



I segnali di Farmacovigilanza – Anno 2010

***Data di pubblicazione:
Luglio 2011***

Natalizumab e neoplasie

Introduzione

Natalizumab è un anticorpo monoclonale diretto contro l'integrina $\alpha 4\beta 1$, che impedisce l'adesione e la migrazione linfocitaria dal letto vascolare al sistema nervoso centrale ed all'intestino. In Italia è registrato per il trattamento della Sclerosi Multipla (MS) recidivante-remittente in pazienti che non abbiano risposto ad almeno un anno di trattamento con altri farmaci immunomodulatori o con malattia in fase rapidamente ingravescente, anche se non precedentemente trattati con immunosoppressori. Negli Stati Uniti natalizumab è stato approvato anche per il trattamento della malattia di Crohn da moderata a grave.

I dati della segnalazione

Nella banca dati della segnalazione italiana sono presenti 15 segnalazioni di neoplasie correlate all'utilizzo di Natalizumab. Tre casi sono inseriti come casi di letteratura. Le 12 segnalazioni restanti provenienti da Lombardia (4), Lazio (4), Emilia Romagna (2), Toscana (1), e Campania (1) sono state inserite nel corso del 2009 e del 2010 (tabella 1).

Tabella 1. Segnalazioni spontanee di neoplasie a seguito di natalizumab inserite nella RNFV (n=12).

Sesso, età	F sospetti	F concomitanti	ADR	Segnalatore
M, 68	Natalizumab		Tumore delle corde vocali	Medico Ospedaliero
F, 40	Natalizumab		Melanoma a diffusione superficiale, stadio IV	Medico Ospedaliero
F, 33	Natalizumab		Tumore benigno della mammella	Medico Ospedaliero
F, 46	Natalizumab	Tamsulosin	Nodulo mammario (maligno)	Medico Ospedaliero
F, 42	Natalizumab		Cancro della mammella	Medico Ospedaliero
F, 51	Natalizumab	Pregabalin, Duloxetina	Neuroma	Medico Ospedaliero
M, 45	Natalizumab		Teratoma del testicolo	Medico Ospedaliero
F, 36	Natalizumab		Melanoma	Medico Ospedaliero
F, 34	Natalizumab	Gabapentina, Baclofene, Sertralina	Carcinoma della cervice stadio III	Medico Ospedaliero
F, 33	Natalizumab	L-acetilcarnitina HCl	Melanoma	Medico Ospedaliero
F, 23	Natalizumab	Ranitidina cloridrato, Metilprednisolone sodio succinato	Cancro della Tiroide	Medico Ospedaliero
M, 57	Natalizumab	Terapia immunosoppressiva	Leucemia linfocitica cronica	Medico Ospedaliero

Altre fonti di informazioni

Un'analisi della letteratura ha evidenziato uno studio di fase III denominato AFFIRM effettuato su 942 pazienti affetti da MS durante il quale sono stati osservati un totale di 6 casi di neoplasie, di cui 1 caso di carcinoma basocellulare nel gruppo placebo (n=315) e 5 casi nel gruppo trattato con natalizumab (n=627), comprendenti 3 casi di cancro della mammella, 1 caso di cancro della cervice uterina ed 1 caso di melanoma metastatico di nuova diagnosi [1].

Risultano pubblicati altri casi di neoplasie (prevalentemente melanomi) diagnosticati in pazienti trattati con natalizumab in fase post-marketing.

I primi casi sono stati osservati in due donne affette da MS, una di 46 anni, nella quale un nevo si è modificato in un melanoma non ulcerato metastatizzato ai linfonodi regionali dopo la prima somministrazione di natalizumab, e l'altra di 45 anni con storia familiare di melanoma, che è stata soggetta ad una rapida evoluzione di un nevo coroidale oculare stabile per 7 anni in un melanoma oculare dopo la somministrazione di diverse dosi di natalizumab [2].

Un ulteriore caso di progressione di un nevo in melanoma maligno in situ è stato diagnosticato in una paziente di 48 anni affetta da MS senza storia familiare di melanoma o precedenti trattamenti immunosoppressivi dopo 30 infusioni di natalizumab (300mg ogni 4 settimane) [3].

In uno studio prospettico sull'evoluzione dei nevi effettuato su 44 pazienti trattati con natalizumab per un periodo medio di 14 mesi, si sono presentate modificazioni dermoscopiche nel 4,8% dei 248 nevi esaminati (n=12), 5 dei quali sono stati asportati, risultando benigni all'esame istologico [4].

Un caso di linfoma cerebrale primario è stato diagnosticato in uomo di 40 anni trattato prima con azatioprina e, successivamente, con 21 dosi di natalizumab [5].

Perché accade

Il blocco dell'integrina $\alpha 4\beta 1$ interferisce con l'attivazione dei linfociti T antigene-specifici e sulla loro capacità di migrare verso i siti tumorali. In modelli in vitro anticorpi anti-integrina $\alpha 4\beta 1$ inducono apoptosi dei linfociti T maturi attivati a livello dei linfonodi. E', quindi, ipotizzabile che tali anticorpi possano limitare la risposta immunitaria sia a livello del sito tumorale primario che a livello dei linfonodi regionali, favorendo la diffusione locoregionale di cellule tumorali. L'integrina $\alpha 4\beta 1$ è espressa nelle cellule del melanoma maligno, anche se non è chiara la sua funzione nell'uomo. E' stato dimostrato in modelli animali che l'espressione dell'integrina $\alpha 4\beta 1$ riduce l'invasività di linee cellulari di melanoma, inibendo i processi a cascata alla base della diffusione metastatica [2].

Commento

Il rischio di insorgenza di neoplasie è di importante valutazione tra i pazienti affetti da Sclerosi Multipla (MS). La patologia è stata associata ad una diminuzione nel rischio di manifestare neoplasie del tratto digerente, dell'apparato respiratorio, prostatico, ovarico e di linfomi non-Hodgkin. Si rileva invece un aumento di casi di neoplasie coinvolgenti organi del tratto urinario e nasofaringeo. Per il cancro alla mammella non sono state dimostrate variazioni dell'ordine di grandezza del rischio. I cambiamenti nello stile di vita dei pazienti dopo la diagnosi, le variazioni immunologiche dovute alla patologia e l'età giovanile nella quale la malattia esordisce potrebbero conferire un'apprezzabile protezione nei confronti delle patologie neoplastiche. Per quanto riguarda i tumori cerebrale, è stato ipotizzato un possibile aumento nella loro insorgenza in pazienti affetti da MS a causa dell'infiammazione neurologica cronica associata alla malattia [6].

Sono comunque in corso diversi studi osservazionali per approfondire questo tipo di problematica a seguito dell'uso di natalizumab.

Come comportarsi

Sebbene ad oggi il ruolo dell'integrina $\alpha 4\beta 1$ nella patogenesi della patologie neoplastiche ed in particolare del melanoma necessiti ulteriori studi, in base a dati provenienti da casi clinici e studi sull'animale che supportano l'ipotesi di una progressione melanocitaria verso il melanoma correlata al blocco dell'integrina $\alpha 4\beta 1$, alcuni autori [2] consigliano una visita dermatologica prima dell'inizio del trattamento con natalizumab in presenza di nevi atipici o di storia familiare di melanoma maligno, seguita da periodici controlli dermatologici (ad es. ogni 6 mesi) durante la terapia e dopo la sua interruzione.

Per saperne di più

1. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006; 354(9): 899-910.
2. Mullen JT, Vartanian TK, Atkins MB. Melanoma complicating treatment with natalizumab for multiple sclerosis. N Engl J Med. 2008; 358(6): 647-8.
3. Ismail A, Kemp J, Sharrack B. Melanoma complicating treatment with natalizumab (tysabri) for multiple sclerosis. J Neurol. 2009; 256(10): 1771-2.
4. Castela E, Lebrun-Frenay C, Laffon M, Rocher F, et al. Evolution of nevi during treatment with natalizumab: A prospective follow-up of patients treated with natalizumab for multiple sclerosis. Arch Dermatol. 2011; 147(1): 72-6.
5. Schweikert A, Kremer M, Ringel F, Liebig T, et al. Primary central nervous system lymphoma in a patient treated with natalizumab. Ann Neurol. 2009; 66(3): 403-6.
6. S. Bahmanyar, S. M. Montgomery, J. Hillert, et al. Cancer risk among patients with multiple sclerosis and their parents. Neurology. 2009; 72; 1170