Farmaci anti-TNFα e neoplasie cutanee

I dati della segnalazione

Nel database AIFA sono presenti al 30/11/2010, 9 casi di basalioma e 10 casi di melanoma associati a trattamento con farmaci anti-TNFα (adalimumab, infliximab, etanercept). Inoltre, tra i tumori cutanei sono segnalati: 1 caso di linfoma anaplastico a grandi cellule di tipo cutaneo primario associato ad etanercept; 1 caso di linfoma cutaneo correlato a infliximab; 1 carcinoma a cellule di Merkel associao ad adalimumab. La tabella 1 riassume le principali caratteristiche delle segnalazioni di basalioma e la tabella riporta 2 quelle relative alle segnalazioni di melanoma.

BASALIOMA

Tab 1. Alcune caratteristiche delle segnalazioni di basalioma associate a trattamento con farmaci anti-TNF α

Farmaco/i sospetto	Età	Sesso	Durata del trattamento*	Regione di segnalazione
Adalimumab	73	F	6 anni	Lombardia
Adalimumab	68	F	1 anno e 4 mesi	Emilia Romagna
Etanercept	64	F	2 anni	Sardegna
Etanercept	68	M	2 anni e 2 mesi	Emilia Romagna
Etanercept	60	M	1 anno e 1 mese	Emilia Romagna
Etanercept	57	F	1 anno e 10 mesi	Lazio
Infliximab Efalizumab	37	M	5 giorni (infliximab) 2 anni e 1 mese (efalizumab)	Toscana
Infliximab	54	M	1 anno e 7 mesi	Friuli Venezia Giulia

Infliximab	55	M	1 anno e 9 mesi	Emilia Romagna

**alla data di insorgenza*

In 7 dei 9 casi descritti il farmaco anti-TNFα è l'unico sospettato, mentre in 1 caso i farmaci sospetti sono due, efalizumab e infliximab, sebbene il contributo di quest'ultimo farmaco sia probabilmente irrilevante, in ragione del breve intervallo intercorso tra l'inizio del trattamento e l'insorgenza dell'evento (5 giorni). L'indicazione per la quale i farmaci erano stati utilizzati è rappresentata da psoriasi (5 casi), artrite reumatoide (3 casi) e spondilite anchilosante (1 caso). La reazione è ritenuta grave in 5 casi su 9. In 7 casi è stata documentata l'asportazione chirurgica del tumore tra le azioni intraprese. La reazione è stata considerata completamente risolta in 6 casi, risolta con postumi in 2, mentre l'esito non è stato definito in 1 caso.

Commento

Il basalioma o carcinoma basocellulare (BCC) è la forma più comune di neoplasia maligna cutanea. Colpisce in prevalenza aree del corpo fotoesposte, soprattutto il viso. Il termine basocellulare deriva dal fatto che il tumore si compone di cellule molto simili a quelle dello strato basale dell'epidermide. La strategia preventiva principale consiste nell'evitare l'esposizione prolungata ai raggi solari in assenza di una protezione specifica. La terapia prevede la rimozione locale tramite escissione chirurgica. Le metastasi sono state osservate raramente e sempre localizzate in prossimità del nodulo ulcerato rimosso. L'esito fatale è fortunatamente rarissimo (Mosterd, 2009).

MELANOMA

Tab 2. Caratteristiche delle segnalazioni di melanoma associate a trattamento con farmaci anti-TNF α

Farmaco/i sospetto	Età	Sesso	Durata del trattamento*	Regione di segnalazione
Adalimumab	64	M	2 anni e 4 mesi	Lombardia
Adalimumab Metotrexato	30	F	2 anni e 10 mesi	Lombardia
Adalimumab Rituximab	48	F	1 anno e 4 mesi	Toscana
Adalimumab	52	F	5 anni e 3 mesi	Lombardia
Infliximab	58	M	2 anni e 8 mesi	Sicilia
Infliximab	43	M	2 anni e 2 mesi	Lazio
Etanercept	46	M	1 anno e 9 mesi	Veneto
Etanercept	62	F	3 anni e 6 mesi	Veneto

Etanercept	68	M	4 anni	Emilia Romagna
Etanercept	53	M	3 anni e 5 mesi	Lazio

**alla data di insorgenza*

In 8 dei 10 casi descritti il farmaco anti-TNFα è stato l'unico sospettato, mentre in 2 casi i farmaci sospetti erano 2; in un caso adalimumab e metotrexato e nell'altro caso adalimumab e rituximab. E' da sottolineare che, nonostante metotrexato sia stato assunto in concomitanza in 7 dei 10 casi segnalati, solo in un caso, esso è stato indicato come farmaco sospetto. L'indicazione per la quale i farmaci erano utilizzati è artrite psoriasica in 4 casi, artrite reumatoide in 5 casi e spondilite anchilosante in 1 caso. La reazione è stata considerata grave in tutti i casi riportati. In 4 casi è documentata l'asportazione chirurgica del tumore tra le azioni intraprese ed in 1 caso il paziente ha subito l'amputazione del dito del piede. La reazione è stata considerata completamente risolta in 3 casi, risolta con postumi in 1, migliorata in 1, mentre l'esito non è stato disponibile in 5 casi.

Commento

Il melanoma è un tumore maligno che origina dai melanociti della cute e delle mucose o, molto più raramente, dai melanociti localizzati in sedi extracutanee (occhio, meningi, orecchio interno, etc...). Il melanoma si sviluppa attraverso vari stadi di progressione nei quali presenta aspetti clinici ed istologici diversi. Sono noti quattro tipi di melanomi cutanei: 1) melanoma a diffusione superficiale; 2) lentigo maligna melanoma; 3) melanoma lentigginoso acrale; 4) melanoma nodulare. Le prime tre lesioni iniziano con una diffusione 'piana' sulla superficie cutanea, che rappresenta la fase di crescita orizzontale (melanoma piano). Dopo un periodo di tempo variabile, questi tumori possono sviluppare componenti nodulari invasive (melanoma piano-cupoliforme). Al contrario il melanoma nodulare si comporta come un nodulo invasivo in profondità fin dalle prime fasi (melanoma cupoliforme). la distinzione suddetta è importante anche per la prognosi della neoplasia. Infatti, tra i vari fattori che possono essere presi in considerazione per prevedere l'evoluzione del melanoma, attualmente, si considera di primaria importanza lo spessore massimo del tumore. Il melanoma è un tumore con prognosi pessima negli stadi avanzati, per cui è importante riconoscere le forme precoci e procedere alla biopsia *escissionale* che consente di azzerare il rischio di morte tramite la rimozione della lesione(Gimotty, 2010; Dickson, 2011).

Altre fonti di informazione

Nel foglietto illustrativo italiano ed europeo delle specialità medicinali contenenti infliximab non è riportata come attesa l'insorgenza di "tumore cutaneo escluso il melanoma (tra cui carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)". La reazione è riportata nella scheda tecnica degli altri farmaci anti-TNFα (fonti: www.farmadati.it e http://www.ema.europa.eu). Nelle schede tecniche pubblicate sul sito dalla Food and Drug Administration (FDA) per tutti gli anti-TNFα è riportato "tumore cutaneo escluso il melanoma". Nel database olandese Lareb sono documentati 2 casi di basalioma associati

ad etanercept, 2 ad infliximab e 1 ad adalimumab, mentre sono riportati 2 casi di melanoma associati ad adalimumab, 6 casi ad infliximab e 4 casi ad etanercept.

Tumore cutaneo escluso il melanoma atteso nella scheda tecnica per i farmaci anti-TNFα secondo diverse fonti.		
Farmaco	AIFA(www.farmadati.it)/ EMA	FDA
Enbrel® (etanercept)	Si	Si
Remicade® (infliximab)	No	Si
Humira® (adalimumab)	Si (tra cui carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)	Si (tra cui carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)

Melanoma atteso nella scheda tecnica per i farmaci anti-TNFα secondo diverse fonti.		
Farmaco	AIFA(www.farmadati.it) / EMA	FDA
Enbrel® (etanercept)	No	No
Remicade® (infliximab)	No	Si
Humira® (adalimumab)	Si	Si

Uno studio di coorte su larga scala, ha valutato l'incidenza di tumore cutaneo escluso il melanoma in una popolazione di 15.789 pazienti con artrite reumatoide in terapia con anti-TNFα, rispetto ad un gruppo di controllo di 3.639 pazienti affetti da artrosi. Il rischio di tumore cutaneo escluso melanoma è risultato maggiore sia per i pazienti in monoterapia con anti-TNFα (hazard ratio: 1.24) che in terapia combinata con metotrexato (hazard ratio: 1.97) (Chakravarty et al. 2005). Alcuni case report sostengono l'associazione tra l'uso di anti-TNFα e lo sviluppo di tumore cutaneo escluso il melanoma, specialmente carcinoma a cellule squamose (Smith, 2001; Easer, 2004). Una meta-analisi di 74 studi clinici randomizzati ha valutato il rischio di cancro associato al trattamento con adalimumab, etanercept e infliximab. Sono stati diagnosticati 130 casi di cancro in 15.418 pazienti randomizzati a terapia con anti-TNFα, in confronto a 48 in 7.486 controlli. Il rischio relativo per tutti i tipi di cancro escluso il tumore cutaneo non melanoma associato a tutti i farmaci anti-TNFα è stato di 0.99 (95% CI 0.61 – 1.68) e quello relativo ai tumori cutanei escluso il melanoma è risultato di 2.02 (95% CI 1.11 – 3.95) (Askling, 2010).

Perche' accade

Dati raccolti tramite modelli sperimentali animali di tumore hanno mostrato che gli anticorpi anti-TNFα ostacolano le risposte antitumorali dell'immunità innata e promuovono la crescita di tumori nel colon, che normalmente sono invece rigettati dalla componente immunitaria in modelli nei quali il TNFα non è inibito (Larmonier, 2007). Secondo questo meccanismo i farmaci biologici anti-TNFα contrasterebbero la normale risposta immunitaria che determina la regressione dei tumori, favorendo così lo sviluppo di neoplasie (Patel, 2009).

Come comportarsi

Prima e durante il trattamento con anti-TNFα, tutti i pazienti, in particolare i soggetti che presentano una storia clinica da cui risultino terapie immunosoppressive o soggetti affetti da psoriasi che presentano storia clinica di trattamento con PUVA, devono essere esaminati per valutare la presenza di un eventuale tumore cutaneo. E' comunque consigliabile evitare esposizione solare durante trattamento e ricorrere ad esami periodici della cute.

Per saperne di più

- Askling J et al. *Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data.* Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010; Dec 7
- Chakravarty EF, et al. *Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factors inhibitors.* J Rheumatol 2005;32:2130-5
- Dickson PV, Gershenwald JE. *Staging and prognosis of cutaneous melanoma.* Surg Oncol Clin N Am 2011; 20:1-17
- Easer AC, et al. *Acute development of multiple keratoacanthomas and squamous cell carcinomas after treatment with infliximab*. J Am Acad Dermatol 2004;50:575-7
- Gimotty PA, Guerry D. *Prognostication in thin cutaneous melanomas.* Arch Pathol Lab Med 2010;134:1758-63
- Larmonier N, et al. *The inhibition of TNFα anti-tumoral properties by clocking antibodies promotes tumor growth in a rat model.* Exp Cell Res 2007;313:345-55
- Mosterd K et al., *Histology-based treatment of basal cell carcinoma.* Acta Derm Venereol. 2009;89:454-8
- Patel RV, et al. *Treatments for psoriasis and the risk of malignancy.* J Am Acad Dermatol. 2009;60:1101-17
- Smith KJ, Skelton HG. *Rapid onset of cutoneus squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis after starting tumor necrosis factor α receptor IgG1-Fc fusion complex therapy*. J Am Acad Dermatol 2001;45:953-6