

Cancers et biothérapies



Elisabeth Palazzo

Service de Rhumatologie, DHU FIRE,
Centre de Recherche sur l'Inflammation,
APHP, Bichat, Paris

CANCER ET BIOTHERAPIES DANS LA PR

Introduction

Risque de cancer et de lymphome est une préoccupation dans la PR

- Immunosuppression
- Utilisation des anti TNF (Tumor Necrosis Factor) 2000
- Précaution de non utilisation dans les 5 ans suivant la prise en charge d'un cancer

Moyens d'investigation

- Etudes randomisées, les extensions et les méta-analyses
- Etudes observationnelles
- Registres européens ARTIS(Suède), DANBIO (Danemark), BSRBR (Grande Bretagne), RABBIT (Allemagne), CORRONA (USA), ORA, AIR, REGATE (France)
- Résultats exprimés
 - SIR par rapport à la population générale
 - HR, OR, IRR par rapport aux PR sans biothérapie
 - significatifs si l'IC ne comprend pas 1

Risque de cancer et lymphome hors biothérapie

- Augmentation globale du risque de 10%
- Cancer du poumon SIR 1,64 [1,51-1,79]
- Lymphome SIR 2,08 [1,80-2,39]
- Cancer spinocellulaire (squamous cell carcinoma) SIR 1,88 [1,74-2,03]

Simon TA. Arthritis Res Ther 2015; 17 :212

Anti TNF

Rationnel

- TNF nécrose ischémique tumorale utilisé dans certains sarcomes ou mélanomes en injection locorégionale
- TNF inducteur de prolifération de mésothéliome
- Anti TNF traitement adjuvant de certains cancers

Cancer sous anti TNF

- Le risque de cancer n'est pas augmenté si
 - on exclut les cancers cutanés et le cancer du col utérin
 - on respecte les doses recommandées
- 1ère méta-analyse de Bongartz T. 2006 alarmiste
OR=2,4 [1,2-4,8] pour INF et ADA

Méta-analyse de RCT		Nombre d'études	Molécules	Cancer
Askling J. 2011	Maladies inflammatoires	74	INF ADA Etanercept	OR=0,99 [0,61-1,68] NMSC exclus
Lopez-Olivo MA. 2012	PR	63	5 Anti TNF	OR=1,31 [0,78-2,2] NMSC et Hémato Exclus
Liu Y. 2014	PR	34	5 anti TNF	RR 1,30 [0,87-2,14] Forte dose RR 2,39 [1,13-5,05]
Singh JA. 2016	PR	79	5 anti TNF	OR=1,2 [0,63-2,38]
Etude observationnelle				
Mariette X. 2011	PR SPA	29 /12 registres	INF ADA ETN	RR=0,95 [0,85-1,05]

Cancers cutanés

- Le risque de cancer cutané non mélanocytaire est augmenté principalement le cancer spinocellulaire

Raaschou P. BMJ 2016;352:i262

- Le risque de mélanome n'est pas augmenté

Mercer L. Ann Rheum Dis 2017;76:386

Méta-analyse de RCT		Nombre d'études	Molécules	NMSC	Mélanome
Askling J. 2011	PR/SA	74 (40000/15000)	INF/ADA/ETN	HR=2,02 [1,11-3,95]	
Lopez-Olivo MA. 2012	PR	63	5 anti TNF	OR=1,37 [0,59-3,19]	OR=1,08 [0,11-10,21]
Etudes observationnelles					
Mariette X. 2011	PR	29/12 registres	INF/ADA/ETN	RR=1,33 [1,06-1,60]	RR=1,79 [0,92-2,67]
Mercer L. 2017		11 registres européens 579983 PA	5 anti TNF ABA/TOCI RTX		IRR= 1,1 [0,8-1,6] IRR=1,2 [0,5-2,9]
Raaschou P. 2016	PR	12558/46409 patients	Anti TNF	Basocellulaire HR=1,14 [0,98-1,33] spinocellulaire HR 1,30 [1,10-1,55]	

Lymphomes

- Pas d'augmentation du risque de lymphome sous biothérapie

Mercer L. Ann Rheum Dis 2017;76 :497

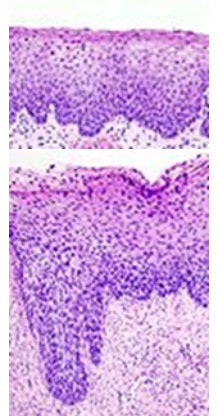
sauf dans le registre français RATIO

Méta-analyse de RCT				Lymphomes
Lopez-Olivo 2012	PR	63	5 anti TNF	HR=2,14 [0,55-8,38]
E t u d e s observationnelles				
Mariette X. 2011	PR/SA	29/12 registres	INF ADA ETN	RR=1,11 [0,70-1,51]
Mariette X. 2010 (RATIO)	PR/SA 27/7	38 cas 31NH 6EBV+	INF ADA ETN	INF OR=4,73 [1,27-17,65] ADA OR =4,12 [1,36-12,49]
Mercer L. 2017	PR	BSRBR 11931/3367	INF ADA ETN	HR= 1 [0,56 -1,80]

Cancers du col utérin

- Prévention possible des lésions de dysplasie
- Registre suédois (9629 anti TNF/34984)
- CIN 2 modérée RR 1,36 [1,01-1,82]
- CIN 3 sévère (in situ) RR 1,36 [1,01-1,82]
- Cancer invasif RR 2,10 [1,04-4,23]

Wadstrom H. 2016; 75:1272



Proposition de suivi

- Service de gynécologie Pr Ceccaldi (Beaujon)
- Dr Carine Davitian, Dr Marie Eve Cauchon-Rault
- Frottis cervico-vaginal (FCV) annuel
- si CIN 1 colposcopie puis FCV /6 mois
- Si CIN 2 + Colposcopie

En Conclusion

- Pas d'augmentation des cancers **sauf** pour les cancers induits par des virus où le rôle de l'immunosuppression est évoqué
cancer du col, cancer spinocellulaire HPV+
certains lymphomes EBV+

Autres biothérapies

Méta-analyse RCT	Etudes	Molécules	Cancers	Lymphomes
Lopez-Olivo MA. 2012	63	Abatacept Rituximab Tocilizumab	OR=0,82 [0,22-3,01] OR=2,28 [0,72-7,25] OR=2,22 [0,79-6,20]	OR=4,51 ([0,07-258]) OR=0,05 [0-3,19]
Singh JA. 2016	79		OR=0,99 [0,58-1,78]	
Etudes observationnelles				
Van Vollenhoven R. 2015	11	Rituximab	SIR=1,07 [0,88-1,29]	
Rubbert-Roth A. 2016	4009 patients	Tocilizumab	SIR=1,36 [1,01-1,80]	SIR=3,98[1,07-10,1]
Gottenberg JE 2016	registres	Abatacept Tocilizumab Rituximab	1,4/100PA 1,1/100PA 1,2/100PA	

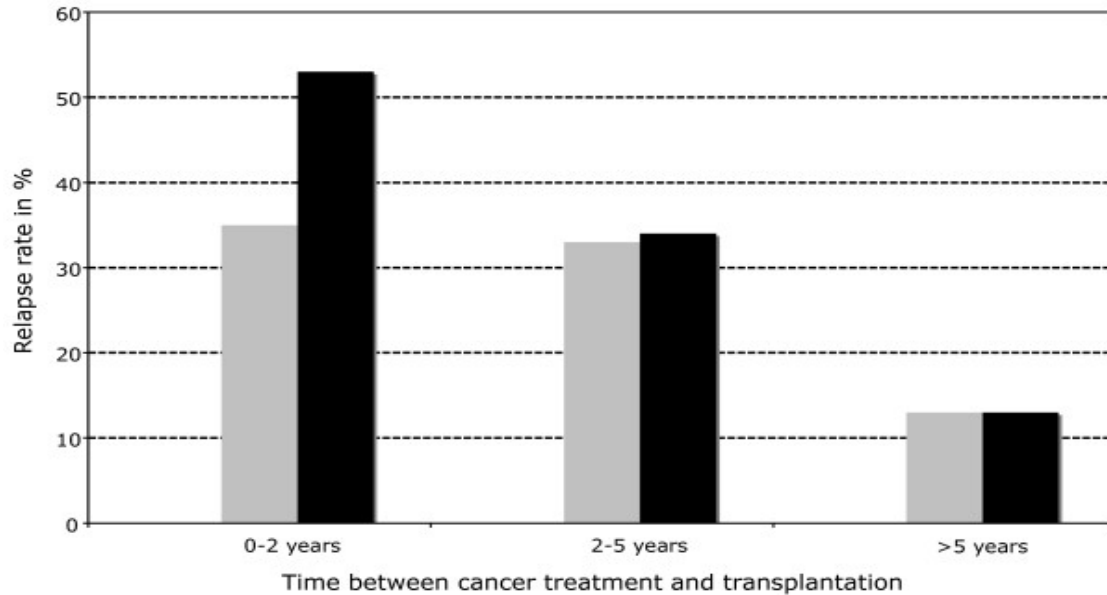
Risque en transplantation

*Elandt K.
Arthritis Res Therapy 2011;13:223*

	Non-melanoma skin cancer	Melanoma	Non-Hodgkin lymphoma	Hodgkin lymphoma	Solid tumors	Leukaemia	PLTD-like
Glucocorticoids	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green
Methotrexate	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow
Sulfasalazine	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow
(Hydroxy-)Chloroquine	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Leflunomide	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green
TNF-inhibitors	Yellow	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Yellow
Cyclophosphamid	Pink	Pink	Pink	Pink	Pink	Pink	Green
Cyclosporine	Pink	Pink	Green	Green	Yellow	Pink	Pink
Azathioprine	Pink	Yellow	Pink	Pink	Green	Green	Yellow
Mycophenolate mefetil	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green

Blanc = 0, vert = faible, jaune = possible

Délai de récurrence après transplantation



Récidive de cancer

- Pas d'étude contrôlée car atcd de cancer critère d'exclusion
- Possible rôle facilitateur ou révélateur
- Pas d'augmentation du risque avec les différentes biothérapies dans les études observationnelles et registres

Gottenberg JE. ACR 2016

Anti TNF	Registres	Atcd cancer	Délai entre 1 ^{er} cancer et 1 ^{ère} perfusion (années)	Risque
Dixon WG. 2010 Lopez Fernandez L. 2016	BSRBR	293/14000	8,5	HR= 0,47 [0,1-2,22] HR=0,48 [0,28-0,81]
Strangfeld A. 2010	RABBIT	122/5120	5	IRR=1,4 [0,5-5,5]
Raaschou P. 2015	ARTIS	143/ sein	5	HR=1,1 [0,4-2,8]
Rituximab				
Gottenberg JE 2016	AIR	270/2000	6,9 (36 mois)	3,4/100PA
Lopez Fernandez L. 2016	BSRBR	23/257	5,4	IR=0,44 [0,11-1,82]
Abatacept				
Gottenberg JE. 2016	ORA	55/1016	3,3 (15 mois)	2/100PA

Survenue d'un cancer sous biothérapie

- Arrêt de la biothérapie sauf basocellulaire et carcinome in situ
- Bilan d'extension
- Evaluer le risque de récurrence et du pouvoir métastatique dans le cadre de RCP
- Collaboration avec le rhumatologue

En cas d'antécédent de cancer

- Recueillir les informations sur la tumeur initiale qui vont permettre de préciser le risque de récurrence ou de nouveau cancer
 - Type histologique
 - Extension (par ex Breslow > 1 pour le mélanome)
 - Métastase ganglionnaire ou à distance
 - Traitement réalisé

Recommandations actuelles

- SFR, EULAR, CRI
- Pas de biothérapie pendant
 - 5 ans pour les anti TNF, abatacept, tocilizumab
 - 1 an pour le rituximab

Avenir

RCP commune cancéro/rhumato

Evaluer le risque

- de récurrence à 5 ans (OMS)
- de cellules cancéreuses dormantes (mélanome, rein, sein)

Définir

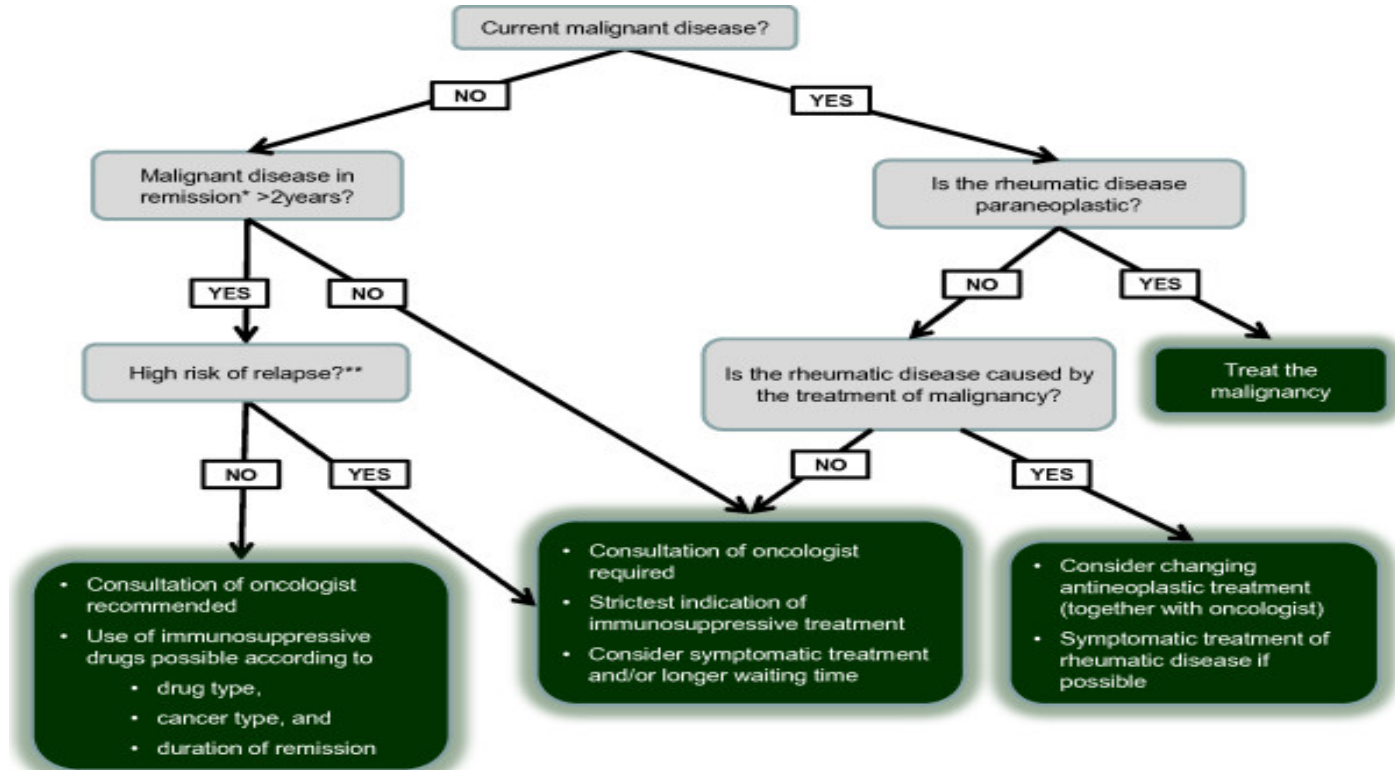
- les conditions de reprise d'une biothérapie en fonction du bilan en s'aidant de l'expérience des transplantateurs (2 à 5 ans)
- le choix de la biothérapie

Elandt K. Arthritis Res Therapy 2011; 13:223

Pronostic des cancers

Site	Survie à 5ans (Europe)%	OMS	Risque de récurrence	Récurrence transplantation %
Poumon	12	3	-	-
Lymphome NH	51	1	+	<10
Colon	54	2	++	11-25
Rein	58		+++	>25
Col utérus	62	3	+	<10
Prostate	76	3	++	11-25
Sein	79	2	++	11-25
Mélanome	82	5	+++	>25
Thyroïde	83	5	+	<10
Testicule	89	1	+	<10

Propositions



Principaux messages



Cancers et biothérapies de la PR

Surveillance et Prévention

- Consultation annuelle dermatologique
 - Frottis cervicovaginal annuel et plus si dysplasie
- Sans oublier**
- Dépistage du cancer du colon à partir de 50 ans
 - Dépistage du cancer du sein tous les 2 ans à partir de 50 ans
 - Dépistage cancer de prostate
 - Dépistage du cancer du poumon discuté

Points clefs



- Après plus de 15 ans d'expérience des biothérapies il n'y a pas d'augmentation du risque de cancer et de lymphome sauf cancers viro-induits
- Le risque est équivalent avec les différentes biothérapies
- Le dépistage annuel des tumeurs cutanées et un frottis cervicovaginal sont recommandés
- La décision thérapeutique ne revient pas au rhumatologue isolé mais nécessite un avis cancérologique au mieux dans le cadre de RCP sauf cancer basocellulaire
- Le délai de 5 ans de traitement par biothérapie est à redéfinir avec l'expérience des transplantations



Merci de votre attention