

Efficacia della tirbanibulina topica nel trattamento della cheratosi attinica di grado 2

ALESSIA VILLANI¹

¹Dermatologia Clinica, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università Federico II, Napoli.

Pervenuto il 27 luglio 2024. Accettato il 4 settembre 2024.

Riassunto. Le cheratosi attiniche (CA) sono comuni lesioni precancerose riscontrate nelle aree di esposizione cronica ai raggi ultravioletti (UV). Si parla di campo di cancerizzazione (FC) per le aree cronicamente esposte ai raggi UV nelle quali si riscontrano CA multifocali subcliniche. La scelta terapeutica viene effettuata soprattutto in base al grado Olsen delle CA. Riportiamo il caso di un uomo di 76 anni, con numerose CA del volto e del cuoio capelluto. Il paziente era stato sottoposto a numerose terapie fisiche e mediche topiche con scarsi risultati. In particolare alla guancia sinistra si riscontravano, in un vasto FC, CA di grado I e grado II, pertanto gli veniva prescritta terapia topica con tirbanibulina 1% unguento. Dopo 10 giorni si obiettivavano eritema e croste e veniva riferita sensazione urente all'area di applicazione e alle zone limitrofe. Al controllo dopo 8 settimane il paziente presentava totale risoluzione di malattia e assenza di effetti collaterali locali residui. Questo caso ha dimostrato come la tirbanibulina 1% unguento, sebbene abbia indicazione per le CA di tipo I del volto e del cuoio capelluto, abbia effetto e beneficio anche sulle CA di tipo II, dimostrando sicurezza e un grado di discomfort arrecato al paziente minimo e gestibile. Pertanto si inserisce pienamente tra i trattamenti delle CA di grado I, ma numerose ancora possono essere le sue indicazioni, come dimostrato dal nostro caso, ove si coniugano efficacia, sicurezza e compliance.

Parole chiave. Campo di cancerizzazione, cheratosi attiniche, tirbanibulina, trattamenti topici.

Efficacy of topical tirbanibulin in treating grade 2 actinic keratosis.

Summary. Actinic keratoses (AK) are common precancerous lesions usually arising on chronic sun-exposed areas. Field of cancerization (FC) is a chronically UV-exposed area in which subclinical multifocal AKs are found. Therapeutic choice is mainly made according to the Olsen grade of AKs. We report the case of a 76-year-old man with numerous AKs of the face and scalp. The patient had undergone numerous topical physical and medical therapies with poor results. On the left cheek, grade I and grade II AKs were found in a large FC, so he was prescribed topical therapy with tirbanibulin 1% ointment. After 10 days erythema and crusts were objectified and a burning sensation was reported on the area of application and on surrounding areas. At 8 weeks follow-up, the patient had total resolution of disease and no residual local side effects. Although tirbanibulin 1% ointment has indication for type I AKs of face and scalp, this case reported its efficacy and benefit also on type II AKs, demonstrating safety and a minimal and manageable degree of discomfort caused to the patient. Therefore, it fits fully among the treatments of grade I AKs but numerous still may be its indications as demonstrated in our case, where efficacy, safety and compliance were combined.

Key words. Actinic keratosis, field of cancerization, tirbanibulin, topical treatments.

Introduzione

Le cheratosi attiniche (CA) sono lesioni precancerose solitamente localizzate alle aree di esposizione cronica ai raggi ultravioletti (UV) quali volto, scalpo e arti¹. Si parla di campo di cancerizzazione (FC) per le aree cronicamente esposte ai raggi UV nelle quali si riscontra una proliferazione clonale di cellule p53-mutate anche in cellule di cute clinicamente sana². Il FC è caratterizzato da CA multifocali le quali senza un precoce intervento possono progredire fino a carcinoma squamocellulare (Scq)³. La probabilità di trasformazione maligna varia dallo 0,025% al 16%, con un aumento del rischio di progressione proporzionale al numero di CA presenti¹. Pertanto l'azione terapeutica deve essere mirata all'intero campo di cancerizzazione piuttosto che alla singola lesione clinicamente visibile di CA. La scelta terapeutica viene

effettuata in base al numero e alla sede delle lesioni, ma soprattutto in base al grado Olsen delle CA³. Non di rado all'interno del FC sono presenti più lesioni di diversi gradi Olsen, come nel caso che riportiamo.

Caso clinico

Uomo di 76 anni, fototipo Fitzpatrick tipo I, seguito presso la nostra clinica da circa 3 anni per trattamento e follow-up di numerosi carcinomi basocellulari del tronco e degli arti e numerose CA del volto e del cuoio capelluto. Il paziente era stato sottoposto a escissioni biotipiche a scopo diagnostico e terapeutico di numerosi basaliomi e CA di grado III, così come a numerose terapie fisiche (crioterapia e curettage) e mediche topiche (diclofenac 3% gel, imiquimod 5%, 5-fluorouracile) con scarsi e parziali risultati. In particolare, alla guancia sinistra si riscontravano, in un



Figura 1A. Guancia sinistra con cheratosi attiniche di grado I e II (cerchio nero) in vasto campo di cancerizzazione (quadrato blu) a tempo 0; **B.** Guancia sinistra con eritema, desquamazione e croste dopo 10 giorni dall'inizio della terapia con tirbanibulina 1% unguento; **C.** Guancia sinistra con risoluzione del quadro patologico e degli effetti collaterali locali dopo 8 settimane dall'inizio della terapia con tirbanibulina 15 unguento.

vasto FC (figura 1A, quadrato blu), CA di grado I e grado II (figura 1A, cerchio nero), pertanto gli veniva prescritta terapia topica con tirbanibulina 1% unguento 1 applicazione al giorno per 5 giorni. Il paziente veniva rivalutato dopo 10 giorni; l'esame clinico evidenziava presenza di eritema e squamo-croste (figura 1B); veniva inoltre riferita sensazione urente all'area di applicazione e alle zone limitrofe, senza tuttavia richiedere alcun intervento. Al controllo dopo 8 settimane il paziente presentava totale risoluzione di malattia con scomparsa tanto delle CA di tipo I quanto di tipo II, così come risoluzione degli effetti collaterali quali eritema, croste e sensazione urente (figura 1C).

Discussione

La tirbanibulina è un nuovo farmaco con potenti effetti antiproliferativi e antitumorali che ha come bersaglio l'alpha e la beta tubulina, proteine coinvolte nella migrazione cellulare, nel trasporto delle proteine e nella divisione cellulare⁴. La tirbanibulina, legandosi alle tubuline, non ne permette la polimerizzazione⁴. Questa azione è reversibile e concentrazione-dipendente, e per tale motivazione risulta scarsamente tossica⁴. Un'altra motivazione della bassa severità di reazioni locali risiede nell'induzione da parte della tirbanibulina di una più bassa concentrazione di TNF-alpha e IL-8 rispetto al 5-fluorouracile e una maggiore produzione, rispetto a quest'ultimo, di IL-1alpha, induttore di morte cellulare⁴.

Conclusioni

Questo caso ha dimostrato come la tirbanibulina 1% unguento, sebbene abbia indicazione per le CA di tipo I di volto e cuoio capelluto, ha effetto e beneficio anche sulle CA di tipo II, dimostrando sicurezza e un

grado di discomfort arrecato al paziente minimo e gestibile. Difatti, sebbene gli effetti collaterali siano numerosi (eritema, desquamazione, formazione di croste o pustole, prurito e sensazione urente), essi raramente sono causa di interruzione di terapia, complice anche il breve periodo di somministrazione che agevola l'aderenza alla cura⁵. Gli effetti collaterali si presentano intorno al settimo giorno, con risoluzione spontanea e senza sequele dopo 5 giorni dalla comparsa e il loro grado di severità non sembra essere associato a una migliore risposta terapeutica^{5,6}.

Pertanto, la tirbanibulina 1% unguento si inserisce tra i trattamenti delle CA di grado I, ma numerose ancora possono essere le sue indicazioni, come dimostrato dal nostro caso, ove si coniugano efficacia, sicurezza e compliance. Tuttavia, ulteriori studi sono necessari per poter affrancare la tirbanibulina fra i trattamenti per le CA di grado II e per il trattamento dei basaliomi superficiali: nuove frontiere terapeutiche per un nuovo farmaco dal meccanismo d'azione innovativo e promettente dal punto di vista sia dell'efficacia che della sicurezza.

Conflitto di interessi: l'autrice ha percepito diritti d'autore da Il Pensiero Scientifico Editore – soggetto portatore di interessi commerciali in ambito medico-scientifico.

Acknowledgments: l'open access del documento è stato reso possibile grazie al contributo non condizionante di Chiesi.

Bibliografia

1. Miller AC, Adjei S, Temiz LA, Tyring SK. Tirbanibulin for the treatment of actinic keratosis: a review. *Skin Therapy Lett* 2022; 27: 4-7.
2. Willenbrink TJ, Ruiz ES, Cornejo CM, Schmults CD, Arron ST, Jambusaria-Pahlajani A. Field cancerization: definition, epidemiology, risk factors, and outcomes. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83: 709-17.
3. Schmitz L, Kahl P, Majores M, Bierhoff E, Stockfleth E, Dirschka T. Actinic keratosis: correlation between clinical and histological classification systems. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 1303-7.
4. Gilaberte Y, Fernández-Figueras MT. Tirbanibulin: review of its novel mechanism of action and how it fits into the treatment of actinic keratosis. *Actas Dermosifiliogr* 2022; 113: 58-66.
5. Kirchberger MC, Gfesser M, Erdmann M, Schliep S, Berking C, Heppt MV. Tirbanibulin 1% ointment significantly reduces the actinic keratosis area and severity index in patients with actinic keratosis: results from a real-world study. *J Clin Med* 2023; 12: 4837.
6. Bhatia N. Commentary: complete clearance of actinic keratosis with tirbanibulin ointment 1% is not correlated with the severity of local skin reactions. *J Clin Aesthet Dermatol* 2022; 15 (10 Suppl 1): S13-S14.

Indirizzo per la corrispondenza:
Alessia Villani
E-mail: alessia.villani89@gmail.com