



**HAL**  
open science

# Cancers de novo chez les patients transplantés d'organes solides : faisabilité des traitements oncologiques et facteurs pronostiques

Aude Guillemain Jobard

## ► To cite this version:

Aude Guillemain Jobard. Cancers de novo chez les patients transplantés d'organes solides : faisabilité des traitements oncologiques et facteurs pronostiques. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01618249

**HAL Id: dumas-01618249**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01618249>**

Submitted on 17 Oct 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2016

N° 196

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Cancers *de novo* chez les patients transplantés d'organes solides :  
faisabilité des traitements oncologiques et facteurs pronostiques

Présentée et soutenue publiquement  
le 15 septembre 2016

Par

**Aude GUILLEMIN-JOBARD**  
Née le 9 août 1987 à Ploemeur (56)

Dirigée par M. Le Docteur Benoît Rousseau

Jury :

M. Le Professeur Christophe Tournigand .....Président  
M. Le Professeur Philippe Compagnon  
M. Le Professeur Philippe Grimbert  
M. Le Professeur Philippe Duvoux



Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

# Table des matières

---

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>5</b>
<b>TABLE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>8</b>
<b>CHAPITRE 1 : EPIDEMIOLOGIE : DONNEES DES REGISTRES NATIONAUX ET INTERNATIONAUX .....</b>	<b>9</b>
<b>CHAPITRE 2 : FACTEURS DE RISQUE LIES AU RECEVEUR .....</b>	<b>12</b>
<b>CHAPITRE 3 : FACTEURS DE RISQUE LIES AU DONNEUR .....</b>	<b>15</b>
<b>CHAPITRE 4 : FACTEURS DE RISQUE LIES AUX TRAITEMENTS IMMUNOSUPPESSEURS .....</b>	<b>16</b>
<b>CHAPITRE 5 : PRONOSTIC DES CANCERS SURVENUS APRES TRANSPLANTATION .....</b>	<b>20</b>
5.1 Données générales	
5.2 Cancers <i>de novo</i>	
5.3 Récidive (hors patient transplanté hépatique pour CHC)	
<b>CHAPITRE 6 : PARTICULARITE DE LA PRISE EN CHARGE DU CANCER CHEZ LE PATIENT TRANSPLANTE D'ORGANE .</b>	<b>24</b>
6.1 Prévention des cancers	
6.2 Dépistage des cancers	
6.3 Traitement des cancers <i>de novo</i>	
6.4 Soins palliatifs	
<b>MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>33</b>
<b>CHAPITRE 1 : PATIENTS .....</b>	<b>33</b>
<b>CHAPITRE 2 : DONNEES COLLECTEES .....</b>	<b>34</b>
2.1 Facteurs de risques de cancer	
2.2 Facteurs pronostiques	
2.3 Prise en charge du patient après diagnostic de cancer	
2.4 Objectifs de cette étude	
2.5 Données de survie	
<b>CHAPITRE 3 : ANALYSES STATISTIQUES .....</b>	<b>39</b>
<b>RESULTATS .....</b>	<b>40</b>
<b>CHAPITRE 1 : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION .....</b>	<b>40</b>

1.1	Caractéristiques générales	
1.2	Facteurs de risque de cancer	
1.3	Caractéristique de l'immunosuppression au diagnostic de cancer et après découverte du cancer	
<b>CHAPITRE 2</b>	<b>: DESCRIPTION DES CANCERS DEVELOPPES</b>	<b>49</b>
2.1	Organe primitif	
2.2	Caractéristiques histologique	
2.3	Stades du cancer au diagnostic	
<b>CHAPITRE 3</b>	<b>: CARACTERISTIQUES DES TRAITEMENTS ONCOLOGIQUES REÇUS</b>	<b>52</b>
3.1	Au stade localisé	
3.2	Au stade métastatique	
3.3	Faisabilité des traitements oncologiques: traitement optimal en ITT et effectivement reçu	
3.4	Toxicité et cause d'arrêt de la chimiothérapie	
<b>CHAPITRE 4</b>	<b>: DONNEES DE SURVIE</b>	<b>57</b>
4.1	Stade localisé	
4.2	Stade métastatique d'emblée	
<b>DISCUSSION</b>		<b>67</b>
<b>CHAPITRE 1</b>	<b>: CONTEXTE DE L'ÉTUDE</b>	<b>67</b>
<b>CHAPITRE 2</b>	<b>: LES CANCERS DE NOVO DEVELOPPES</b>	<b>68</b>
2.1	Concordance entre les résultats de l'étude et les données de la littérature	
2.2	Différences selon le type d'organe greffé	
<b>CHAPITRE 3</b>	<b>: LES TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS</b>	<b>70</b>
3.1	Les immunosuppresseurs pro-tumoraux	
3.2	Les immunosuppresseurs antitumoraux: les inhibiteurs de mTOR	
<b>CHAPITRE 4</b>	<b>: LES TRAITEMENTS ANTITUMORAUX</b>	<b>72</b>
4.1	Au stade localisé	
4.2	Au stade métastatique	
<b>CHAPITRE 5</b>	<b>: LA SURVIE</b>	<b>75</b>
5.1	Facteurs pronostiques généraux	
5.2	Facteurs pronostiques de survie spécifiques à la population des patients greffés	
<b>CHAPITRE 6</b>	<b>: LES LIMITES DE L'ÉTUDE</b>	<b>81</b>

<b>CONCLUSION : QUE FAIRE DANS NOS FUTURES PRATIQUES ? .....</b>	<b>83</b>
<b>ANNEXES 1 .....</b>	<b>85</b>
<b>ANNEXE 2 .....</b>	<b>86</b>
<b>ANNEXE 3 .....</b>	<b>88</b>
<b>ANNEXE 4 .....</b>	<b>89</b>
<b>ANNEXE 5 .....</b>	<b>90</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>91</b>

## REMERCIEMENTS

---

Cher Benoît, un grand merci de m'avoir encadrée avec patience et intelligence pour cette thèse de fin d'étude. J'ai beaucoup appris en travaillant à tes côtés sur ce projet, mais aussi grâce à tes nombreux enseignements lors de mes différents stages. Je me réjouis de prendre ta suite dans le service et de pouvoir continuer à travailler avec toi.

Cher Professeur Tournigand, je vous remercie d'avoir accepté d'être le président du jury de ma thèse fruit d'un travail dont vous m'aviez parlé il y a trois ans. Merci de vos enseignements cliniques et théoriques durant les deux stages passés à Mondor. Je suis très heureuse de venir travailler à la rentrée dans votre service.

Je souhaite remercier le Professeur Grimbert, le Professeur Compagnon et le Professeur Duvoux d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse.

Un grand merci à l'équipe d'Henri Mondor pour son accueil chaleureux durant mes deux stages d'internat et bientôt pour le clinicat. J'ai beaucoup appris à vos côtés, particulièrement grâce à Charlotte, tant sur le plan humain que médical. Je me réjouis de travailler à vos côtés les deux prochaines années et espère que votre enseignement portera ses fruits.

Je souhaite remercier tous mes cointernes et les équipes paramédicales avec qui j'ai partagé le quotidien de ces cinq années d'internat. Travailler en équipe est ce qui m'a probablement le plus appris sur moi et sur la médecine. Je tenais à remercier tout particulièrement Félicité, amie au quotidien depuis le collège, qui a été par la suite ma coexterne et cointerne pour ma plus grande joie et Louise, amie depuis la P2, avec qui j'ai partagé toutes ces années de médecine et de belles expériences de stage à l'étranger.

Mes chers parents, je tenais à vous remercier tout particulièrement pour tout ce que vous avez fait pour m'aider à mener à bien mes études de médecine. Les valeurs que vous m'avez transmises, notamment le sens du travail et de l'autre, ont été fondatrices durant mon parcours. Votre confiance constante en moi aussi m'a portée durant ces onze années d'études.

Mon cher Quentin, la richesse de ton vocabulaire médical et de tes connaissances dans le domaine est le reflet de ton implication durant toute ma formation. Merci d'avoir accepté toutes les contraintes imposées par mes études durant ces onze années, de ta présence confiante à mes côtés tous les jours et de ton travail de relecture pour ma thèse.

Mes chers amis, frères, beaux-frères et belles sœurs, merci de votre présence fidèle à mes côtés qui fait mon plus grand bonheur.

## TABLE DES ABREVIATIONS

---

<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>BPCO</b>	Bronchopneumopathie chronique obstructive
<b>CBC</b>	Carcinome basocellulaire
<b>CDDP</b>	Cisplatine
<b>CHC</b>	Carcinome hépatocellulaire
<b>Cl</b>	Clairance de la créatinine
<b>CSC</b>	Carcinome spinocellulaire
<b>CTCAE</b>	Common Terminology Criteria for Adverse Events
<b>EBV</b>	Epstein–Barr virus
<b>G-CSF</b>	Granulocyte Colony-Stimulating Factor
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HHV8</b>	<i>Herpès-virus humain 8</i>
<b>HR</b>	Hazard ratio
<b>IC95</b>	Intervalle de confiance à 95%
<b>ITT</b>	Intention de traiter
<b>HPV</b>	<i>papillomavirus humains</i>
<b>mTOR</b>	Mammalian target of rapamycin
<b>N+</b>	Envahissement ganglionnaire tumoral
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé

<b>OR</b>	Old ratio
<b>ORL</b>	Oto-rhino-laryngologie
<b>OS</b>	Overall survival
<b>PCR</b>	Polymerase chain reaction
<b>PD-1</b>	Programmed cell death protein 1
<b>pmh</b>	Par million d'habitants
<b>PS</b>	Performance status selon l'OMS
<b>RCP</b>	Réunion de concertation pluridisciplinaire
<b>SIR</b>	Ratio standardisé d'incidence
<b>SSP</b>	Survie sans progression
<b>VHB</b>	Virus de l'hépatite B
<b>VHC</b>	Virus de l'hépatite C
<b>VIH</b>	Virus de l'immunodéficience humaine

## INTRODUCTION

---

Chaque année, plus de 5.000 patients sont transplantés d'organe solide en France<sup>1</sup>. La survie des patients greffés a été considérablement augmentée au cours des 20 dernières années grâce à une meilleure sélection des patients, au perfectionnement des traitements chirurgicaux et immunosuppresseurs diminuant l'incidence des rejets de greffe, et à l'amélioration de la prise en charge des infections opportunistes<sup>2</sup>. Actuellement, à distance de la chirurgie, les principales causes de décès des patients transplantés sont les maladies cardiovasculaires, les infections et les pathologies néoplasiques<sup>2</sup>.

De nombreuses études, pour la majorité rétrospectives, ont établi le lien entre cancer et transplantation à partir de données de registres nationaux et internationaux<sup>2-4</sup>. En moyenne, le risque de cancer chez les patients transplantés d'organe serait multiplié par 2 à 3 par rapport à la population générale<sup>2</sup>. Ce sur-risque serait lié à la fois au terrain des malades greffés, dont les indications de transplantation peuvent être elles-mêmes des facteurs de risques de cancer, et au traitement immunosuppresseur prolongé altérant les capacités de veille et de réponse immunitaire antitumorale. Ces observations renforcent l'idée que le cancer survient dans un contexte de dérégulation du système immunitaire, et fournissent un rationnel complémentaire pour les traitements par immunothérapie de nouvelle génération. L'histoire naturelle et la prise en charge des cancers solides chez les patients transplantés restent mal connues. L'objectif de cette thèse est d'évaluer la faisabilité de traitements oncologiques et les facteurs pronostiques des cancers découverts après la greffe d'un organe solide.

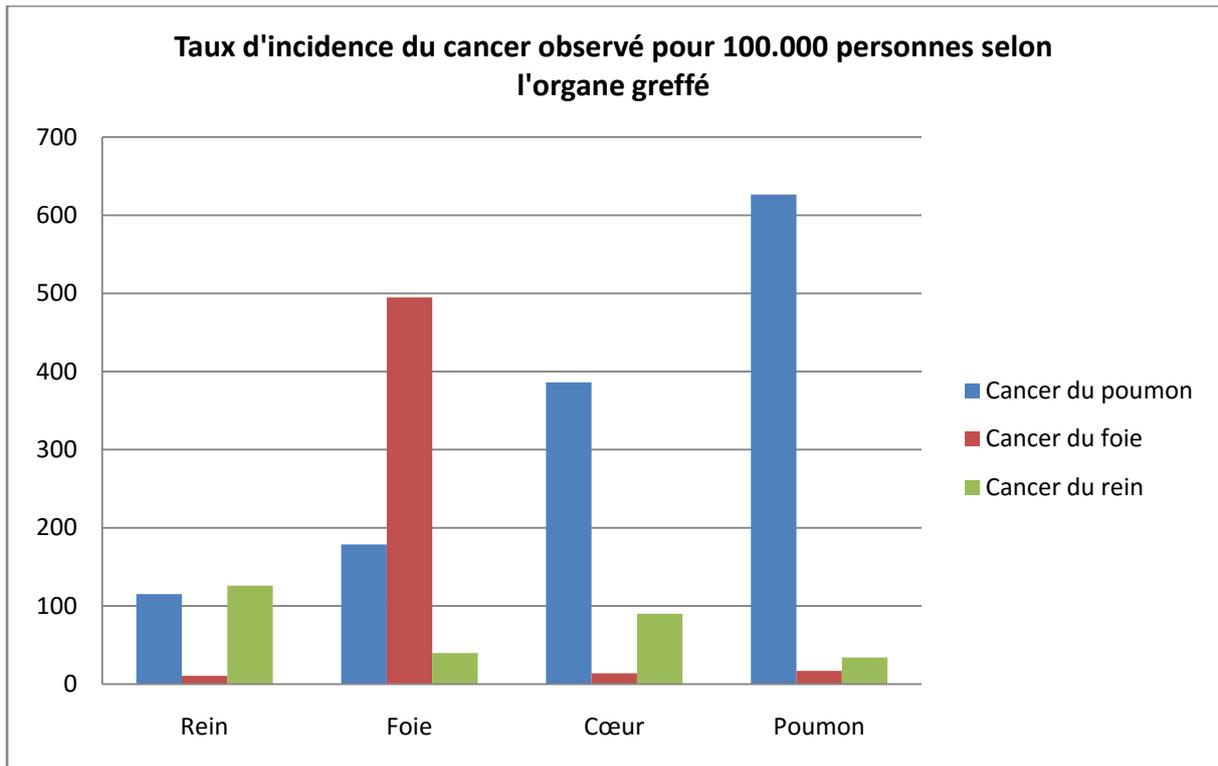
## CHAPITRE 1 : EPIDEMIOLOGIE : DONNEES DES REGISTRES NATIONAUX ET INTERNATIONAUX

Une étude française réalisée à partir de la base de donnée CRISTAL de l'Agence de Biomédecine portant sur les patients greffés pendant la période de 1990 à 2005<sup>5</sup>, a montré une augmentation du risque de cancer dans cette population : le risque relatif de cancer par rapport à la population générale était de 2,6 (IC95% : 2,5-2,7). La prévalence globale du cancer dans cette cohorte, hors carcinomes cutanés, était de 7% (3.300 cas rapportés parmi les 47.000 patients de la cohorte). L'analyse, tous cancers et toutes greffes confondus, révélait une incidence cumulée du cancer à 10 ans de 8,6%, dont 1,7% pour les lymphomes non hodgkiniens. Dans cette même étude, le risque de développer un cancer semblait lié au type d'organe greffé. Le tableau 1 fait la synthèse des spécificités épidémiologiques en fonction du type d'organe greffé.

**Tableau 1 : Synthèse des spécificités épidémiologiques en fonction de l'organe greffé**

	Taux de greffe (2014)	Indications de greffe	Intensité du traitement immuno-suppresseur	Incidence des cancers <i>de novo</i> à 10 ans	Cancer les plus fréquents
Rein	48,9pmh	Glomérulonéphrite chronique Diabète insulino-requérant Néphropathie interstitielle chronique	+++	7,9%	Rein Cancers cutanés Lymphomes Sarcome de Kaposi
Foie	19,3pmh	Cirrhose CHC	++	8,7%	Foie
Cœur	6,4pmh	Cardiopathies ischémiques Cardiomyopathies Cardiopathie valvulaires	+++	11,2%	Cutanés Lymphomes
Poumon	4,9pmh	Mucovisidose Emphysème-BPCO Fibrose pulmonaire	+++	7,1%	Poumon

Les résultats de cette étude française sont comparables aux observations d'autres études épidémiologiques internationales<sup>2,3,6</sup>. Ces dernières permettent de mieux préciser le risque par site de cancer et selon l'organe transplanté (Figure 1). Ainsi, les taux d'incidence sont particulièrement augmentés pour certains cancers, notamment cutanés, alors que pour d'autres sites les taux sont comparables à ceux de la population générale (par exemple, cancer du sein<sup>7</sup> ou cancer colorectal<sup>8</sup>). L'organe transplanté est associé à une augmentation spécifique du risque de certains types de cancers ; ainsi, les patients receveurs d'une greffe de rein présentent un risque plus élevé de développer un cancer du rein (SIR : 6,66, IC95% : 6,12–7,23), les greffés thoraciques un cancer du poumon (SIR : 6,13, IC95% : 5,18–7,21) et les greffés hépatiques un carcinome hépatocellulaire (SIR : 43,83, IC95% : 40,90–46,91)<sup>2</sup>.



**Figure 1 : Différences d'incidence des cancers *de novo* (hors cancers cutanés) selon l'organe transplanté<sup>2</sup>**

**Tableau 2 : Risque de développer un cancer secondaire chez le patient transplanté d'organe par rapport à la population générale (tableau adapté de Grulich et al. Lancet 2007<sup>4</sup>).**

**1. Cancers solides liés aux infections chroniques**

Agent infectieux	Cancer développé	Ratios standardisé d'incidence chez le patient transplanté : SIR (IC 95%)
VHB/ VHC	Cancer du foie	2,13 (1,16-3,91)
HHV8	Sarcome de kaposi	208,0 (114-349)
HELICOBACTER PYLORI	Estomac	2,04 (1,49-2,79)
HPV	Col	2,13 (1,37-3,30)
	Vulve et vagin	22,76 (15,8-32,7)
	Penis	15,79 (5,79-34,4)
	Anus	4,85 (1,36-17,3)
	Oro pharynx	3,23 (2,40-4,35)

**2. Cancers non liés aux infections chroniques**

Cancer développé	Incidence chez le patient transplanté par rapport à la population générale SIR (95%)
Colon et rectum	1,69 (1,34-2,13)
Pulmonaire	2,18 (1,85-2,57)
Mélanome	2,34 (1,98-2,77)
Sein	1,15 (0,98-1,36)
Ovaire	1,55 (0,99-2,43)
Rein	6,78 (5,69-8,08)
Vessie	2,46 (1,82-3,34)
Prostate	0,97 (0,78 -1,19)

**CHAPITRE 2 : FACTEURS DE RISQUE LIÉS AU RECEVEUR**

Parmi les facteurs impliqués dans l'augmentation de l'incidence des cancers chez les patients transplantés, ont été rapportés (1) leurs caractéristiques démographiques, (2) l'exposition à des carcinogènes, (3) les comorbidités, (4) l'existence de lésions précancéreuses et (5) les infections chroniques.

Chez le patient transplanté, l'incidence du cancer augmente avec l'âge et est plus importante chez les personnes de sexe masculin pour tous types de cancer<sup>9</sup>.

Comme dans la population générale, l'exposition à certains facteurs environnementaux connus favorise le développement du cancer.

Dans le cas des cancers cutanés, la photo-exposition et le phototype sont des facteurs de risque important. L'incidence des cancers cutanés chez les patients greffés est plus importante en Australie que dans les pays nordiques, suggérant le rôle de la photo-exposition chronique<sup>10-12</sup> ; les phototypes clairs sont plus à risque de développer des cancers cutanés<sup>13,14</sup>.

Le risque de développer un cancer du poumon est augmenté en cas d'exposition tabagique antérieure prolongée (> 60 paquets/année) chez les patients greffés du poumon (hazard ratio (HR) : 1,38, IC95% : 1,03-1,85, p=0,03)<sup>15</sup>. Ainsi, les patients greffés du poumon pour Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) post tabagique développent davantage de cancer du poumon que la population générale.

Le syndrome métabolique est un facteur de risque de carcinome hépatocellulaire (CHC) ; l'antécédent de diabète est associé à un risque accru de développer un CHC après transplantation (patients greffés d'un autre organe que le foie :HR 2,8, IC95% : 1,2-6,6 ; patients greffés du foie : HR 2,7, IC95% : 1,2-6,2). Les infections virales hépatiques favorisent le développement de carcinome hépatocellulaire (CHC). En effet une étude américaine a montré que le risque de développer un CHC est augmenté chez les patients atteints d'hépatite B chronique (patients greffés d'un organe autre que le foie : HR 9,7 (IC95% 2,8-33)) et chez les patients atteints d'hépatite C chronique (patients greffés d'un organe autre que le foie : HR 6,9 (IC95% 2,5-19) ; patients greffés du foie : HR 3,1 (IC95% 1,3-7,2))<sup>16</sup>. L'infection à *Helicobacter pylori* est un facteur de risque connu de carcinome gastrique retrouvé dans les études chez les patients transplantés<sup>4</sup>.

L'immunosuppression peut également favoriser le développement de cancers à partir de conditions ou lésions pré néoplasiques préexistantes ; l'un des objectifs du bilan pré-greffe est d'ailleurs de les dépister. Ainsi, le portage de verrues, kératose actinique, condylome acuminata augmente le risque de développer des carcinomes spinocellulaires<sup>17</sup>. Les antécédents de dysplasie colique, de colite depuis plus de 10 ans et de pancolite sont associés à un risque accru de cancer colorectal chez les patients transplantés du foie<sup>18</sup>. Dans le cas des cancers du rein, chez les patients greffés de cet organe, les facteurs de risque retrouvés sont la durée de la dialyse avant transplantation ainsi que l'existence de kystes rénaux sur le rein natif<sup>19-21</sup>. Les patients transplantés hépatique pour CHC sont plus à risque de récurrence précoce, et ce risque diminue à distance de la transplantation<sup>22</sup>.

L'infection prolongée par des virus oncogènes est un facteur de risque de cancer important dans ce contexte d'immunosuppression au long cours (tableau 2.1). De même que chez les patients atteints de VIH, les principaux cancers viro-induits « opportunistes » observés sont le sarcome de Kaposi et les cancers secondaires au papillomavirus humain (HPV).

Le sarcome de Kaposi est lié à l'infection par l'herpès-virus humain 8 (HHV8) transmis par le donneur ou déjà présent chez le receveur. Dans une étude chez les patients transplantés du rein, la sérologie HHV8 était plus fréquemment positive chez les patients ayant un sarcome de Kaposi que chez les patients transplantés non atteints de ce sarcome (OR : 33,80, IC95% : 2,96 –904, p=0,001)<sup>23</sup>.

Les tumeurs de la région périnéale, du col de l'utérus, de la vulve, du pénis, de l'anus et certaines tumeurs de la tête et du cou sont liées à l'HPV. Le risque de développer un cancer du col ou du vagin lié à l'HPV est 5 à 22 fois plus élevé chez les patientes transplantées<sup>4</sup>. Peu de données sont disponibles sur l'incidence spécifique des cancers du canal anal et/ou ORL, possiblement liés à HPV. Il pourrait être intéressant compte tenu de la similarité avec les

patients VIH en termes d'incidence pour le cancer du col, de proposer un dépistage par frottis cervico-vaginal et/ou anal.

**Tableau 3 : Récapitulatifs des causes de cancer chez le transplanté d'organe**

Facteurs démographiques	Homme Ethnie caucasienne
Facteurs de risques environnementaux	Tabac Exposition solaire
Antécédents médicaux	Antécédents néoplasiques
Agents infectieux	VHB/ VHC HHV8 EBV HPV HelicobacterPylori
Traitements immunosuppresseurs	Type de traitement Exposition à des doses élevées et prolongées Nombre d'immunosuppresseurs associés

### **CHAPITRE 3 : FACTEURS DE RISQUE LIES AU DONNEUR**

Les recommandations européennes préconisent d'éviter la transplantation d'organe à partir de donneurs ayant un antécédent de cancer. La décision de greffer des organes d'une personne ayant un antécédent de cancer devra prendre en compte l'histoire naturelle carcinologique du cancer, notamment le risque de récurrence tardive et de dissémination de celui-ci.

Selon les recommandations de l'Agence de Biomédecine un bilan du donneur devra être réalisé afin d'éliminer une maladie néoplasique en cours. Ce bilan comprend un bilan biologique complet avec notamment dosage du PSA chez les hommes de plus de 50 ans et un bilan d'imagerie abdomino-pelvienne et thoracique par échographie, radiographie ou scanner et une mammographie chez les femmes selon l'âge et les antécédents. Pour rappel les contre-indications au don d'organe sont : l'absence d'identité, l'âge supérieur à 60 ans

(critère discuté), les états septiques non contrôlés, l'absence de diagnostic sur la pathologie initiale, la défaillance multiviscérale avec atteinte rénale, hépatique et pulmonaire, certains cancers : tumeur de haut grade ou à haut potentiel agressif, tumeurs en évolutions, métastasées ou en récives, stade et grade initiaux inconnus, traitement inconnu, insuffisant ou recul insuffisant de traitement, les hémopathies chroniques, les mélanomes malins, les sérologies ou virémies positives faisant l'objet d'une interdiction, une tuberculose active, la rage, une suspicion de maladie de Creutzfeldt – Jakob.

La transmission d'une tumeur indétectable issue du donneur reste un évènement rare <sup>24</sup> : sur l'analyse d'une cohorte de 34.933 donneurs et 108.062 patients greffés entre 1997 et 2001, 21 cas de cancer transmis par le donneur ont été retrouvés. Plusieurs études<sup>25</sup> ont évalué la possibilité de greffer des organes issus de donneurs ayant un antécédent de cancer connu afin d'augmenter les possibilités de transplantation. Des données rétrospectives de faible effectif semblent indiquer des cas de transmission du donneur au receveur de tumeur maligne cérébrale estimé à 3%, ces données n'ont pas été retrouvées dans un registre indépendant<sup>25</sup>.

## **CHAPITRE 4 : FACTEURS DE RISQUE LIES AUX TRAITEMENTS**

### **IMMUNOSUPPRESSEURS**

Les traitements immunosuppresseurs utilisés de manière usuelle après transplantation d'organe sont les corticoïdes, les antimétabolites, les anticalcineurines et les inhibiteurs de m-TOR. La durée et l'intensité de l'immunosuppression, ainsi que le type d'immunosuppresseur utilisé, semblent influencer le risque de cancer chez les patients

transplantés. En effet, ces traitements permettant le non rejet du greffon, diminuent de façon chronique la surveillance et possiblement la réponse antitumorale.

L'incidence des cancers augmente avec la durée totale de l'immunosuppression. L'immunosuppression prolongée entraîne une altération des mécanismes de surveillance immunitaire pouvant faciliter la prolifération des virus oncogènes et la carcinogenèse à partir de lésions pré néoplasiques. Ainsi, dans une revue systématique de la littérature, l'incidence du cancer chez les patients transplantés du rein augmentait au cours du temps : de 3,9% à 14,9% (selon le type de cancer) à 3 ans, elle atteignait 3,9 - 39% à 10 ans, puis à 13,9 - 50% à 20 ans et jusqu'à 80% 30 ans après la transplantation<sup>26</sup>. Une autre étude a montré une tendance non significative à l'augmentation du risque de développer un cancer selon la durée d'exposition à l'azathioprine<sup>27</sup>.

Selon le type d'immunosuppresseur utilisé, la dose du traitement choisi peut avoir un impact sur le risque de cancer. C'est le cas de la ciclosporine, pour laquelle il a été rapporté un effet-dose quant au risque de développer un cancer<sup>26</sup>. Une étude a comparé le risque de survenue de cancer chez des patients transplantés rénaux avec une bonne exposition à la ciclosporine (concentration de ciclosporine dans le sang à 150-250 ng/mL) versus une faible exposition ciclosporine (75-125 ng/mL)<sup>28</sup>. Après 66 mois de suivi, 37 des 115 patients bien exposés à la ciclosporine ont développé un cancer versus 23 parmi les 116 patients faiblement exposés ( $p < 0,034$ ). La majorité de ces cancers était cutanés (66%).

Une triple immunosuppression au long cours semble augmenter le risque de développer un cancer par rapport à une double immunosuppression<sup>9,29</sup>. Une étude a montré que l'incidence du cancer chez les patients traités par l'association ciclosporine, azathioprine et prednisone était plus élevée que chez les patients traités par une bithérapie associant

prednisone et ciclosporine ou prednisone et azathioprine (17,5% versus respectivement 4,4% et 4,5%,  $p=0,005$ ).

Certaines classes d'immunosuppresseurs sont associées à un risque accru de cancer et pourraient avoir une activité pro-tumorale propre.

- Les antimétabolites

Parmi les antimétabolites prescrits usuellement, l'azathioprine semble présenter un rôle protumoral alors que le mycophenolatémofetil n'a pas d'effet protumoral à notre connaissance. Parmi les chimiothérapies cytotoxiques utilisées usuellement en oncologie certaines molécules appartiennent à la famille des antimétabolites, ce qui questionne sur le mécanisme pro oncogène de l'azathioprine, un analogue nucléotidique causant des cassures chromosomiques avec un effet oncogène démontré. Une étude préclinique montre que l'azathioprine augmente le risque de développer un cancer cutané en potentialisant l'effet des rayons UVA par majoration des dommages sur l'ADN<sup>26,30</sup>.

- Les anticalcineurines

La ciclosporine et le tacrolimus sont deux anticalcineurines fréquemment utilisés. In vivo, ils ont un rôle mutagène en altérant la réparation de l'ADN et en inhibant l'adhésion intercellulaire qui favoriserait la dissémination métastatique et la progression tumorale. Dans une étude, il a été observé que la ciclosporine augmente le risque de développer un sarcome de Kaposi : l'incidence du cancer était de 3% chez les patients traités par azathioprine et de 10% chez les patients traités par ciclosporine<sup>31</sup>.

De plus en modèle murin, on retrouve une augmentation de l'incidence des métastases d'adénocarcinomes pulmonaires sous ciclosporine pouvant faire penser qu'un traitement

par ciclosporine augmente la progression et le processus de dissémination par diminution de l'immunosurveillance<sup>32</sup>.

- Les corticoïdes

Concernant les corticoïdes leur rôle dans le développement des cancers est difficile à évaluer de manière indépendante du fait de l'association quasiment systématique des corticoïdes à d'autres immunosuppresseurs. Cependant chez les patients non transplantés traités par corticoïdes pour des maladies inflammatoires chroniques il a été démontré que le risque de développer des cancers cutanés non mélaniques est augmenté<sup>33</sup>. Les corticoïdes pourraient avoir un rôle antiapoptotique dans les tumeurs solides par inactivation des lymphocytes T et B en réduisant l'expression des antigènes d'histocompatibilité de classe I et diminuant l'immunosurveillance. Néanmoins, le rôle des corticoïdes dans un contexte de transplantation est probablement limité. En effet, ceux-ci sont principalement utilisés en post transplantation immédiate et sont rapidement arrêtés après transplantation hépatique et poursuivis à dose minimale dans les autres types de greffe.

- Les inhibiteurs de mTOR

Les inhibiteurs de mTOR ont une activité antitumorale connue par blocage de la prolifération cellulaire et par leur action pro-apoptotique. Ils sont utilisés comme traitement antitumoral dans plusieurs indications dont par exemple le cancer du sein métastatique et les tumeurs neuro endocrines. Une étude américaine<sup>34</sup> a étudié l'incidence du cancer chez les patients transplantés sous sirolimus à partir de l'analyse rétrospective de 15 registres. Globalement l'incidence de l'ensemble des cancers semblait diminuée significativement sous sirolimus de manière non significative (HR 0,88 IC95% 0,70–1,11). Une augmentation de l'incidence des

cancers de la prostate était observée sans explication (HR 1,86 IC95% 1,15–3,02). En excluant les cancers de la prostate, l'incidence des autres cancers était similaire ou diminuée de 26% globalement (HR 0,74 IC95% 0,57–0,96).

L'étude Zeus<sup>35</sup> a étudié l'incidence du cancer chez les patients transplantés du rein selon le traitement immunosuppresseur reçu. Après 4,5 mois de traitement par ciclosporine les patients recevaient soit 5 ans de traitement par ciclosporine, soit 5 ans de traitement par sirolimus. L'étude ne retrouve pas de différence d'incidence du cancer entre les deux groupes à 5 ans.

## **CHAPITRE 5 : PRONOSTIC DES CANCERS SURVENUS APRES TRANSPLANTATION**

### **5.1 Données générales**

Globalement, l'âge de survenue des différents cancers chez les patients transplantés semble plus précoce par rapport à la population générale, les pathologies oncologiques sont diagnostiquées à un stade plus souvent localement avancées ou d'emblée métastatiques, et les récurrences semblent plus précoces. Ces observations sont néanmoins à nuancer, les résultats d'études récentes étant contradictoires. En effet, une étude<sup>36</sup> portant sur 7.322 patients transplantés ayant développé un cancer suggère que ces patients ont moins de tumeurs à un stade avancé (poumon : OR 0,54, cancer du sein chez la femme : OR 0,75 et prostate : OR 0,72), à l'exception du mélanome (OR 1,82) et du cancer de vessie (OR 1,54). Ceci serait lié à une surveillance/dépistage plus rapprochés des patients transplantés du fait d'une prise de conscience d'un sur-risque de cancer ces dernières années.

Les données actuellement disponibles restent éparses et il est difficile de préciser le pronostic de ces patients. En outre, les modalités des traitements contre le cancer restent

peu décrites et on ne peut exclure qu'elles soient souvent sous-optimales dans cette population fragile. Ceci devra être exploré par des études spécifiques.

## 5.2 Cancers *de novo*

Peu d'études se sont intéressées au pronostic des patients transplantés atteints d'un cancer *de novo*. Celui-ci est hétérogène et dépend de nombreuses variables, notamment du type d'organe greffé, de la pathologie préexistante, des comorbidités du patient, du cancer développé, de son stade au moment du diagnostic et de l'adaptation nécessaire des traitements antitumoraux en raison de leur interaction avec les traitements immunosuppresseurs.

- *Cancers cutanés hors mélanome*

Ces lésions sont diagnostiquées à un stade plus tardif, chez des patients plus jeunes et sont souvent multiples lors du diagnostic<sup>37</sup>. Les patients transplantés développent plus fréquemment des carcinomes spinocellulaires (CSC) alors que dans la population générale, le carcinome basocellulaire (CBC) est majoritaire<sup>38</sup>. La survenue d'un CBC et d'un CSC concomitant est fréquente<sup>12</sup>. Malgré des formes plus graves au diagnostic, il ne semble pas que ces cancers cutanés soient associés à une surmortalité. Il convient de noter qu'en cas d'arrêt ou de diminution du traitement immunosuppresseur, une amélioration spontanée de ces carcinomes cutanés est fréquente<sup>39</sup>.

- *Sarcome de Kaposi*

Le pronostic des sarcomes de Kaposi chez les malades transplantés dépend de l'évolution de la maladie, les formes localisées restant de bon pronostic contrairement aux formes

métastatiques<sup>40</sup>. L'utilisation des inhibiteurs de m-TOR pourraient améliorer le pronostic de ces patients<sup>41,42</sup>.

- *Cancers du colon*

Le risque de développer un cancer du côlon chez les patients greffés ne semble pas plus élevé que dans la population générale, mais les tumeurs sont souvent moins bon pronostic<sup>8</sup>. Une étude israélienne<sup>43</sup> chez 150 patients transplantés a montré que la survie à 5 ans pour les cancers colorectaux de stades A et B de la classification de Duke était de 74% contre 90% dans la population générale, et de seulement 20% contre 65% pour les stades C. Dans cette même étude, l'âge médian de diagnostic était plus précoce : 54 ans dans la population greffée versus 72 ans dans les registres nationaux.

- *Cancers du sein*

Chez les patientes transplantées du rein ayant un cancer du sein *de novo*, la survie à 5 ans, tous stades confondus, est de 66%. Pour les stades précoces, la survie est de 80%, ce qui semble inférieur à la survie de la population générale<sup>44</sup> estimée à 85% en 2010 en France<sup>45</sup>.

- *Cancer du poumon*

Une étude rétrospective sur une série de 17 patients transplantés ayant un cancer du poumon de stade I ou II a montré que la médiane de survie chez ces patients était de moins d'un an malgré un diagnostic à stade précoce. Le taux de survie à 5 ans des patients atteints de cancer de stade I, n'est que de 35%, contre environ 52,6% dans la population générale<sup>46</sup>.

- *Cancer du rein*

Chez les transplantés rénaux, du fait d'une surveillance ciblée, le cancer du rein est souvent diagnostiqué à un stade précoce et le pronostic ne semble pas modifié par rapport à la population générale<sup>47</sup>.

### 5.3 Récidive (hors patient transplanté hépatique pour CHC)

Une étude a montré que chez les patients ayant un antécédent de cancer avant la transplantation, le taux global de récurrence du cancer était de 22% dont la moitié récurrence dans les deux ans suivant la transplantation<sup>48</sup>. Le risque de récurrence semble d'autant plus important que l'intervalle entre la prise en charge du cancer et la transplantation est court : pour les malades traités moins d'un an auparavant, le taux de récurrence est de 53% alors qu'il n'est que de 13% si le cancer a été traité il y a plus de 5 ans<sup>48</sup>. Le risque de récurrence dépend aussi du site primitif du cancer : dans une étude rétrospective ayant porté sur 1.297 patients greffés du rein ayant un antécédent de cancer avant greffe, les taux de récurrences étaient les plus élevés pour les carcinomes du sein (23%), du rein (27%), et les sarcomes (29%)<sup>49</sup>. Une série rétrospective de patients traités avant transplantation rénale pour un cancer de prostate localisé (N=43) montre une absence de récurrence après 36 mois de suivi moyen post transplantation<sup>50</sup>. Ainsi, il faudra probablement discuter au cas par cas en cas d'antécédent de cancer et prendre en compte le pronostic initial du cancer traité. Selon les recommandations, pour être inscrits sur la liste de greffe, les patients ayant un antécédent de cancer doivent être en rémission depuis moins de 2 ans pour les carcinomes in situ, les petits cancers isolés, les cancers de bas grade, les carcinomes basocellulaires, 2 ans pour tous les cancers sauf ceux nécessitant un délai de moins de 2 ans ou de 2 à 5 ans, 2 à 5 ans pour les mélanomes, les cancers colorectaux, les cancers de l'utérus non insitu, les

lymphomes, les cancers de la prostate, les cancers rénaux symptomatiques ou important (>5cm).

## CHAPITRE 6 : PARTICULARITE DE LA PRISE EN CHARGE DU CANCER CHEZ LE PATIENT TRANSPLANTE D'ORGANE

### 6.1 Prévention des cancers

En fonction des facteurs de risque identifiés lors de la consultation pré-greffe, une stratégie individualisée de prévention des cancers doit être mise en place. Le sevrage tabagique doit en particulier être proposé systématiquement, ainsi qu'une éducation sur les risques de la photoexposition. Chez les patients aux antécédents de consommation excessive d'alcool, le maintien d'un suivi rapproché en addictologie est fondamental afin de prévenir les récives. La vaccination contre l'HPV pourrait permettre de réduire le risque de lésions liées à ce virus. Enfin, des règles hygiéno-diététiques alimentaires et d'activité physique régulière, afin de lutter contre le surpoids et l'obésité qui peuvent être favorisés par certains traitements immunosuppresseurs, devront être proposées aux patients transplantés.

### 6.2 Dépistage des cancers

- Cancers cutanés

Des recommandations spécifiques ont été émises par la Haute Autorité de Santé sur le suivi des patients après transplantation rénale. Pour les autres populations de patients transplantés, aucune recommandation française spécifique n'existe à notre connaissance.

Un examen cutanéomuqueux doit être réalisé avant toute transplantation du rein ou dans les 6 mois qui suivent le geste puis une fois par an chez tous les patients. Cet examen doit

être plus fréquent si le patient est à haut risque ethnique, géographique ou sérologique (sérologie HHV8 positive) de développer un cancer cutané. En présence de lésions précancéreuses ou malignes, le suivi se fera tous les 3 à 6 mois. Plus particulièrement les patients ayant des antécédents de CSC ou de kératoacanthome, auront un suivi rapproché à une fois tous les 3 mois. En cas de découverte d'une lésion verruqueuse cutanée ou muqueuse d'allure inflammatoire une biopsie cutanée devra être réalisée. Il importe que la prise en charge soit précoce et le suivi dermatologique régulier. Selon le statut virologique des virus pro-oncogènes des donneurs et des receveurs, en particulier HHV8, un suivi dermatologique spécifique peut se discuter mais aucun consensus n'existe actuellement.

- Cancers réno-urothéliaux

En cas d'apparition d'une hématurie macroscopique, il faudra réaliser une échographie du haut et bas appareil urinaire complétée par un scanner et une cystoscopie si les examens précédents sont négatifs à la recherche d'une tumeur rénale ou urothéliale. Devant l'augmentation du risque de cancer du rein chez les patients transplantés rénaux, une échographie du rein natif sera réalisée de manière systématique une fois par an.

- Dépistages organisés

En l'absence de recommandation spécifique, les dépistages du cancer du sein, du côlon et du col chez les patients transplantés doivent être réalisés selon les mêmes modalités que dans la population générale. Le suivi gynécologique doit être rapproché chez les femmes transplantées.

### 6.3 Traitement des cancers *de novo*

- Adaptation du traitement immunosuppresseur

La modification du traitement immunosuppresseur peut s'avérer nécessaire pour permettre de restaurer les mécanismes de défense antitumorale tout en prenant en compte le risque de rejet du greffon. Des cas de régression tumorale chez des patients transplantés, suite à la diminution ou à l'arrêt du traitement immunosuppresseur, sans autre traitement antitumoral spécifique, ont été rapportés (carcinomes cutanés, CHC)<sup>51</sup>.

Par ailleurs, du fait de l'activité antitumorale des inhibiteurs de mTOR, plusieurs études ont évalué l'intérêt de relayer la ciclosporine par le sirolimus. Une première étude a analysé l'effet du relai de la ciclosporine par le sirolimus chez 15 patients transplantés du rein atteints d'un syndrome de Kaposi. Une biopsie cutanée sur la lésion tumorale et en tissu sain était réalisée avant et après changement de traitement. Trois mois après le début du traitement par sirolimus, tous les patients étaient en rémission<sup>42</sup>. Une autre étude a été réalisée sur 8 patients, chez lesquels la posologie de ciclosporine a été diminuée progressivement avant d'introduire le sirolimus, afin de vérifier que la régression du sarcome de Kaposi n'était pas liée simplement à l'arrêt de la ciclosporine<sup>41</sup>. La rémission n'était effective qu'après introduction du sirolimus, confirmant son rôle antitumoral propre.

D'autres études ont évalué le traitement par everolimus. L'everolimus et le sirolimus appartiennent à la même famille d'immunosuppresseur et ont le même mode d'action néanmoins l'everolimus a une demi-vie plus courte, atteint un niveau d'équilibre plus rapidement et ne nécessite pas de dose de charge. Une étude rétrospective<sup>52</sup> a étudié l'impact du changement d'immunosuppresseur en faveur de l'everolimus en cas de cancer *de novo* chez le transplanté hépatique pour cirrhose alcoolique. La population de l'étude comprenait 83 patients ayant 100 tumeurs, dont 75% de cancers des voies aérodigestives

supérieures. Après le diagnostic de cancer, l'everolimus a été introduit chez 38 patients et l'inhibiteur de calcineurine a été arrêté chez 64,1% d'entre eux. La survie à un et cinq ans était respectivement de 77,4% et 35,2% dans le groupe everolimus contre respectivement 47,2% et 19,4% dans le groupe non traité par everolimus ( $p = 0,003$ ), avec un risque relatif en faveur de l'everolimus de 0,447 (IC95% : 0,257-0,778).

Au vu de l'analyse du profil de risque des différents immunosuppresseurs, en cas de cancer *de novo*, il semblerait souhaitable de diminuer si possible l'intensité du traitement immunosuppresseur, de favoriser un traitement par inhibiteur de mTOR et d'arrêter les traitements par azathioprine ou anticalcineurines, tandis que les corticoïdes peuvent être poursuivis. Néanmoins, en l'absence d'étude prospective, le niveau de preuve est insuffisant pour généraliser cette pratique. De même, les bithérapies immunosuppressives semblent à privilégier par rapport aux trithérapies notamment chez les patients ayant des facteurs de risque de cancer connus préexistant à la greffe. Dans tous les cas, les adaptations du traitement immunosuppresseur devront être discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire avec l'équipe de transplantation.

- Toxicité de la chimiothérapie chez le patient sous immunosuppresseur

Chez les patients greffés, l'association de la chimiothérapie et du traitement immunosuppresseur augmente le risque de toxicité des traitements, en particulier hématologique. Le risque de neutropénie semble plus important et il semble licite de proposer l'utilisation systématique de G-CSF. L'effet immunosuppresseur cumulé de la chimiothérapie et des traitements antirejet favorisant les infections fongiques et virales, une

prophylaxie des infections opportunistes doit être mise en place (vaccins, traitements prophylactiques).

La chimiothérapie comme les traitements immunosuppresseurs peuvent avoir une toxicité cumulative sur certains organes qu'il sera important d'évaluer avant de débiter le traitement. Par exemple, l'association de ciclosporine et de cisplatine est contre-indiquée en raison du risque de néphrotoxicité. Ces toxicités peuvent nécessiter des adaptations de dose des traitements ou une modification du traitement immunosuppresseur.

L'utilisation d'immunothérapie n'est pas recommandée compte tenu du risque théorique augmenté de rejet. A titre d'exemple un patient greffé du rein depuis 3 ans<sup>53</sup>, atteint d'un cancer bronchique non à petites cellules stade IV, a été traité par nivolumab (immunothérapie de type anti-PD-1) après diminution de l'immunosuppression. Au décours de la troisième cure, une insuffisance rénale aiguë secondaire à un rejet de greffe a été mise en évidence.

- Interactions médicamenteuses (tableau 4)

La ciclosporine est un inhibiteur du cytochrome p450 et la glycoprotéine P. Sa prise modifie la pharmacocinétique des autres molécules notamment des taxanes, anthracyclines, etoposide et des alkylants. L'association de la ciclosporine à ces traitements augmente leur concentration plasmatique et donc leur toxicité potentielle.

Le tacrolimus diminue l'élimination du métabolite actif de l'irinotecan.

Les patients développant un cancer post-transplantation nécessitent donc une prise en charge multidisciplinaire associant les équipes de cancérologie et de transplantation ainsi que des pharmacologues afin d'évaluer les risques spécifiques à chaque pathologie et d'adapter chaque traitement.

**Tableau 4 : Les immunosuppresseurs : posologie, schéma d'administration, métabolisme des principaux immunosuppresseurs et risque potentiel d'interaction, traitement oncologique potentiellement concerné**

Immunosuppresseurs	Posologie usuelle/ mode d'administration	Mécanisme d'action	Mécanisme de l'interaction : effets indésirables	Traitements anti tumoraux impliqués
Inhibiteurs de la calcineurine	Ciclosporine : 5-8mg/kg/j PO	Inhibiteur de la CYP450 3A4	Diminution du métabolisme des médicaments métabolisés par la CYP 3A4 : augmentation de la toxicité	Methotrexate, taxanes, platines, anthracyclines, etoposide, alcaloïdes, inhibiteurs de mTor
		Inhibe la P glycoprotéine	Diminution de la clairance : augmentation du risque de toxicité médicamenteuse	Taxane, inhibiteurs de la topoisomérase II, anthracyclines, mitoxantrone, inhibiteur de la topoisomérase I, vinca-alcaloïdes
		Effet neutropéniant concomitant	Augmentation du risque infectieux	Les traitements immunosuppresseurs autres, anti TNF
		Élimination rénale	Augmentation de la toxicité rénale	Cisplatine, melphalan, tacrolimus, sirolimus
		Nerfs périphériques	Augmentation de la toxicité neurologique	Anthracycline
	Tacrolimus 0.1-0.3mg/kg/j PO en deux prises	Inhibiteur de la CYP450 3A4	Diminution du métabolisme des médicaments métabolisés par la CYP 3A4 : augmentation de la toxicité	Methotrexate, taxanes, platines, anthracyclines, etoposide, alcaloïdes, inhibiteurs de mTor

Immunosuppresseurs	Posologie usuelle/ mode d'administration	Mécanisme d'action	Mécanisme de l'interaction : effets indésirables	Traitements anti tumoraux impliqués
<b>Inhibiteur de la synthèse des nucléotides</b>	Azathioprine : 1 à 4 mg/kg/jour	Antimétabolite interférant avec la synthèse et le métabolisme des purines. Inhibe la multiplication des lymphocytes B et T activés, des macrophages, inhibe la synthèse d'anticorps, réduit l'activité des cellules NK et la production d'IL2	Augmentation de la toxicité cutanée, radiosensibilisation	Rayons UV, radiothérapie
	Mycophenolate Mofetil : PO en deux prises 2g/j /CyA 1-1.15g/j /CyA	diminution de l'absorption par CyA inhibiteur non compétitif sélectif et réversible de l'inosinemonophosphate déshydrogénase	Augmentation de la toxicité cutanée, radiosensibilisation	Rayons UV, radiothérapie
<b>Inhibiteurs de m-TOR</b>	Sirolimus : 2mg/CyA-MEM à 4H PO 8mg sans CyA	Inhibiteur de la CYP450 3A4 Hématotoxicité Dyslipidémie	Radiosensibilité Diminution du métabolisme des médicaments métabolisés par la CYP 3A4 : augmentation de la toxicité	Methotrexate, taxanes, platines, anthracyclines, etoposide, alcaloïdes, inhibiteurs de mTOR

- Précaution lors d'un traitement par radiothérapie

La radiothérapie joue un rôle primordial dans la prise en charge des cancers des voies aérodigestives supérieures et des cancers anogénitaux dus à l'HPV qui sont plus fréquents chez les patients transplantés du rein<sup>54,55</sup>. Lors de la planification de la radiothérapie, il est nécessaire de protéger les organes à risques, en particulier les organes greffés si nécessaire, et parfois de diminuer les doses par fraction. L'azathioprine et les inhibiteurs de mTOR augmentent la radiosensibilité et doivent donc être interrompus en cas de traitement par radiothérapie. Un relai par un autre immunosuppresseur sera à discuter.

#### 6.4 Soins palliatifs

Chez les patients ayant un cancer avancé, l'intensité des soins, la multiplicité des traitements et des effets secondaires doivent faire l'objet d'une attention particulière chez les patients transplantés compte tenu du cumul des deux pathologies chroniques. Les immunosuppresseurs sont généralement poursuivis jusqu'au décès en raison des douleurs potentielles provoquées par la nécrose du greffon. Par exemple, certains immunosuppresseurs néanmoins peuvent être arrêtés ou remplacés pour permettre une radiothérapie antalgique au détriment du greffon. Pour une prise en charge adaptée il est important d'avoir des discussions entre les différentes équipes médicales qui suivent ces patients au long cours.

La survenue de cancers chez les patients transplantés d'organe est plus fréquente que dans la population générale. Le cancer chez le patient transplanté demande une prise en charge oncologique spécifique, tant en termes de dépistage que de choix de traitement et de surveillance. La conjonction de plusieurs pathologies chroniques (cancer, transplantation, comorbidités) rend complexe le choix des traitements en raison des potentielles interactions médicamenteuses et d'un sur risque de toxicité. La prise en charge de ces patients nécessite la rencontre d'experts en transplantation, en cancérologie et en pharmacologie clinique afin d'optimiser chaque traitement et limiter les risques de toxicité.

Les données concernant le pronostic et la prise en charge oncologique des patients transplantés développant un cancer secondaire restent très parcellaires. De nombreuses questions persistent : quel est le retentissement des traitements immunosuppresseurs sur le risque néoplasique ? Quelle est l'efficacité des traitements antitumoraux dans cette

population ? Faut-il modifier le traitement immunosuppresseur ou diminuer les posologies du traitement de ces patients pour améliorer le contrôle oncologique ?

Cette étude rétrospective a pour objectif d'étudier le pronostic des patients développant un cancer *de novo* après greffe du foie ou du rein et d'évaluer la faisabilité des traitements oncologiques.

# MATERIEL ET METHODES

---

## CHAPITRE 1 : PATIENTS

Cette étude est rétrospective et monocentrique à l'hôpital Henri Mondor de Créteil.

Les patients ont été inclus via (i) la base de données des patients transplantés du rein du service de néphrologie, entre l'année 1987 et le 1<sup>er</sup> avril 2016 et (ii) la base de données des patients transplantés du foie du service d'hépatologie, entre l'année 2000 et le 1<sup>er</sup> avril 2016.

Ont été sélectionnés les patients ayant un événement intercurrent nommés « cancer », « néoplasie » ou « tumeur ». Les patients inclus devaient avoir développé un cancer après la date de transplantation du foie ou du rein.

Etaient exclus de l'analyse :

- les patients ayant des tumeurs bénignes, un carcinome spinocellulaire ou basocellulaire dont l'augmentation d'incidence et la prise en charge sont déjà bien décrites ;
- les patients pour lesquels le diagnostic de cancer avait été posé avant ou pendant la greffe (diagnostic peropératoire ou <1 mois après la date de transplantation) ;
- les patients pour lesquels certaines données concernant l'histoire oncologique manquaient : absence de données sur le type de cancer primitif, l'anatomopathologie, le stade local ou métastatique, absence de données concernant la prise en charge thérapeutique.

## CHAPITRE 2 : DONNEES COLLECTEES

Les données ont été collectées de manière rétrospective via les dossiers papiers et informatisés des patients sélectionnés de l'hôpital Henri Mondor.

Les données colligées comprenaient :

- les causes étiologiques de la greffe d'organe ;
- les facteurs de risque de cancer ;
- les facteurs de risque spécifiques du cancer chez les patients greffés retrouvés dans la littérature ;
- les traitements immunosuppresseurs reçus avant et après le diagnostic de cancer ;
- les facteurs pronostiques de cancer : type histologique, stade au diagnostic du cancer, état général et nutritionnel au diagnostic du cancer ;
- les détails de la prise en charge thérapeutique oncologique.

### 2.1 Facteurs de risques de cancer

- Facteurs de risques généraux

Les facteurs de risque de cancer liés aux antécédents du patient comprenaient :

- les antécédents personnels ;
- les antécédents familiaux de cancer ;
- les antécédents de lésions précancéreuses ;
- l'exposition à des carcinogènes tels que le tabac, l'alcool ou une exposition à des carcinogènes dans le cadre de l'activité professionnelle ;

- la présence ou l'antécédent d'infection chronique par un agent incriminé dans la survenue de cancer : le virus de l'hépatite B, de l'hépatite C, l'EBV, l'HHV8.

- Facteurs de risque de cancer spécifiques aux patients transplantés

Les facteurs de risques de cancer liés aux traitements immunosuppresseurs du patient comprenaient :

- le nombre d'immunosuppresseurs en cours au moment du diagnostic de cancer (mesure de l'intensité) ;
- le nom des immunosuppresseurs en cours au moment du diagnostic de cancer ;
- la durée de l'immunosuppression au moment du diagnostic de cancer.

## 2.2 Facteurs pronostiques de cancer

- Les données liées aux caractéristiques tumorales comprenaient :

- la localisation tumorale ;
- le type histologique : classification des tumeurs selon les éléments suivants :
  - les tumeurs hématologiques avec le sous-groupe des tumeurs hématologiques lymphoïdes et le sous-groupe des tumeurs hématologiques myéloïdes ;
  - les sarcomes ;
  - les tumeurs épithéliales comprenant les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes ;
  - les mélanomes ;
  - les tumeurs endocrines ;
  - les glioblastomes.

- le stade TNM : le stade T est défini sur la pièce opératoire en cas de chirurgie, et par les examens complémentaires en cas de non-réalisation de la chirurgie ; le stade N est défini sur la pièce opératoire en cas de chirurgie, et par les examens complémentaires en cas d'absence de chirurgie ; le stade M est défini par la présence ou non de métastases ;
- les marqueurs biologiques spécifiques de la tumeur s'ils étaient connus.

- Les données liées aux caractéristiques du patient au diagnostic comprenaient :

-l'âge du patient au diagnostic ;

-l'état général du patient au diagnostic évalué par le performancestatus (ECOG) ;

-l'état nutritionnel du patient évalué par le poids au diagnostic, l'indice de masse corporelle et l'albumine.

### 2.3 Prise en charge du patient au diagnostic de cancer

- Prise en charge oncologique

Les données concernant la prise en charge oncologique au stade localisé ou localement avancé et au stade métastatique étaient collectées séparément et comprenaient :

- la réalisation ou non d'une chirurgie ;

-la réalisation ou non d'une radiothérapie ;

-la réalisation ou non d'un autre traitement local et si oui les informations concernant le type de traitement local ;

-la réalisation ou non d'une chimiothérapie. Si une chimiothérapie était réalisée, les données concernant le type de chimiothérapie reçue étaient recueillies ainsi que les toxicités grade 3 secondaires à la chimiothérapie et l'éventuel arrêt pour toxicité ;

-le projet thérapeutique en ITT lors de la RCP était recueilli. Le traitement était défini comme optimal en ITT s'il correspondait au traitement recommandé en France pour la cancer dont le patient était atteint en fonction de son stade.

-En cas de traitement non optimal prévu en ITT, les causes de l'adaptation de prise en charge étaient recueillies.

-La réalisation ou non du traitement optimal lors de la prise en charge du cancer était recueillie.

-En cas de traitement non optimal réalisé en cours de traitement, les causes de l'adaptation de la prise en charge étaient recueillies.

- L'adaptation du traitement immunosuppresseur

Les données concernant l'adaptation du traitement immunosuppresseur comprenaient :

-la modification ou non du traitement immunosuppresseur dans l'année suivant le diagnostic de cancer ;

-la réduction ou non du traitement immunosuppresseur au diagnostic de cancer ; la réduction du traitement immunosuppresseur était définie par une diminution du nombre d'immunosuppresseur et/ ou par la diminution de posologie d'un ou plusieurs immunosuppresseurs ;

-le type d'immunosuppresseur donné au patient après le diagnostic de cancer.

#### 2.4 Objectifs de cette étude

- Objectif principal
- Décrire le pronostic oncologique (stade, récurrence, survie globale) des patients greffés d'organe présentant un cancer *de novo*.

- Objectifs secondaires
  - Evaluer les facteurs de risque de cancer retrouvés chez ces patients transplantés du rein ou du foie développant un cancer.
  - Evaluer le choix des praticiens quant à l'adaptation du traitement immunosuppresseur et le type d'immunosuppresseur introduit suite au diagnostic de cancer.
  - Evaluer le plan de traitement réalisé et la conformité par rapport aux recommandations actuelles selon le stade et le type de cancer diagnostiqué en intention de traiter.
  - Evaluer la tolérance des traitements, définie comme la présence de toxicités de grade 3 ou 4 selon les critères du NCI-CTCAE pour les traitements par chimiothérapie au stade localisé ou métastatique.
  - Déterminer de façon exploratoire les facteurs pronostiques impactant la survie globale (i) chez les patients au stade localisé et (ii) chez les patients au stade métastatique.

### 2.5 Données de survie

La survie globale était définie comme le temps entre la date du diagnostic et la date des dernières nouvelles ou du décès. Les données ont été collectées jusqu'au 1<sup>er</sup> avril 2016.

### CHAPITRE 3 : ANALYSES STATISTIQUES

L'analyse statistique a été réalisée par Benoît Rousseau à l'aide du logiciel XLSTAT 2015, Addinsoft, Version 2015. Les statistiques descriptives sont fournies en valeur absolue et en fréquence, exprimées en pourcentage.

Des tests de corrélation ont été réalisés pour voir s'il existait des associations entre les différents paramètres étudiés afin d'évaluer l'existence d'une interaction qui peut entraîner un biais dans l'analyse des résultats.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer le pronostic des patients transplantés après le diagnostic de cancer en terme de survie globale. Les objectifs secondaires sont d'évaluer la réalisation des traitements en intention de traiter, le traitement effectivement reçu, la tolérance des traitements, en particulier les traitements systémiques. Enfin, une évaluation exploratoire des paramètres clinico-biologiques associés avec la survie globale a été réalisée. Une analyse univariée a tout d'abord été réalisée sur chacun des paramètres qualitatifs d'intérêt en utilisant un test du log rank et un test de Wilcoxon. Le seuil de significativité retenu a été 0,05 pour la p-valeur.

L'analyse multivariée a été faite selon la méthode dite de Cox à partir des variables significatives en analyse univariée et/ou en introduisant celles qui sont connues pour influencer la survie globale. Seules les variables testées dont la p-valeur était  $<0,05$  ont été retenues comme significativement associées à la survie globale.

# RESULTATS

---

## CHAPITRE 1 : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION

### 1.1 Caractéristiques générales

- Nombre de patients

- Résultats globaux sur l'ensemble de la cohorte de l'hôpital Henri Mondor

A partir des bases de données de transplantation de l'hôpital Henri Mondor comprenant à la date du 1<sup>er</sup> avril 2016 4637 patients greffés, un événement de type cancer *de novo* a été identifié dans 521 cas soit 11%. Parmi ces cas, 205 cancers *de novo* étaient incluables selon les critères d'inclusion et d'exclusion. Certains patients ayant développé plusieurs cancers *de novo* malins, 176 patients ont été inclus dans cette étude rétrospective.

- Sous-groupe des patients greffés du foie

A partir des critères de recherche choisis au sein de la base de données des transplantés hépatiques, 176 cas de patients ayant développé un cancer étaient mis en évidence. Parmi ces 176 cas de cancer identifiés, 81 cas avaient des critères d'exclusion :

- 49 cancers étaient des carcinomes basocellulaires ou spinocellulaires et 2 autres cas étaient des tumeurs bénignes ;

- le diagnostic de cancer avait été fait avant ou pendant la greffe chez 7 patients ;

- le manque de données essentielles en rapport avec l'histoire oncologique concernait 23 patients.

Ainsi, parmi les patients greffés du foie, 95 cas de cancers étaient finalement analysables chez 84 patients. Parmi ces 84 patients, 4 avaient été greffés du foie et du rein.

- Sous-groupe des patients greffés du rein

A partir des critères de recherche choisis au sein de la base de données des transplantés rénaux, 345 cas de cancers étaient mis en évidence. Parmi ces 345 cas sélectionnés, 231 cas avaient des critères d'exclusion :

- 198 patients avaient des carcinomes basocellulaires, spinocellulaires ou des tumeurs bénignes ;
- le manque de données essentielles concernant l'histoire tumorale de la maladie concernait 29 patients.

Dans la base de données de patients greffés du rein, 118 cas de cancers étaient analysables chez 100 patients greffés du rein, certains patients ayant développés plusieurs cancers *de novo* après la greffe. Parmi ces 100 patients, 4 avaient été greffés du foie et du rein.

- Caractéristiques des patients

L'âge moyen à la greffe était de 52 ans et l'âge moyen au diagnostic de cancer était de 59 ans (+/- 11,3 ans). La plupart des patients étaient des hommes (69%), en bon état général (patients OMS 0-1 dans 81% des cas) au moment du diagnostic de cancer.

Les principales causes de greffe chez les patients transplantés du foie étaient la cirrhose et le CHC. La cause de greffe rénale était l'insuffisance rénale terminale dont les principales étiologies sont rapportées dans le tableau 5.

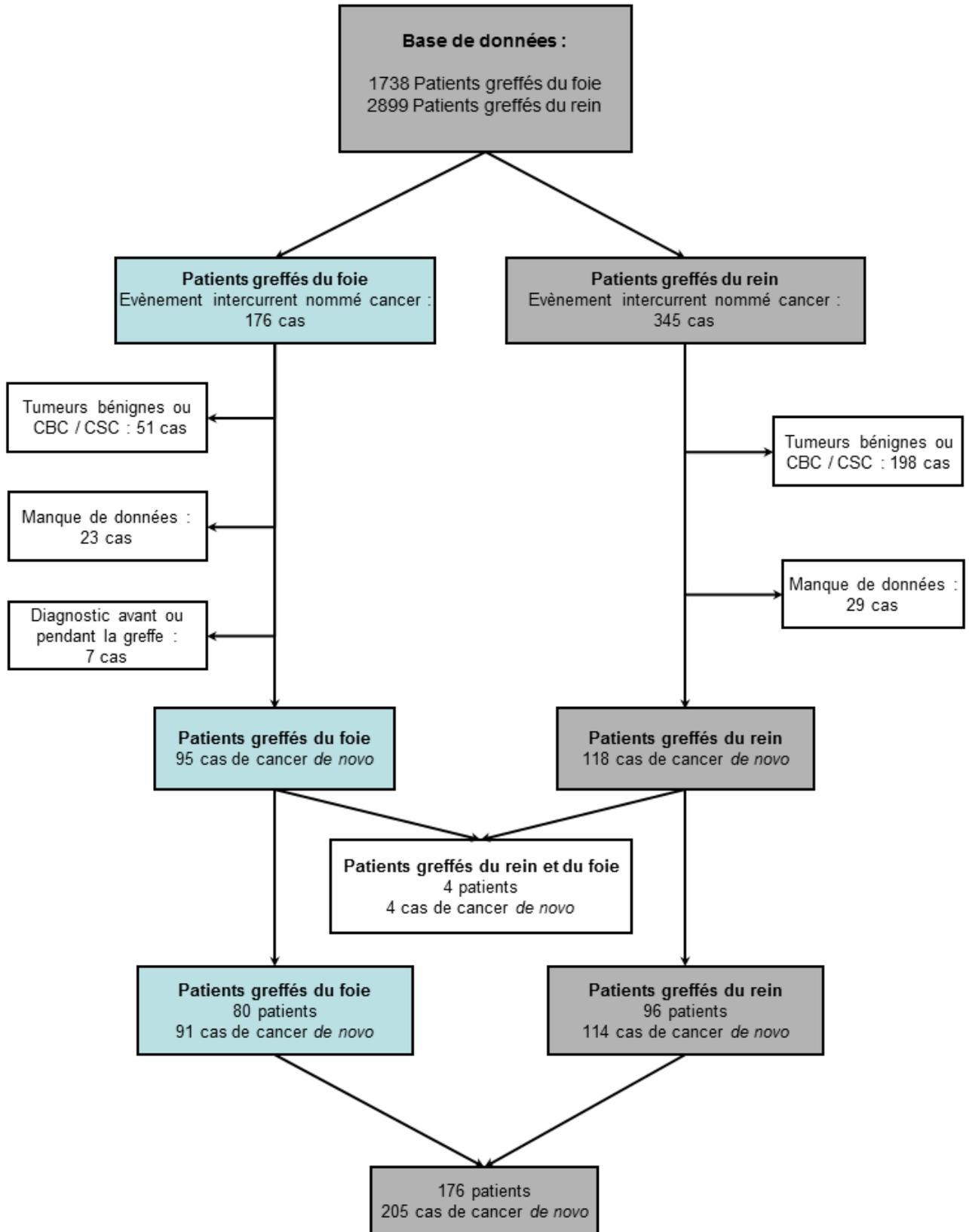


Figure 2 : Diagramme de flux de la population de l'étude

**Tableau 5 : caractéristiques initiales descriptives de la population**

	% (écart type)	n/N
<b>Organe greffé</b>		
Foie	45,4	80/176
Rein	54,4	96/176
Rein et foie	2,2	4/176
<b>Caractéristiques démographiques</b>		
Population générale		
Age à la greffe (moyenne)	52,5 (11,3)	
Age au diagnostic de cancer (moyenne)	59,7(10,6)	
Temps écoulé entre la greffe et le premier cancer (moyenne en années)	7,1 (6,3)	
Sexe masculin	69,3	122/176
Patients greffés du foie		
Age à la greffe (moyenne)	54,1 (7,7)	
Age au diagnostic de cancer (moyenne)	60,8 (7,9)	
Temps écoulé entre la greffe et le premier cancer (moyenne en années)	6,7 (5,7)	
Sexe masculin	71,2	57/80
Population greffés du rein		
Age à la greffe (moyenne)	51,2 (13,6)	
Age au diagnostic de cancer (moyenne)	58,7 (12,3)	
Temps écoulé entre la greffe et le premier cancer (moyenne en années)	7,4 (6,8)	
Sexe masculin	85	65/80
<b>Caractéristiques au diagnostic de cancer</b>		
OMS		
0-1	80,7	142/176
2-4	10,3	18/176
Données manquantes	9	16/176
<b>Causes de la greffe</b>		
Foie		
Cirrhose	81,2	65/80
CHC	55	44/80
Rein		
Diabète	10,4	10/96
Néphroangiosclerose	9,3	9/96
Hyalinose segmentaire et focale	8,3	8/96
Polykystose rénale	5,2	5/96
Maladie de Berger	4,2	4/96

## 1.2 Facteurs de risques de cancer

Les facteurs de risque de cancer auxquels les patients inclus avaient été exposés avant le diagnostic de cancer sont résumés dans le tableau 6.

- Facteurs de risque environnementaux

Plus de la moitié des patients greffés du foie avait un antécédent de tabagisme et/ou d'éthylisme chronique. Le nombre de patients exposés au tabac et à l'alcool était moins fréquent chez les patients greffés du rein (respectivement 50% et 7,3%).

- Infections chroniques et/ou opportunistes

Chez les patients greffés du foie, 13% des patients avaient un antécédent de sérologie VHB positive et 20% avaient un antécédent d'infection à VHC active ou guérie.

Dans la population des 96 patients greffés du rein, 56 sérologies EBV et 82 PCR EBV étaient disponibles (40 données manquantes). Les sérologies et PCR EBV étaient positives dans respectivement 89% (50/56) et 50% (41/82) des cas. Concernant les sérologies HHV8, 61 résultats étaient disponibles et 21 étaient positives (34,4%).

- Antécédents de cancer

La moitié des patients greffés avait un antécédent de cancer. On explique ce pourcentage élevé par l'antécédent de CHC chez 55% (44/80) des patients greffés du foie. Des antécédents familiaux de cancer étaient précisés dans les dossiers dans 5,1% des cas (9/176).

Des lésions précancéreuses étaient retrouvées chez 15% (26/176) des patients. Ces lésions étaient pour la plupart des polypes gastriques, utérins ou vésicaux et des dysplasies.

**Tableau 6 :Facteurs de risque de cancer chez les patients greffés**

	%	n/N
<b>Facteurs de risques environnementaux</b>		
<b>Population générale</b>		
Tabac		
Antécédent de tabagisme	59,9	91/152
Non sevré	32,9	27/82
Nombre de paquet années		
>=40	45,3	34/75
30-40	21,3	16/75
20-30	18,7	14/75
10-20	12	9/75
1-10	2,7	2/75
Antécédent d'éthylisme chronique	34,7	61/176
<b>Patients greffés du foie</b>		
Antécédent de tabagisme actif	70,3	52/74
Antécédent d'éthylisme chronique	67,5	54/80
<b>Patients greffés du rein</b>		
Antécédent de tabagisme actif	50	39/78
Antécédent d'éthylisme chronique	7,3	7/96
<b>Agents infectieux</b>		
<b>Greffés du foie (N=80)</b>		
Sérologie VHB +	12,7	10/79
Sérologie VHC +	20,2	16/79
<b>Greffés du rein (N=96)</b>		
Sérologie VHB +	17,2	16/93
Sérologie VHC +	4,3	4/93
Sérologie HHV8 +	34,4	21/61
Sérologie EBV +	89,3	50/56
PCR EBV +	50	41/82
<b>Antécédents</b>		
Antécédent personnel de cancer	32,4	57/176
Antécédent familial de cancer	5,1	9/176
Antécédent de lésion précancéreuse	14,8	26/176

### 1.3 Caractéristique de l'immunosuppression au diagnostic de cancer et après découverte du cancer

**Tableau 7: Caractéristiques des traitements immunosuppresseurs au diagnostic de cancer**

	%	n/N
<b>Durée de l'immunosuppression avant le cancer</b>		
Population entière		
0-3 ans	32,4	57/176
3-10 ans	41,5	73/176
10-20 ans	20,5	36/176
>20 ans	5,7	10/176
Patients greffés du foie		
0-3 ans	31,2	25/80
3-10 ans	43,7	35/80
10-20 ans	20	16/80
>20 ans	5	4/80
Patients greffés du rein		
0-3 ans	32,3	31/96
3-10 ans	39,6	38/96
10-20 ans	21,9	21/96
>20 ans	6,2	6/96
<b>Nombre d'immunosuppresseurs au diagnostic de cancer</b>		
Population entière		
1	23,8	41/172
2	41,3	71/172
3	34,9	60/172
Patients greffés du foie		
1	43,7	35/80
2	55	44/80
3	1,2	1/80
Patients greffés du rein		
1	6,5	6/93
2	29	27/93
3	64,5	60/93
<b>Type d'immunosuppresseurs au diagnostic de cancer</b>		
Population entière		
Azathioprine (Imurel)	10,4	18/173
Ciclosporine (Neoral)	30,2	52/173
mTOR	8,7	15/173
Patients greffés du foie		
Azathioprine (Imurel)	0	0
Ciclosporine (Neoral)	22,5	18/80
mTOR	13,7	11/80
Patients greffés du rein		
Azathioprine (Imurel)	19,4	18/93
Ciclosporine (Neoral)	37,6	35/93
mTOR	4,3	4/93

La majorité des patients greffés du foie et du rein (74%) avait reçu moins de 10 ans d'immunosuppression et recevait une bi ou trithérapie immunosuppressive au diagnostic de cancer (76%).

Des cancers précoces survenaient chez 32% des patients dans les 3 premières années suivant la greffe. Cette proportion est similaire parmi les greffés hépatiques et rénaux.

- Comparaison selon l'organe greffé

La majorité des patients greffés du foie (55%) recevait une bithérapie immunosuppressive au moment du diagnostic de cancer alors que la plupart des patients greffés du rein recevait une trithérapie (64%). Cette différence de prise en charge peut s'expliquer par un traitement par corticoïdes à faible dose chez 76% des patients greffés du rein alors que seulement 6% des patients greffés du foie étaient traités par corticothérapie. En effet en cas de greffe hépatique les corticoïdes sont très rapidement arrêtés après la greffe alors qu'en cas de greffe rénale, une corticothérapie est maintenue pour maintenir une plus forte immunosuppression.

- Type d'immunosuppresseurs utilisés au diagnostic de cancer

L'azathioprine et la ciclosporine sont les deux traitements immunosuppresseurs pour lesquels un effet pro oncogène est suspecté au vu des données de la littérature (voir introduction chapitre 4).

La ciclosporine est fréquemment utilisée comme immunosuppresseur après la greffe : 30% des patients en recevaient au moment de la découverte du cancer.

En revanche aucun patient n'était traité par azathioprine chez les patients greffés du foie et 19% chez les patients greffés du rein.

Les inhibiteurs de mTOR connus pour leur effet antitumoral dans différentes indications étaient administrés chez seulement 9% des patients greffés du foie et du rein au moment du diagnostic de cancer.

- Modification des immunosuppresseurs après diagnostic de cancer

**Tableau 8 : Caractéristiques des traitements immunosuppresseurs après diagnostic de cancer**

	%	n/N
<b>Nombre de patients pour lesquels un changement d'immunosuppresseur a été réalisé</b>		
Population globale	43,2	76/176
Patients greffés du foie	43,7	35/80
Patients greffés du rein	42,7	41/96
<b>Nombre de patients ayant eu une réduction de l'immunosuppression parmi les patients ayant une modification de leur traitement immunosuppresseur</b>		
Population générale	56,6	43/76
Patients greffés du foie	42,9	15/35
Patients greffés du rein	63,4	26/41
<b>Nombre de patients ayant eu une introduction d'un inhibiteur de mTOR parmi les patients ayant une modification de leur traitement immunosuppresseur</b>		
Population générale	51,3	39/76
Patients greffés du foie	60	21/35
Patients greffés du rein	43,9	18/41

Nous avons étudié l'adaptation des traitements immunosuppresseurs suite à la découverte d'un cancer chez les patients greffés.

La modification du traitement immunosuppresseur était définie par : une modification du type d'immunosuppresseur, une diminution du nombre d'immunosuppresseur et/ou une diminution de dose de l'immunosuppresseur dans l'année suivant le diagnostic de cancer. Une modification de l'immunosuppression était réalisée dans 43%(76/176) des cas après la

découverte d'un cancer chez les patients greffés du rein et du foie sans différence entre les sous-groupes selon le type de greffe.

Parmi les patients ayant eu une modification des traitements immunosuppresseur, la moitié avait une réduction de l'immunosuppression (56,6%), c'est-à-dire une diminution du nombre d'immunosuppresseur ou de la posologie des immunosuppresseurs.

Suite au diagnostic de cancer, 23% des patients (39/176) ont eu une introduction d'inhibiteur de mTOR, représentant 51,3% des patients (39/76) ayant une modification de leur traitement immunosuppresseur. Le nombre de patients sous inhibiteur de mTOR est passé de 9% à 27% (48/176) après le diagnostic de cancer. Parmi les 15 patients qui étaient sous inhibiteur de mTOR avant le diagnostic de cancer, 6 (soit 40%) ont eu une modification du traitement immunosuppresseur impliquant l'arrêt des inhibiteurs de mTOR.

## **CHAPITRE 2 : DESCRIPTION DES CANCERS DEVELOPPES**

Les caractéristiques des cancers *de novo* développés par les patients greffés du foie et du rein sont détaillées dans le tableau 9.

### **2.1 Organe primitif**

Les cancers les plus fréquemment retrouvés dans la population sont les cancers bronchiques (13,2%), les cancers de la prostate (12,2%) et les cancers cutanés (10,7%). Les cancers les plus fréquemment retrouvés ne sont pas les mêmes en fonction du type d'organe greffé.

En effet, chez les patients greffés du foie, les cancers les plus fréquemment développés au décours de la greffe sont les cancers du poumon (20%), de la prostate (14%) et les cancers ORL (14%).

Les cancers les plus fréquemment développés après une greffe rénale sont les cancers cutanés (18%), les lymphomes (12%) et les cancers du rein (11%). Parmi les 21 cas de cancers cutanés décrits, 12 étaient des sarcomes de Kaposi dont 9 avaient une sérologie HHV8 positive. Parmi les patients ayant développé un lymphome, 11 sur les 14 avaient une sérologie EBV positive et/ou une PCR EBV positive. La fréquence de ces cancers chez les patients greffés du rein peut s'expliquer par une plus importante immunosuppression favorisant les infections opportunistes. Les cancers du rein sont fréquemment retrouvés chez ces patients, ce qui correspond aux données de la littérature.

## 2.2 Caractéristiques histologiques

Le type histologique des cancers *de novo* développés chez les patients greffés est dans 75% des cas épithélial. Dans la population générale les tumeurs épithéliales sont aussi les plus fréquentes.

La fréquence des sarcomes, cancers habituellement rares, semble augmentée chez les patients greffés et plus particulièrement chez les patients greffés du rein. Dans ce sous-groupe, 13% des tumeurs sont des sarcomes. Ceci s'explique par l'importante immunosuppression chez ces patients favorisant le développement des sarcomes de Kaposi.

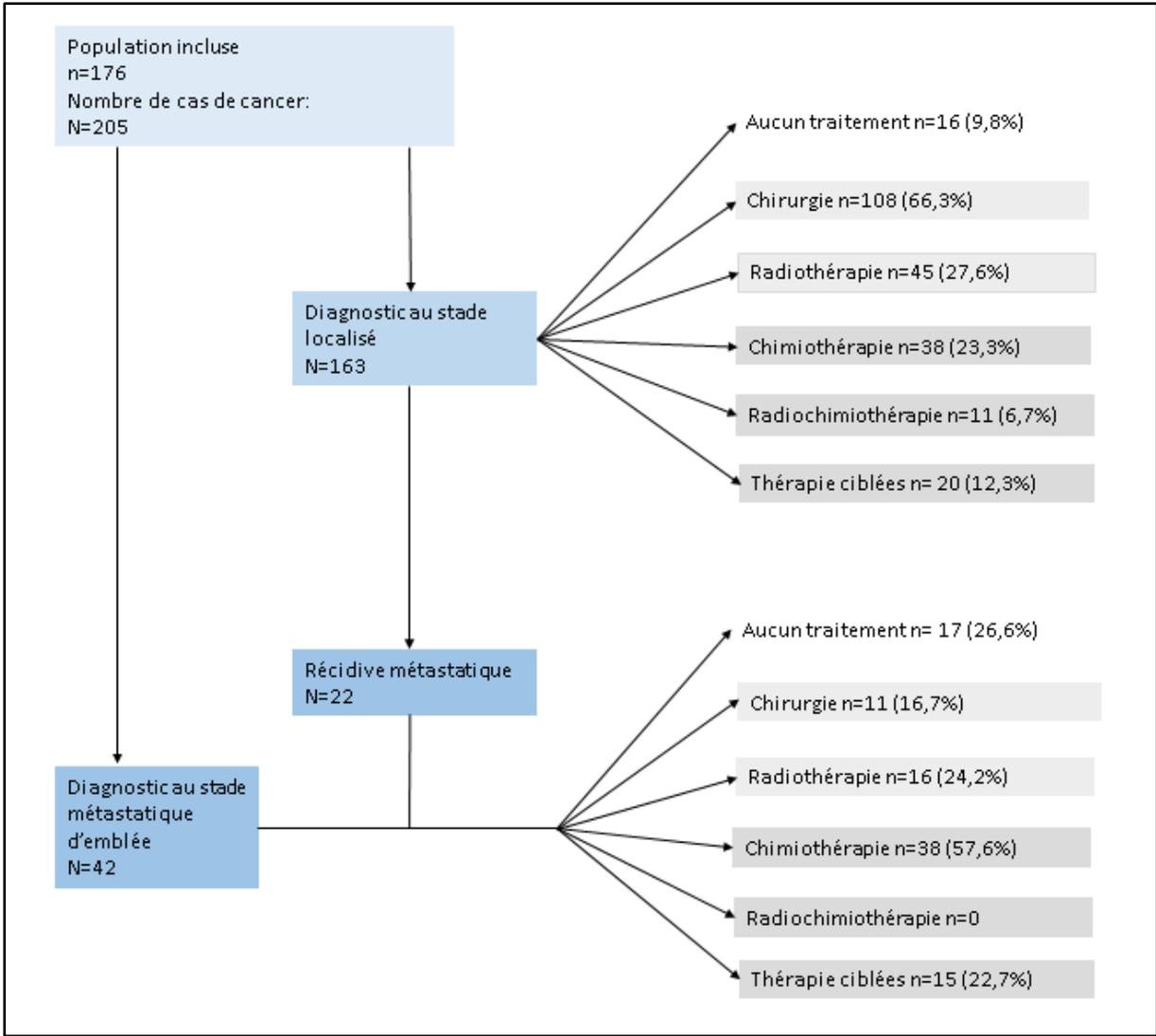
## 2.3 Stades des cancers

Les données concernant les stades des cancers étaient disponibles dans 51% des cas (104/205). Mais au vu des informations concernant la prise en charge on peut conclure que la majorité des cancers (163/205 soit 80%) était diagnostiquée au stade localisé. Ceci peut s'expliquer par une surveillance rapprochée de ces patients en raison de leur terrain spécifique et du sur risque connu de cancer.

**Tableau 9 : Caractéristiques des cancers *de novo* développés chez les patients transplantés du foie et du rein.**

Type de cancer développé	% (n)		
	Population générale (N=205)	Greffés du foie (N=91)	Greffés du rein (N=114)
Urologique	28,8 (59)	37,4 (34)	26,3 (30)
Prostate	<b>12,2 (25)</b>	<b>14,3 (13)</b>	10,5 (12)
Rein	9,8 (20)	6,6 (6)	<b>11,4 (13)</b>
Urothélial	5,4 (11)	6,2 (5)	6,1 (7)
Rein Greffon	0,9 (2)	0	1,7 (2)
Testicule	0,5 (1)	0	0,9 (1)
Digestif	15,1 (31)	13,2 (12)	19,8 (18)
Colon	4,9 (10)	6,6 (6)	3,5 (4)
Œsophage	3,4 (7)	3,3 (3)	2,6 (3)
Estomac	2,4 (5)	2,2 (2)	2,6 (3)
Rectum	1,5 (3)	0	2,6 (3)
Anal	0,9 (2)	0	1,7 (2)
Appendice	0,9 (2)	0	1,7 (2)
Pancréas	0,9 (2)	1,1 (1)	0,9 (1)
Bronchique	<b>13,2 (27)</b>	<b>19,8 (18)</b>	7 (8)
Hématologique	11,2 (23)	8 (8,8)	12,3 (14)
Lymphome	8,8 (18)	4,4 (4)	<b>12,3 (14)</b>
Leucémie	2,4 (5)	4,4 (4)	0
Cutané	<b>10,7 (22)</b>	1,1 (1)	<b>18,4 (21)</b>
Orl	9,3 (19)	<b>14,3 (13)</b>	5,3 (6)
Gynécologique	6,3 (13)	5,5 (5)	6,2 (7)
Sein	4,4 (9)	3,3 (3)	5,3 (6)
Col	0,4 (1)	1,1 (1)	0
Utérus	0,9 (2)	1,1 (1)	0,9 (1)
Hépatique	3,9 (8)	6,6 (6)	1,7 (2)
Foie	2,9 (6)	4,4 (4)	1,7 (2)
Voie Biliaire	0,9 (2)	2,2 (2)	0
Thyroïde	1,5 (3)	0	2,6 (3)
Cérébral	0,4 (1)	1,1 (1)	0
<b>Caractéristiques histologiques</b>	<b>Population générale (N=200)</b>	<b>Greffés du foie (N=91)</b>	<b>Greffés du rein (N=111)</b>
Tumeur épithéliale	75 (150)	72,5 (66)	66,7 (74)
Hématologique lymphoïde	9 (18)	4,5 (4)	12,6 (14)
Sarcome	7,5 (15)	2,5 (2)	11,7 (13)
Mélanome	4 (8)	1,1 (1)	7,2 (8)
Hématologique myéloïde	2,5 (5)	4,5 (4)	0
Tumeur endocrine	1,5 (3)	1,1 (1)	1,8 (2)
Glioblastome	0,5 (1)	0	0
<b>Stade du cancer au diagnostic</b>	<b>Population générale (N=104)</b>	<b>Greffés du foie (N=42)</b>	<b>Greffés du rein (N=62)</b>
Stade I	34,6 (36)	23,8 (10)	16,1 (10)
Stade II	12,5 (13)	14,3 (6)	11,3 (7)
Stade III	12,5 (13)	9,5 (4)	6,4 (4)
Stade IV	40,4 (42)	52,4 (22)	32,2 (20)

**CHAPITRE 3 : CARACTERISTIQUES DES TRAITEMENTS ONCOLOGIQUES REÇUS**



**Figure3 : Caractéristiques des traitements oncologiques reçus selon le stade de la maladie**

### 3.1 Au stade localisé

La majorité des 163 patients ayant eu un diagnostic de cancer au stade localisé avait reçu un traitement local avec de la chirurgie (66,3%) et/ou de la radiothérapie (27,6%).

Parmi ces patients, 73 (44,7%) ont été traités par chirurgie seule et 11 patients (6,7%) ont été traités par radiothérapie seule.

Près d'un quart des patients (23,3%) a reçu de la chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante.

Parmi ces patients, 5 (3,1%) ont été traités par chimiothérapie seule dans le cadre de la prise en charge d'un lymphome ou d'un sarcome de Kaposi.

Les patients ayant reçu une thérapie ciblée (12,3%) étaient traités pour la plupart par hormonothérapie.

### 3.2 Au stade métastatique

Les patients traités au stade métastatique ont reçu pour la plupart un traitement systémique ou oral. En effet plus de la moitié des patients (57,6%) a reçu de la chimiothérapie cytotoxique et 22,7% une thérapie ciblée.

Parmi les 65 patients ayant un cancer au stade métastatique, 17 d'entre eux (26,6%) n'ont reçu aucun traitement et ont eu une prise en charge d'emblée palliative.

Une chirurgie des métastases a été réalisée chez 17% des patients.

Les patients traités par radiothérapie recevaient ce traitement à visée antalgique (24,2%).

### 3.3 Faisabilité des traitements oncologiques : traitement optimal en ITT et effectivement reçus

Nous avons évalué la faisabilité des traitements oncologiques chez les patients greffés.

Un traitement était défini comme étant optimal s'il correspondait aux recommandations des groupes d'experts français sur la prise en charge du cancer développé au stade décrit.

Nous avons tout d'abord étudié la faisabilité des traitements en ITT. Pour cela nous avons vérifié que les conclusions des réunions de concertation pluridisciplinaire avant de débiter le traitement concluaient que le traitement optimal était faisable.

Puis nous avons étudié la réalisation du traitement en pratique. Pour cela nous avons vérifié que les patients ont bien reçu le traitement programmé en RCP. En cas de chimiothérapie, le traitement était considéré comme optimal si le patient avait reçu le nombre de cycle prévu sans adaptation de dose en raison d'une toxicité.

**Tableau 10 : Traitement oncologique : faisabilité du traitement en ITT et en pratique selon le stade du cancer**

	%	n/N
<b>Stade localisé</b>		
Traitement optimal en ITT	85,9	134/156
Traitement optimal reçu	80,1	117/146
<b>Stade métastatique</b>		
Traitement optimal en ITT	45,4	25/55
Traitement optimal reçu	37,2	19/51

- Stade localisé

Au stade localisé, la majorité des traitements étaient considérés comme optimaux en ITT (86%) et en pratique (80%). En effet la majorité des traitements prévus était des traitements locaux ne nécessitant pas d'adaptation de la prise en charge.

Chez les 22 patients n'ayant pas eu une proposition de traitement optimal en ITT, les causes retrouvées étaient :

-les comorbidités pour 36,4% des patients (8/22) ;

- le risque de toxicité du traitement sur le greffon pour 36,4% des patients (8/22) ;
- le refus du traitement par un patient (4%).

Les causes de non réalisation du traitement optimal chez les 134 patients qui avaient un traitement optimal en ITT étaient la toxicité du traitement par chimiothérapie chez 8 patients (6%) et un refus de traitement.

- Stade métastatique

Au stade métastatique, 45,4% des patients avaient un traitement optimal proposé en ITT.

Les causes de traitement non optimal en ITT chez les 30 patients concernés étaient :

- la prise en charge d'emblée palliative pour 56,7% des patients (17/30) ;
- les comorbidités pour 20% des patients (6/30) ;
- le risque de toxicité pour le greffon chez 23,3% des patients (7/30).

Parmi les patients qui avaient un traitement optimal prévu en ITT, 24% (6/25) n'ont pas reçu le traitement prévu en raison de toxicités ou d'une dégradation de l'état général.

### 3.4 Toxicité et cause d'arrêt de la chimiothérapie

**Tableau 11 : Descriptions des toxicités des patients traités par chimiothérapie selon le stade de la maladie**

	%	n/N
<b>Toxicité de la chimiothérapie</b>		
<b>Stade localisé</b>		
Toxicité grade >=3	34,2	13/38
Arrêt de la chimiothérapie pour toxicité	15,8	6/38
<b>Stade métastatique</b>		
Toxicité grade >=3	34,2	13/38
Arrêt de la chimiothérapie pour toxicité	15,8	6/38
<b>Type de toxicité</b>		
<b>Stade localisé</b>		
Hématologique	26,3	5/19
Aplasia fébrile	21	4/19
Digestive	15,8	3/19
Nausées vomissements	5,3	1/19
Cardiaque	10,6	2/19
Mucite	5,3	1/19
Cutané	5,3	1/19
Hépatique	10,6	2/19
<b>Stade métastatique</b>		
Hématologique	50	8/16
Aplasia fébrile	18,75	3/16
Digestive	18,75	3/16
Neuro	6,25	1/16
Rénale	6,25	1/16

La tolérance de la chimiothérapie semble similaire dans le groupe des patients traités au stade localisé par rapport aux patients traités au stade métastatique. En effet 34% des patients ont présenté une toxicité grade 3 dans les deux groupes.

La majorité des toxicités était hématologique (neutropénie, anémie, thrombopénie), toxicité fréquente des chimiothérapies possiblement majorée par l'association avec des traitements immunosuppresseurs eux même hématotoxiques.

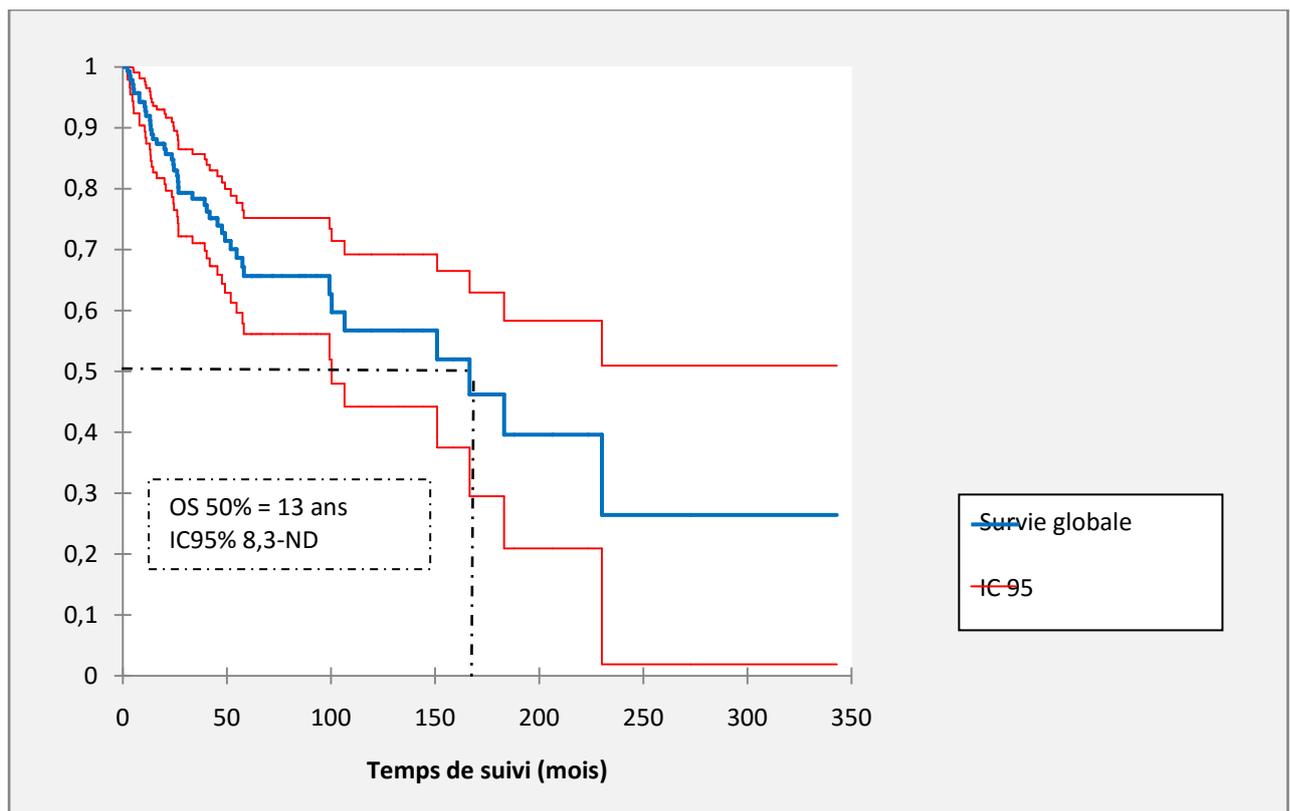
## CHAPITRE 4 : DONNEES DE SURVIE

### 4.1 Stade localisé

Les analyses de survie des patients ayant développé un cancer au stade localisé ont été réalisées sur 144 patients greffés du rein ou du foie.

#### a) Données de survie globale

Dans la population des patients greffés atteints d'un cancer diagnostiqué au stade localisé, 75% des patients étaient vivants à plus de 3 ans (45 mois IC95 : 26,4-99,3) et 50% étaient vivants à 13 ans (médiane de 166 mois IC95 100,3-non atteint).



**Figure 4 : Courbe de survie globale des patients greffés ayant développé un cancer de novo diagnostiqué à un stade localisé selon Kaplan Meier**

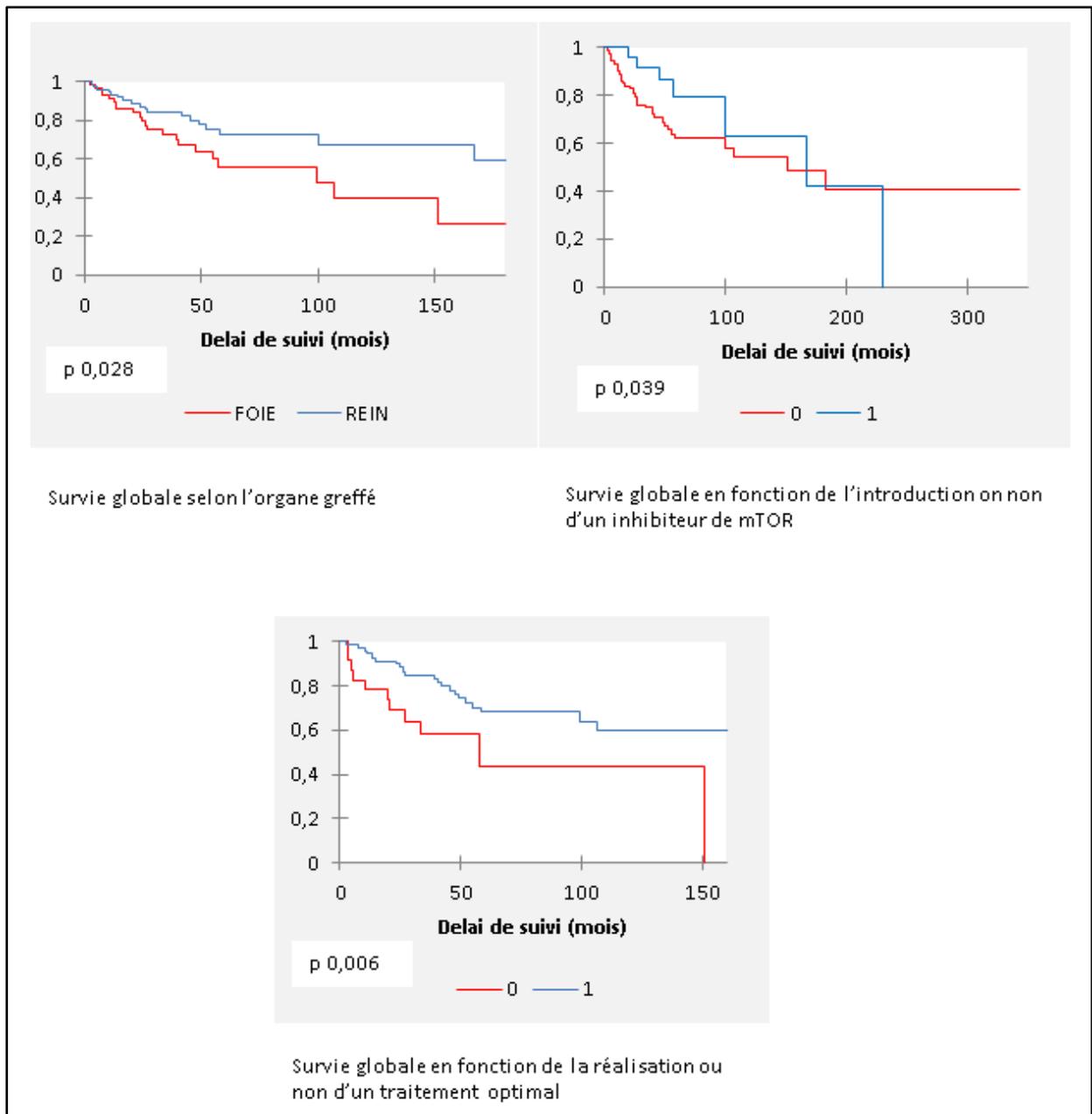
b) Analyse pronostique de la survie globale au stade localisé

i. Analyse univariée

En analyse univariée, les facteurs associés à une augmentation de la survie globale des patients greffés du rein et du foie ayant un cancer diagnostiqué au stade localisé sont :

- l'introduction d'un inhibiteur de mTOR ;
- la réalisation d'un traitement oncologique optimal ;
- le type de greffe : les patients greffés du rein ont une meilleure survie globale que les patients greffés du foie.

Les autres facteurs évalués tels que le sexe, l'antécédent personnel de cancer, le type histologique de cancer, le projet d'un traitement optimal en ITT, la durée, la modification et la diminution de l'immunosuppression ne sont pas statistiquement significatifs sur la survie globale.



**Figure 5 : Courbes de survie globale des patients greffés ayant un cancer diagnostiqué au stade localisé selon les facteurs pronostiques significatifs en analyse univariée**

ii. Analyse multivariée (tableaux 12, 13 et 14)

- Modèle 1

En analyse multivariée en modèle de COX, la survie globale au diagnostic de cancer localisé est associée significativement à l'âge au diagnostic de cancer, à la récurrence du cancer et à l'introduction d'un inhibiteur de mTOR.

L'introduction d'un inhibiteur de mTOR diminue le risque de décès de 72% (RR=0.28 IC95% 0.12-0.75 p=0.012).

- Modèle 2 prenant en compte le type histologique

Quand on introduit le type histologique du cancer pour l'analyse multivariée, l'introduction d'un inhibiteur de mTOR n'est plus un facteur pronostique de la survie globale du cancer au stade localisé. Seul l'âge au diagnostic de cancer ressort comme facteur pronostique de la survie globale dans cette analyse multivariée.

- Modèle 3 dans le sous-groupe des tumeurs épithéliales

Quand on analyse les facteurs pronostiques de la survie globale dans le sous-groupe des patients ayant un cancer épithélial, la survie est associée à l'âge au diagnostic de cancer, à l'introduction d'un inhibiteur de mTOR.

**Tableau 12 : Survie globale en analyse multivariée par modèle de cox pour les patients ayant un cancer au stade localisé**

Variables	Modalités		RR	p	IC (95%)
	<i>Oui</i>	<i>Non</i>			
Traitement optimal reçu	100 (81,3%)	23 (18,7%)	0,502	0,093	0,224-1,122
Antécédent personnel de cancer	40 (32,5%)	83 (67,5%)	1,142	0,751	0,502-2,598
Patient traité avant 2010	45 (36,6%)	78 (63,4%)	0,580	0,220	0,242-1,385
Introduction d'un inhibiteur de mTOR	27(21,9%)	96 (78,1%)	<b>0,276</b>	<b>0,012</b>	<b>0,102-0,751</b>
Récidive	19 (15,4%)	104 (84,6%)	<b>2,514</b>	<b>0,047</b>	<b>1,011-6,252</b>
	<i>Rein</i>	<i>Foie</i>			
Organe greffé	67 (65,5%)	56 (45,5%)	0,134	0,392	0,240-1,210
	<i>Moyenne</i>	<i>Ecart-type</i>			
Age au cancer (ans)	59,980	10,953	<b>1,074</b>	<b>0,001</b>	<b>1,030-1,120</b>
	<i>Femme</i>	<i>Homme</i>			
Sexe	35 (28,4%)	88 (71,5%)	1,296	0,544	0,561-2,993

**Tableau 13 : Survie globale en analyse multivariée par modèle de cox des patients ayant un cancer au stade localisé en prenant en compte le type histologique**

Variables	Modalités		RR	Pr > Khi <sup>2</sup>	IC (95%)
	<i>Oui</i>	<i>Non</i>			
Patient traité avant 2010	45 (36,9%)	77 (63,1%)	0,497	0,117	0,208-1,192
Introduction d'un inhibiteur de mTOR	27 (22,1%)	95 (77,9%)	0,473	0,142	0,174-1,285
Réduction de l'immunosuppression	30 (24,6%)	92 (75,4%)	1,171	0,750	0,443-3,095
Histologie : sarcome	10 (8,2%)	112 (91,8%)	0,424	0,471	0,041-4,364
Histologie : tumeur épithéliale	103 (84,4%)	19 (15,6%)	0,672	0,514	0,204-2,217
	<i>Rein</i>	<i>Foie</i>			
Organe greffé	67 (54,918%)	55 (45,1%)	0,546	0,160	0,234-1,270
	<i>Moyenne</i>	<i>Ecart-type</i>			
Age au cancer (ans)			1,085	0,001	1,034-1,138

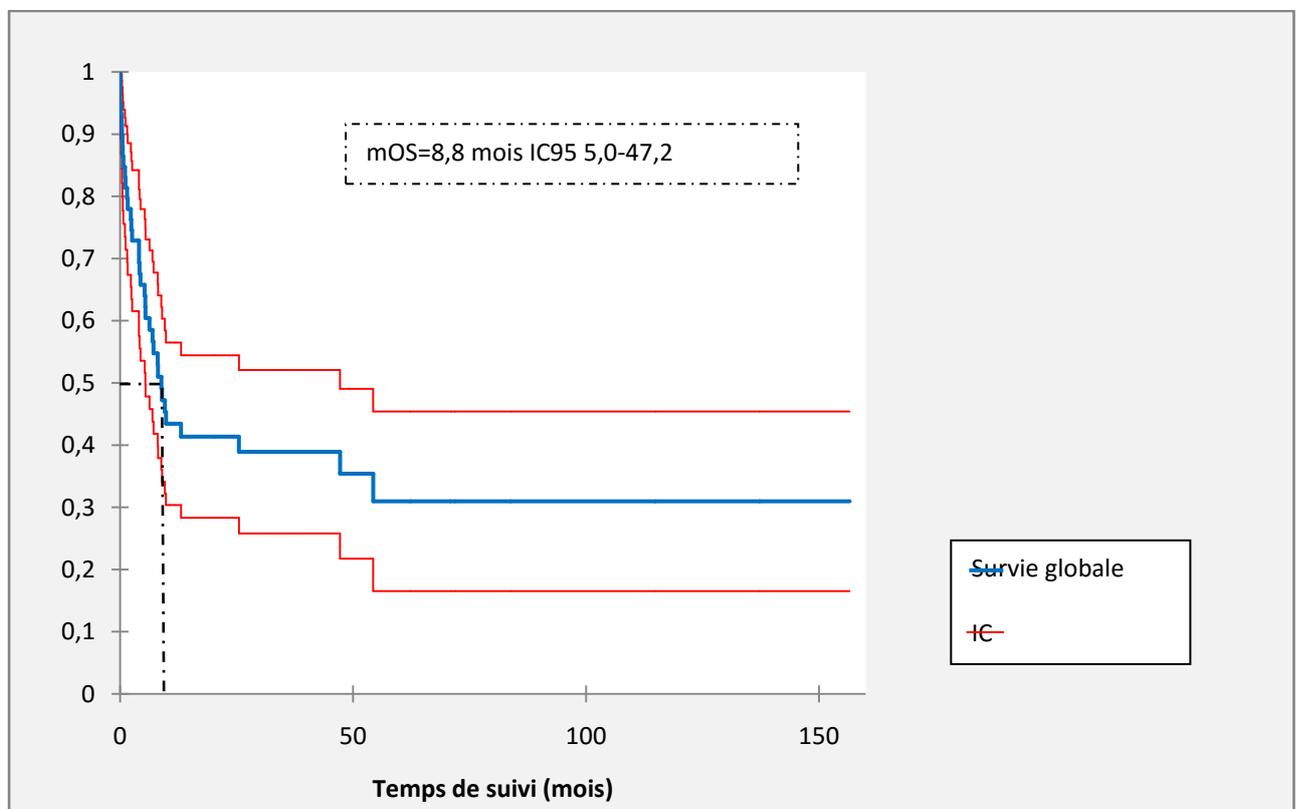
**Tableau 14 :Survie globale dans le sous-groupe des tumeurs épithéliales en modèle multivarié**

Variables	Modalités		RR	Pr > Khi <sup>2</sup>	IC (95%)
	<i>Oui</i>	<i>Non</i>			
Traitement optimal reçu	83 (80,6%)	20 (19,4%)	0,563	0,236	0,218-1,456
Antécédent personnel de cancer	36 (34,9%)	67 (65,1%)	1,284	0,588	0,520-3,172
Patient traité avant 2010	34 (33%)	69 (67%)	0,422	0,110	0,146-1,216
Introduction d'un inhibiteur de mTOR	22 (21,4%)	81 (78,6%)	<b>0,209</b>	<b>0,015</b>	<b>0,059-0,740</b>
Réduction de l'immunosuppression	18 (17,5%)	85 (82,5%)	1,783	0,347	0,534-5,950
Récidive	18 (17,5%)	85 (82,5%)	2,129	0,147	0,767-5,911
	<i>Rein</i>	<i>Foie</i>			
Organe greffé	51 (49,5%)	52 (50,5%)	1,284	0,588	0,520-3,172
	<i>Moyenne</i>	<i>Ecart-type</i>			
Age au cancer (ans)			<b>1,062</b>	<b>0,026</b>	<b>1,007-1,121</b>
	<i>Femme</i>	<i>Homme</i>			
Sexe	26 (25,2%)	77 (74,8%)	1,356	0,592	0,445-4,130

#### 4.1 Stade métastatique d'emblée

##### a) Données de survie globale

Dans l'ensemble de la population des patients greffés atteints d'un cancer diagnostiqué au stade métastatique, la médiane de survie globale est de 8,8 mois (8,833 mois IC95 5,04-47,2).



**Figure 6: Courbe de survie globale des patients greffés ayant développé un cancer *de novo* d'emblée métastatique au diagnostic selon Kaplan Meier**

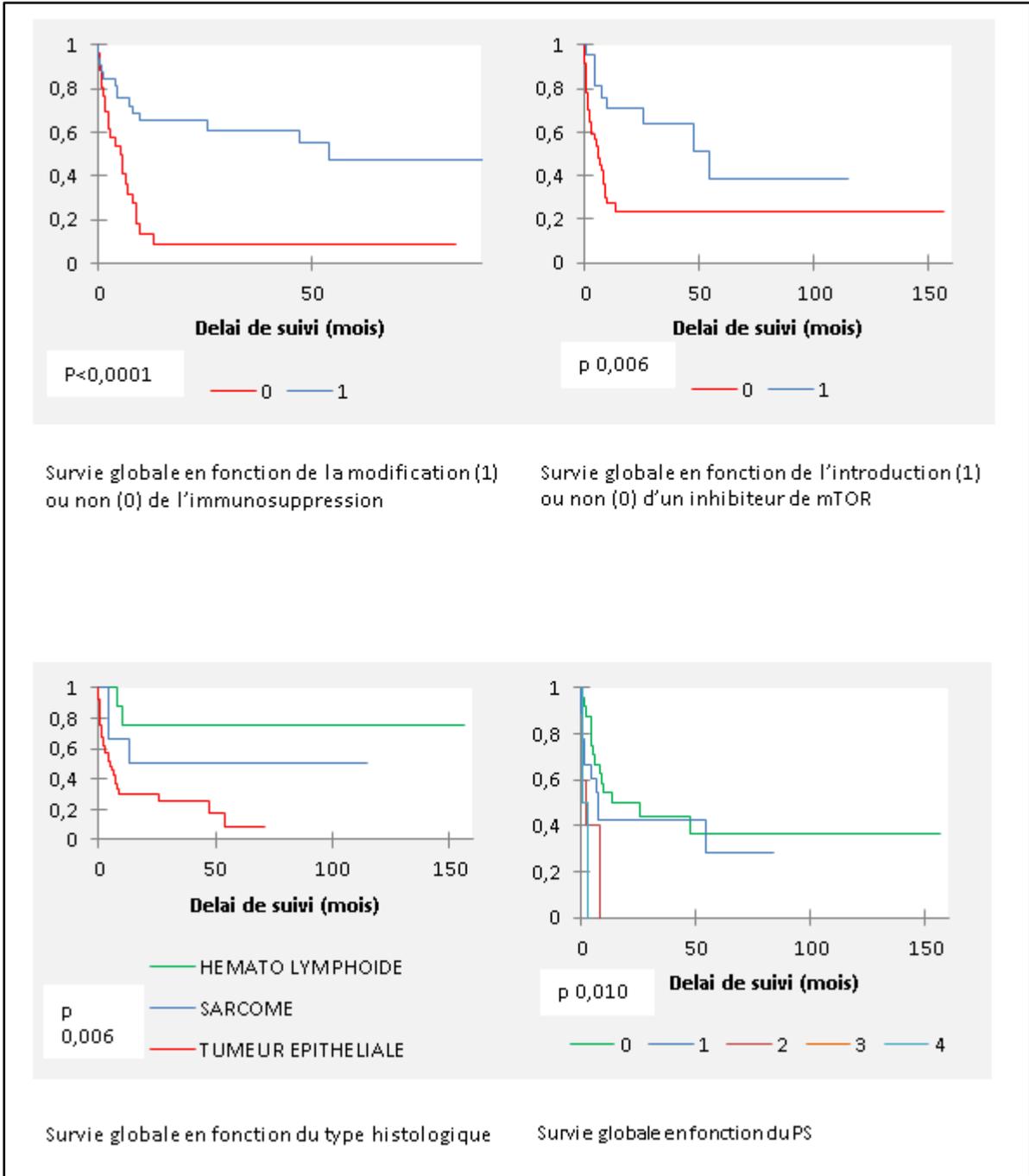
b) Analyse pronostique de la survie globale au stade métastatique

i. Analyse univariée

En analyse univariée, les facteurs associés à une augmentation de la survie globale des patients greffés du rein et du foie ayant un cancer diagnostiqué au stade métastatique sont :

- l'introduction d'un inhibiteur de mTOR ;
- la modification du traitement immunosuppresseur ;
- la réalisation d'un traitement oncologique optimal ;
- la prise en charge après 2010 ;
- les patients en bon état général : PS 0 ou 1 ;
- le type histologique de la tumeur : les tumeurs de meilleur pronostic étaient les lymphomes puis les sarcomes et enfin les tumeurs épithéliales.

Les autres facteurs évalués, à savoir : le sexe, le type de greffe et la diminution de l'immunosuppression ne semblaient pas statistiquement associés à une modification de la survie globale.



**Figure 7 : Courbes de survie globale des patients greffés ayant un cancer d'emblée métastatique selon les facteurs pronostiques significatifs en analyse univariée**

ii. Analyse multivariée

L'analyse multivariée des facteurs pronostiques de la survie globale des patients ayant un cancer métastatique en modèle de Cox montre que l'amélioration de la survie globale est associée au traitement oncologique optimal en ITT, à l'introduction d'un inhibiteur de mTOR et au type de cancer. Les lymphomes ont un meilleur pronostic que les sarcomes et tumeurs épithéliales.

**Tableau 15 :Analyse multivariée des facteurs pronostiques de la survie globale des patients ayant un cancer d'emblée métastatique en modèle de cox**

Variables	Modalités		RR	p	IC (95%)
	<i>Oui</i>	<i>Non</i>			
Traitement optimal en ITT	28 (56%)	22 (44%)	<b>0,372</b>	<b>0,042</b>	<b>0,143-0,964</b>
Introduction d'un inhibiteur de mTOR	19 (38%)	31 (62%)	<b>0,170</b>	<b>0,001</b>	<b>0,059-0,491</b>
Type histologique : sarcome	6 (12%)	44 (88%)	8,924	0,031	1,219-65,314
Type histologique : tumeur épithéliale	36 (72%)	14 (28%)	<b>11,955</b>	<b>0,005</b>	<b>2,077-68,801</b>
	<i>Rein</i>	<i>Foie</i>			
Organe greffé	21 (42%)	29 (58%)	0,603	0,291	0,235-1,543
	<i>0-1</i>	<i>2-4</i>			
PS au diagnostic	41 (82%)	9 (18%)	0,621	0,370	0,220-1,757
	<i>Femme</i>	<i>Homme</i>			
Sexe	15 (30%)	35 (70%)	0,916	0,851	0,366-2,289
Age au cancer			1,042	0,119	0,990-1,096

# DISCUSSION

---

## CHAPITRE 1 : CONTEXTE DE L'ETUDE

Les objectifs de notre étude étaient d'évaluer la survie globale des patients greffés ayant un cancer *de novo* et la faisabilité de la prise en charge oncologique. Il s'agit à notre connaissance de la première étude s'intéressant spécifiquement au pronostic et à la prise en charge thérapeutique des patients greffés ayant développé un cancer *de novo*.

En effet, l'augmentation de l'incidence des cancers chez ces patients immunodéprimés est bien décrite mais les informations concernant le pronostic et la faisabilité des traitements oncologiques chez ces patients restent parcellaires. En particulier, les comorbidités liées au terrain, l'immunosuppression et la présence d'une greffe en elle-même peuvent modifier la prise en charge thérapeutique.

Les points forts de cette étude sont l'ancienneté de la base des patients greffés de l'hôpital Henri Mondor, qui date des années 2000, l'important effectif de notre population avec 176 patients analysés. A notre connaissance aucune étude n'a évalué le pronostic des cancers *de novo* chez les patients greffés sur un aussi grand nombre de patients. D'autre part les données des patients ont été recueillies de manière prospective au fil des consultations avec les praticiens responsables des transplantés de l'hôpital Henri Mondor.

## CHAPITRE 2 : LES CANCERS DE NOVO DEVELOPPES

### 2.1 Concordance entre les résultats de l'étude et les données de la littérature

Au vue des données de la littérature, les cancers *de novo*les plus fréquemment développés chez les patients transplantés sont les carcinomes basocellulaires et les carcinomes spinocellulaires. Parmi les 521 cas de cancers initialement retrouvés dans les deux bases de données, 229 étaient des carcinomes basocellulaires ou spinocellulaires, soit 48% des cancers décrits.

Les deux autres cancers fréquemment décrits chez les patients greffés et chez les patients immunodéprimés, tels que les patients VIH, sont les lymphomes et les sarcomes de Kaposi.

Alors qu'aux Etats-Unis les lymphomes représentent 5,3% des cancers dans la population générale<sup>46</sup>, ils représentent 12% des cancers des patients de cette étude et sont donc deux fois plus fréquent chez nos patients greffés que dans la population générale. Les sarcomes de Kaposi représentent 6% (12/205) des cancers de l'étude alors que ce sont des cancers rares dans la population générale.

Ces résultats sont concordants avec les données épidémiologiques disponibles sur les cancers *de novo* du transplanté : augmentation d'incidence des tumeurs cutanées hors mélanome et des tumeurs de l'immunodéprimé comme les lymphomes ou les sarcomes de Kaposi.

## 2.2 Différences selon le type d'organe greffé

Les cancers les plus fréquents chez les patients greffés du rein étaient les lymphomes, les cancers cutanés, dont les sarcomes de Kaposi et les cancers du rein. Chez les patients greffés du foie les cancers les plus fréquents étaient les cancers bronchiques, ORL et de la prostate.

La fréquence plus élevée des lymphomes et des sarcomes de Kaposi, cancers de l'immunodéprimé, chez les patients greffés du rein par rapport aux patients greffés du foie s'explique par une immunosuppression plus importante après une greffe rénale. En effet la plupart des patients reçoivent trois immunosuppresseurs après une greffe rénale alors que les patients greffés du foie en reçoivent deux. La fréquence élevée de cancer du rein après greffe rénale correspond aussi aux données de la littérature.

Concernant les patients greffés du foie, la majorité des patients a un antécédent d'intoxication éthylo-tabagique, facteur de risque connu des cancers bronchiques et ORL. Ceci peut expliquer leur fréquence élevée dans cette population. Dans la population générale le cancer le plus fréquent chez l'homme de plus de 50 ans est le cancer de la prostate. La population des patients greffés du foie est majoritairement masculine et âgée de plus de 50 ans : ceci explique la fréquence élevée des cancers de la prostate et correspond à ce qu'on observe dans la population générale.

Enfin, il est intéressant de noter qu'en prenant en compte les CBC et CSC, 21% des patients (37/176) de l'étude avaient développé au moins deux cancers, confirmant la susceptibilité particulière des patients greffés à développer des pathologies tumorales

multiples. Notre étude ne permet pas en revanche d'évaluer si la présence d'un cancer cutané est associée à la survenue d'un cancer extra-cutané.

## **CHAPITRE 3 : LES TRAITEMENTS IMMUNOSUPPESSEURS**

### **3.1 Les immunosuppresseurs pro-tumoraux**

Le rôle pro-tumoral des traitements immunosuppresseurs s'explique d'une part par un effet pro-oncogène propre de certains immunosuppresseurs comme l'azathioprine et la ciclosporine (introduction, chapitre 4) et par un rôle indirect dû à l'échappement tumoral au système immunitaire favorisé par l'immunosuppression.

L'utilisation de ciclosporine est fréquente chez les patients greffés quel que soit l'organe transplanté mais elle est plus élevée chez les patients greffés du rein par rapport aux patients greffés du foie (37,6% versus 22,5%).

D'autre part l'azathioprine, autre immunosuppresseur pro-oncogène décrit, n'était utilisé que chez les patients greffés du rein (19,4% versus 0% chez les greffés hépatiques). Au-delà de l'intensité de l'immunosuppression, l'utilisation plus fréquente de ces deux molécules chez les patients greffés du rein peut être un autre élément d'explication de la survenue plus fréquente de cancer de l'immunodéprimé.

Parmi les 52 patients traités par ciclosporine au diagnostic de cancer, 17 ont eu un arrêt de ce traitement au diagnostic de cancer (33%). Parmi les 18 patients traités par azathioprine au diagnostic de cancer, 9 ont eu un arrêt de ce traitement au diagnostic de cancer (50%). Le rôle potentiellement pro-oncogène de ces traitements n'est donc pas toujours pris en considération et le traitement est souvent poursuivi.

L'adaptation de l'immunosuppression dans près de la moitié des cas après la découverte d'un cancer chez les patients greffés est le reflet de la sensibilisation des équipes de transplantation au rôle pro-tumoral des immunosuppresseurs, que ce soit leur rôle pro-tumoral propre ou lié à l'intensité de l'immunosuppression. L'absence de consensus sur la conduite à tenir concernant l'immunosuppression en cas de découverte de cancer en raison du manque de connaissance sur l'impact thérapeutique de ces changements explique la diversité de prise en charge. Trois attitudes thérapeutiques sont mises en évidence par notre travail : (i) poursuite du traitement immunosuppresseur à l'identique, (ii) diminution de l'immunosuppression et/ou (iii) modification des immunosuppresseurs avec changement de classe thérapeutique. Une modification de l'immunosuppression est ainsi retrouvée dans la moitié des cas.

### **3.2 Les immunosuppresseurs antitumoraux : les inhibiteurs de mTOR**

Les inhibiteurs de mTOR ont un effet antitumoral potentiel posant la question de leur place dans la prise en charge en cas de découverte d'un cancer chez un patient greffé.

Dans notre étude, il est intéressant de noter qu'une minorité de patients (8,7%, 15/173) était traitée par inhibiteur de mTOR dans la population globale des patients greffés avec cependant une fréquence plus élevée chez les patients greffés du foie (13,7%, 11/80) par rapport aux patients greffés du rein (4,3%, 4/93).

Le faible taux de patients traités par inhibiteur de mTOR pourrait être dû à une prescription moins fréquente de cette classe de traitement ou à une incidence moins élevée des cancers *de novo* chez les patients traités par inhibiteurs de mTOR (introduction, chapitre 4).

La faible prescription des inhibiteurs de mTOR pourrait s'expliquer par, d'une part la disponibilité récente de ces produits, l'AMM du sirolimus datant de 2002 et celle de l'everolimus de 2004, et d'autre part par le profil de tolérance clinique et biologique moins favorable de cette classe thérapeutique. Les effets indésirables fréquemment décrits sont l'hypertriglycémie, des troubles digestifs tels que la diarrhée, une hématotoxicité (thrombopénie, anémie), des pneumopathies interstitielles, aphtes et œdème.

On note néanmoins dans notre étude que les praticiens référents des patients pour la transplantation introduisent fréquemment un inhibiteur de mTOR dans les mois qui suivent le diagnostic de cancer. Ainsi la proportion de patients traités par inhibiteur de mTOR passe à 23% après le diagnostic de cancer et intéresse la moitié des patients ayant une modification de leur immunosuppression.

#### **CHAPITRE 4 : LES TRAITEMENTS ANTITUMORAUX**

L'analyse des traitements antitumoraux a été réalisée afin d'étudier la faisabilité des traitements oncologiques chez les patients greffés. En effet, il n'existe pas à notre connaissance de données exhaustives sur la réalisation effective des traitements oncologiques en contexte de greffe. Leur bonne réalisation peut en effet être impactée par les nombreuses comorbidités des patients et le risque d'interactions médicamenteuses entre traitements antitumoraux et traitements immunosuppresseurs.

#### 4.1 Stade localisé

La plupart des cancers *de novo* ont été diagnostiqués au stade localisé (163/205 soit 80%).

Parmi ces patients, 82% (134/163) avaient un traitement optimal prévu en intention de traiter. Cela signifie que pour la majorité des patients, aucune adaptation de traitement n'était prévue par la RCP par rapport aux conférences de consensus malgré le terrain du patient. Cela peut s'expliquer par le fait que 94% des patients (153/163) ont reçu un traitement localisé par radiothérapie (28%, 45/163) ou chirurgie (66%, 108/163), qui ne présentent pas donc pas de risque d'interaction ou pour lesquels les comorbidités ont un impact plus modéré.

Au total 87% (117/134) des patients ayant un traitement optimal prévu en ITT ont finalement reçu le traitement optimal programmé.

Au stade localisé, l'antécédent de greffe a donc très peu d'impact sur la prise en charge oncologique car seulement 5% (8/164) des patients ont eu une adaptation de la prise en charge en raison du risque de toxicité sur le greffon ou du terrain. Cette adaptation de prise en charge consistait à chaque fois en une adaptation de la chimiothérapie.

On peut donc supposer au vu des analyses de cette étude que la faisabilité des traitements oncologiques est globalement identique à celle de la population générale chez les patients greffés ayant développé un cancer *de novo* au stade localisé.

## 4.2 Stade métastatique

Au stade métastatique, la prise en charge oncologique était principalement adaptée en raison de l'état général du patient comme cela est souvent le cas dans la population générale.

Ainsi, seulement 45,4% des patients avaient un traitement optimal prévu en ITT. Cela s'explique par une prise en charge d'emblée palliative en raison de l'altération de l'état général dans 31% des cas (17/55) et une adaptation du traitement oncologique systémique dans 23,6% des cas (13/55). Le traitement systémique était adapté aux comorbidités chez 6 patients (10,9%) et en raison du risque de toxicité sur le greffon, chez 7 patients (12,7%).

Au stade métastatique, si l'impact de la greffe semble plus important qu'au stade localisé sur la prise en charge oncologique, la cause principale de non faisabilité du traitement reste l'altération de l'état général des patients comme au sein de la population générale.

Ainsi, la faisabilité des traitements oncologiques semble peu modifiée par le contexte de greffe chez les patients transplantés au vu des résultats de cette étude, concernant 5% des patients au stade localisé et 12,7% des patients au stade métastatique. La faisabilité est principalement impactée par l'état général du patient. Au stade métastatique, un tiers des patients se voit proposer une prise en charge d'emblée palliative du fait d'une altération de l'état général. Les patients greffés ont-ils plus souvent un état général dégradé en cas de présentation métastatique ? Il est difficile de répondre à cette question sans une population contrôle. Une hypothèse est que les types de cancer diagnostiqués au stade métastatique dans notre population (cancer bronchique, œsophage et ORL par exemple) sont

fréquemment associés à une altération de l'état général et limitent donc les traitements oncologiques au-delà de l'antécédent de transplantation. Une autre hypothèse est que l'appréciation clinique de l'état général des patients est inconsciemment impactée par l'antécédent de greffe, incitant plus facilement les oncologues à proposer d'emblée une prise en charge palliative par peur des toxicités ou en raison d'un *a priori* négatif sur l'efficacité des traitements dans cette population.

## CHAPITRE 5 : LA SURVIE

Un des objectifs de notre étude a été d'évaluer les potentiels facteurs pronostiques associés à la survie globale et spécifiques de la population des patients greffés présentant un cancer *de novo*.

La médiane de survie des patients greffés ayant développé un cancer au stade localisé était de 14 ans (166 mois IC 95% 100,3-non atteint) et celle des patients greffés ayant développé un cancer au stade métastatique d'emblée était de 8,8 mois (IC 95% 5,04-47,2).

Les facteurs pronostiques de survie globale en analyse multivariée au stade localisé étaient :

- l'âge au diagnostic de cancer (p 0,001) ;
- la récurrence du cancer (p 0,047) ;
- l'introduction d'un inhibiteur de mTOR (p 0,012) après le diagnostic de cancer.

La survie globale des patients greffés atteints d'une tumeur localisée est excellente. Une hypothèse pouvant expliquer ce phénomène est le suivi médical très régulier de ces patients et les éventuels dépistages systématiques ou adaptés aux facteurs de risque individuels de

ces patients. Ces éléments peuvent en effet expliquer un diagnostic précoce des cancers et la réalisation d'un traitement curatif. Cette observation est corroborée dans notre cohorte par la proportion importante de cancers diagnostiqués au stade localisé (79,5%, N=163/205) et le taux relativement faible de récurrence (13,4%, N=22/163).

Les facteurs pronostiques de survie globale en analyse multivariée au stade métastatique étaient :

- le type histologique de la tumeur (p 0,005) ;
- la réalisation d'un traitement optimal en ITT (p 0,042)
- l'introduction d'un inhibiteur de mTOR (p 0,001) après le diagnostic de cancer.

Contrairement aux patients présentant un cancer localisé, la survie des patients au stade métastatique semble relativement faible, en particulier chez les patients présentant une tumeur épithéliale. Ces résultats peuvent s'expliquer en partie par une prise en charge exclusivement palliative dans près d'un tiers des cas, principalement en raison d'une altération de l'état général.

### **5.1 Facteurs pronostiques généraux**

Au stade localisé, l'âge est retrouvé comme facteur pronostique. Ce facteur est connu chez tous les patients ayant un cancer car il impacte la faisabilité des traitements antitumoraux et leur tolérance. De plus l'âge est associé au risque de décès de causes non oncologiques de type maladies cardiovasculaires, infections, lesquelles restent d'après les données épidémiologiques les principales causes de décès chez les patients transplantés

La récurrence du cancer est lui-aussi un facteur pronostique logique. En effet, un patient qui aura une récurrence métastatique aura un moins bon pronostic qu'un patient traité au stade localisé en rémission.

Au stade métastatique, le projet de réaliser un traitement optimal en ITT est un facteur pronostique. Les patients pour lesquels un traitement optimal est envisagé en ITT sont souvent en meilleur état général car aptes à recevoir la chimiothérapie, ce qui explique le rôle pronostique de ce facteur et le fait que la réalisation effective d'un traitement optimal ne soit pas un facteur pronostique.

Dans notre étude, le type histologique est un facteur pronostique. Ces résultats correspondent aux données de la littérature pour la population générale. En effet, les pathologies hématologiques lymphoïdes sont souvent de meilleurs pronostiques que les tumeurs épithéliales métastatiques, du fait d'un potentiel curatif même au stade avancé. La majorité des sarcomes était des sarcomes de Kaposi qui régressent pour la plupart lors de l'arrêt ou de la diminution de l'immunosuppression, ce qui explique le meilleur pronostic de ce sous-groupe histologique dans notre étude.

## **5.2 Facteurs pronostiques spécifiques à la population des patients greffés**

Il est tout d'abord intéressant de noter que le type de greffe ne ressort pas comme facteur pronostique en analyse multivariée quel que soit le stade de la maladie.

L'immunosuppression ayant un rôle sur l'incidence des cancers *de novo* chez les patients greffés, il nous paraissait intéressant de voir si la modification de cette immunosuppression était un facteur pronostique associé à la survie.

#### a) La diminution de l'immunosuppression

Le rôle du dérèglement immunitaire dans le développement des cancers est aujourd'hui bien connu. Dans l'arsenal thérapeutique des traitements antitumoraux émerge aujourd'hui la classe des immunothérapies qui rétablissent l'immunité antitumorale et dont l'efficacité dans différents types de cancer est aujourd'hui démontrée.

Partant de ce constat, il paraissait intéressant d'évaluer l'impact pronostique d'un rétablissement de l'immunité antitumorale par diminution de l'immunosuppression chez les patients greffés. La réduction de l'immunosuppression n'avait aucun impact pronostique dans les différentes analyses de survie quel que soit le stade de la maladie dans cette étude. Alors que l'on aurait pu s'attendre à une amélioration du pronostic en cas de baisse de l'immunosuppression secondaire à un rétablissement de l'immunité antitumorale, notre étude n'a pas réussi à retrouver ce résultat. Il est possible que la baisse d'immunosuppression n'ait pas été assez importante et/ou qu'elle ne permette pas de rétablir une immunité antitumorale suffisante. Ainsi, plutôt qu'une baisse de l'immunosuppression, il serait peut-être plus licite, si possible, de proposer un arrêt total de l'immunosuppression qui permettrait de mieux rétablir l'immunité antitumorale. L'autre hypothèse est que les traitements oncologiques – en particulier en cas de maladie localisée – suffisent à guérir les patients et à empêcher les récives. En effet, l'impact de la baisse ou de l'arrêt de l'immunosuppression sur le pronostic oncologique était surtout décrit pour les sarcomes de Kaposi ou les lymphomes EBV-induits qui ne nécessitent souvent pas de

traitement oncologique complémentaire. Enfin, certains cancers sont capables d'avoir en eux même une activité anti immunitaire qui occasionne en soi un échappement à la surveillance immunologique et à son activité antitumorale (mélanome, cancer du rein à cellules claires, cancer bronchique). Il est donc possible que certains types tumoraux soient insensibles aux baisses d'immunosuppresseurs du fait d'un auto-entretien de l'échappement immunitaire par la tumeur elle-même.

#### b) L'introduction des inhibiteurs de mTOR

Les inhibiteurs de mTOR sont des traitements immunosuppresseurs dont l'activité antitumorale est connue dans différents cancers par effet immunomodulateur, antiangiogénique, antimétabolique et en potentialisant l'effet d'autres traitements.

Nous avons cherché à évaluer l'impact pronostique de l'introduction de ce traitement potentiellement antitumoral à visée immunosuppressive en cas de découverte d'un cancer chez les patients greffés.

L'introduction d'un inhibiteur de mTOR améliore la survie globale des patients ayant un cancer diagnostiqué au stade localisé et diminue le risque de décès de 72%. L'amélioration de la survie globale ressort en particulier dans le sous-groupe des cancers épithéliaux.

On retrouve le même résultat chez les patients d'emblée métastatique avec une réduction du risque de décès de 83% en cas d'introduction d'un inhibiteur de mTOR.

Nous avons analysé les caractéristiques de la population (annexe 4) et des cancers (annexe 5) des patients ayant eu une introduction d'un inhibiteur de mTOR après découverte d'un

cancer au décours de la greffe afin de rechercher des biais pouvant expliquer l'impact pronostique de l'introduction d'un inhibiteur de mTOR après diagnostic de cancer.

- Les patients ayant eu l'introduction d'un inhibiteur de mTOR étaient en moyenne âgés de 59,9 ans et étaient en bon état général, ce qui correspond aux résultats d'ensemble de la population étudiée ;
- Le taux de patients greffés du foie est plus élevé que les patients greffés du rein mais le pronostic des deux groupes est identique dans l'ensemble de la population étudiée ;
- Les patients avaient pour la plupart des cancers épithéliaux (56%, N=22/39) et une maladie à un stade avancé avec 70% de stade IV (14/23) qui sont tous deux des facteurs de mauvais pronostic ;
- L'everolimus qui appartient à la famille des inhibiteurs de mTOR a actuellement une AMM dans la prise en charge des cancers du sein avancés, les cancers du rein avancés et les tumeurs neuroendocrines bien différenciées. Les doses et le schéma thérapeutique utilisés en oncologie sont différents de ceux utilisés en transplantation. En effet, lorsqu'on prescrit de l'everolimus à visée antitumorale, l'on utilise des posologies plus élevées que lorsqu'il est utilisé à visée immunosuppressive. On ne peut donc pas savoir s'il a un rôle antitumoral propre en cas d'utilisation à dose immunosuppressive chez les patients greffés ayant développé un cancer. Il est cependant intéressant de noter que le cancer du rein était le troisième cancer le plus fréquent chez les patients traités par inhibiteur de mTOR et que dans cette indication il y a une activité antitumorale prouvée.

Le meilleur pronostic des patients ayant eu une introduction d'un inhibiteur de mTOR après le diagnostic de cancer ne s'explique donc pas par un meilleur état général des patients ou par des maladies de meilleur pronostic. Un des biais retrouvés est donc le nombre élevé de patients ayant un cancer du rein chez les patients pour lesquels un inhibiteur de mTOR avait

été introduit alors que le rôle antitumoral de l'everolimus est connu dans cette situation. Un autre biais potentiel est lié au caractère rétrospectif de notre recueil. En effet, nous avons recueilli les modifications de traitement immunosuppresseurs après le diagnostic de cancer. La modification du traitement survient dans les mois qui suivent le diagnostic de cancer. Ceci peut entraîner un biais lié au fait que les patients en meilleur état général, ou même simplement encore vivants et capables de se présenter aux consultations de surveillance sont ceux qui ont eu le pronostic le plus favorable. Néanmoins, la plupart des patients a eu une modification de traitement immunosuppresseurs relativement précocement après le diagnostic de cancer. En outre, ce biais lié au délai potentiel entre diagnostic du cancer et introduction d'un inhibiteur de mTOR, est probablement moindre car cet effet n'a pas été observé en cas de baisse de l'immunosuppression.

L'impact des inhibiteurs de mTOR sur le pronostic des cancers *de novo* chez les patients greffés semble donc intéressant. Ces traitements utilisés à dose immunosuppressive permettent de maintenir une immunosuppression protectrice pour le greffon tout en ayant probablement un rôle antitumoral.

## **CHAPITRE 6 : LES LIMITES DE L'ETUDE**

Les limites de cette étude sont liées (i) à son caractère rétrospectif qui entraîne une perte d'informations, (ii) au recueil de données incomplètes et (iii) à la méthodologie statistique critiquable.

L'hôpital Henri Mondor est un important centre de greffes et les patients viennent de différentes régions de France pour y être traités. Les patients étaient donc pour la plupart

traités pour le cancer dans des centres de proximité et non à l'hôpital Henri Mondor. Ceci explique le manque fréquent de données concernant la prise en charge oncologique.

Les analyses de survie ont été réalisées sur toute la population des patients greffés, sans prendre en compte le type de cancer développé, ou seulement au sein de grands sous-groupes (tumeur lymphoïde, sarcome, épithéliale et apparentées). Or le pronostic des patients atteints d'un cancer est totalement différent selon l'organe primitif, le stade et son type histologique. De plus, l'activité antitumorale des inhibiteurs de mTOR est connue dans certaines pathologies entraînant un biais dans l'interprétation des données de survie. Des analyses en sous-groupe en fonction du primitif et du type histologique auraient été ininterprétables en raison des trop faibles effectifs.

La méthodologie statistique est critiquable en elle-même. En effet, nous avons d'abord recherché les facteurs pronostiques en analyse univariée puis réalisé une analyse multivariée en modèle de Cox. Compte tenu du grand nombre de paramètres étudiés, cette première étude est donc uniquement exploratoire. Notre analyse devrait être complétée par une analyse avec score de propension, plus adaptée à notre grand nombre de paramètres. En outre, une validation externe de nos modèles semble nécessaire, compte tenu de l'impact très fort sur la survie de l'utilisation des inhibiteurs de mTOR. Ainsi, une cohorte de validation externe devra être constituée pour augmenter la valeur de notre étude.

## CONCLUSION : QUE FAIRE DANS NOS FUTURES PRATIQUES ?

---

Cette étude rétrospective présente de nombreux biais permettant de donner des pistes pour améliorer la prise en charge des patients greffés présentant un cancer *de novo*.

En revanche, il ressort de cette étude que la réalisation d'un traitement optimal oncologique est faisable dans cette population et n'occasionne pas une toxicité particulière. L'impact du greffon en soi, au-delà de l'état général et des comorbidités, semble intervenir dans un nombre limité de cas.

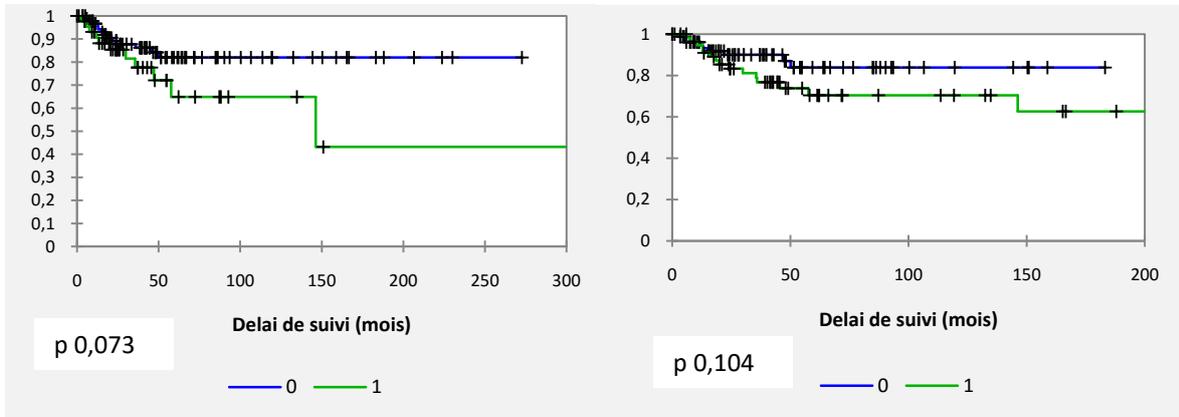
Cette étude permet de confirmer que les critères pronostiques classiques utilisés en oncologie sont applicables à la population des patients greffés d'organe solide (âge, état général, type histologique, réalisation des traitements de façon optimale).

Au vu des résultats de l'étude, le rôle des inhibiteurs de mTOR semble avoir un impact pronostique très encourageant sur la survie. Il serait intéressant de compléter notre étude par des analyses avec un score de propension et par une cohorte de validation externe. L'impact pronostique des inhibiteurs de mTOR est-il lié à son action tumorale connue dans différentes pathologies tumorales ou à une immunosuppression adaptée à la fois au greffon et à l'environnement antitumoral ?

Cette question devra être posée au cours d'une étude prospective dédiée que nous projetons de réaliser. Au regard de l'amplitude de l'effet sur la survie globale, il sera peut-être difficile de proposer une étude randomisée car il pourrait ne pas être éthique de proposer un placebo ou une autre stratégie immunosuppressive alors que notre étude semble indiquer en première approche une diminution de la mortalité d'au moins 70%. Il

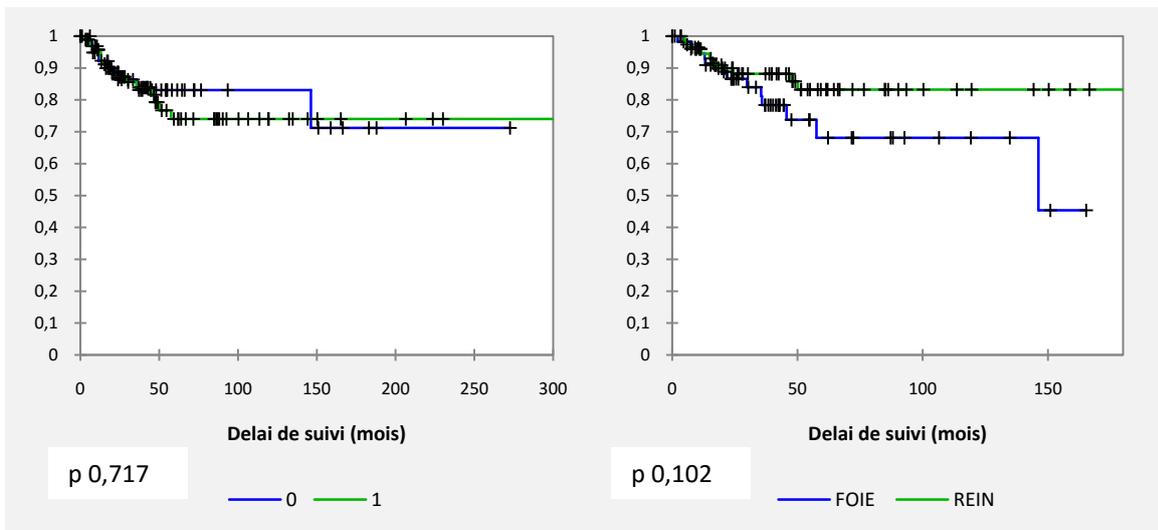
conviendra probablement d'adapter le design d'une telle étude prospective aux résultats complémentaires que nous obtiendrons après avoir complété l'analyse statistique de cette étude.

## Annexes 1



Survie sans progression chez les patients ayant un antécédent de cancer (1) versus pas d'antécédent de cancer (0)

Survie sans progression chez les patients ayant eu une modification du traitement immunosuppresseur (1) versus pas de modification (0)

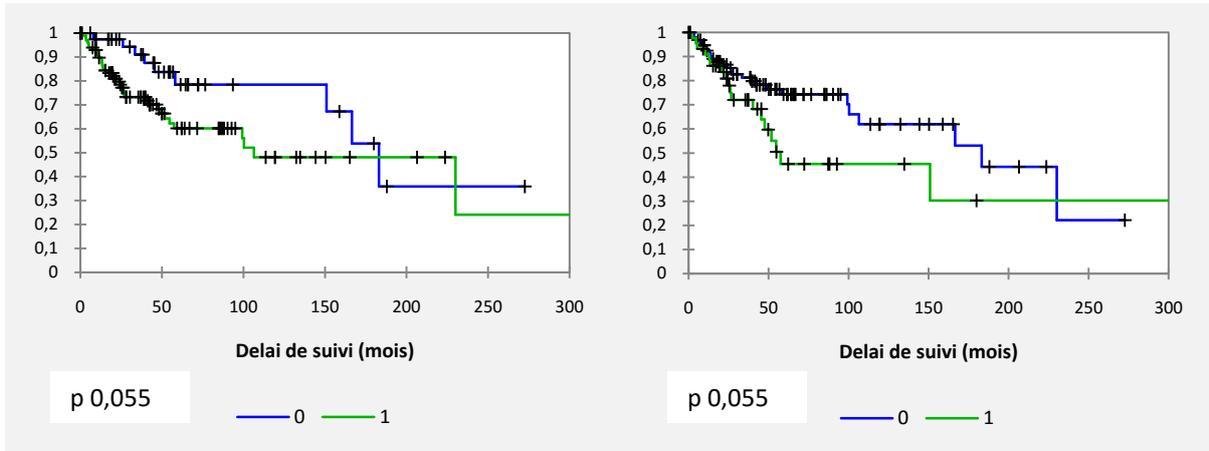


Survie sans progression chez les femmes (0) versus chez les hommes (1)

Survie sans progression chez les patients selon le type de greffe

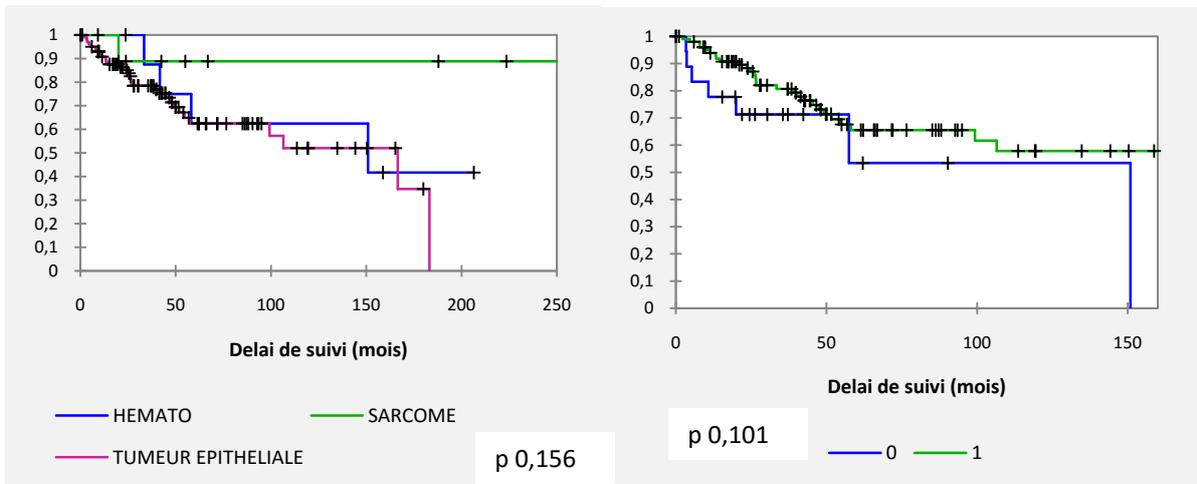
**Figure 8: Courbes de survie sans progression des cancers diagnostiqués au stade localisé chez les patients greffés : facteurs non significatifs en analyse univariée**

## Annexe 2



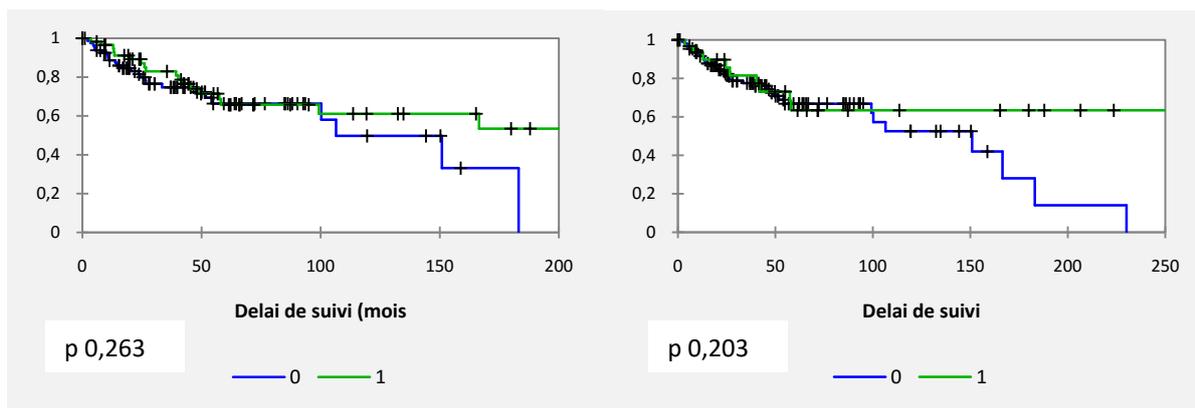
Survie globale chez les femmes (0) versus chez les hommes (1)

Survie globale chez les patients ayant un antécédent de cancer (1) versus pas d'antécédent de cancer (0)



Survie globale selon le type histologique du cancer développé

Survie globale selon le projet thérapeutique optimal en ITT (1 oui, 0 non)

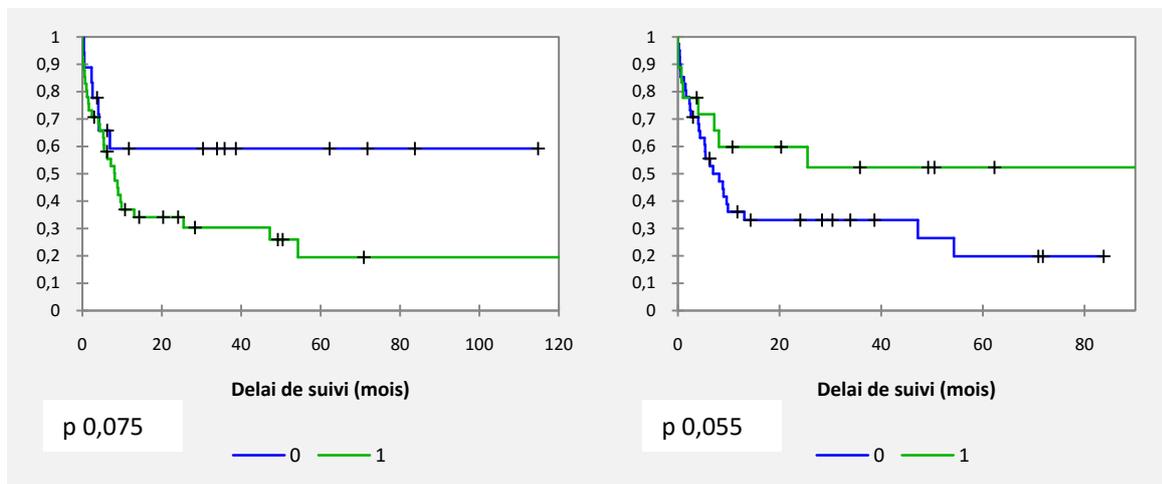


Survie globale selon modification (1) ou non (0) du traitement immunosuppresseur

Survie globale selon diminution (1) ou non (0) du traitement immunosuppresseur

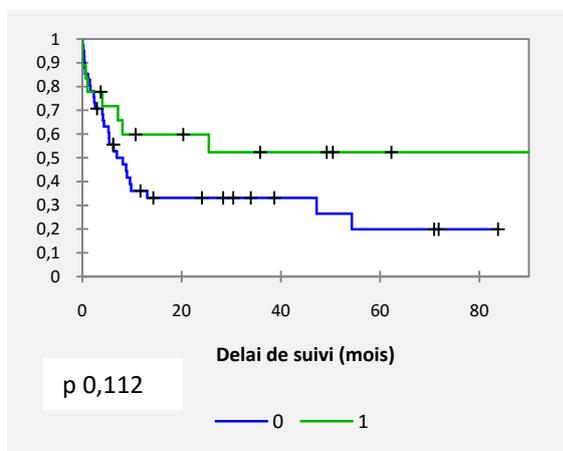
**Figure 9 : Courbes de survie globale des cancers diagnostiqués au stade localisé chez les patients greffés : facteurs pronostiques non significatifs en analyse univariée**

### Annexe 3



Survie globale en fonction des femmes (0) et des hommes (1)

Survie globale en fonction de l'organe greffé



Survie globale en fonction de la diminution (1) ou non (0) de l'immunosuppression

**Figure 10: Courbes de survie globale des cancers d'emblée métastatique chez les patients greffés : facteurs pronostiques non significatifs en analyse univariée**

## Annexe 4

**Tableau 16 : Caractéristiques de la population des patients greffés ayant eu une introduction d'un inhibiteur de mTOR après découverte du cancer**

	% (n) N=39
<b>Organe greffé</b>	
Foie	53,8 (21)
Rein	46,1 (18)
Antécédent de cancer	35,9 (14)
Antécédent de tabagisme actif	63,9 (23/36)
Antécédent d'éthylisme chronique	43,6 (17)
<b>Sérologies positives</b>	
VHB	15,4 (6/39)
VHC	5,1 (2/39)
EBV	90 (10/11)
HHV8	58,9 (7/12)
<b>PCR positives</b>	
EBV	50 (7/14)
HHV8	25 (2/8)
<b>PS au diagnostic</b>	
0	77,2 (27/35)
1	0 (7/35)
2	2,8 (1/35)

## Annexe 5

**Tableau 17 : Caractéristiques des cancers développés par les patients greffés ayant eu l'introduction d'un inhibiteur de mTOR après découverte du cancer**

	%	n/N
<b>Type de cancer développé</b>		
Urologique		
Prostate	7,7	3/39
<b>Rein</b>	<b>10,6</b>	<b>4/39</b>
Urothélial	2,6	2,6/39
Digestif		
Colon	2,6	1/39
Pancréas	2,6	1/39
<b>Bronchique</b>	<b>12,8</b>	<b>5/39</b>
Hématologique		
Lymphome	2,6	1/39
<b>Cutané</b>	<b>25,6</b>	<b>10/39</b>
Orl	10,3	4/39
Gynécologique		
Sein	7,7	3/39
Col	2,6	1/39
Hépatique		
Foie	5,1	2/39
Voie Biliaire	2,6	1/39
<b>Caractéristiques histologiques</b>		
Tumeur épithéliale	56,4	22/39
Sarcome	23,1	9/39
Hématologique lymphoïde	2,6	1/39
Mélanome	5,1	2/39
<b>Stade du cancer au diagnostic</b>		
Stade I ou II	21,7	5/23
Stade III	13	3/23
<b>Stade IV</b>	<b>60,9</b>	<b>14/23</b>

## BIBLIOGRAPHIE

---

### Articles de périodiques

2. Engels, E. A. *et al.* Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA***306**, 1891–1901 (2011).
3. Vajdic, C. M. & van Leeuwen, M. T. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. *Int. J. Cancer J. Int. Cancer***125**, 1747–1754 (2009).
4. Grulich, A. E., van Leeuwen, M. T., Falster, M. O. & Vajdic, C. M. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet***370**, 59–67 (2007).
6. Ajithkumar, T. V., Parkinson, C. A., Butler, A. & Hatcher, H. M. Management of solid tumours in organ-transplant recipients. *Lancet Oncol.***8**, 921–932 (2007).
7. Oruc, M. T., Soran, A., Jain, A. K., Wilson, J. W. & Fung, J. *De novo* breast cancer in patients with liver transplantation: University of Pittsburgh's experience and review of the literature. *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.***10**, 1–6 (2004).
8. Saidi, R. F., Dudrick, P. S. & Goldman, M. H. Colorectal cancer after renal transplantation. *Transplant. Proc.***35**, 1410–1412 (2003).
9. Collett, D., Mumford, L., Banner, N. R., Neuberger, J. & Watson, C. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.***10**, 1889–1896 (2010).

10. Hardie, I. R., Strong, R. W., Hartley, L. C., Woodruff, P. W. & Clunie, G. J. Skin cancer in Caucasian renal allograft recipients living in a subtropical climate. *Surgery***87**, 177–183 (1980).
11. Boyle, J., MacKie, R. M., Briggs, J. D., Junor, B. J. & Aitchison, T. C. Cancer, warts, and sunshine in renal transplant patients. A case-control study. *Lancet Lond. Engl.***1**, 702–705 (1984).
12. Hartevelt, M. M., Bavinck, J. N., Kootte, A. M., Vermeer, B. J. & Vandenbroucke, J. P. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation***49**, 506–509 (1990).
13. Bouwes Bavinck, J. N. *et al.* The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. A follow-up study. *Transplantation***61**, 715–721 (1996).
14. Ramsay, H. M., Fryer, A. A., Hawley, C. M., Smith, A. G. & Harden, P. N. Non-melanoma skin cancer risk in the Queensland renal transplant population. *Br. J. Dermatol.***147**, 950–956 (2002).
15. Dickson, R. P., Davis, R. D., Rea, J. B. & Palmer, S. M. High frequency of bronchogenic carcinoma after single-lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant. Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.***25**, 1297–1301 (2006).
16. Hoffmann, C. J., Subramanian, A. K., Cameron, A. M. & Engels, E. A. Incidence and risk factors for hepatocellular carcinoma after solid organ transplantation. *Transplantation***86**, 784–790 (2008).
17. Bouwes Bavinck, J. N. *et al.* Keratotic skin lesions and other risk factors are associated with skin cancer in organ-transplant recipients: a case-control study in The Netherlands, United Kingdom, Germany, France, and Italy. *J. Invest. Dermatol.***127**, 1647–1656 (2007).

18. Vera, A. *et al.* Colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Transplantation***75**, 1983–1988 (2003).
19. Goh, A. & Vathsala, A. Native renal cysts and dialysis duration are risk factors for renal cell carcinoma in renal transplant recipients. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.***11**, 86–92 (2011).
20. Heinz-Peer, G., Schoder, M., Rand, T., Mayer, G. & Mostbeck, G. H. Prevalence of acquired cystic kidney disease and tumors in native kidneys of renal transplant recipients: a prospective US study. *Radiology***195**, 667–671 (1995).
21. Vajdic, C. M. *et al.* Cancer incidence before and after kidney transplantation. *Jama***296**, 2823–2831 (2006).
22. Mazzaferro, V. *et al.* Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.***334**, 693–699 (1996).
23. Qunibi, W. *et al.* Serologic association of human herpesvirus eight with posttransplant Kaposi's sarcoma in Saudi Arabia. *Transplantation***65**, 583–585 (1998).
24. Myron Kauffman, H. *et al.* Transplant tumor registry: donor related malignancies. *Transplantation***74**, 358–362 (2002).
25. Chui, A. K. *et al.* Risk of tumor transmission in transplantation from donors with primary brain tumors: an Australian and New Zealand registry report. *Transplant. Proc.***31**, 1266–1267 (1999).
26. Gutierrez-Dalmau, A. & Campistol, J. M. Immunosuppressive therapy and malignancy in organ transplant recipients: a systematic review. *Drugs***67**, 1167–1198 (2007).
27. Confavreux, C. *et al.* Risk of cancer from azathioprine therapy in multiple sclerosis: a case-control study. *Neurology***46**, 1607–1612 (1996).

28. Dantal, J. *et al.* Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet Lond. Engl.* **351**, 623–628 (1998).
29. Kehinde, E. O. *et al.* Triple therapy and incidence of *de novo* cancer in renal transplant recipients. *Br. J. Surg.* **81**, 985–986 (1994).
30. O'Donovan, P. *et al.* Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science* **309**, 1871–1874 (2005).
31. Penn, I. Cancers in cyclosporine-treated vs azathioprine-treated patients. *Transplant. Proc.* **28**, 876–878 (1996).
32. Hojo, M. *et al.* Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* **397**, 530–534 (1999).
33. Karagas, M. R. *et al.* Non-melanoma skin cancers and glucocorticoid therapy. *Br. J. Cancer* **85**, 683–686 (2001).
34. Yanik, E. L. *et al.* Sirolimus use and cancer incidence among US kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* **15**, 129–136 (2015).
35. Budde, K. *et al.* Five-year outcomes in kidney transplant patients converted from cyclosporine to everolimus: the randomized ZEUS study. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* **15**, 119–128 (2015).
36. Shiels, M. S. *et al.* Cancer stage at diagnosis in patients infected with the human immunodeficiency virus and transplant recipients. *Cancer* **121**, 2063–2071 (2015).
37. Harwood, C. A. *et al.* Clinicopathologic features of skin cancer in organ transplant recipients: a retrospective case-control series. *J. Am. Acad. Dermatol.* **54**, 290–300 (2006).

38. Gupta, A. K., Cardella, C. J. & Haberman, H. F. Cutaneous malignant neoplasms in patients with renal transplants. *Arch. Dermatol.***122**, 1288–1293 (1986).
39. Otley, C. C., Coldiron, B. M., Stasko, T. & Goldman, G. D. Decreased skin cancer after cessation of therapy with transplant-associated immunosuppressants. *Arch. Dermatol.***137**, 459–463 (2001).
40. Zavos, G. *et al.* Incidence and management of Kaposi sarcoma in renal transplant recipients: the Greek experience. *Transplant. Proc.***46**, 3199–3202 (2014).
41. Gutiérrez-Dalmau, A. *et al.* Efficacy of conversion to sirolimus in posttransplantation Kaposi's sarcoma. *Transplant. Proc.***37**, 3836–3838 (2005).
42. Stallone, G. *et al.* Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N. Engl. J. Med.***352**, 1317–1323 (2005).
43. Buell, J. F. *et al.* *De novo* colorectal cancer: five-year survival is markedly lower in transplant recipients compared with the general population. *Transplant. Proc.***37**, 960–961 (2005).
44. ESMO Handbook: Cancer Treatment in Special Clinical Situations - Editors and Contributors | OncologyPRO. Available at: <http://oncologypro.esmo.org/Publications/Handbooks/Cancer-Treatment-in-Special-Clinical-Situations/Editors-and-Contributors>. (Accessed: 23rd March 2015)
47. Grochowicki, T. *et al.* A matched case-control study on the prognosis of native kidney neoplasia in renal transplant recipients. *Transpl. Int. Off. J. Eur. Soc. Organ Transplant.***15**, 455–458 (2002).
48. Penn, I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation***55**, 742–747 (1993).

49. Penn, I. Evaluation of transplant candidates with pre-existing malignancies. *Ann. Transplant. Q. Pol. Transplant. Soc.***2**, 14–17 (1997).
50. Tillou, X. *et al.* Cancer de la prostate avant transplantation rénale : étude multicentrique. *Prog. En Urol.***24**, 853 (2014).
51. Kumar, A. & Le, D. T. Hepatocellular Carcinoma Regression After Cessation of Immunosuppressive Therapy. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.***34**, e90–92 (2016).
52. Thimonier, E. *et al.* Conversion to everolimus dramatically improves the prognosis of *de novo* malignancies after liver transplantation for alcoholic liver disease. *Clin. Transplant.***28**, 1339–1348 (2014).
53. Boils, C. L., Aljadir, D. N. & Cantafio, A. W. Use of the PD-1 pathway inhibitor nivolumab in a renal transplant patient with malignancy. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* (2016). doi:10.1111/ajt.13786
54. Euvrard, S. *et al.* External anogenital lesions in organ transplant recipients. A clinicopathologic and virologic assessment. *Arch. Dermatol.***133**, 175–178 (1997).
55. Adami, J. *et al.* Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br. J. Cancer***89**, 1221–1227 (2003).

## Rapports et synthèses

1. Synthèse nationale des greffes en 2013 (<http://www.espace-ethique.org/sites/default/files/Synthese%20nationale%20greffe%20ABM%202013.pdf>)
5. Rapport du congrès de la société Française de transplantation ([http://www.sft-congres.fr/Images/Public/archives/SFT2007\(1\).pdf](http://www.sft-congres.fr/Images/Public/archives/SFT2007(1).pdf))
45. Survie des personnes atteintes de cancer en France, 1989-2007 / 2013 (<http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-1989-2007.> )
46. SEER Cancer Statistics Review 1975-2006 - Previous Version - SEER Cancer Statistics. ([http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2006/](http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2006/). (Accessed: 5th June 2016)

## Cancers *de novo* chez les patients transplantés d'organes solides : faisabilité des traitements oncologiques et facteurs pronostiques

### Résumé (français) :

**Introduction :** L'incidence des cancers *de novo* chez les patients greffés d'organe est augmentée par rapport à la population générale. La faisabilité des traitements oncologiques et le pronostic des cancers dans cette population restent méconnus. L'objectif de cette étude était de décrire la faisabilité des traitements et le pronostic des patients ayant développé un cancer après la greffe.

**Méthodes :** Cette étude rétrospective a été réalisée à partir de la base de données (2000-2016) de patients greffés du rein et du foie de l'hôpital Henri Mondor à Créteil. Tous les patients ayant développé un cancer après greffe du foie ou du rein étaient inclus. Des analyses uni et multivariées ont été réalisées afin de déterminer les facteurs pronostiques des patients greffés ayant développé un cancer *de novo*.

**Résultats :** Parmi les 4637 patients de la base de données, 176 patients âgés en moyenne de 53 ans étaient incluables dans l'étude, représentant 209 cas de cancer. La faisabilité des traitements oncologiques ne semblait pas modifiée par l'antécédent de greffe.

La médiane de survie des patients greffés ayant développé un cancer au stade localisé et métastatique était respectivement de 14 ans (166 mois IC 95% 100,3-non atteint) et 8,8 mois (IC 95% 5,04-47,2).

Les facteurs pronostiques associés à une meilleure survie en analyse multivariée étaient : au stade localisé étaient l'âge jeune au diagnostic de cancer ( $p = 0,001$ ), l'absence de récurrence du cancer ( $p = 0,047$ ) et l'introduction d'un inhibiteur de mTOR ( $p = 0,012$ ) ; au stade métastatique : l'histologie de la tumeur de type lymphome ou sarcome ( $p = 0,005$ ), la réalisation d'un traitement optimal ( $p = 0,042$ ) et l'introduction d'un inhibiteur de mTOR ( $p = 0,001$ ).

**Conclusion :** Les traitements oncologiques sont faisables chez les patients transplantés et ces patients présentent une survie qui semble comparable à la population générale. L'introduction d'un inhibiteur de mTOR semble être un facteur pronostic spécifique des patients ayant développé un cancer au décours d'une greffe. Ce résultat devra être validé par des études prospectives.

Mots clés (français) : cancer, organe solide, greffe, immunosuppresseur, pronostic

### *De novo* cancer in transplanted patients: treatment feasibility and prognostic factors

### Abstract (english):

**Introduction:** Cancer incidence is increased in transplanted patients compared to general population. Oncologic treatment feasibility and prognosis of these patients remain poorly understood. The aim of this study was to describe treatment feasibility and explore prognosis factors in transplanted patients with *de novo* cancers.

**Patients and Methods:** This is a monocentric retrospective study including all consecutive cases of *de novo* cancer in renal and liver transplanted patients based on a systematic research in a database dedicated to transplanted patients from 2000 to 2016. Patients presenting only with non melanocytic cutaneous tumors were excluded. Univariate and multivariate analyses of prognostic factors associated with survival were done.

**Results:** Among 4637 transplanted patients, 209 cases of *de novo* cancer in 176 different patients with a mean age of 53 years old. Oncologic treatments seemed feasible and not modified compared to general population. Median overall survivals of transplanted patients with localized or advanced cancer were respectively of 166 months (CI95% 100.3-ND) and 8.8 months (CI95% 5.0-47.2).

Factors associated with better survival in multivariate analyses were: for localized cancers: young aged ( $p=0.001$ ), absence of cancer recurrence ( $p=0.047$ ) and mTOR inhibitors introduction after cancer diagnosis ( $p=0.012$ ) ; for advanced cancers: lymphoma or sarcoma histologies ( $p=0.005$ ), optimal treatment according to guidelines ( $p=0.042$ ) and and mTOR inhibitors introduction after cancer diagnosis ( $p=0.001$ ).

**Conclusion:** Oncologic treatment are feasible in transplanted patients and survival seems equivalent to general population. mTOR inhibitors introduction after cancer diagnosis seems to be an independent specific prognosis factor in transplanted patients with *de novo* cancer. This observation should be confirmed in prospective study.

Keywords (english) : Cancer, Solid organ transplantation, immunosuppressors, prognosis

Université Paris Descartes  
Faculté de Médecine Paris Descartes  
15, rue de l'École de Médecine  
75270 Paris cedex 06