPLICAZIONE DELLA TIRBANIBULINA

Il profilo di sicurezza della tirbanibulina all'1% è stato ampiamente valutato in diversi studi clinici, tra cui due studi di fase III (NCT03285477 e NCT03285490), che hanno riportato tassi di effetti collaterali gravi relativamente bassi. In particolare, il 6% e l'11% dei pazienti hanno manifestato grave desquamazione/secchezza, mentre il 3% e il 10% hanno riportato solamente eritema. Allo stesso modo, circa il 3% dei pazienti ha manifestato uno dei seguenti effetti collaterali: eritema, edema, prurito, eruzione cutanea, o desquamazione. Queste reazioni cutanee locali sono state principalmente di grado lieve-moderato con eritema che si è sviluppato nel 93% dei casi e desquamazione nell'82% dei pazienti trattati.¹⁵

Anche se sono stati osservati effetti collaterali locali gravi in meno del 10% dei pazienti, con eritema marcato nel 6% dei casi, sono state meno frequentemente riscontrate la formazione di croste, edema, desquamazione, formazione di vescicole, pustole, ulcerazioni o erosioni.¹⁵ I sintomi locali sono solitamente comparsi intorno al secondo giorno di trattamento e hanno raggiunto il picco all'ottavo giorno, per poi risolversi spontaneamente entro circa 2 settimane o al massimo in un mese. È importante notare che nessun partecipante agli studi ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi, né generali né locali.¹⁵

Le valutazioni di laboratorio e fisiche condotte durante gli studi di fase III non hanno evidenziato effetti collaterali sistemici. Tuttavia, è stata riscontrata la possibilità di reazioni oftalmiche, pertanto i pazienti devono fare attenzione a

evitare la contaminazione degli occhi durante l'applicazione della tirbanibulina. Nonostante la mancanza di dati definitivi sull'uso di tirbanibulina durante la gravidanza, è stato osservato che dosi estremamente elevate del farmaco possono causare malformazioni congenite in animali, per tale motivo, a scopo precauzionale, l'uso del farmaco è sconsigliato in gravidanza.¹⁵

La tollerabilità favorevole della tirbanibulina è attribuita al suo meccanismo d'azione, che induce l'apoptosi anziché la necrosi, associata a una ridotta infiammazione. Ciò ha contribuito ad ottenere un'adesione al trattamento e una soddisfazione del paziente significativamente migliori rispetto ad altri trattamenti topici, come il 5-fluorouracile (5-FU), l'imiquimod e il gel di diclofenac. Mentre questi trattamenti possono provocare eventi avversi più frequenti e gravi, richiedendo spesso una pausa nel trattamento, la tirbanibulina offre un regime di trattamento più breve e una minore incidenza di recidive a un anno di distanza. Nonostante i potenziali benefici della tirbanibulina, sono necessari ulteriori studi diretti per confrontare direttamente i suoi risultati con altri trattamenti per la cheratosi attinica al fine di determinarne le reali superiorità e inferiorità.¹⁴

2. SCOPO DELLO STUDIO

Stante l'elevata incidenza di cheratosi attiniche, anche multiple e recidivanti, nei soggetti portatori di trapianto d'organo solido, nonché l'alto rischio di sviluppare carcinomi squamosi multipli e più aggressivi, appare chiara la necessità di utilizzare le cosiddette “terapie di campo di cancerizzazione” (field-directed therapies). Queste consistono nel trattamento delle cheratosi attiniche visibili e dell'area circostante, che appare non ancora macroscopicamente alterata (pur se presenta atipie cellulari evidenziabili a livello istologico) e si contrappongono alle “lesion-directed therapies” (nelle quali viene trattata solamente la singola lesione). Ad oggi numerose “field-directed therapies” non sono ancora formalmente approvate per i portatori di trapianto d'organo, i quali, più di tutti, potrebbero trarre beneficio da tali trattamenti.

La recente approvazione in Italia dell'unguento di Tirbanibulina 1% (che inibisce la polimerizzazione della tubulina e agisce su Src chinasi, inibendo la proliferazione dei cheratinociti alterati e inducendoli all'apoptosi) per le cheratosi attiniche su viso e cuoio capelluto è validata per i soggetti immunocompetenti, non ancora per quelli immunodepressi. Lo scopo di questo studio è valutare l'efficacia e la sicurezza dell'unguento di Tirbanibulina 1% nel trattamento delle cheratosi attiniche a carico delle regioni di volto e capo in pazienti immunosoppressi, in particolare nel sottogruppo dei trapiantati d'organo solido.

3. MATERIALI E METODI

3.1. DISEGNO DELLO STUDIO

Lo studio è di coorte osservazionale-prospettico, in assenza di gruppo trattato con placebo. I pazienti sono stati arruolati progressivamente presso l'Ambulatorio dedicato ai pazienti portatori di trapianto d'organo della SCU Dermatologia (AOU Maggiore della Carità di Novara), a cadenza settimanale e che permette il follow up periodico di tali soggetti. La partecipazione al presente studio è stata proposta a pazienti trapiantati d'organo solido che presentavano cheratosi attiniche al capo e volto e che necessitavano di trattamento di campo (field-directed treatment). Dopo aver spiegato dettagliatamente in che cosa consista lo studio, come si applichi il farmaco contenente tirbanibulina unguento 1%, i possibili effetti avversi e la necessità di controlli periodici successivi, è stato firmato dal paziente il consenso informato e consegnata l'informativa su terapia e trattamento dati personali e sensibili. In occasione dell'arruolamento (T0) al paziente è stato anche spiegato come applicare il trattamento nei giorni successivi (per un totale di cinque giorni). Sono stati inoltre raccolti i dati personali (nome, cognome, genere sessuale, data di nascita) e clinici, quali tipo e data del trapianto, terapia immunosoppressiva in atto, fototipo, intensità di esposizione solare (categorizzata in intensa, ricreazionale, scarsa), utilizzo abituale di schermo solare (sì, no), familiarità per tumori cutanei, storia di ustioni solari pregresse, esposizione a radiazioni ultraviolette (es. lampade), nonché l'eventuale precedente diagnosi e trattamento di cheratosi attiniche.

Sono poi state acquisite le fotografie cliniche delle lesioni oggetto di trattamento al momento dell'arruolamento (T0) ed alle due visite successive (T1 e T2). Inoltre, al T0 e T2 si è calcolato il punteggio AKASI, nonché la conta numerica delle cheratosi attiniche presenti nel sito di trattamento. I suddetti dati sono stati inseriti in un apposito database (costruito utilizzando software REDCap) e pseudonimizzati.

Tutte le analisi statistiche sono state eseguite con il software SAS 9.4 e la soglia di significatività è stata posta allo 0.05.

3.2. MODALITA' DI TRATTAMENTO

L'applicazione del trattamento è stata spiegata in occasione dell'arruolamento (T0): essa consiste nell'applicare il contenuto di 1 bustina sulla sede cutanea da trattare alla sera per 5 sere consecutive. Il mattino successivo la sede trattata deve essere risciacquata con acqua corrente.

Generalmente si assiste allo sviluppo di reazioni cutanee locali al farmaco (LSR = Local Skin Reactions) che si presentano a distanza di circa 8 giorni dall'avvio del trattamento e che di norma non richiedono una terapia specifica (si risolvono spontaneamente nell'arco di altri 5-7 giorni ulteriori).

3.3. FOLLOW UP

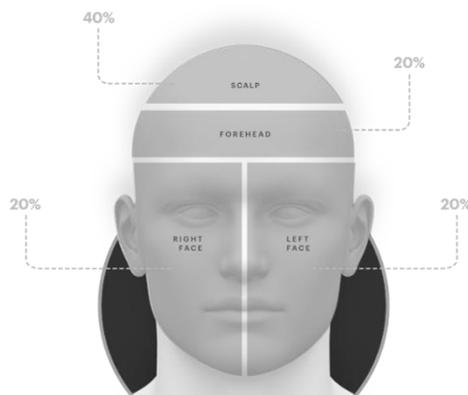
Il primo controllo (T1) è stato effettuato a 8 circa giorni dall'avvio della terapia allo scopo di eseguire una valutazione clinica e fotografica per documentare l'entità delle reazioni cutanee locali (LSR) che vengono suddivise in eritema, desquamazione, presenza di croste, edema, vescicole o pustole, erosione/esulcerazione¹⁷. Ciascuna delle suddette reazioni cutanee è stata quantificata tramite un punteggio quantitativo variabile da 0 a 3 (0= assente; 1= lieve; 2= moderata; 3= severa)¹⁷.

Le LSR più frequenti sono rappresentate da eritema e desquamazione, le quali possono manifestarsi con maggiore intensità ed essere particolarmente evidenti. Altra possibile LSR, generalmente meno frequente delle precedenti, è la formazione di croste, le quali però hanno uno sviluppo leggermente più tardivo rispetto all'eritema. Vescicole, pustole ed erosioni sono complicanze più rare. In generale tutte queste LSR non sono più apprezzabili al successivo controllo (T2) in quanto si attenuano entro una o due settimane dalla fine dell'applicazione del farmaco tirbanibulina unguento.

Il controllo finale (T2) è stato eseguito a distanza di circa 60 giorni dall'avvio del trattamento con un'ulteriore valutazione clinica (nuova conta delle lesioni e rivalutazione dell'AKASI score) corredata di fotografia clinica, nonché rivalutazione di eventuali eventi avversi cutanei non risolti.

3.4. VALUTAZIONE DI EFFICACIA

L'efficacia clinica del farmaco è stata valutata usando lo score clinico AKASI, che è una scala per valutare in maniera quali-quantitativa la gravità delle cheratosi attiniche localizzate al viso e cuoio capelluto¹⁶. AKASI suddivide le aree del capo in quattro zone: cuoio capelluto, fronte, e lati sinistro e destro del viso. Per ogni zona lo score valuta l'entità dell'area interessata (in %), la distribuzione delle cheratosi, il grado di eritema e lo spessore delle lesioni.



2

Se un'area non è interessata, lo score per quella zona è uguale a 0. Il punteggio finale ottenuto varia da 0 a 18, con punteggi parziali per ogni zona del viso e del cuoio capelluto: i punteggi parziali vanno da 0 a un massimo di 7,2 per il cuoio capelluto, da 0 a 3,6 per fronte, lato destro e lato sinistro della faccia.

Esistono applicazioni per computer, tablet e telefono cellulare che permettono un rapido calcolo del punteggio AKASI nel corso della valutazione clinica.

² Immagine tratta dal sito: <https://www.akasicalculator.com/>, in bibliografia alla voce ¹⁶

Area extent	AK Distribution	Erythema	Thickness
Unaffected area	0 = None	0 = None	0 = No palpability
1 = 1-9%	1 = Isolated or scattered	1 = Slight	1 = Just palpable
2 = 10-29%	2 = Clustered	2 = Moderate	2 = Clearly palpable
3 = 30-49%	3 = Clustered and confluent	3 = Intense	3 = Thickened
4 = 50-69%	4 = All confluent	4 = Very intense	4 = Very thickened
5 = 70-89%			
6 = 90-100%			

3

E) Schematic form - Total score calculation

Score	Scalp	Forehead	Left cheek, ear, chin and nose	Right cheek, ear, chin and nose
D (Distribution)	3	3	1	1
E (Erythema)	2	2	2	2
T (Thickness)	2	3	2	2
Sum of D + E + T	7	8	5	6
% of affected area	35%	25%	15%	20%
Area score	3	2	2	2
Subtotal (Sum of D + E + T + Area score)	10	10	7	8
Area coefficient	x0.4	x0.2	x0.2	x0.2
AKASI Subscore	4.0	2.0	1.4	1.6
Total AKASI Score	9.0			

Total score range from 0 to 18

4

3.5. DIMENSIONE CAMPIONARIA

In riferimento ai dati della letteratura¹⁷, assumendo una riduzione parziale del numero delle lesioni trattate pari a $\geq 75\%$ nel gruppo di pazienti in studio evidenziabile al T2 pari al 72%¹⁷ (con ampiezza di intervallo del 30% e intervallo di confidenza del 95%), la dimensione campionaria richiesta è pari ad almeno 32 pazienti, anche se poi nel nostro studio in real-life ne sono stati sufficienti 30 per ottenere comunque ottimali dati statistici. Il 72% di cui sopra deriva dal fatto che in

³ Immagine tratta dal sito: <https://www.akasicalculator.com/>, in bibliografia alla voce ¹⁶

⁴ Immagine tratta dal sito: <https://www.akasicalculator.com/>, in bibliografia alla voce ¹⁶

letteratura, nei pazienti immunocompetenti però, si è ottenuta una clearance maggiore o uguale a 75% in quella percentuale di pazienti rispetto al placebo ¹⁷.

3.6. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Nel presente studio si è voluto valutare l'efficacia clinica del trattamento attraverso la quantificazione della percentuale di pazienti con riduzione del numero di lesioni presenti nell'area trattata pari a rispettivamente il 75% e il 100%. Tali dati si ricavano tramite confronto fra il quadro clinico a T0 e T2. I suddetti tassi sono denominati clearance 75% e clearance 100%, i quali sono, rispettivamente, in media nel soggetto immunocompetente del 72% e 49%.¹⁷

3.7. CRITERI DI INCLUSIONE

Sono ritenuti arruolabili i pazienti di entrambi i sessi, di età superiore a 18 anni e precedentemente sottoposti a trapianto di organo solido, affetti da cheratosi attiniche del capo e del volto che richiedano un trattamento del campo di cancerizzazione, dotati di adeguata compliance che permetta la corretta applicazione del trattamento. Altro requisito necessario è rappresentato dalla firma sul modulo di consenso informato.

3.8. CRITERI DI ESCLUSIONE

Sono invece stati esclusi pazienti con cheratosi attiniche in fase di sospetta trasformazione in carcinoma squamoso, nonché quelle localizzate in sede periorifiziale (palpebre, labbra); altresì non sono stati coinvolti pazienti con precedente allergia alla tirbanibulina o ai suoi eccipienti, oltre a coloro che non avessero fornito il consenso allo studio.

4. RISULTATI

4.1. ANALISI DESCRITTIVA DELLA POPOLAZIONE IN STUDIO

La popolazione in studio è composta da 30 soggetti portatori di trapianto d'organo solido, con età media di 69.07 anni (range 44.93-83.76 anni) calcolata al T0, composta principalmente da uomini (25; 83,33%) e in misura minore da donne (5; 16,67%).

	N	Minimo	Massimo	Media	Dev std	Mediana	Quartile inferiore	Quartile superiore
Età al trapianto	30	19.00	69.00	52.17	12.84	55.50	47.00	62.00
Età al T1	30	44.93	83.76	69.07	8.61	69.66	62.96	76.58

In merito all'organo trapiantato, si trattava in 25 soggetti di trapianto di rene (22 casi con singolo trapianto, e 3 doppio), in 2 pazienti di trapianto epatico, 2 soggetti sottoposti a trapianto di rene e fegato e 1 paziente portatore di trapianto cardiaco.

Tipo di trapianto				
Tipo di trapianto	Frequenza	Percentuale	Frequenza cumulativa	Percentuale cumulativa
Cuore	1	3.33	1	3.33
Fegato	3	10.00	4	13.33
Rene	26	86.67	30	100.00

Il trattamento immunosoppressivo a cui sono sottoposti durante lo studio è costituito da una combinazione fra tacrolimus e ciclosporina (inibitore di calcineurina), micofenolato mofetile/micofenolato sodico (inibitore sintesi guanina), everolimus/sirolimus (mTOR inibitori), azatioprina (antagonista purinico) e steroidi.

	Terapia tacrolimus		Terapia mTOR inibitori		Terapia ciclosporina		Terapia micofenolato		Terapia steroide	
	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si
Frequenza	9	11	24	6	23	7	12	18	13	17
Percentuale	30.00	70.00	80.00	20.00	76.67	23.33	40.00	60.00	43.33	56.67

Per quanto riguarda il fototipo secondo Fitzpatrick dei pazienti reclutati, si trattava per la maggior parte di tipo III (21 soggetti) e i restanti 9 appartenevano al tipo II. L'esposizione solare nella maggior parte dei casi (20 soggetti) è stata dai pazienti riferita come "ricreazionale"; invece, definita "frequente" da 6 su 30, infine 4 pazienti hanno negato qualsiasi volontaria esposizione solare o l'hanno definita "rara". Riguardo all'esposizione solare per motivo professionale 10 pazienti su 30 hanno riferito in anamnesi un'attività lavorativa all'aperto.

In merito alla protezione solare, la maggior parte riferiva un corretto comportamento e solo 4 pazienti hanno riferito di non proteggersi abitualmente dal Sole con adeguato schermo solare; 1 solo soggetto ha riportato esposizione a lampade UV in epoca precedente al trapianto, affermando che dopo l'intervento ha mantenuto una corretta protezione nei confronti dell'esposizione solare.

L'anamnesi familiare era positiva per asportazione di tumori cutanei in soli 2 pazienti.

Tali dati sono riassunti nella tabella seguente:

	Fototipo		Uso schermo solare		Familiarità tumori cutanei		Ustioni pregresse		UV (es. lampade, ...)		Esposizione solare			
	2	3	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	Ricreaz.	Freq.	Rara	Nega
Freq	9	21	4	26	28	2	14	16	29	1	20	6	2	2
%	30.00	70.00	13.33	86.67	93.33	6.67	46.67	53.33	96.67	3.33	66.67	20.00	6.67	6.67

Passando ai dati dermatologici dei soggetti in studio, ben 19 pazienti (63.33) erano stati sottoposti per cheratosi attiniche a precedenti trattamenti, quali crioterapia,

biopsia o altro trattamento topico (es. ingenolo mebutato). I restanti 11 pazienti (36.67%) dichiaravano di non aver mai subito trattamenti per cheratosi attiniche nel corso della vita. Degno di nota è il fatto che ben 20 (66.67%) pazienti avevano però avuto una precedente diagnosi di almeno un NMSC (in un soggetto venivano riportati addirittura 12 lesioni sottoposte a exeresi chirurgica), mentre i restanti 10 riferivano un'anamnesi dermatologica pregressa negativa. I tumori cutanei riscontrati nell'anamnesi dei soggetti reclutati sono stati carcinomi squamocellulari, basocellulari e malattia di Bowen, mentre 1 solo paziente aveva sviluppato anche un melanoma in precedenza. Tali dati riguardanti la numerosità dei tumori nella coorte sono riportati nelle tabelle seguenti:

Istotipo basocellulare (numerosità)	Frequenza	Percentuale	Frequenza cumulativa	Percentuale cumulativa
0	15	50.00	15	50.00
1	9	30.00	24	80.00
2	3	10.00	27	90.00
3	1	3.33	28	93.33
5	1	3.33	29	96.67
6	1	3.33	30	100.00

Istotipo spinocellulare (numerosità)	Frequenza	Percentuale	Frequenza cumulativa	Percentuale cumulativa
0	21	70.00	21	70.00
1	5	16.67	26	86.67
2	1	3.33	27	90.00
4	2	6.67	29	96.67

Istotipo spinocellulare (numerosità)	Frequenza	Percentuale	Frequenza cumulativa	Percentuale cumulativa
10	1	3.33	30	100.00

Istotipo BOWEN (numerosità)	Frequenza	Percentuale	Frequenza cumulativa	Percentuale cumulativa
0	24	80.00	24	80.00
1	6	20.00	30	100.00

Istotipo melanoma (numerosità)	Frequenza	Percentuale	Frequenza cumulativa	Percentuale cumulativa
0	29	96.67	29	96.67
1	1	3.33	30	100.00

4.2. RISULTATI DELLO STUDIO

Tutti i pazienti arruolati hanno completato lo studio e hanno tollerato il trattamento, non si sono registrati interruzioni della terapia, né casi di pazienti persi al follow up.

Passando poi alla valutazione clinica delle cheratosi attiniche è stato utilizzato lo score AKASI, calcolato al T0 (basale) e al T2 (valutazione finale) registrando i range di valori rispettivi medi di 2.58 e 1.00, insieme al numero totale di cheratosi attiniche presenti nell'area di trattamento: esse erano mediamente 5.93 al T0 e 2.73 al T2.

Variabile	N	Minimo	Massimo	Media	Dev std	Mediana	Quartile inferiore	Quartile superiore
AKASI T0	30	0.80	5.40	2.58	1.51	2.40	1.20	3.80
AKASI T2	30	0.00	3.80	1.00	1.08	0.80	0.00	1.60
Diff. AKASI T2-T0	30	-4.80	0.00	-1.58	0.99	-1.40	-1.80	-0.80
Diff. AKASI in %	30	-100.00	0.00	-67.58	31.13	-68.71	-100.00	-40.00
AK T0	30	1.00	16.00	5.93	4.86	4.50	1.00	9.00
AK T2	30	0.00	15.00	2.73	3.60	2.00	0.00	4.00
Diff. AK T2-T0	30	-12.00	1.00	-3.20	2.75	-3.00	-5.00	-1.00
Diff. AK in %	30	-100.00	100.00	-59.70	51.01	-66.67	-100.00	-50.00

Nella coorte di pazienti ben 11 (36.67%) hanno beneficiato del trattamento ottenendo la completa scomparsa delle lesioni, facendo registrare sia un numero assoluto di cheratosi attiniche sia, di conseguenza, uno score AKASI al T2 pari a 0.

Un solo paziente non ha registrato alcun miglioramento, né in termini di una riduzione del numero assoluto di lesioni, né dello score AKASI.

Dall'analisi statistica dei dati, è evidente quindi come 11 soggetti (36.67%, con un intervallo di confidenza di [19.93; 56.14 al 95%]) abbiano avuto una riduzione di AKASI al T2 del 100%, mentre 14 (46.67%, con I. C. al 95% di [28.34; 65.67]) di almeno il 75%. Inoltre, la riduzione media dello score AKASI tra T2 e T0 è di 1.58 punti, corrispondente a una riduzione media dell'AKASI in percentuale di 67.58% (considerando una deviazione standard di 31.13).

Come logico e prevedibile, negli 11 soggetti con AKASI ridotto a 0 al T2 si assiste a una totale risoluzione delle cheratosi attiniche al capo. La riduzione del 75% del numero di cheratosi attiniche invece è raggiunta in 13 pazienti, cioè il 43.33%, con un intervallo di confidenza al 95% di [25.46; 62.57].

	Clearance 100%		Diff. AKASI del 100%		Clearance \geq 75%		Diff. AKASI \geq 75%	
	No	Sì	No	Sì	No	Sì	No	Sì
Frequenza	19	11	19	11	17	13	16	14
Percentuale	63.33	36.67	63.33	36.67	56.67	43.33	53.33	46.67

La minima distanza temporale tra T0 e T1 è stata di 7 giorni, quella massima di 168 (con una media di 21.80 giorni (uno studio di questo tipo è definito in letteratura¹⁸ come svolgimento in “real-life”, perché non sempre si è riscontrata una perfetta collaborazione del paziente nel presentarsi puntualmente agli appuntamenti di controllo). Per lo stesso motivo non è perfetta nemmeno la cadenza del controllo T2 rispetto al T0, perché si passa da 15 giorni trascorsi come minimo fino a un massimo di 273 (in media 95). Ricordiamo che le tempistiche inizialmente fissate per il presente studio erano di 7 giorni (T1) e 60 giorni (T2).

4.3. LOCAL SKIN REACTIONS (LSR)

Al T1 e al T2 sono stati registrati anche gli eventuali effetti collaterali locali (LSR: Local Skin Reactions) sviluppati, suddivisi in eritema, desquamazione, edema, croste, vescicole/pustole, erosione/esulcerazione. Per quanto concerne il primo controllo (T1), sono stati riscontrati soprattutto eritema (nel 93.33% dei casi), desquamazione (73.33%), croste (30%), erosione/esulcerazione (26.67%). Non abbiamo registrato edema, né la comparsa di vescicole/pustole. Un altro effetto collaterale lieve riferito al controllo T1 è stato anche il prurito, che però non è stato contemplato nel conteggio delle LSR, in quanto soggettivo e non quantificabile.

	ERITEMA T1				ESULCERAZIONE T1				CROSTE T1				DESQUAMAZIONE T1			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Grado	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Freq.	2	18	10	0	22	6	2	0	21	3	5	1	8	9	12	1
%	6.67	60.00	33.33	0.00	73.33	20.00	6.67	0.00	70.00	10.00	16.67	3.33	26.67	30.00	40.00	3.33

Al T1 è stata anche valutata l'entità delle LSR attraverso uno score semi-quantitativo dato dalla sommatoria dei punteggi (la cui gravità minima vale 1 punto, la massima di 3) di ognuna delle sopracitate reazioni locali avverse. Nella tabella sottostante si vede che 3 soggetti trattati hanno totalizzato il punteggio LSR di 1, così come solo 1 ha sviluppato effetti avversi importanti da generare 7 punti.

GRADO SEMIQUANTITATIVO LSR T1							
Grado	1	2	3	4	5	6	7
Frequenza	3	7	8	6	2	3	1
Percentuale	10.00	23.33	26.67	20.00	6.67	10.00	3.33

LSR t1							
N	Minimo	Massimo	Media	Dev std	Mediana	Quartile inferiore	Quartile superiore
30	1.00	7.00	3.33	1.58	3.00	2.00	4.00

In merito alla sommatoria di LSR si è dimostrato che, sul totale di 30 pazienti, il 26.67% (8 pazienti) ha sviluppato LSR di severità 3 (corrispondente alla severità mediana), considerando però i gradi 2, 3 e 4 si raggiunge una frequenza percentuale di 70% (21 pazienti). La categoria invece meno rappresentata è quella più severa, ossia con score LSR di 7: solo 1 paziente rientra in questa classe (il 3.33% del totale).

LSR T1	Frequenza	Percentuale
1	3	10.00
2	7	23.33
3	8	26.67
4	6	20.00

LSR T1	Frequenza	Percentuale
5	2	6.67
6	3	10.00
7	1	3.33

All'ultimo controllo T2 invece 24 pazienti non avevano più alcun segno di reazione locale avversa: solo 6 presentavano ancora un lieve eritema in sede di trattamento, che comunque non richiedeva trattamento e non determinava alcuna ripercussione sul piano sociale.

Grado eritema T2	Frequenza	Percentuale
0	24	80.00
1	6	20.00

Nelle tabelle al seguito sono riportate tre immagini di 4 pazienti che hanno partecipato allo studio: mostrano le lesioni trattate al T0, T1 e T2, con i rispettivi AKASI e il numero di cheratosi attiniche al T0 e T2 e le LSR sviluppate al T1.

		
T0 il 21/06/2023	T1 il 05/07/2023	T2 il 20/09/2023
Numero di AK pari a 8	Sommatoria LSR pari a 4	Numero di AK pari a 4
AKASI pari a 4.6		AKASI pari a 1.6

		
T0 al 17/05/2023	T1 al 24/05/2023	T2 al 19/07/2023
Numero di AK pari a 5	Sommatoria LSR pari a 4	Numero di AK pari a 2
AKASI pari a 3.8		AKASI pari a 0.8

		
T0 al 15/03/2023	T1 al 28/03/2023	T2 al 31/05/2023
Numero di AK pari a 2	Sommatoria LSR pari a 3	Numero di AK pari a 1
AKASI pari a 0.8		AKASI pari a 0.8

		
T0 al 26/04/2023	T1 al 16/05/2023	T2 al 13/12/2023
Numero di AK pari a 9	Sommatoria LSR pari a 6	Numero di AK pari a 4
AKASI pari a 3.4		AKASI pari a 1.2

5. DISCUSSIONE

La cheratosi attinica si caratterizza per la proliferazione anomala di cheratinociti cutanei dovuta all'esposizione cronica ai raggi ultravioletti. Si tratta di macchie o placche più o meno eritematose, palpabili se inspessite, talvolta con desquamazione associata.

Il "campo di cancerizzazione" si identifica con la presenza di più lesioni in un'area contigua della pelle, con danni evidenti dovuti all'esposizione ai raggi UV¹: se le cellule atipiche infiltrassero anche lo strato più profondo della cute, potrebbe svilupparsi un carcinoma squamocellulare,² con un rischio di evoluzione compreso tra lo 0,075% e lo 0,096% annuo.³ L'unguento di tirbanibulina all'1% applicato per cinque giorni consecutivi alla sera è stato approvato per il trattamento topico delle cheratosi attiniche e del campo di cancerizzazione. Inoltre, questa molecola ha evidenziato sicurezza ed efficacia simili ad altri trattamenti topici già esistenti¹⁵ (come imiquimod in crema al 5%, ingenol mebutato, terapia fotodinamica o 5-fluorouracile al 5%), anche se, ad oggi, non sono disponibili dati relativi all'uso clinico in pazienti immunodepressi.

A tale categoria di soggetti appartengono i portatori di trapianto d'organo, che presentano una maggiore incidenza di cancro della pelle.⁹

Il nostro studio ha coinvolto 30 pazienti portatori di trapianto d'organo solido con cheratosi attiniche localizzate al capo, che sono state trattate con tirbanibulina all'1% in unguento per uso topico. Il farmaco è stato prescritto per applicazione locale come da scheda tecnica (una applicazione serale per 5 giorni consecutivi). Scopo dello studio era valutare l'efficacia del farmaco che è stata espressa tramite riduzione dello score AKASI e del numero di cheratosi tra T0 e T2, oltre alla clearance di suddette lesioni del 75% e 100% (fra T0 e T2). Inoltre sono state valutate le reazioni locali avverse (LSR) in modo semi-quantitativo al T1 e T2, considerando i parametri di eritema, desquamazione, edema, croste, vescicole/pustole, erosione/esulcerazione.

Per quanto concerne il primo controllo (T1), sono stati riscontrati soprattutto eritema, desquamazione, croste, erosione/esulcerazione. È stato riferito al controllo T1 anche il prurito, che però non è stato contemplato nel conteggio delle LSR.

Al T1 le LSR sono state calcolate attraverso la sommatoria semi-quantitativa dei punteggi (la cui gravità minima vale 1 punto, la massima di 3) di ognuna delle reazioni locali avverse, mantenendo comunque un punteggio medio decisamente basso (3.33).

In accordo con la letteratura, il più frequente effetto collaterale è stato l'eritema: se nei soggetti immunocompetenti si è registrata un'incidenza di eritema del 91%¹⁷, anche nei soggetti trapiantati sottoposti al trattamento è stato riscontrato un valore elevato, pari al 93.33%. Tuttavia, il grado di severità dell'eritema si è mantenuto basso, variando dal grado 1 al grado 2. In letteratura si riporta inoltre come secondo effetto collaterale locale in ordine di frequenza la desquamazione, valutata nei soggetti immunocompetenti con una frequenza calcolata dell'82%¹⁷. Nel nostro studio invece questa è stata riscontrata in totale nel 73.33% (suddivisa a sua volta in un 30% di grado 1, 40% di severità 2 e infine 3.33% di grado 3 severo).

Gli altri effetti collaterali hanno invece avuto una frequenza più bassa: presenza di croste nel 30% dei pazienti immunodepressi ed esulcerazione nel 26.67%.

In merito alla sommatoria di LSR si è dimostrato che, sul totale di 30 pazienti, la categoria più numerosa è quella con LSR di severità pari a 3 (8 pazienti, corrispondenti al 26.67%). Invece lo score più elevato (LSR 7) ha interessato un ridotto numero di pazienti: solo 1 paziente rientra in questa classe (il 3.33% del totale). Prendendo però in considerazione i gradi 2, 3 e 4 si raggiunge una frequenza percentuale di 70% (21 pazienti).

Sempre in accordo con la letteratura, la maggior parte dei pazienti ha avuto effetti collaterali lievi¹⁷, anche lo sviluppo di prurito è stato risolto con il termine del trattamento.¹⁷

Al controllo T2, 24 pazienti non avevano più alcun segno di reazione locale avversa: solo 6 (20%) presentavano ancora un eritema lieve o molto leggero in sede di

trattamento, tanto ridotto che non ha richiesto alcun trattamento, né è stato lamentato dai pazienti stessi. Non sono stati riscontrati altri effetti collaterali locali. Per quanto riguarda la clearance 75% e 100%, cioè la quota di soggetti che ha ottenuto l'eliminazione delle cheratosi attiniche per un valore superiore al 75% di quelle iniziali o che ne abbia raggiunto la totale scomparsa (100%), è dimostrato che 11 soggetti (36.67%) abbiano ottenuto una clearance al T2 del 100%. 36.67% è anche la percentuale di coloro i quali hanno ottenuto una riduzione totale dell'AKASI, che corrisponde quindi a 0 alla misurazione a termine del trattamento; sono stati 13 (43.33%) i pazienti che hanno raggiunto una clearance del numero di cheratosi attiniche del 75%. In questo caso la riduzione dell'AKASI di almeno il 75% è stata ottenuta invece da 14 pazienti (46.67%).

Questi dati sono simili a quelli riportati in letteratura nel soggetto immunocompetente, seppur leggermente inferiori quanto a efficacia: si parla, nel soggetto non immunodepresso, di una clearance al 75% ottenuta nel 56% dei pazienti trattati con tirbanibulina unguento all'1%, invece la clearance del 100% è riportata essere pari al 44%.¹⁷

Si riportano anche i valori associati ad altri tipi di trattamenti topici per cheratosi attiniche sul capo, in pazienti però non immunodepressi. Il tasso di clearance completa (100%) nel caso di imiquimod crema al 5% è compreso tra 44 e 46%, mentre per la clearance al 75% è tra 58 e 60%.¹⁹ Imiquimod in crema al 3.75% e al 2.5% hanno invece una clearance completa rispettivamente del 40.5% e 33.3% a 12 mesi.²³ Per quanto riguarda invece il trattamento con 5-fluorouracile al 5% si parla in letteratura di un'efficacia di clearance 100% che giunge fino al 38%.²⁰ Riportando un ulteriore paragone, il 42.2% di pazienti trattati con ingenol mebutato (attualmente non più disponibile in Italia) raggiunge una clearance del 100%, invece, il valore di clearance parziale (75%) è di 63.9%.²¹ Infine, per quanto riguarda la terapia fotodinamica (PDT), sono riportati in letteratura dei valori di clearance 100% di 42.4% e del 42.5% per la clearance 75%.²²

TASSI DI CLEARANCE NEI PAZIENTI IMMUNOCOMPETENTI						
	IMIQUIMOD 5%	IMIQUIMOD 3.75%	IMIQUIMOD 2.5%	5- FLUOROURACILE 5%	INGENOL MEBUTATO	PDT
CL 100%	44-46% ¹⁹	40.5% ²³	33.3% ²³	38% ²⁰	42.2% ²¹	42.4% ²²
CL 75%	58-60% ¹⁹	-	-	-	63.9% ²¹	42.5% ²²

Questi dati sono in linea, anche se leggermente superiori, con quelli ottenuti con tirbanibulina 1% nei pazienti portatori di trapianto d'organo nel nostro studio, che appunto si caratterizza per una clearance completa nel 36.67% e una clearance parziale (75%) nel 43.33% dei casi.

Una difficoltà riscontrata in questo studio è stata la compliance e l'affidabilità dei pazienti: nonostante molti siano stati puntuali e precisi sia nell'applicazione dell'unguento tirbanibulina 1% sia nel presentarsi ai controlli T1 e T2 senza ritardi, alcune statistiche restano, come già anticipato, incongrue con le tempistiche che erano state definite all'inizio del trial (si fa riferimento ai 7-8 giorni di distanza tra T0 e T1 e i 60 giorni tra T0 e T2). Si sono verificati per lo più ritardi ai controlli T1 e T2, anche se in nessun caso il trattamento è stato interrotto prima del suo completamento. Tale discrepanza nelle tempistiche delle valutazioni T1 e T2 ha senza dubbio potuto condizionare la quantificazione delle LSR, che, in caso di controllo ritardato rispetto all'atteso, possono essere state valutate come di minor grado.

6. CONCLUSIONI

I dati emersi dallo studio confermano l'efficacia dell'unguento tirbanibulina 1% nel trattamento delle cheratosi attiniche del capo anche nei pazienti portatori di trapianto d'organo solido.

In particolare, si è riscontrata una percentuale di risoluzione delle lesioni solo di poco inferiore a quella rilevata nei pazienti non immunodepressi. A questa si associa una riduzione dell'AKASI non solo direttamente proporzionale alla riduzione del numero di lesioni, ma anche molto simile quanto a percentuali di riduzione tra T0 e T2.

Altro dato importante, che prima dello studio poteva destare dubbi riguardo la sicurezza di questo trattamento in questa categoria di pazienti, è una bassa incidenza e scarsa gravità di effetti collaterali locali (LSR). L'eritema, la cui presenza è già dimostrata in letteratura¹⁷ per gli immunocompetenti, ha caratterizzato la gran parte dei soggetti rivalutati al T1 post trattamento, andando poi a risolversi nei giorni successivi e caratterizzandone molto pochi all'ultimo controllo T2. Gli altri effetti collaterali cutanei in sede di trattamento (esulcerazione, croste e desquamazione) si sono palesati solo in occasione del T1, così come il prurito, che però esulava dai nostri obiettivi di ricerca. Nonostante la popolazione studiata abbia caratteristiche diverse dagli immunocompetenti, anche l'incidenza di queste LSR meno frequenti non si è discostata da quella già descritta in letteratura.¹⁷

L'efficacia di tirbanibulina 1% non si discosta inoltre dagli altri standard di terapia, rivelandosi essere un'ottima alternativa, anche in questa sottocategoria di pazienti. Uno dei vantaggi di questo trattamento è la semplicità di utilizzo, che può essere senza problemi applicato a domicilio, associato a una breve durata della terapia, in quanto si tratta di sole 5 applicazioni serali consecutive.

Per rendere ancora più precisa la valutazione rispetto a come fatto nel nostro studio attraverso lo score AKASI, si potrebbero fare piccoli campionamenti bioptici nell'area trattata dopo il trattamento con tirbanibulina 1%, così da avere anche una valutazione microscopica del trattamento. Si è tuttavia consapevoli del fatto che lo studio è stato impostato sulle cheratosi attiniche del capo, motivo per cui questo tipo di approfondimento non è fattibile per motivi estetici ed etici. Infatti, prendere

campioni di cute su aree esposte come il volto per un motivo non terapeutico, bensì di ricerca, comporterebbe, senza alcun beneficio, solo un rischio per la persona, cioè quello di deturpare con una possibile cicatrice il viso, quindi la parte del corpo esposta con il valore culturale di riconoscimento nella società, oltre che essere uno dei fattori che concorrono alla “bellezza estetica” dell’individuo.

Un ulteriore dato che potrebbe essere interessante valutare è la percentuale di recidiva nei pazienti trattati, ad esempio a 1 anno e a 2 anni dal controllo T1, che fa da riferimento come fine del trattamento. In questo modo si riuscirebbe a capire quanto sia efficace l’unguento tirbanibulina 1% nel ridurre l’incidenza di recidive e di nuove lesioni, testando la sua attività non solo sulle cheratosi attiniche già evidenti, ma anche sul campo di cancerizzazione costituito da cellule già geneticamente alterate e predisposte all’evoluzione precancerosa.

7. BIBLIOGRAFIA

- ¹ Gutzmer R, Wiegand S, Kölbl O, Wermker K, Heppt M, Berking C. *Actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma - treatment options*. “Dtsch Arztebl Int”. 2019. 116:616–26; DOI: 10.3238/arztebl.2019.0616
- ² Schlesinger T, Stockfleth E, Grada A, Berman B. *Tirbanibulin for Actinic Keratosis: Insights into the Mechanism of Action*. “Clin Cosmet Investig Dermatol”. 2022. 15:2495–2506. DOI: 10.2147/CCID.S374122
PMCID: PMC9675993 PMID: 36415541
- ³ Acar A, Karaarslan I. *Comparison of actinic keratosis and severity index with physician global assessment and total lesion count and the ability to predict skin cancer*. “Dermatol Pract Concept”. 2022. 12(1):e2022031. DOI: <https://doi.org/10.5826/dpc.1201a31>
- ⁴ Dakubo G D, Jakupciak J P, Birch-Machin M A, Parr R L. *Cancer Cell International, Clinical implications and utility of field cancerization*, “Cancer Cell International”. 2007. 7:2 DOI:10.1186/1475-2867-7-2
- ⁵ Dréno B, Amici J M, Basset-Seguín N, Cribier B, Claudel J P, Richard M A, AKTeam™. *Management of actinic keratosis: a practical report and treatment algorithm from AKTeam™ expert clinicians*. “J Eur Acad Dermatol Venereol”. 2014. DOI:10.1111/jdv.12434 JEADV
- ⁶ Del Regno L, Catapano S, Di Stefani A, Cappilli S, Peris K. *A Review of Existing Therapies for Actinic Keratosis: Current Status and Future Directions*. “American Journal of Clinical Dermatology”. 2022. 23(3):339-352. DOI:10.1007/s40257-022-00674-3
- ⁷ Costa C, Scalvenzi M, Ayala F, Fabbrocini G, Monfrecola G. *How to treat actinic keratosis? An update*. “J Dermatol Case Report”. 2015. 9(2):29-35. DOI:10.3315/jdcr.2015.1199
- ⁸ Infusino SD, Loi C, Ravaioli GM, Piraccini BM, Bardazzi F, Patrizi A. *Cutaneous complications of immunosuppression in 812 transplant recipients: a 40-year single center experience*. “G Ital Dermatol Venereol”. 2020. 155:662-8. DOI:10.23736/S0392-0488.18.06091-1)

⁹ Ulrich C, Arnold R, Frei U, Hetzer R, Neuhaus P, Stockfleth E. *Skin changes following organ transplantation - an interdisciplinary challenge*. “Dtsch Arztebl Int”. 2014. 111(11):188–94. DOI:10.3238/arztebl.2014.0188

¹⁰ Jiyad Z, Marquart L, O’Rourke P, Green A C. *Incidence and Regression of Actinic Keratoses in Organ Transplant Recipients*. “Acta Derm Venereol”. 2018. 98:77–81. DOI:10.2340/00015555-2783

¹¹ Yongshuang Li, Jinhua Wang, Weimian Xiao, Jing Liu, Xushan Zha. *Risk Factors for Actinic Keratoses: A Systematic Review and Meta-Analysis*. “Indian J Dermatol”. 2022. 67(1):92. DOI: 10.4103/ijd.ijd_859_21. PMCID: PMC9154173. PMID: 35656236

¹² Athar M, Walsh S B, M D, Kopelovich L, Elmets C A. *Pathogenesis of Nonmelanoma Skin Cancers in Organ Transplant Recipients*. “Arch Biochem Biophys”. 2011. 508(2):159–163. DOI:10.1016/j.abb.2011.01.004

¹³ Dirschka T, Gupta G, Micali G, Stockfleth E, Basset-Séguin N, Del Marmol V, Dummer R, Jemec G B E, Malveyh J, Peris K, Puig S, Stratigos A J, Zalaudek I, Pellacani G. *Real-world approach to actinic keratosis management: Practical treatment algorithm for office-based dermatology*. “Journal of Dermatological Treatment”. 2016. DOI:10.1080/09546634.2016.1254328

¹⁴ Miller A C, Adjei S, Temiz L A, Tying S K. *Tirbanibulin for the Treatment of Actinic Keratosis: A Review*. 2022. “Skin Therapy Lett Volume 27 Number 4”. PMID:35857917

¹⁵ Heppt MV, Dykukha I, Graziadio S, Salido-Vallejo R, Chapman-Rounds M, Edwards M. *Comparative Efficacy and Safety of Tirbanibulin for Actinic Keratosis of the Face and Scalp in Europe: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. “J Clin Med”. 2022. 11(6):1654. DOI:10.3390/jcm11061654. PMID: 35329979. PMCID: PMC8952421

¹⁶ Immagine tratta dal sito: <https://www.akasicalculator.com/>

¹⁷ Blauvelt A, M D, Kempers S, M D, Lain E, M D, Schlesinger T, M D, Tying S, M D, Forman S, M D, Ablon G, M D, Martin G, M D, Wang H, Ph D, Cutler D L, M D, Fang J, M B, B S, Kwan Min-Fun R, M B, B S. *Phase 3 Tirbanibulin for*

Actinic Keratosis Group. “N Engl J Med”. 2021. 384:512-520. DOI:10.1056/NEJMoa2024040

¹⁸ Nazzaro G, Carugno A, Bortoluzzi P, Buffon S, Astrua C, Zappia E e altri. *Efficacy and tolerability of tirbanibulin 1% ointment in the treatment of cancerization field: a real-life Italian multicenter observational study of 250 patients*. “International journal of Dermatology”. 2024. DOI:10.1111/ijd.17168

¹⁹ *Aldara (imiquimod) prescribing information*, al link (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/020723s022lbl.pdf)

²⁰ Pomerantz H., Hogan D., Eilers D., Swetter S. M., Chen S. C. e altri. Long-term Efficacy of Topical Fluorouracil Cream, 5%, for Treating Actinic Keratosis: A Randomized Clinical Trial. “JAMA Dermatol”. 2015. PMID: 25950503. DOI:10.1001/jamadermatol.2015.0502

²¹ Lebwohl M., Swanson N., Anderson L. L., Melgaard A., Xu Z., Berman B. *Ingenol mebutate gel for actinic keratosis*. “N Engl J Med”. 2012. 15;366(11):1010-9. PMID: 22417254. DOI:10.1056/NEJMoa1111170.

²² Schmitz L., von Dobbeler C., Gupta G., Gambichler T., Szeimies R. M., Morton C.A., Dirschka T. *Photodynamic therapy leads to significant improvement of actinic keratosis area and severity index (AKASI). Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. “University of Glasgow”. 2018. DOI:10.1016/j.pdpdt.2017.10.007

²³ Hanke C. W., Swanson N., Bruce S., Berman B., Kulp J., Levy S. *Complete clearance is sustained for at least 12 months after treatment of actinic keratoses of the face or balding scalp via daily dosing with imiquimod 3.75% or 2.5% cream*. “J Drugs Dermatol”. 2011. 10(2):165-70. PMID: 21283921

8. RINGRAZIAMENTI

Non è mai scontato chiedere e ottenere. Ebbene, la continua disponibilità, gentilezza, professionalità e soprattutto Tempo che mi è stato dedicato per la stesura di questa tesi non possono essere sminuiti con un semplice grazie.

Ho iniziato questo percorso nel Reparto di Dermatologia con il benessere e l'accoglienza della Chiar.ma Prof.ssa Paola Savoia, che, nonostante non possa risultare ufficialmente tra i relatori o correlatori di questa tesi, ha comunque sempre svolto un ruolo di consulente esterno, sia per la scelta del titolo sia per i suggerimenti durante tutto l'iter, oltre a essere Colei che mi ha proposto di prendere parte a questo trial a marzo 2023.

Un'altra persona fondamentale, che mi ha affiancato nell'anno e mezzo che ho trascorso frequentando l'Ambulatorio di Controllo Periodico dei Pazienti Portatori di Trapianto d'Organo, è stata la Gent.ma Dott.ssa Federica Veronese, Correlatrice di questo elaborato: affiancato a Lei, ho imparato tanto e raccolto dati sui pazienti e con cui ho impostato la prima parte di database.

Infine, non per importanza ovviamente, il mio più sincero e cordiale riconoscimento alla mia Relatrice, la Chiar.ma Prof.ssa Elisa Zavattaro: non solo, alternandosi alla Dott.ssa Veronese, mi ha accompagnato nell'Ambulatorio suddetto nella raccolta dei dati necessari per lo sviluppo del trial e nel perfezionamento del database, ma è anche Colei che mi è stata di grande aiuto per l'impostazione della tesi e le molte correzioni necessarie a rendere il più preciso e perfetto possibile l'intero elaborato, seguendomi costantemente e con immediata disponibilità. È stata davvero più unica che rara la Sua dedizione, gentilezza e puntualità nell'essermi d'aiuto, non posso esimermi dal sottolineare ciò e dedicarLe un sincero, ufficiale e ultimo ringraziamento.

Oltre a queste tre persone essenziali, il mio ringraziamento va anche a Chiara Airoidi, la Dott.ssa in statistica a cui ci siamo affidati per i calcoli necessari ai risultati. A Lei si aggiungono a tutti medici specializzandi che si sono alternati nell'Ambulatorio di cui sopra.

Un ultimo grazie alla mia famiglia, non per avermi aiutato con la tesi, ma per il sostegno che non mi ha mai fatto mancare nell'intero percorso, universitario e non: in particolare è un ringraziamento rivolto a mio padre, mia madre, mio fratello e alle mie nonne, che ormai non ci sono più, ma che ci tengo profondamente a nominare qui tanto quanto esse avrebbero tenuto a vedermi terminare così questo percorso.