

## FARMACI ANTI-TNFA E BASALIOMA

Nella database GIF/AIFA sono riportati al 31/12/2009, 7 casi di basalioma associati a trattamento con farmaci anti-TNF $\alpha$  (adalimumab, infliximab, etanercept, efalizumab). La tabella seguente riassume le principali caratteristiche di queste reazioni.

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
Etanerecpt	60	M	1 anno e 1 mese	Emilia Romagna
Infliximab Efalizumab	37	M	5 giorni (infliximab) 2 anni e 1 mese (efalizumab)	Toscana
Efalizumab	59	M	4 mesi	Emilia Romagna

\*alla data di insorgenza

In 6 dei 7 casi descritti il farmaco anti-TNF $\alpha$  è l'unico sospettato, mentre in un 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 utilizzati è psoriasi in 5 casi e artrite reumatoide in 2 casi. La reazione è ritenuta grave in 5 casi su 7. In sei casi è documentata l'asportazione chirurgica del tumore tra le azioni intraprese. La reazione è considerata completamente risolta in 4 casi, risolta con postumi in 2, mentre l'esito non è definito in un caso.

Il basalioma o carcinoma basocellulare (BCC) è la forma più comune di neoplasia maligna cutanea. Colpisce in prevalenza zone del corpo fotoesposte, soprattutto il viso. Il termine basocellulare deriva dal fatto che 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 relative metastasi sono state osservate raramente e sempre localizzate vicino al nodulo ulcerato rimosso. L'esito fatale è fortunatamente rarissimo [1].

Nel foglietto illustrativo italiano ed europeo delle specialità medicinali contenenti infliximab non è riportato come atteso "tumore cutaneo escluso il melanoma (tra cui carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)". La reazione è

riportata nella scheda tecnica degli altri anti-TNF $\alpha$  [2,3] Nelle schede tecniche pubblicate sul sito dalla Food and Drug Administration [4] per tutti gli anti-TNF $\alpha$  è riportato “tumore cutaneo escluso il melanoma”. Ricordiamo che efalizumab è stato ritirato volontariamente dal commercio dall’azienda farmaceutica produttrice nell’aprile 2009 per il rischio di leucoencefalopatia multifocale progressiva, in seguito a raccomandazioni in tal senso pubblicate dalla FDA e dall’EMA. Nel database olandese Lareb sono documentati 2 casi di basalioma associati ad etanercept, 2 ad infliximab e 1 ad adalimumab.

Nella tabella viene riportato un resoconto della notorietà del tumore cutaneo escluso il melanoma (tra cui carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose) per i farmaci anti-TNF $\alpha$ , secondo le diverse fonti AIFA, EMA e FDA.

<b>Farmaco</b>	<b>AIFA/ EMA</b>	<b>FDA</b>
Raptiva® (efalizumab)	x	x
Enbrel® (etanercept)	x	x
Remicade® (infliximab)		x
Humira® (adalimumab)	x	x

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-TNF $\alpha$ , 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-TNF $\alpha$  (hazard ratio: 1.24) che in terapia combinata con metotrexato (hazard ratio: 1.97) [5]. Inoltre, alcuni case report sostengono l’associazione tra l’uso di anti-TNF $\alpha$  e lo sviluppo di tumore cutaneo escluso il melanoma, specialmente carcinoma a cellule squamose [6,7].

Dati raccolti su modelli sperimentali animali di tumore hanno mostrato che gli anticorpi anti-TNF $\alpha$  ostacolano le risposte antitumorali dell’immunità innata e promuovono la crescita dei tumori al colon, che normalmente sono rigettati dalla componente immunitaria in modelli nei quali l’anti-TNF $\alpha$  non è inibito [8]. Secondo questo meccanismo i farmaci biologici anti-TNF $\alpha$  contrasterebbero la normale risposta immune che determina la regressione dei tumori, favorendo così lo sviluppo di neoplasie [9].

Prima e durante il trattamento con anti-TNF $\alpha$ , 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.

## Bibliografia

1. Mosterd K, Arits AH et al. Histology-based treatment of basal cell carcinoma. *Acta Derm Venereol.* 2009;89(5):454-8
2. [www.farmadati.it](http://www.farmadati.it)
3. <http://www.ema.europa.eu>
4. <http://www.fda.gov/>
5. Chakravarty EF, Michaud K et al. Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factors inhibitors. *J Rheumatol.* 2005 Nov;32(11):2130-5
6. Smith KJ, Skelton HG. Rapid onset on cutaneous squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis after starting tumor necrosis factor  $\alpha$  receptor IgG1-Fc fusion complex therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(6):953-6
7. Esser AC, Abril A, Fayne S et al. Acute development of multiple keratoacanthomas and squamous cell carcinomas after treatment with infliximab. *J Am Acad Dermatol.* 2004 May;50(5 Suppl):S75-7
8. Larmonier N, Cathelin D et al. The inhibition of TNF $\alpha$  anti-tumoral properties by clocking antibodies promotes tumor growth in a rat model. *Exp Cell Res.* 2007 Jul 1;313(11):2345-55. Epub 2007 Mar 30.
9. Patel RV, Clark LN et al. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:1101-17