# Ciclofosfamide incrementa rischio di neoplasie ematologiche in AR

**Data** 07 novembre 2008
**Categoria** oncologia

In un' ampia coorte di pazienti con artrite reumatoide, il rischio relativo di neoplasie maligne ematologiche era superiore dopo trattamento con ciclofosfamide.

L'artrite reumatoide (AR) è una poliartrite infiammatoria, cronica e spesso invalidante, la cui eziologia non è ben stabilita. Il danno e l'infiammazione a livello delle articolazioni possono essere alleviati grazie all'impiego di DMARD (farmaci antireumatici che modificano l'evoluzione della malattia) il cui bersaglio è il sistema immunitario.
Negli ultimi 30 anni, i dati disponibili hanno evidenziato un aumento del rischio di neoplasie maligne ematologiche (soprattutto linfomi) nei pazienti affetti da AR. È difficile tuttavia valutare il ruolo dei DMARD tradizionali e dei nuovi farmaci che spesso sono utilizzati in combinazione.

Dal 1 gennaio 1980 al 31 dicembre 2003, in Canada (Quebec) è stato effettuato uno studio di coorte in pazienti con AR.
L'inserimento dei pazienti nella coorte dipendeva dalla prima prescrizione di DMARD (metotrexato, idrossiclorochina, clorochina, sulfasalazina, azatioprina, leflunomide, ciclofosfamide, ciclosporina, sali di oro, minociclina, penicillamina e anti-TNF-alfa) e dall'assenza di diagnosi di neoplasie maligne ematologiche.
È stato effettuato anche un aggiustamento per fattori correlati alla severità dell'AR, compresi l'uso di glucocorticoidi, il numero di visite mediche e le caratteristiche extra-articolari della patologia.

I pazienti sono stati osservati dal loro inserimento nella coorte fino alla prima comparsa dell'evento oggetto di studio (una neoplasia maligna ematologica di nuova insorgenza), al decesso e alla conclusione dello studio (31 dicembre 2003).
Per lo studio caso-controllo nested nell'ambito della coorte, sono stati selezionati i nuovi casi di neoplasia maligna ematologica in pazienti con AR; ad ogni caso corrispondevano 10 controlli, confrontabili per età, sesso, mese e anno di inserimento nella coorte, ovviamente senza neoplasia maligna ematologica.

È stata identificata una coorte di 23.733 pazienti con AR esposti a DMARD e senza storia di cancro. Al momento dell'inserimento nella coorte, l'età media era 61,7 anni. Nel 70,1% dei casi si trattava di donne. I farmaci a cui era esposta la maggior parte dei pazienti erano metotrexato, antimalarici e sulfasalazina.
I pazienti sono stati seguiti per 6,7 anni in media, per un totale di 158.067 anni-persona.

Durante il periodo di osservazione, le neoplasie maligne ematologiche si sono sviluppate in 619 pazienti (346 casi di linfoma, 178 di leucemia e 95 di mieloma multiplo), con un'incidenza di 391,6 casi/100.000 anni-persona.
All'analisi univariata del rischio di neoplasie maligne ematologiche, è stata osservata un'associazione statisticamente significativa con azatioprina (RR 1,44; CI 95% 1,01-2,03) e ciclofosfamide (RR 2,21; 1,52-3,20).
La stima aggiustata suggeriva che il rischio di neoplasie ematologiche era più elevato dopo esposizione a ciclofosfamide (RR 1,84; 1,24-2,73).
Valutando soltanto i linfomi, l'RR aggiustato era 1,23 (0,97-1,57) per il metotrexato, 1,09 (0,67-1,77) per l'azatioprina, 2,12 (1,33-3,54) per la ciclofosfamide e 3,14 (0,58-17,1) per gli anti-TNF-alfa.

Rispetto ai pazienti non esposti, gli anti-TNF-alfa mostravano un aumento di 5 volte del rischio di linfoma, tenendo conto, tra l'altro, che tali farmaci sono stati inseriti nel prontuario provinciale del Quebec soltanto nel 2002. Tuttavia l'ampio intervallo di confidenza impedisce di trarre conclusioni definitive.

In questa ampia coorte di pazienti con artrite reumatoide, il rischio relativo di neoplasie maligne ematologiche era superiore dopo trattamento con ciclofosfamide.
La valutazione dei rischi associati alle terapie più recenti dovrebbe prendere attentamente in considerazione le possibili esposizioni farmacologiche precedenti o concomitanti.

**Dottor Gianluca Miglio**

**Riferimento bibliografico**

Bernatsky S et al. Hematologic malignant neoplasms after drug exposure in rheumatoid arthritis. Arch Intern Med 2008; 168:378-81.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]