

Dupilumab Therapy for Atopic Dermatitis is Associated with Increased Risk of Cutaneous T Cell Lymphoma: A Retrospective Cohort Study

J Am Acad Dermatol. 2024 Apr 6:S0190-9622(24)00566-8.

Recensione a cura del Dott. Remo Poto

Specialista in Allergologia ed Immunologia Clinica - Università degli Studi di Napoli Federico II

Nel contesto di un aumento dell'uso di farmaci biologici nel trattamento delle malattie immunomediate, il dupilumab si è affermato come un trattamento efficace per la dermatite atopica (AD) moderata e severa. Attraverso l'inibizione selettiva del recettore alpha dell'interleuchina (IL)-4, questo anticorpo monoclonale ha mostrato un'efficacia significativa nel migliorare i sintomi e la qualità di vita dei pazienti affetti. Tuttavia, recenti osservazioni cliniche hanno sollevato preoccupazioni riguardo al potenziale aumento del rischio di linfoma cutaneo a cellule T (CTCL) nei pazienti con AD trattati con dupilumab.

In questo studio retrospettivo, Iraj Hasan e colleghi hanno esplorato l'associazione tra l'uso di dupilumab e l'incidenza di CTCL in una vasta coorte di pazienti con AD. Utilizzando dati aggregati da 60 organizzazioni sanitarie, lo studio ha incluso 22.888 individui trattati con dupilumab confrontati con 1.131.473 pazienti non trattati. L'analisi ha evidenziato un aumento significativo del rischio relativo di sviluppare CTCL tra i pazienti trattati con dupilumab (OR 4.1004, 95% CI 2.055-8.192). L'aumento del rischio persisteva dopo l'esclusione dell'uso precedente di *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARDs) di solito prescritti nelle forme severe di malattia (*i.e.*, ciclosporina). Il rischio non è risultato aumentato per altri tumori maligni cutanei o linfoidi. La maggior parte (27/41) dei casi di CTCL è stata diagnosticata più di un anno dopo l'uso di dupilumab. Tuttavia, alcuni casi si sono verificati entro i primi 6 mesi (n=9), suggerendo che dupilumab possa "smascherare" il CTCL in alcuni pazienti. D'altra parte, il trattamento con dupilumab ha ridotto il rischio dei pazienti di sviluppare carcinoma basocellulare (OR 0.398; 95% CI 0.214-0.740) e melanoma (OR 0.498; 95% CI 0.256-0.969).

Sebbene i risultati indichino un rischio maggiore di CTCL tra i pazienti trattati con dupilumab, è cruciale analizzare il disegno dello studio con un atteggiamento critico. La metodologia retrospettiva, sebbene utile per analizzare ampi datasets, possiede intrinsecamente delle importanti limitazioni. In particolare, la capacità di stabilire un nesso di causalità diretta è notevolmente limitata. La correlazione osservata non equivale necessariamente a causalità, e i risultati potrebbero essere stati influenzati da vari fattori confondenti non identificati o non adeguatamente controllati nello studio (es. età dei pazienti, durata e severità di malattia).

Un'ulteriore complicazione deriva dalla modalità di diagnosi dell'AD, spesso basata su valutazioni cliniche senza il supporto di conferme istopatologiche. Questa prassi potrebbe avere indotto un *bias* significativo, considerando che alcune manifestazioni di CTCL possono mimare quelle dell'AD, soprattutto nelle fasi iniziali. Di conseguenza, alcuni pazienti potrebbero essere stati erroneamente caratterizzati, e dunque trattati, alterando potenzialmente l'apparente associazione tra dupilumab e CTCL.

Questo studio solleva l'importante questione della necessità di una diagnosi accurata e di una valutazione critica prima dell'inizio del trattamento con dupilumab, soprattutto considerando che l'errata diagnosi iniziale potrebbe contribuire al rischio percepito di CTCL. Una valutazione non solo clinica ma anche istopatologica con biopsia cutanea prima del trattamento appare dunque importante in quei pazienti con AD refrattaria o con espressività di CTCL, in particolare micosi fungoide.

I risultati di questo studio enfatizzano la complessità della gestione clinica dei pazienti con AD, in particolare quando si considerano trattamenti *disease modifying* come il dupilumab. È fondamentale che gli specialisti considerino CTCL in diagnosi differenziale nei pazienti con AD, specialmente in quelli con una storia clinica complessa o una risposta atipica a trattamenti convenzionali. Allo stesso tempo, la potenziale riduzione del rischio di altre neoplasie cutanee evidenziata dallo studio

merita ulteriori indagini, poiché potrebbe aprire nuove prospettive sulla modulazione del rischio oncologico nei pazienti con malattie immunomediate.

La ricerca futura dovrebbe concentrarsi su studi prospettici e controllati che possano confermare i risultati di questo studio retrospettivo, offrendo *insights* patobiologici più profondi sull'associazione tra dupilumab e CTCL in pazienti con AD ed altre malattie infiammatorie di tipo 2. Inoltre, è auspicabile esplorare ulteriormente il riscontro incidentale del potenziale effetto protettivo del dupilumab nei confronti di altre forme di tumori cutanei, come il carcinoma basocellulare e il melanoma. Questi studi non solo contribuirebbero a chiarire il profilo di rischio del dupilumab ma potrebbero anche rivelare nuove implicazioni terapeutiche per il trattamento di altre condizioni dermatologiche.

In conclusione, mentre il dupilumab rimane un'opzione terapeutica preziosa per molti pazienti con dermatite atopica, lo studio sottolinea l'importanza di procedere con cautela, enfatizzando la necessità di valutazioni diagnostiche approfondite e di un monitoraggio attento.