



Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition de néoplasies solides - affections hématologiques malignes et lymphomes ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Le risque d'apparition d'une pathologie néoplasique est évoqué de principe lorsque le traitement interfère avec des cytokines de l'immunité innée ou adaptative comme BAFF (ou BlyS). C'est le cas du belimumab qui est actuellement indiqué dans le traitement de certaines formes de lupus.

Lupus et risque carcinologique

Le risque de cancer solide et d'hémopathie a été estimé dans une étude multicentrique ayant suivi 16.409 patients atteints de lupus pendant une durée moyenne de 7,4 ans, soit une période de suivi de 121.283 patient-années (PA). Six cent quarante quatre cancers ont été colligés. L'incidence est donc de 0,53/100 PA. Si l'on considère l'ensemble des tumeurs, le risque de développer un cancer chez un patient atteint de lupus est modérément élevé comparativement à la population générale puisque le ratio d'incidence standardisé (SIR) est de 1,14 (IC95% : 1,05-1,23) [1]. Néanmoins, le risque d'hémopathie est beaucoup plus élevé puisque le SIR est de 3,02 (IC95% : 2,48-3,63). C'est notamment le cas des lymphomes non-hodgkiniens (LNH) dont le SIR est de 4,39 (IC95% : 3,46-5,49) et des leucémies. Ce risque ne semble pas lié à l'activité de la connectivité mais plutôt aux traitements (cyclophosphamide, corticothérapie au long cours) [2]. S'agissant des cancers solides, certains semblent avoir une incidence plus élevée comme ceux de la vulve, du col utérin (HPV+), du poumon, de la thyroïde et du foie [1].

Etat des connaissances sur le rôle de BAFF dans la cancérogenèse

Tout comme APRIL, BAFF est un acteur majeur dans le micro-environnement des tumeurs solides et hématologiques. En effet, la surexpression de BAFF induit l'expression de c-myc et favorise l'émergence de pathologies proches de la leucémie lymphoïde chronique. Ainsi, dans le modèle de souris transgénique pour la molécule BAFF (qui développe à la fois une PR, un lupus et un syndrome de Gougerot-Sjögren), une incidence élevée de lymphomes B a été observée ; ce risque est plus élevé en l'absence de TNF- α puisque 35% des souris développent un lymphome [3].

Des taux élevés de BAFF ont été détectés dans le sérum des patients atteints de LNH et de myélome multiple. L'origine de cet excès de production de BAFF est multiple et est lié en partie aux cellules tumorales. Dans le myélome multiple, les cellules stromales de la moelle osseuse expriment de très forts taux de BAFF. Cette augmentation du niveau d'expression de BAFF à la fois dans le sérum et dans la moelle osseuse est également observée dans la macroglobulinémie de Waldenström [4]. Dans la leucémie lymphoïde chronique à cellules B et le lymphome de Burkitt, l'hyperproduction de BAFF est liée aux cellules de la lignée mononucléée [5, 6].

Les cellules des tumeurs lymphoïdes (lymphome primitif du système nerveux central,

lymphomes non-hodgkiniens de type B, maladie de Hodgkin, leucémie lymphoïde chronique et de cancers solides (carcinome hépatocellulaire) expriment à des degrés divers un ou des récepteurs de BAFF (BAFF-R et/ou BCMA et/ou TACI-R).

BAFF a des effets anti-apoptotiques sur les cellules tumorales en favorisant l'up-régulation de protéines anti-apoptotiques comme Bcl-2 et Bcl-XL et la down-régulation de la protéine pro-apoptotique Bax. Ainsi BAFF fait survivre les cellules tumorales.

Des taux sériques élevés de BAFF sont corrélés à une moindre réponse au traitement. C'est donc un facteur pronostique potentiel dans les tumeurs lymphoïdes B.

Dans la mesure où BAFF est un facteur de survie autocrine et paracrine d'un certain nombre d'hémopathies lymphoïdes B, le ciblage de cette molécule pourrait avoir un intérêt thérapeutique. Dans certaines indications, l'inhibition de BAFF pourrait être utile en complément de l'action du rituximab. Plusieurs évaluations sont en cours. Une étude de phase I/II a été conduite chez 12 patients atteints de maladie de Waldenström. Dans cette indication, le belimumab a permis une stabilité de la maladie mais ne semble pas suffisant en monothérapie pour permettre une réponse significative d'où l'importance de l'évaluer à nouveau en association avec d'autres agents pharmacologiques [7].

Taux d'incidence des néoplasies sous belimumab dans les études pivots et observationnelles

En phase pré-clinique

Chez le singe, le belimumab administré de façon répétée, sur une période de 26 semaines, à la dose de 5 à 50 mg/kg (soit 5 fois plus que la dose maximale utilisée dans les essais cliniques et en pratique courante) n'a pas induit de cancer solide, ni d'hémopathie [8]. Par conséquent, même à forte dose, les données sont rassurantes à court terme chez l'animal.

Dans les essais cliniques

Le risque de survenue d'une néoplasie doit être apprécié à court/moyen terme où il s'agit ici d'évaluer le risque de développement au cours des 12 premiers mois de traitement d'une tumeur occulte lors de l'initiation du belimumab et à long terme (plusieurs années de suivi).

A court et moyen terme, il n'y a pas de signe d'alerte. En effet, à partir des données cumulées obtenues à partir des phases contrôlées de 2 études de phase III (BLISS-52 et BLISS-76) et d'une étude de phase II, portant sur 1.450 patients atteints d'un lupus avéré (6 à 10 ans d'évolution), actif (score moyen SELENA/SLEDAI de 9,5), exposés à des doses de 1 ou 4 ou 10 mg/kg de belimumab, le taux de néoplasies chez les patients sous traitement (1.516 PA) s'élevait à 0,20 (IC95% : 0,04-0,58) alors qu'il était de 0,29 (IC95% : 0,04-1,04) sous placebo (692 PA) [9]. Ce taux est nettement inférieur à celui observé dans une population de lupus tout venant (0,53/100 PA). Il n'y avait aucun cas d'hémopathie. Aucun type de cancer solide n'était mis en exergue. Toutefois, la période d'observation n'était que de 12-18 mois. Or, le risque de néoplasie apparaît en général au-delà de cette période.

Les premières données issues du registre américain LCTC (*Lupus Clinical Trials Consortium*) sont également rassurantes sur le court terme. En effet, aucun cas de

néoplasie n'a été déclaré chez les 68 premiers patients lupiques ayant reçu du belimumab pendant une durée moyenne de 13,2 mois [10].

Sur le long terme, nous disposons des données de l'étude de phase II dont la période d'extension atteint 7 ans. Ainsi, 296 patients recevant systématiquement la dose de 10 mg/kg dès la 3^{ème} année de suivi, atteints d'un lupus avéré (8,8 ans), traités par corticothérapie dans 67% des cas (dose moyenne = 9,9 mg/j) et immunosuppresseurs dans 70% des cas, ont été analysés au cours de cette période (1.746 PA). Le taux de tumeurs (excluant les cancers cutanés autres que les mélanomes) était de 0,71 (IC95% : 0,4-1,27)/100 PA, donc tout à fait comparable à celui observé dans la population lupique en général [10]. Au cours des 4 premières années, ont été répertoriés 2 cancers solides (1 pulmonaire et 1 mammaire) et 2 hémopathies (1 lymphome B et 1 myélome). Dans les 3 années qui ont suivi, 7 tumeurs solides ont été colligées (colon, sein, mélanome, poumon et rein) [11, 12]. L'incidence était stable au cours du suivi et il n'y avait pas d'émergence d'un type particulier de cancer solide.

Que faire avant le traitement en cas d'antécédent de cancer ou d'hémopathie maligne ?

Aucune étude spécifique n'a été menée pour évaluer les avantages ou les risques du belimumab chez les patients ayant un cancer ou un syndrome lymphoprolifératif ou des antécédents de ces pathologies.

En effet, les patients ayant présenté une tumeur maligne au cours des 5 dernières années n'ont pas été étudiés, à l'exception de ceux ayant eu un cancer cutané basocellulaire ou épidermoïde ou un cancer du col de l'utérus correctement pris en charge.

Par conséquent, si l'on se réfère au résumé des caractéristiques du produit, la prudence s'impose lorsqu'un traitement par belimumab est envisagé chez les patients ayant des antécédents de cancer ou lorsque l'on envisage la poursuite du traitement chez les patients qui développent une tumeur maligne.

Toutefois, comme nous l'avons évoqué pour le rituximab qui est un traitement ayant également un impact sur le lymphocyte B, le rôle de l'immunité humorale apparaît limité dans le contrôle de la croissance tumorale. En effet, les facteurs influençant le développement d'une tumeur semblent être d'une part un déficit de l'immunité à médiation cellulaire (cellules TH1, CD8+, NK) et d'une part un état inflammatoire chronique généré par une amplification de l'immunité innée (macrophages, polynucléaires neutrophiles et mastocytes) et/ou de l'immunité humorale (*Voir la fiche correspondante rituximab*).

Malgré l'absence de recommandation officielle, l'attitude pourra être différente selon la nature de la tumeur.

En cas de tumeur solide, la décision sera prise en tenant compte des antécédents familiaux de cancer, de la nature et du degré d'extension de la néoplasie développée par le patient, du risque de récurrence et de dissémination de la tumeur et bien entendu des caractéristiques du lupus (activité, sévérité...)

- Pour les cancers cutanés basocellulaires et spinocellulaires dont l'exérèse est

passée en peau saine, le traitement pourra être initié.

- En cas de cancer localisé (col utérin, thyroïde, polype..) dont l'exérèse a été complète (sans risque de métastase), l'utilisation du belimumab pourra être discutée avec le cancérologue au cas par cas.
- Dans les autres cas de cancer solide considéré comme guéri, au vu des critères d'exclusion des études pivots et de l'absence de données complémentaires, notamment d'études observationnelles permettant d'évaluer le risque carcinogène à long terme du belimumab, il est conseillé de ne pas traiter les patients ayant un antécédent récent (inférieur à 5 ans) de tumeur solide. Cette règle doit toutefois être modulée au cas par cas avec le cancérologue, en tenant compte du rapport bénéfice/risque de cette molécule chez le patient.
- En cas d'antécédent de cancer métastatique ou de pathologie maligne concomitante (sauf éventuellement l'hépatocarcinome comme suggéré précédemment, à discuter avec l'hépatologue), le belimumab ne sera pas en règle initié.

En cas d'hémopathie maligne (ou d'antécédent), au vu de certaines données pré-cliniques, l'utilisation du belimumab pourra être discuté au cas par cas avec l'hématologue dans les situations suivantes : myélome multiple, lymphome non hodgkinien de type B, maladie de Hodgkin, leucémie lymphoïde chronique à cellules B, macroglobulinémie de Waldenström...en faisant preuve de la plus grande prudence étant donné que les essais cliniques sont encore en cours dans ces indications.

Il n'y a pas de donnée évaluant le risque carcinologique chez des sujets ayant des facteurs de risque néoplasique (tabac, infection par HPV, exposition toxique (amiante...), gammopathie monoclonale bénigne...). Il n'y a pas de contre-indication à utiliser le belimumab mais cela doit se faire après une analyse précise du rapport bénéfice/risque en collaboration avec le cancérologue ou le spécialiste d'organe concerné.

Que faire en cas de suspicion de cancer ou d'hémopathie maligne sous belimumab?

La découverte d'un cancer solide ou d'une hémopathie maligne sous belimumab justifie de :

- réaliser des explorations complémentaires pour confirmer le diagnostic et préciser l'extension,
- suspendre le traitement par belimumab dès l'injection suivante, reconsidérer le traitement de fond du lupus en discutant l'arrêt des immunosuppresseurs associés (méthotrexate, mycophénolate mofétil...) au moins pendant la période de traitement du cancer,
- faire une déclaration à la pharmacovigilance et débiter un traitement adapté si le diagnostic est confirmé.

L'arrêt définitif du traitement sera discuté au cas par cas en fonction de la nature du cancer.

- En cas de tumeur disséminée ou à haut risque métastatique (ex : cancer du sein), la reprise du belimumab n'est pas conseillée en l'absence de données complémentaires suggérant l'absence de risque dans ces situations.
- En cas de tumeur localisée traitée de façon complète par une exérèse chirurgicale, le

traitement est arrêté pendant la période des investigations et de traitement chirurgical puis la reprise du belimumab peut se discuter au cas par cas avec le cancérologue en fonction du rapport bénéfice/risque.

- En cas de myélome ou de lymphome, le traitement est arrêté le temps de la procédure thérapeutique mais en cas de rémission partielle et a fortiori complète, la reprise du belimumab peut se discuter avec le cancérologue en fonction du rapport bénéfice/risque.

Chaque événement fera l'objet d'une déclaration à la pharmacovigilance.

Références

1. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Labrecque J et al. Cancer risk in systemic lupus: an updated international multi-centre cohort study. *J Autoimmun* 2013;42:130-5.
2. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Joseph L et al. Lymphoma risk in systemic lupus: effects of disease activity versus treatment. *Ann Rheum Dis* 2013 Jan 8. [Epub ahead of print]
3. Batten M, Fletcher C, Ng LG et al. TNF deficiency fails to protect BAFF transgenic mice against autoimmunity and reveals a predisposition to B cell lymphoma. *J Immunol* 2004;172:812-22.
4. Shivakumar L, Ansell S. Targeting B-lymphocyte stimulator/B-cell activating factor and a proliferation-inducing ligand in hematologic malignancies. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006;7:106-8.
5. Vincent FB, Saulep-Easton D, Figgett WA et al. The BAFF/APRIL system: emerging functions beyond B cell biology and autoimmunity. *Cytokine Growth Factor Rev* 2013;24:203-15.
6. Sutherland AP, Mackay F, Mackay CR. Targeting BAFF: immunomodulation for autoimmune diseases and lymphomas. *Pharmacol Ther* 2006;112:774-86.
7. Bishton M, Spencer A, Dickinson M, Ritchie D. A single-arm, phase II study of the anti-Blys monoclonal antibody belimumab in symptomatic Waldenstrom macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13:575-8.
8. Halpern WG, Lappin P, Zanardi T et al. Chronic administration of belimumab, a BlyS antagonist, decreases tissue and peripheral blood B-lymphocyte populations in cynomolgus monkeys: pharmacokinetic, pharmacodynamic, and toxicologic effects. *Toxicol Sci* 2006;91:586-99.
9. Wallace DJ, Navarra S, Petri MA et al. Safety profile of belimumab: pooled data from placebo-controlled phase 2 and 3 studies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2013;22:144-54.
10. Erkan D, Sanchez-Guerrero J, Hahn BH et al. Post-marketing experience with belimumab in US lupus centers. Data from the Lupus Clinical Trials Consortium (LCTC) national patient registry. *Arthritis Rheum* 2013. Congrès ACR San Diego.
11. Ginzler EM, Wallace DJ, Merrill JT et al. Disease Control and Safety of Belimumab Plus Standard Therapy Over 7 Years in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2013 Nov 1. [Epub ahead of print]
12. Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ et al. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:3364-73.