

JFHOD JFHOD.COM

**16-19
MARS
2023**
PALAIS DES CONGRÈS
DE PARIS



L'ACTIVITÉ PHYSIQUE
— PAYS INVITÉ : LA SUISSE —
Société Nationale Française
de Gastro-Entérologie
SNFGE
**FMC
HGE**

SITUATIONS PARTICULIERES DANS LES MICI : Cancer

Jean-Marc Gornet

**Service de Gastroentérologie et d'Oncologie Digestive
Hôpital Saint-Louis, Paris**

LIENS D'INTERET

- Abbvie
- Amgen
- Celltrion
- Fresenius Kabi
- Gilead
- Janssen Cilag
- Mylan
- MSD
- Takeda
- Sanofi

OBJECTIFS PEDAGOGIQUES

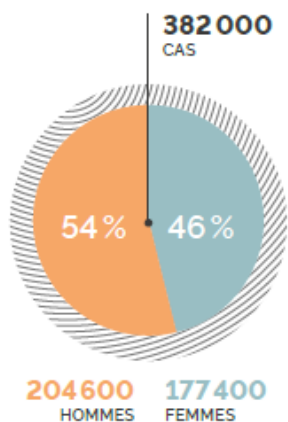
Connaître les traitements autorisés en cas d'antécédent de cancer ou de cancer évolutif

Connaître la surveillance des patients pris en charge pour cancer

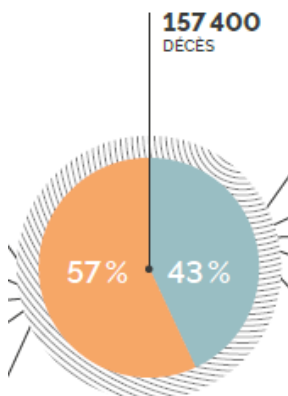
Savoir gérer la reprise ou la poursuite des traitements

Le panorama des cancers en France

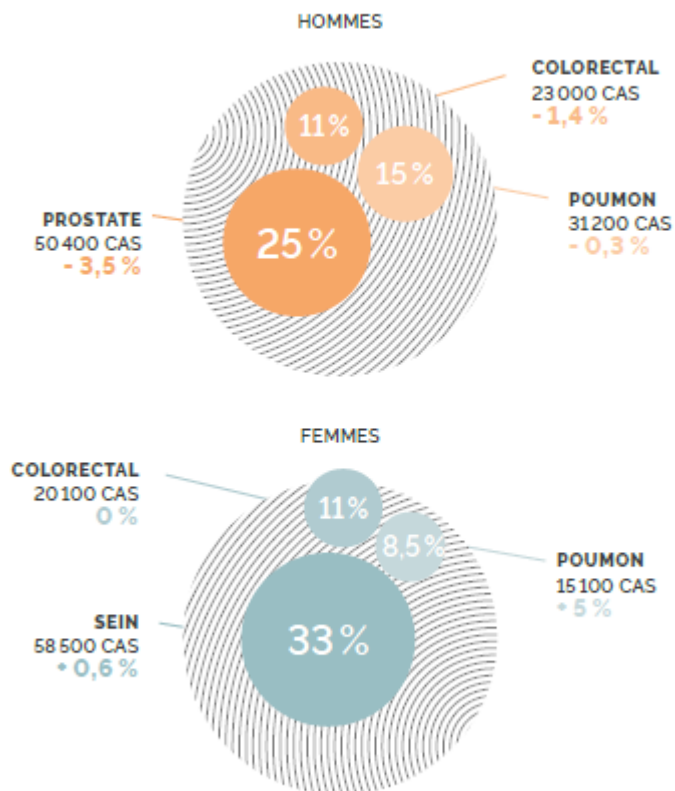
NOUVEAUX CAS DE CANCER EN 2018



NOMBRE DE DÉCÈS EN 2018



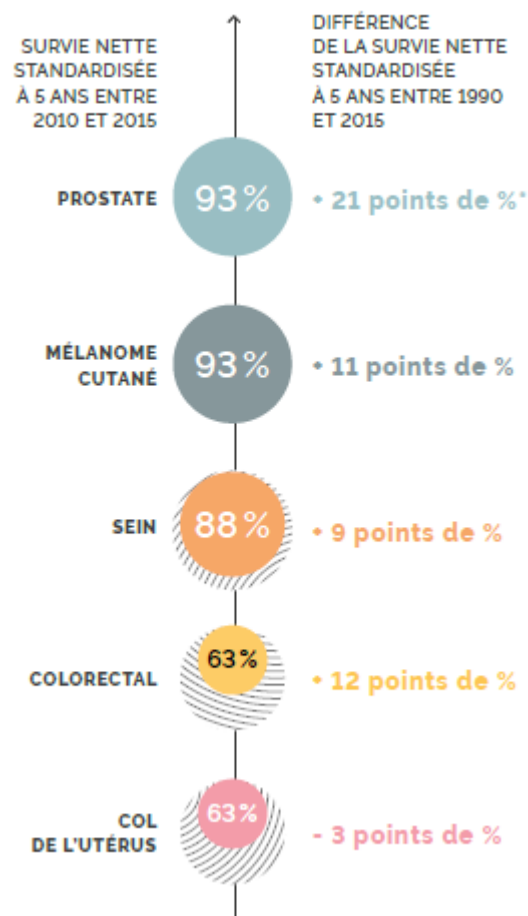
NOMBRE DE CAS EN 2018 ET ÉVOLUTION DU TAUX D'INCIDENCE ENTRE 2010 ET 2018



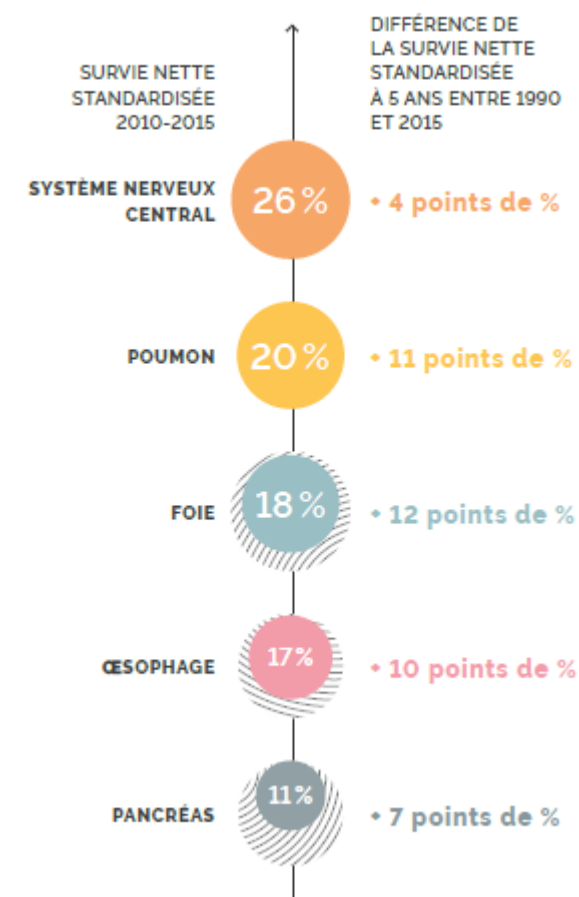
ÂGE MÉDIAN AU DIAGNOSTIC EN 2018

68 ans CHEZ LES HOMMES
67 ans CHEZ LES FEMMES

POUR QUELS CANCERS OBSERVE-T-ON LES MEILLEURS TAUX DE SURVIE ?



QUELS SONT LES CANCERS DE MAUVAIS PRONOSTIC ?



Données de l'INCA 2022



Le cancer est un évènement fréquent de la vie....

- **Données françaises en 2017 :**

- **Nombre de patients vivants de plus de 15 ans ayant eu ou étant porteurs d'un cancer :**

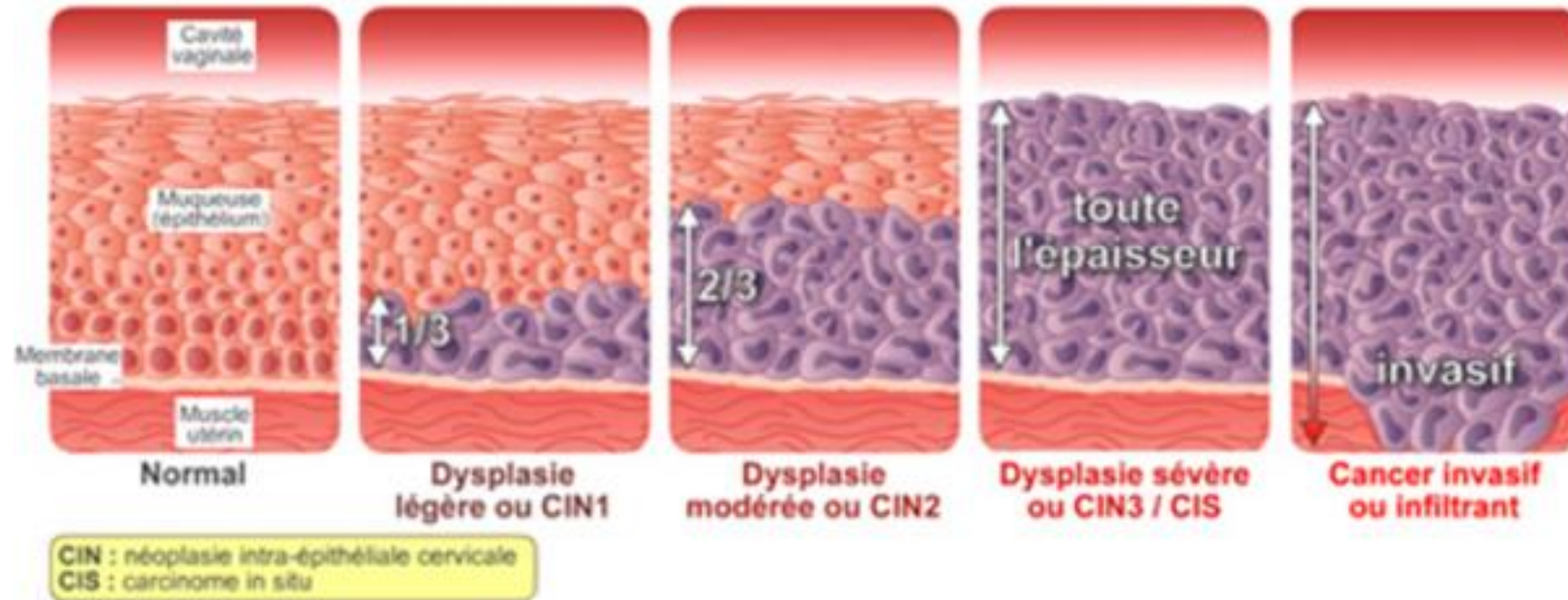
3,8 millions de personnes.....

Cas clinique numéro 1

- Femme née en 1981
- 2010 : diagnostic de Crohn (MC) iléo-pancolique, cortico-dépendante d'emblée
- Rémission complète prolongée sous **Azathioprine**
- 2012 : frottis systématique : **lésion dysplasique du col CIN2**, conisation

La patiente vous demande si cet événement est favorisé par son traitement

Lésions dysplasiques du col



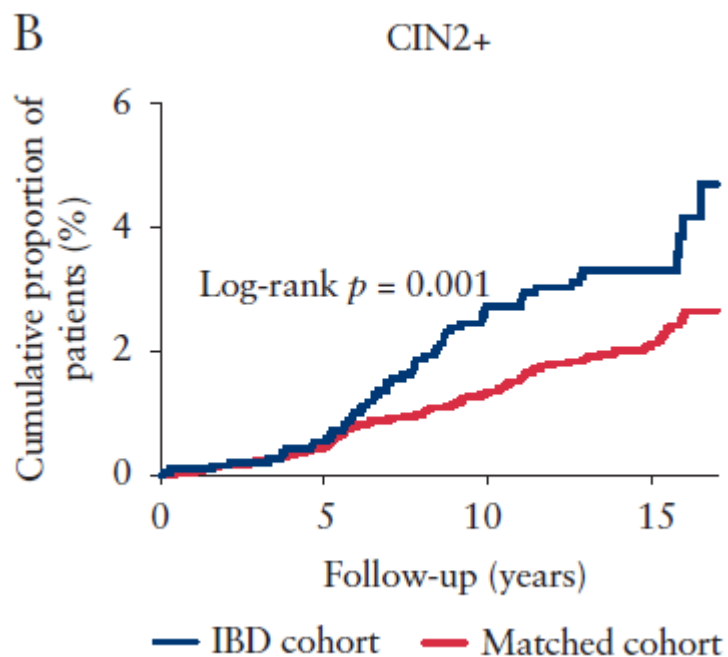
Facteur causal : infection à Papilloma virus (HPV 16 et 18 le plus souvent)

Vaccination HPV : diminution du risque de cancer d'environ 90%

- La patiente a des facteurs de risque individuel: non vaccinée, partenaires multiples

Cancer du col utérin et MICI

Etude cas-témoins hollandaise



Sur-risque de lésions néoplasiques du col (CIN2, CIN3)

Sur-risque de CIN persistantes quel que soit le grade au cours du suivi

Pas de lien avec l'exposition aux immuno-suppresseurs et aux biologiques

Risque augmenté en cas de tabagisme actif

Dans certaines études probable effet promoteur des thiopurines

Dépistage du cancer du col utérin et thiopurines

Consensus ECCO 2023 :

Modalités de dépistage = celles de la population générale quel que soit le traitement reçu

Encourager particulièrement le dépistage en cas d'exposition aux thiopurines

En France :

- De 25 à 29 ans : 2 frottis à 1 an d'intervalle et si normal à 3 ans
- De 30 à à 65 ans : test HPV-HR tous les 5 ans
- ☐ Si frottis anormal : suivre les recommandations du gynécologue

Cas clinique numéro 1

- L'Azathioprine est continué
- Suivi gynécologique régulier : RAS
- 2015 : survenue d'un carcinome baso-cellulaire du cou
- Faut t'il arrêter l'Azathioprine ?

Thiopurines et carcinome baso-cellulaire (CBC)

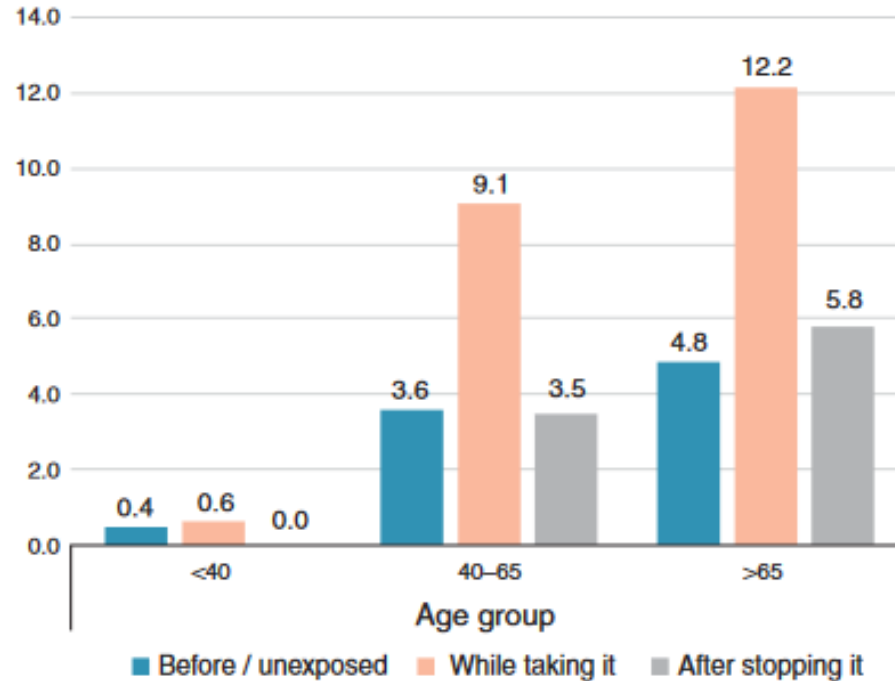
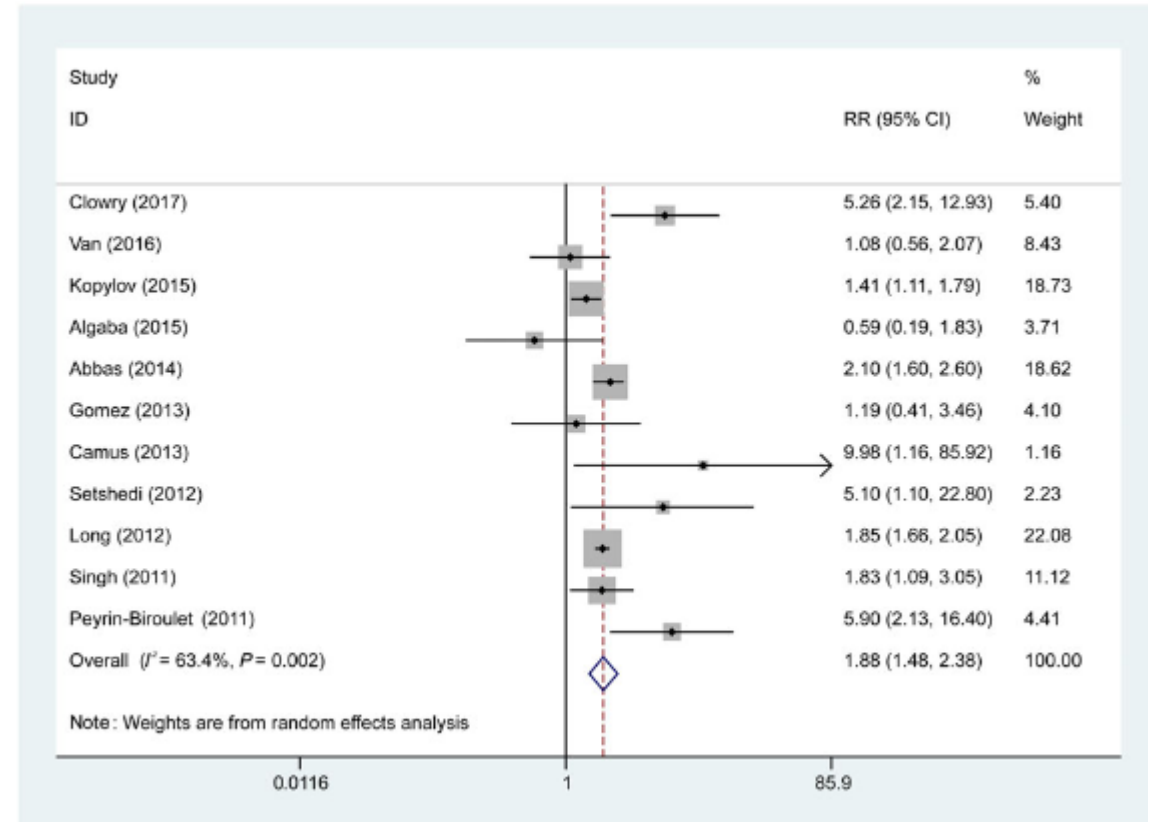


Figure 1. Incidence rate of non-melanoma skin cancer (NMSC) stratified by age group and thiopurine exposure.

- Le risque de CBC est doublé
- Il augmente avec la durée d'exposition
- Il diminue en cas d'arrêt du traitement



Risque confirmé sur les méta-analyses (RR 1,88)

Arrêt définitif des thiopurines devant un premier cancer non mélanocytaire de la peau ?

- **Non sauf si :**
- Carcinome épidermoïde
- Localisation conduisant à une chirurgie mutilante (nez, yeux)
- Forme histologique agressive de carcinome baso-cellulaire
 - lésions micronodulaires et sclérodermiformes (formes plus infiltrantes)

Recommandations de la société française de dermatologie chez les patients à risque

➤ Protection solaire :

- Protection vestimentaire
- Produit anti-solaire plusieurs fois par jour (indice protection > 30)
- Eviter l'exposition dans les heures les plus ensoleillées
- Ne pas s'exposer dans des cabines de bronzage

➤ Auto-examen cutané

➤ Examen cutané par un dermatologue une fois par an

Thiopurines et découverte d'un cancer

Consensus ECCO 2023

Statement 21

Thiopurines should preferably be withdrawn in patients with an active cancer diagnosis [EL4]. Patients with non-aggressive basal cell carcinoma or preneoplastic lesions of the cervix may continue thiopurine therapy if they are closely monitored [EL5]. **Consensus:**

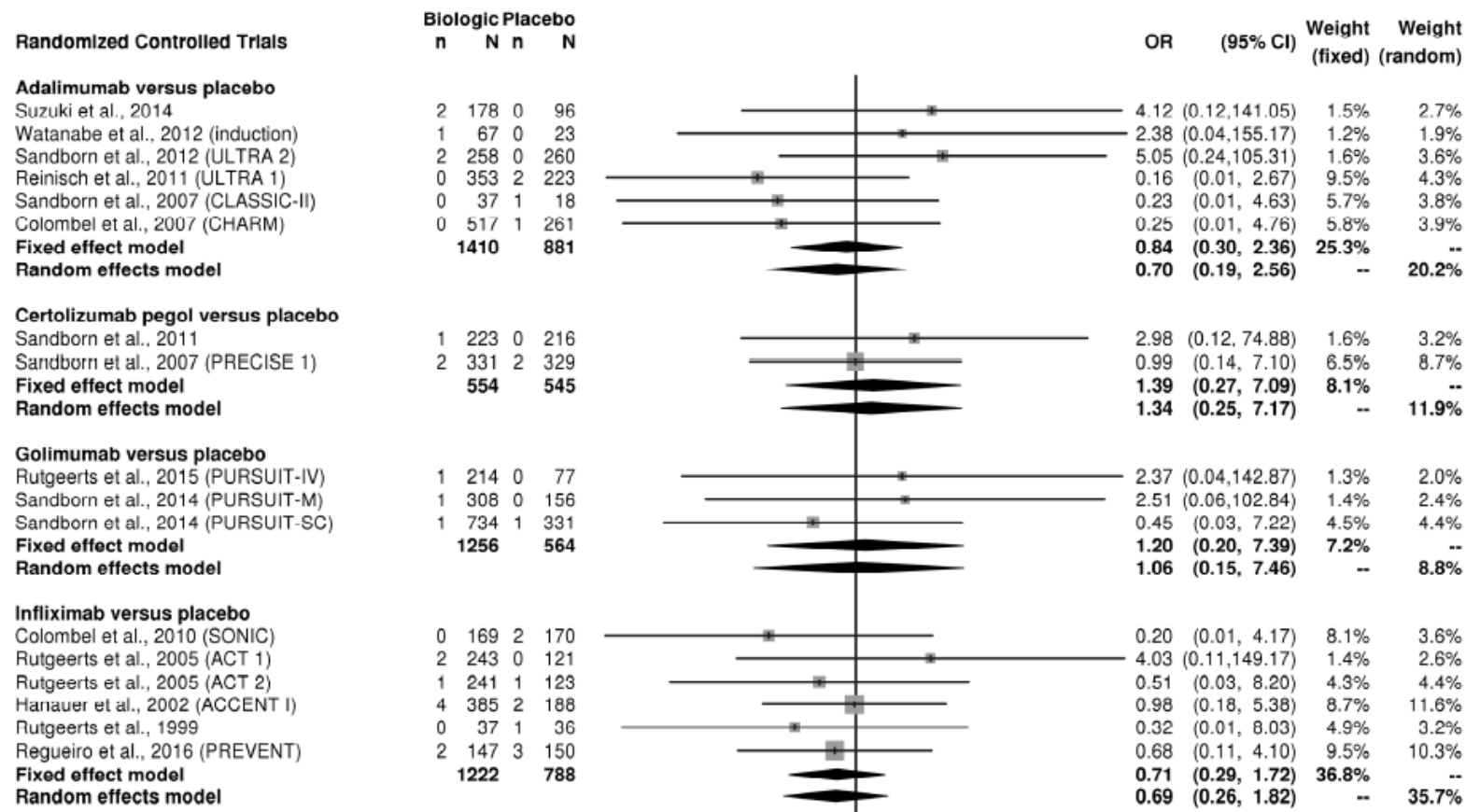
100%

Cas clinique numéro 1

- La patiente souhaite arrêter l'Azathioprine
- Iléocoloscopie à l'arrêt : cicatrisation muqueuse complète
 - pas de reprise d'un traitement de fond
- 2017 : rechute digestive sévère
 - traitement par **Infliximab** en monothérapie, rémission complète
- 2020: rémission persistante, diagnostic de **cancer du sein** localisé

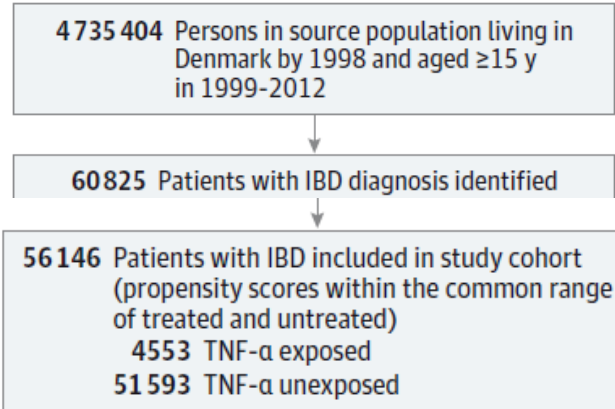
La patiente vous interroge sur l'imputabilité de l'anti-TNF...

Pas d'augmentation du risque de cancer chez les patients exposés aux anti-TNF en monothérapie dans les essais randomisés

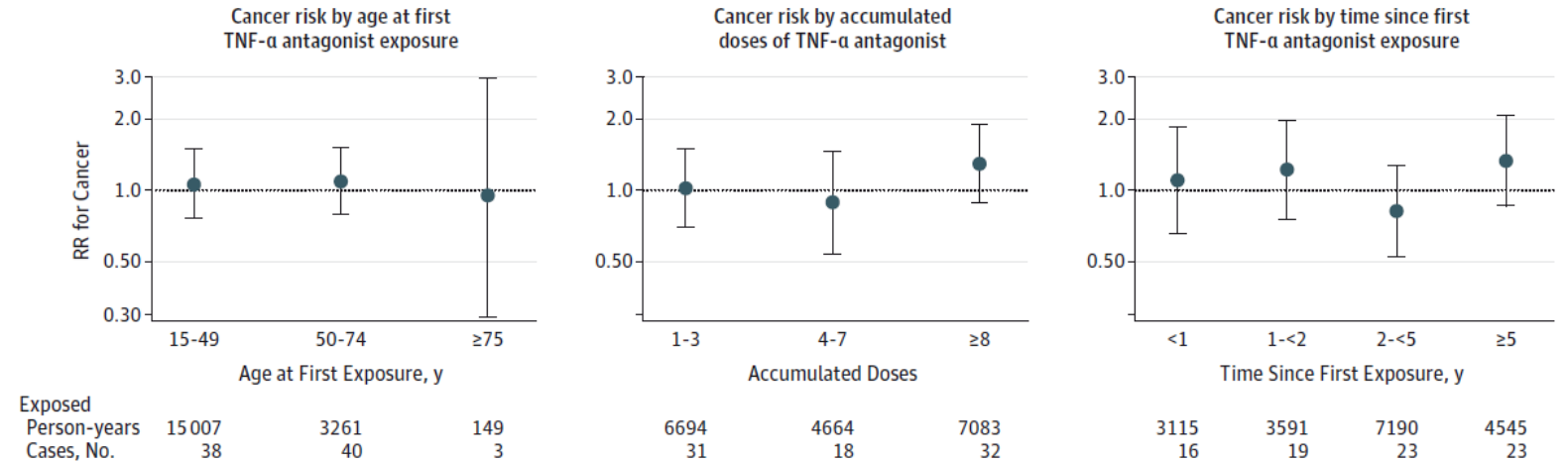


Mais, durée de suivi limitée et patients sélectionnés....

Pas d'augmentation du risque de cancer chez les patients exposés aux anti-TNF dans un registre national



Ajustement sur les traitements associés



Pas d'augmentation du risque de cancer y compris en fonction de :

- **Age d'introduction de l'anti-TNF**
- **Durée d'exposition aux anti-TNF**
- **Dose cumulée d'anti-TNF**

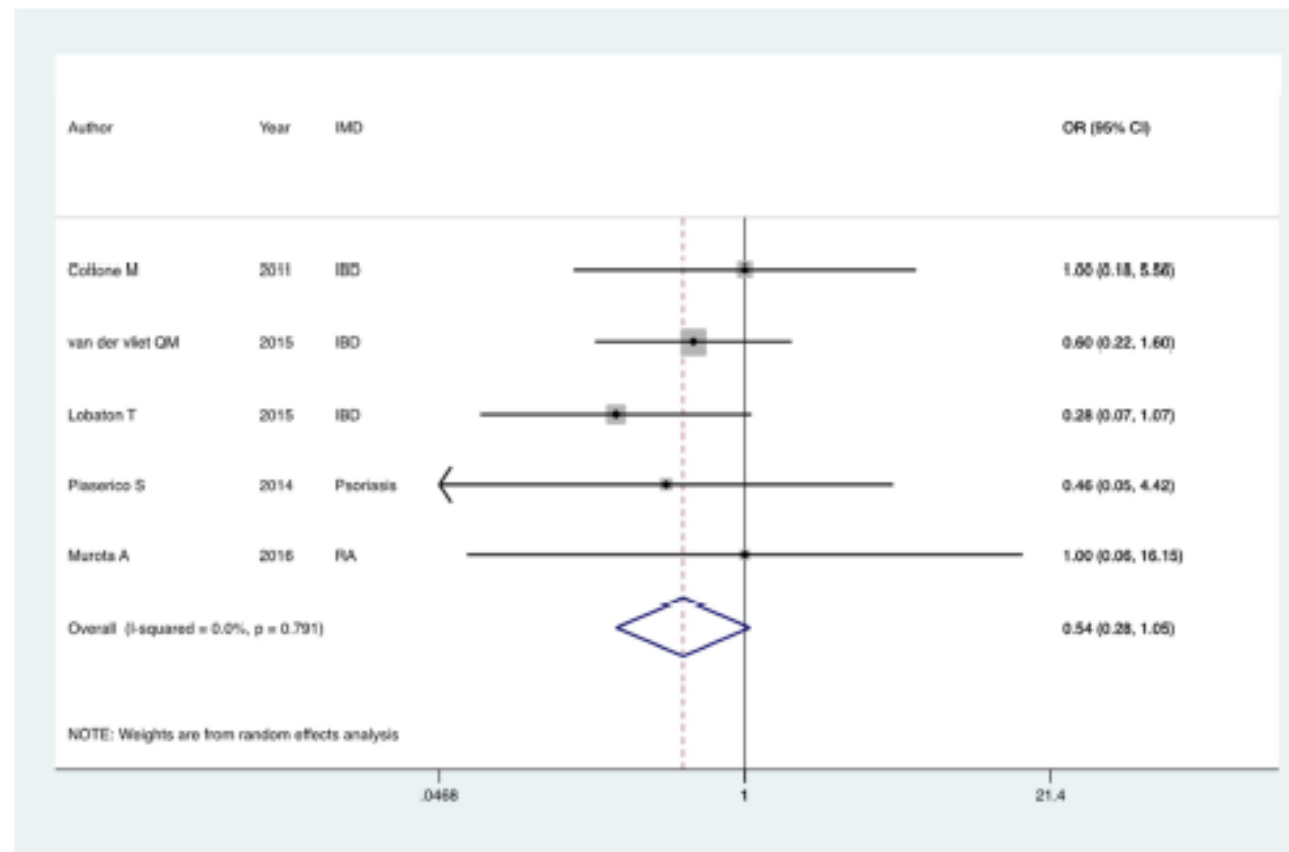
Pas de sur-risque évident de cancer en cas d'exposition au-delà de 60 ans chez des patients exposés aux anti-TNF pour maladie dysimmunitaire

méta-analyse sur 22 000 pts

Cohortes rétrospectives

Sur-risque infectieux +++

Pas de sur-risque de cancer



Anti-TNF et découverte d'un cancer solide

Consensus ECCO 2023

- **Statement 12**
- There is no evidence of an overall increase in risk of cancer in IBD patients treated with TNF α -antagonist monotherapy, although the risk of lymphoma and melanoma may be increased (EL2).

Cancers associés aux MICI

Table 2: Cancer risk associated with conventional and advanced IBD therapies

Drug	Cancer	IR (95% CI)	Evidence Level	Additional Considerations
Thiopurines	Lymphoproliferative	2.23 (1.79 - 2.79)	EL1	EBV exposure Age Gender
	Myeloproliferative	2.32 (1.22 - 4.41)	EL3	
	NMSC	1.88 (1.48 - 2.38)	EL2	
	Cervical	1.34 (1.23 - 1.46)	EL4	
Anti-TNF α	Lymphoma	1.52 (1.06 - 2.19)	EL2	Risk not replicated in other cohorts
	Melanoma	1.88 (1.08 - 3.29)	EL2	
Anti-TNF α with thiopurines	Lymphoma	*6.11 (3.46-10.8) **2.35 (1.31 - 4.22)	EL2	* vs unexposed **vs thiopurine monotherapy
Vedolizumab	None		EL4	Limited duration of follow up
Ustekinumab	None		EL4	Limited duration of follow up in IBD; data from non-IBD indications with lower doses
<i>JAK inhibitors</i>	<i>All except NMSC</i>	<i>1.48 (1.04 - 2.09)</i>	<i>EL4</i>	<i>Risk in high risk RA population Not replicated in IBD</i>
<i>Methotrexate</i>	<i>NMSC</i>	<i>8.55 (2.55 - 31.8)</i>	<i>EL5</i>	<i>Risk not replicated in other cohorts</i>

Cas clinique numéro 1

- La patiente souhaite poursuivre l'Infliximab par peur d'une rechute digestive

- Que lui conseillez vous ?

La prudence s'impose

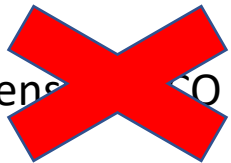
En dehors des cancers cutanés quasiment aucune donnée sur :

- **un staging du cancer plus péjoratif au diagnostic en cas d'exposition à un anti-TNF**
- **un pronostic similaire en cas de poursuite du traitement au diagnostic de cancer**

En cas de cancer évolutif ou d'antécédent personnel de cancer, l'administration d'un anti-TNF doit être décidée au cas par cas en concertation avec l'oncologue

- Le pronostic et le traitement des cancers changent
- Leur spectre est hétérogène
- Le principe de précaution lié au délai de reprise du traitement a disparu du consensus

Consensus ECCO 2015



ECCO Statement 6G

Based on data in transplant recipients, physicians should consider delaying the resumption of immunosuppressant therapy for IBD in patients being treated for cancer, because of the risk of recurrent neoplastic disease, for 2 years following the completion of cancer treatment [EL 3]. The delay can be extended to 5 years if the cancer is associated with an intermediate or high risk of recurrence [EL 3]

Consensus ECCO 2023

Statement 23

In patients with IBD and current or previous cancer, anti-TNF α agents may be used. However, data on individual cancer types and timing of anti-TNF α treatment are lacking [EL4]. **Decisions should be made on a case-by-case basis in multi-disciplinary decisions** involving oncologists, considering factors including current and recent IBD activity and alternative treatment options [EL5]. **Consensus: 100%**

Cas clinique numéro 1

- L'oncologue considère que sa tumeur est de mauvais pronostic
- Une chimiothérapie (CT) doit être débuté prochainement
- La patiente vous interroge sur :
 - la probabilité d'avoir plus d'effets secondaires de la CT du fait de la MC
 - La probabilité de rechute de la MC en cours de traitement

Pas de sur-risque de toxicité de la chimiothérapie

Un risque de rechute faible malgré l'arrêt IS/biothérapie

- Pas plus de toxicité sévère chimio-induite y compris chez les patients traités pour cancer colorectal (CCR) sur MICI
- Risque de rechute de la MICI faible malgré arrêt du traitement :
 - Deux études françaises :
 - Rechute de la MICI en cours de traitement pour CCR : 4%
 - Rechute à 3 ans après traitement pour lymphome : 27%



Cas clinique numéro 2

- Homme née en 1947
- 2010 : colite aigue grave cortico-résistante inaugurale d'une RCH
- Rémission complète et prolongée sous Infliximab et Azathioprine
- 2011 : poursuite de l'Infliximab en monothérapie
- 2018 : diagnostic de cancer du rein, arrêt de l'Infliximab, salicylés per os
- 2022 : hospitalisation pour nouvel épisode de colite aigue grave cortico-résistante

Il souhaite reprendre l'IFX et l'Azathioprine

Il vous interroge sur le risque de rechute induit par la reprise du traitement

Le risque de rechute de cancer n'est pas plus fréquent chez les patients exposés aux thiopurines

Thiopurines
ou MTX

Anti-TNF

Combo

Pas d'IS

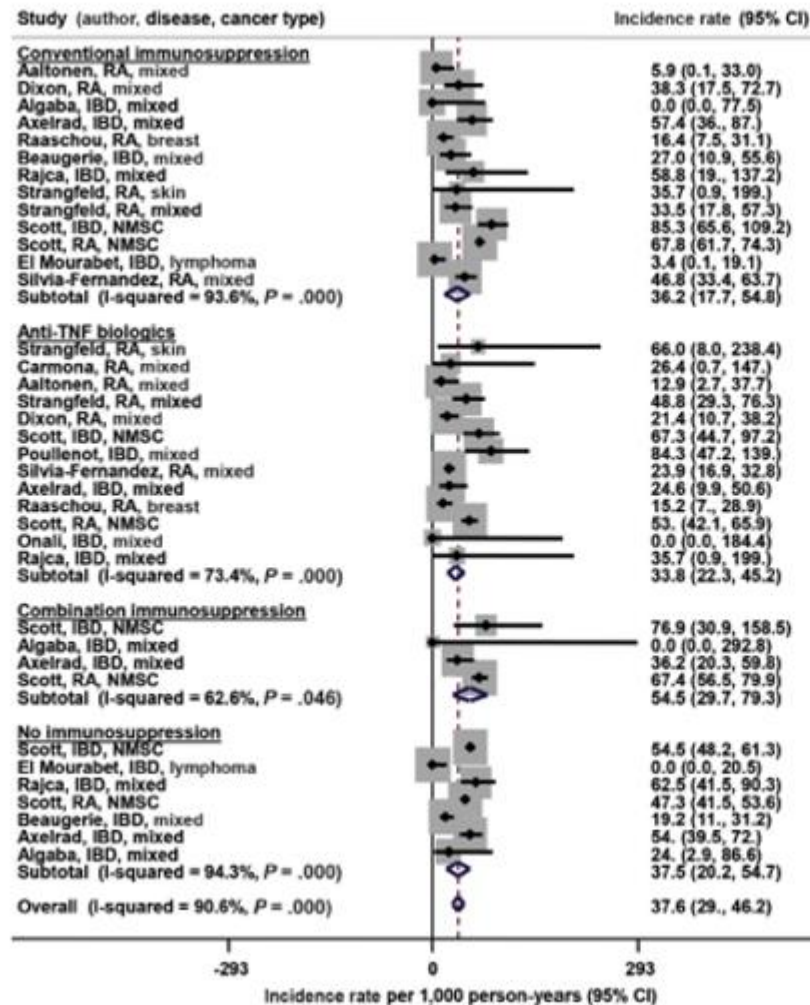


Figure 4. Forest plot of risk of recurrence of prior cancer by type of immunosuppression in individuals with a prior history of cancer.

Shelton E et al., *Gastroenterology* 2016;15:97-109

Peu de données de vraie vie chez les patients ayant un cancer agressif.....

Consensus ECCO 2023

Statement 20

Current evidence suggests that there is no additional risk of incident cancer with thiopurine use in patients with IBD and a past history of malignancy, above that known to be associated with this class. However, most observational data are from patients starting treatment with thiopurines more than 5 years after cancer resolution, and in patients with a low risk of cancer recurrence. [EL4] **Consensus: 100%**

Pas de sur-risque de nouveau cancer ou de récurrence de cancer si introduction d'un anti-TNF dans diverses maladies inflammatoires

MICI, Psoriasis, Polyarthrite rhumatoïde

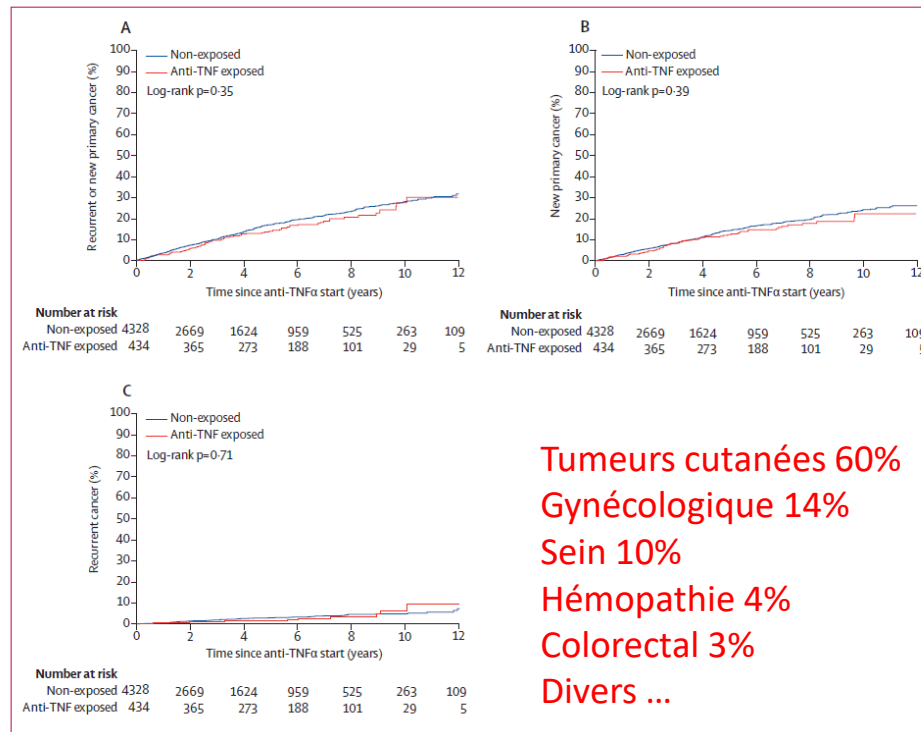


Figure 2: Kaplan-Meier plots of recurrent or new primary cancer development according to anti-tumour necrosis factor-α (TNFα) treatment. Recurrent or new primary cancer development (A), new primary cancer development (B), and recurrent cancer development (C).

Registre national danois (1999-2016)

25 738 patients

Suivi médian 5,6 ans

Délai de survenue du cancer 2,8 ans

L'introduction précoce et/ou tardive d'un anti-TNF (< 2 ans ou > 2 ans) après le diagnostic de cancer n'augmente pas le risque

Incidence du cancer selon l'exposition ou non aux anti-TNF

Pas de sur-risque de cancer de novo ou de rechute sous anti-TNF en vraie vie dans les MICI

	Anti-TNF- α	Anti-TNF- α + antimetabolite	Antimetabolite	Control
Incident cancer rate per 100-person years (<i>no. of person-years</i>)	2.46 (285)	3.63 (414)	5.75 (383)	5.4 (852)
Incident cancer recurrence risk type ²² High	5 (72%)	7 (54%)	7 (35%)	17 (39%)

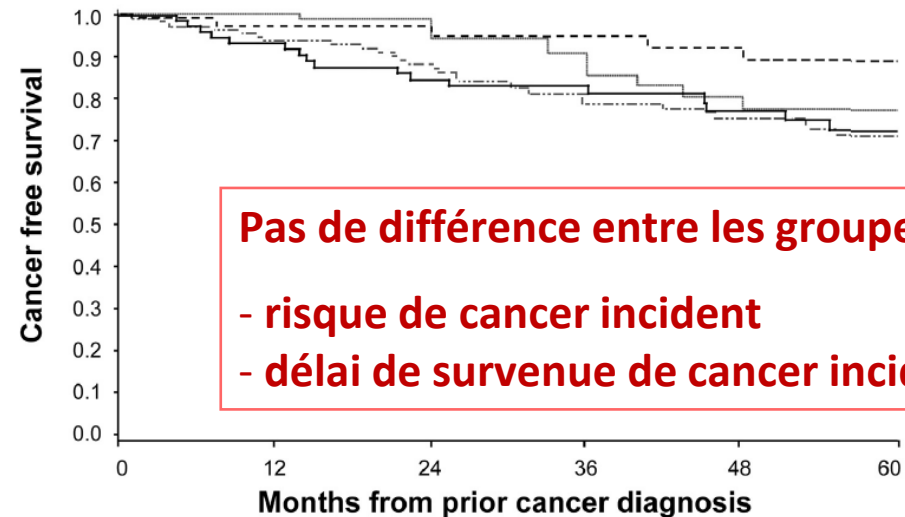
Etude rétrospective multicentrique

N = 333 patients

Antécédent de cancer

4 bras :

- pas d'IS/anti-TNF
- IS seul
- anti-TNF seul
- anti-TNF + IS



Pas de différence entre les groupes :

- risque de cancer incident
- délai de survenue de cancer incident

	0	12	24	36	48	60
— Antimetabolite	78	69	55	47	36	30
- - - Anti-TNF α	50	50	40	37	32	26
- · - · - Anti-TNF α + Antimetabolite	51	45	41	34	28	26
- - - - Control	149	112	87	73	63	50

En vraie vie, les IS/anti-TNF sont principalement introduits chez des patients ayant une tumeur peu évoluée...

N = 333 patients	Anti-TNF- α	Anti-TNF- α + antimetabolite	Antimetabolite	Control
No. of patients (<i>% of total</i>)	55 (16.5)	51 (15.3)	78 (23.4)	149 (44.7)
Prior cancer category				
Gastrointestinal	9 (16%)	9 (18%)	13 (17%)	44 (30%)
Hematologic	1 (2%)	7 (14%)	4 (5%)	18 (12%)
Dermatologic	14 (25%)	20 (39%)	19 (25%)	16 (11%)
Solid	31 (56%)	15 (29%)	42 (53%)	71 (47%)
Stage of prior cancer				
1	36 (66%)	32 (63%)	52 (67%)	57 (38%)
2	9 (17%)	5 (10%)	6 (8%)	14 (9%)
3	3 (5%)	1 (2%)	4 (5%)	19 (13%)
4	4 (7%)	1 (2%)	5 (6%)	9 (6%)
Unknown	3 (5%)	12 (23%)	11 (14%)	50 (34%)
Chemotherapy	4 (7%)	9 (16%)	22 (29%)	66 (44%)
Surgery	50 (91%)	41 (80%)	64 (93%)	105 (85%)

Cas clinique numéro 2

- Rémission sous Ciclosporine
- Mise sous Vedolizumab
- Le patient vous interroge sur le risque de rechute du cancer lié à ce traitement et à d'autres traitements « modernes » dont il a entendu parlé.....

Ustekinumab et Vedolizumab: Des données rassurantes sur le suivi à long terme des cohortes issues des essais randomisés

- Cohorte IM-UNITY (Ustekinumab)
- Cohorte GEMINI-LTS (Vedolizumab)

Vedolizumab en vraie vie chez des patients sans antécédent de cancer

Etude rétrospective multicentrique

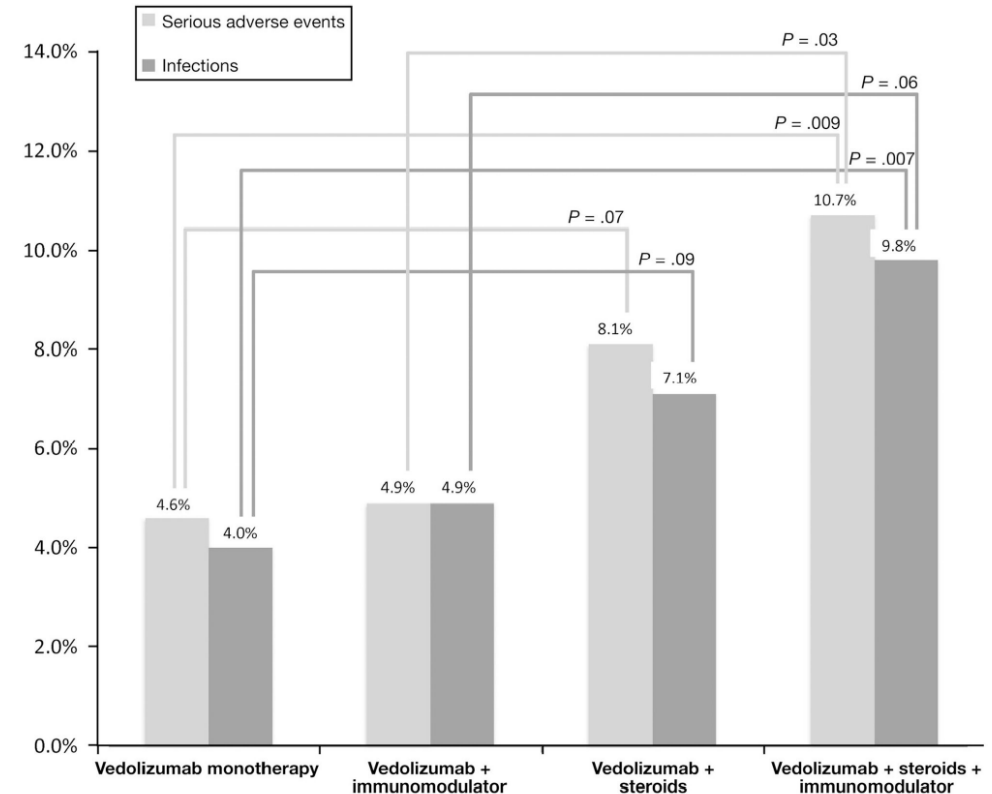
1087 patients

Durée d'exposition médiane 9 mois

Suivi médian < 1 an

Incidence des cancers de novo

0,23 pour 100 patient-année



Pas de sur-risque de rechute ou de nouveau cancer sous Vedolizumab en vraie vie

- **Etude rétrospective**

- 3 bras :

- Anti-TNF

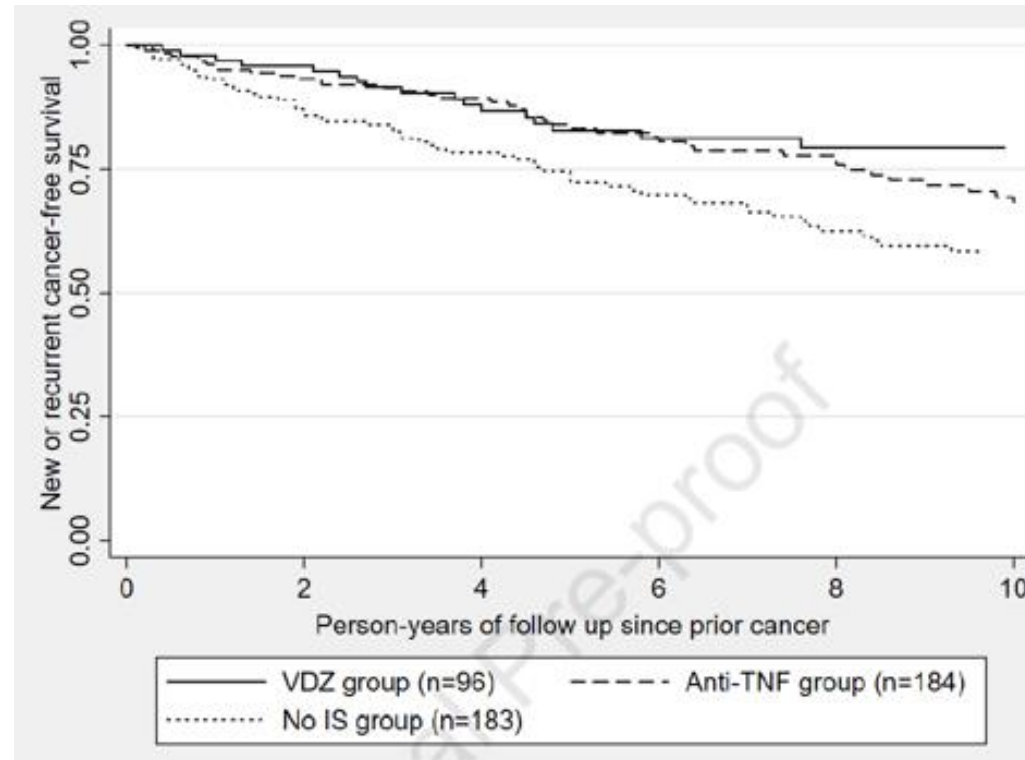
- Absence d'IS/biologique

- Vedolizumab (N =96)

- ✓ Début : 3,9 ans après dg

- ✓ Exposition 1,7 patient-année

- ✓ Durée de suivi : 821 patient-année



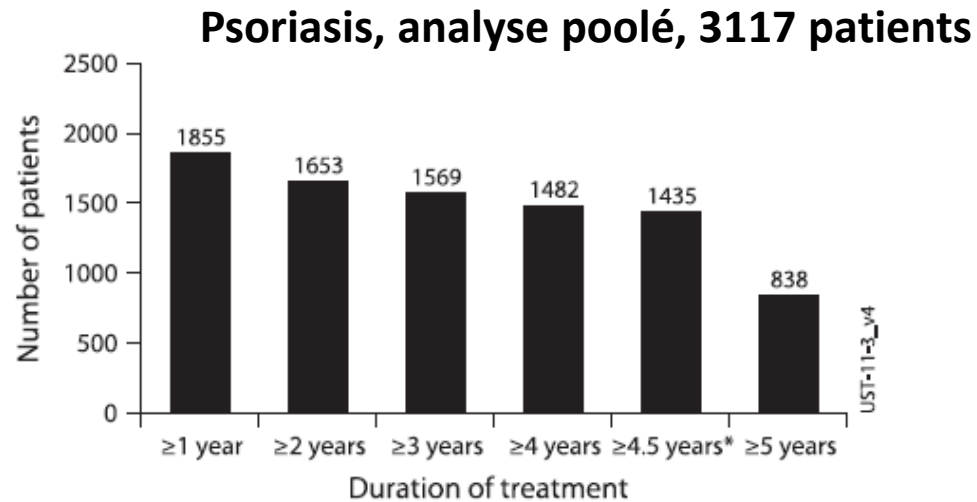
Pas de sur-risque

- Lié à la durée d'exposition

- Lié à la gravité du cancer initial

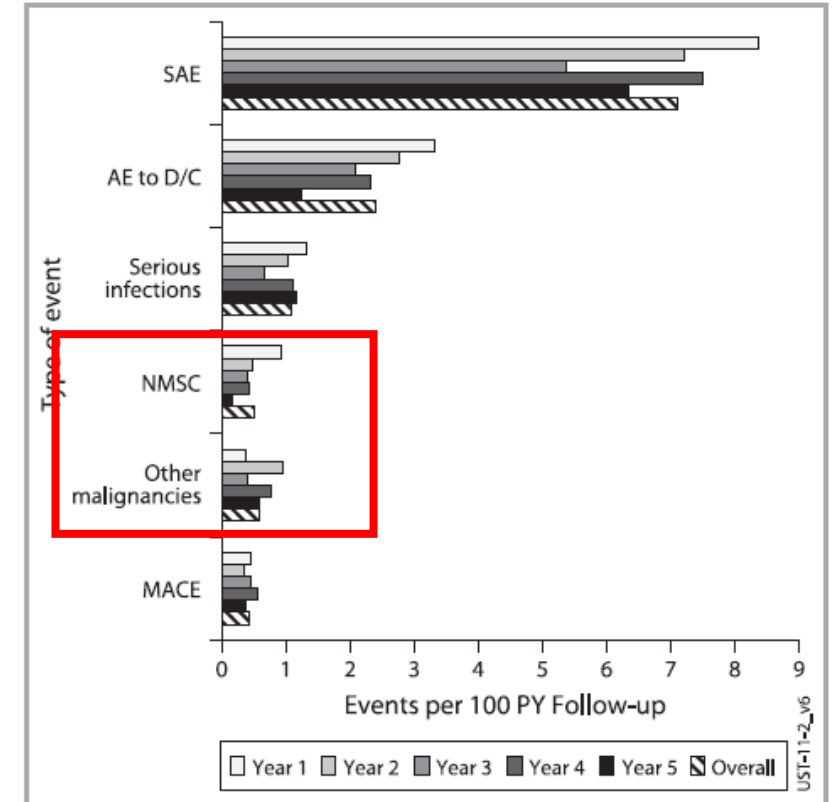
- Si association à un IS

Ustekinumab en dermatologie des données de vraie vie à long terme



**Pas d'augmentation du risque de cancer
avec la durée d'exposition**

**Incidence du cancer comparable à celle
attendue dans la population générale**



Incidence cancer : 0,6 pour 100 patient-année
45% tumeurs cutanées (sur-risque puvathérapie ++)
50% tumeurs solides
5% hémopathies

L'utilisation de l'Ustekinumab et du Vedolizumab est une alternative viable en cas d'antécédent de cancer

Consensus ECCO 2023

Statement 24

IBD patients with a history of prior malignancy do not appear to have an increased risk of cancer recurrence or new cancer when treated with vedolizumab [EL3] or ustekinumab. [EL4] There is insufficient evidence to make recommendations on the use of JAK inhibitors for patients with current or prior malignancy. [EL5]

Traitement des MICI et cancer en pratique

- Certaines molécules sont associées à un risque carcinogène sur le cancer index
- Les anti-TNF ne sont pas associés à un sur-risque de cancer de novo ou de rechute
- Le Vedolizumab et l'Ustekinumab n'ont pas d'effet carcinogène avéré
- L'expérience limitée avec les anti-JAK dans les MICI ne permet pas d'évaluer leur innocuité
- L'oncologue a un rôle central et la décision doit être pluridisciplinaire et au cas par cas
- En cas de cancer évolutif, le manque de données rend les décisions difficiles
- En cas de MICI sévère, les IS/biologiques doivent être repris en l'absence d'alternative viable