

CANCERS SECONDAIRES APRÈS ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

K. HAFRAOUI (1), Y. BEGUIN (2), F. BARON (3)

RÉSUMÉ : Cet article de revue cherche à répondre à quatre questions : 1) quelle est l'incidence de cancer secondaire après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques?; 2) quels sont les cancers plus fréquents chez les survivants d'une allogreffe par rapport à la population générale?; 3) quels sont les facteurs de risque de la survenue des cancers secondaires?; et 4) comment peut-on prévenir l'apparition des cancers secondaires ?

MOTS-CLÉS : Greffe de cellules souches hématopoïétiques - Cancer - Secondaire

SECONDARY MALIGNANCIES AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION

SUMMARY : This article reviews the incidence, risk factors and prevention of secondary malignancies after allogeneic hematopoietic cell transplantation.

KEYWORDS : Hematopoietic cell transplantation - Cancer - Secondary

INTRODUCTION

Grâce aux progrès récents réalisés dans le domaine des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques, un nombre de plus en plus important de patients survivent au régime de conditionnement et aux complications immunologiques des allogreffes (infections et maladie du greffon contre l'hôte (GVHD; une complication redoutable des allogreffes consistant en l'agression des organes sains du receveur par les lymphocytes T du donneur contenu dans le greffon) et deviennent des « survivants à long terme » (1). Alors que l'on espérait que les patients en rémission complète de leur néoplasie hématologique, 2 ans après l'allogreffe, bénéficieraient d'une même espérance de vie que des sujets sains du même âge, il a été démontré, dans la fin des années 1990, que ces survivants à long terme des allogreffes avaient un excès de mortalité important par rapport à la population générale (2). Parmi les principales causes de mortalité tardive figuraient la rechute de la néoplasie hématologique, la GVHD chronique, et les cancers secondaires. Ces derniers font l'objet de la présente revue qui tentera de répondre à 4 questions : 1) quelle est l'incidence de cancer secondaire après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques?; 2) quels sont les cancers dont l'incidence est accrue par une allogreffe?; 3) quels sont les facteurs de risque de la survenue des cancers secondaires?; et 4) comment peut-on prévenir l'apparition des cancers secondaires?

QUELLE EST L'INCIDENCE DE CANCER SECONDAIRE APRÈS ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES ?

Nous pouvons diviser les tumeurs secondaires en trois catégories principales :

- maladies lymphoprolifératives post-transplantation (PTLD),
- leucémies,
- tumeurs solides.

L'incidence cumulative de PTLD après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est comprise entre 0,5% et 1,8%, l'immense majorité des cas survenant dans les 5 premières années suivant la greffe, et 80% des cas survenant moins d'un an après la greffe (3). L'incidence de leucémie ou de syndrome myélodysplasique secondaire après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est relativement faible. Witherspoon et coll. ont observé 6 cas de leucémie secondaire chez 1.993 patients receveurs d'une allogreffe de moelle (0,3%), 4 cas survenant dans les cellules du donneur (4). Boyd et coll. ont, eux, observé 3 cas de leucémie dans les cellules du donneur (1,2%) dans une cohorte de 243 patients atteints de leucémie aiguë et traités par allogreffe de moelle avec un donneur de sexe opposé (5). Plus récemment, une étude du groupe européen de greffe de moelle (EBMT) a identifié 14 cas de leucémie ou de myélodysplasie dans les cellules du donneur dans une cohorte de 10.489 patients ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (6). Ces leucémies secondaires se développaient de 4 à 164 mois après l'allogreffe. Il existe également des cas anecdotiques de transmission de leucémie du donneur au receveur (7, 8). Quant aux tumeurs solides, elles se développent généralement plus tardivement. L'incidence cumulative de cancer solide secondaire (excluant les cancers de la peau autres que les mélanomes) à 5, 10 et 15 ans après allogreffe est de 0,7% (95% CI; 0,4-0,9%), 2,2% (1,5-3,0%), et 6,7% (3,7%-9,6%), respectivement (9) (Fig. 1). L'incidence à 20 ans des cancers cutanés basocellulaires et spino-cellulaires est de 6,5% et 3,4%, respectivement (10). Malheureusement, l'incidence cumulative de cancer semble encore nettement augmenter après 15 ans post-allogreffe. Ainsi, l'incidence

(1) Assistante en Hématologie clinique, CHU de Liège.
(2) Directeur de Recherches du FNRS, (3) Maître de Recherche du FNRS, CHU de Liège et Université de Liège.

cumulative de cancer du sein chez les femmes ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques était de 0,8% (0,5-1,2%), 4,6% (3,1-6,7%) et 11,0% (7,0%-16,0%) à 10, 20 et 25 ans, respectivement (10) (Fig. 1). Parmi les cancers solides secondaires (excluant les cancers de la peau autres que les mélanomes), les plus fréquents sont les cancers de la cavité buccale (21%), les mélanomes cutanés (14%), les cancers du système nerveux central (14%), les cancers de la thyroïde (10%), les cancers du sein chez les femmes (9%), et les cancers des os (6%) (9).

QUELS SONT LES CANCERS DONT L'INCIDENCE EST AUGMENTÉE PAR LA RÉALISATION D'UNE ALLOGREFFE ?

Les PTLD et les leucémies dans les cellules du donneur ne sont, par définition, observés qu'après greffe. Plusieurs cancers solides sont significativement plus fréquents après allogreffe. Il s'agit des cancers des os, de la cavité buccale, des tissus conjonctifs, du système nerveux central, du foie, de la thyroïde, du sein (chez les femmes), et des mélanomes (Tableau I) (9).

QUELS SONT LES FACTEURS DE RISQUE DE LA SURVENUE DES CANCERS SECONDAIRES ?

Plusieurs facteurs de risque de la survenue des cancers secondaires ont été identifiés (Fig. 2).

FACTEURS DE RISQUE DE SURVENUE D'UNE PTLD

Les PTLD surviennent le plus souvent à cause d'une transformation des lymphocytes B du donneur par le virus d'Epstein Barr (EBV), bien que certaines PTLD, survenant généralement plus d'un an après allogreffe, peuvent être négatives

TABLEAU I. RAPPORT ENTRE L'INCIDENCE OBSERVÉE ET L'INCIDENCE ATTENDUE, RISQUE RELATIF (95% INTERVALLE DE CONFIANCE) DE CANCER SOLIDE APRÈS GREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES.

Type de cancer	Curtis et coll. (9)	Friedman et coll. (10)	Cohen et coll. (11)
Os	13,4 (4,3-31,3)		
Cavité buccale/ pharynx	11,1 (6,5-17,8)		
Tissus conjonctifs	8,0 (2,2-20,5)		
Système nerveux central	7,6 (3,8-13,5)		
Foie	7,5 (1,5-22,0)		
Thyroïde	6,6 (2,8-12,9)		3,3 (2,2-4,6)
Mélanome cutané	5,0 (2,5-8,9)		
Sein (femmes)	1,1 (0,4-2,2)	2,5 (1,1-5,8)	

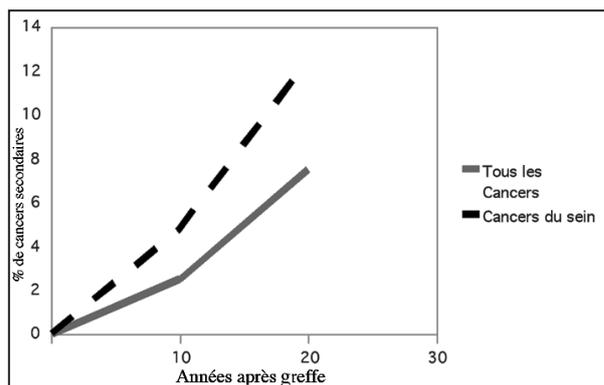


Figure 1. Incidence cumulative de cancers secondaires après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Ligne pointillée : tous les cancers, excepté les cancers cutanés autres que les mélanomes. Ligne continue : cancers du sein chez les femmes.

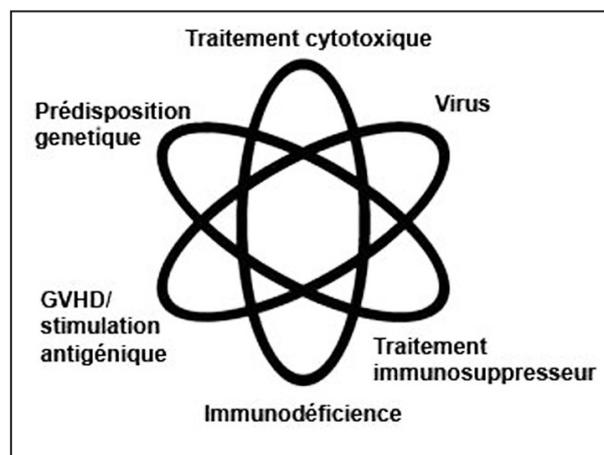


Figure 2. Facteurs prédisposant aux cancers secondaires après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

pour l'EBV. Le risque de PTLD s'accroît lorsque l'immunosuppression post-greffe augmente, mais diminue lorsqu'on réduit le nombre de lymphocytes B du donneur après la greffe, si bien que l'on pense que les PTLD résultent d'un contrôle insuffisant des lymphocytes B du donneur par les lymphocytes T du greffon (*in vitro* ou *in vivo*), principalement lorsque les lymphocytes B du donneur ne sont pas également déplétés; 2) les discordances HLA entre le donneur et le receveur, et 3) la GVHD.

FACTEURS DE RISQUE DE SURVENUE D'UN CANCER SOLIDE SECONDAIRE

IRRADIATION

Les données statistiques obtenues chez les patients exposés aux irradiations lors de l'explosion atomique d'Hiroshima et Nagasaki ont démontré une relation linéaire entre la dose d'irradiation

reçue et le risque de cancer solide. Dans la plus large étude publiée jusqu'à présent regroupant les données de 19.229 patients, une irradiation locale ou une irradiation corporelle totale (TBI) de > 10 Gy (fraction unique) ou > 12 Gy (fractions multiples) étaient toutes deux associées à une augmentation significative du risque de cancer solide secondaire (9). Les plus faibles doses d'irradiation corporelle totale n'avaient pas d'impact significatif sur le risque de cancer secondaire (en comparaison avec un régime de conditionnement basé uniquement sur de la chimiothérapie). Friedman et coll. ont démontré que l'incidence cumulative de cancer du sein à 25 ans chez les receveuses d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques était de 17% chez les patientes ayant reçu une irradiation corporelle totale comme conditionnement à l'allogreffe, *versus* 3% chez les patientes ayant reçu un conditionnement uniquement basé sur de la chimiothérapie (Hazard Ratio : HR 4,0 - 95%; CI : 1,1-10,3) (10). De même, les carcinomes de la thyroïde étaient nettement plus fréquents chez les patients ayant reçu une TBI, que chez ceux n'en ayant pas reçu (HR 3,44 - 95%; CI : 1,4-8,4) (11).

GVHD

La GVHD est associée à une augmentation du risque de cancer buccal et de cancers cutanés autres qu'un mélanome (12). Étonnamment, des données récentes ont démontré que ces cancers buccaux et cutanés étaient parfois composés de cellules provenant du donneur, démontrant indirectement la plasticité des cellules souches. Le développement d'une GVHD chronique a également été associé à la survenue de cancers de la thyroïde (HR 2,94 - 95%; CI 1,2-7,2) (11).

IMMUNOSUPPRESSEURS

Plusieurs immunosuppresseurs comme les anticorps anti-lymphocytes et la cyclosporine ont été associés à une augmentation du risque de cancers solides secondaires après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. L'utilisation de l'azathioprine comme traitement de la GVHD chronique a été associée à une nette augmentation du risque de cancers épidermoïdes cutanés ou muqueux (12). La PUVA-thérapie, fréquemment utilisée comme traitement des GVHD cutanées, est également associée à une nette augmentation du risque de cancers cutanés.

VIRUS

Des infections par certains virus ont été associées à certains cancers solides secondaires après

allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Par exemple, l'infection par le virus de l'hépatite C a été associée au développement d'hépatocarcinomes, et les papillomavirus pourraient être impliqués dans certains cas de cancers cutanés ou des muqueuses.

AGE AU MOMENT DE LA GREFFE

Le risque de certains cancers secondaires est très fortement associé à l'âge du patient au moment de la greffe. Ainsi, le risque de cancer de la thyroïde est 24 fois plus élevé (HR 24,6, 95% CI 4,5-136,2) chez les patients âgés de 10 à 20 ans au moment de la greffe que chez ceux âgés de plus de 20 ans (11). De même, l'incidence de cancer du sein secondaire était 9,5 fois plus élevée (HR 9,5, 95% CI 1,8-55,1) chez les femmes ayant moins de 18 ans au moment de l'allogreffe que chez celles ayant plus de 18 ans (10).

PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE

La démonstration directe de l'importance des facteurs génétiques a été faite par l'observation d'un taux de cancers secondaires de la tête et du cou particulièrement élevé (incidence cumulative > 50% à 15 ans) chez les patients ayant reçu une allogreffe comme traitement d'une anémie de Fanconi (maladie génétique due à une instabilité chromosomique) (13). Cette incidence était encore supérieure chez les patients ayant eu une GVHD.

COMMENT PEUT-ON PRÉVENIR ET DÉPISTER PRÉCOCEMENT LES CANCERS SECONDAIRES ?

PRÉVENTION DES PTLD

Il est possible de diminuer le risque de PTLD en ajoutant une déplétion du greffon en lymphocytes B (avec un anticorps monoclonal anti-CD20 comme le rituximab ou en réalisant une sélection positive des cellules souches à l'aide de l'antigène CD34) chez les patients recevant une greffe déplétée en lymphocytes T. De plus, pour les patients à risque de développer une PTLD, des PCR quantitatives pour le virus EBV doivent être réalisées et du rituximab doit être administré lorsque les taux d'EBV sont supérieurs à 1.000 copies par ml de sang (3). L'utilisation d'antiviraux modérément actifs contre l'EBV, comme l'aciclovir et le ganciclovir, peut également se révéler utile dans certains cas (3).

PRÉVENTION DES CANCERS SOLIDES

Il est actuellement bien démontré qu'une exposition post-greffe excessive à la cigarette, à

l'alcool et aux rayons UV augmente le risque de développer des tumeurs secondaires. Il est donc important de motiver les patients à l'arrêt du tabac et à une consommation non excessive d'alcool. De plus, il faut recommander aux patients de mettre une protection UV totale lorsqu'ils s'exposent aux rayons solaires. Enfin, certains centres suggèrent la supplémentation en hormone thyroïdienne chez les patients ayant reçu une TBI (même chez ceux ayant une fonction thyroïdienne normale) afin de mettre la glande thyroïde au repos.

DÉPISTAGE PRÉCOCE DES TUMEURS SOLIDES SECONDAIRES

Le dépistage précoce des tumeurs secondaires fait partie d'une approche multidisciplinaire. Les patients ayant eu une irradiation corporelle totale, ceux ayant une GVHD chronique cutanée, et ceux ayant reçu de la PUVA-thérapie doivent subir un examen dermatologique annuel afin de dépister précocement les cancers cutanés. Les patients ayant une GVHD chronique buccale doivent subir un examen stomatologique au moins annuel, voire trimestriel, pour les patients souffrant d'un syndrome de Fanconi. Les femmes doivent subir une mammographie et un examen gynécologique annuel. Enfin, il est recommandé de réaliser une échographie de la thyroïde annuelle chez les patients ayant reçu une irradiation corporelle totale.

CONCLUSION

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques permet de guérir un nombre important de patients souffrant de néoplasie hématologique grave. Les études de suivi des survivants à long terme ont démontré une augmentation du risque de cancers secondaires chez ces patients. Les facteurs impliqués dans le développement de ces cancers secondaires comprennent les agents de chimiothérapie, les irradiations, les immunosuppresseurs, la GVHD et les infections virales. Alors que les PTLD surviennent généralement dans la première année suivant l'allogreffe, il existe une longue période de latence en ce qui concerne le développement des cancers solides secondaires. Il est indispensable de motiver les patients à éviter les risques supplémentaires de cancers (comme le tabagisme, l'éthylisme et l'exposition aux rayons UV), et à subir des examens annuels de dépistage afin de permettre un diagnostic précoce des cancers solides secondaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. Baron F, Storb R.— Allogeneic hematopoietic cell transplantation as treatment for hematological malignancies: a review. *Seminars in Immunopathology*, 2004, **26**, 71-94.
2. Socie G, Stone JV, Wingard JR, et al.— Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. Late Effects Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *N Engl J Med*. 1999, **341**, 14-21.
3. Lowe T, Bhatia S, Somlo G.— Second malignancies after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007, **13**, 1121-1134.
4. Witherspoon RP, Fisher LD, Schoch G, et al.— Secondary cancers after bone marrow transplantation for leukemia or aplastic anemia. *N Engl J Med*, 1989, **321**, 784-789.
5. Boyd CN, Ramberg RE, Thomas ED.— The incidence of recurrence of leukemia in donor cells after allogeneic bone marrow transplantation. *Leuk Res*, 1982, **6**, 833-837.
6. Hertenstein B, Hambach L, Bacigalupo A, et al.— Development of leukemia in donor cells after allogeneic stem cell transplantation—a survey of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica*, 2005, **90**, 969-975.
7. Niederwieser DW, Appelbaum FR, Gastl G, et al.— Inadvertent transmission of a donor's acute myeloid leukemia in bone marrow transplantation for chronic myelocytic leukemia. *N Engl J Med*, 1990, **322**, 1794-1796.
8. Baron F, Dresse MF, Beguin Y.— Transmission of chronic myeloid leukemia through peripheral-blood stem-cell transplantation. *N Engl J Med*, 2003, **349**, 913-914.
9. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, et al.— Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med*, 1997, **336**, 897-904.
10. Friedman DL, Rovo A, Leisenring W, et al.— Increased risk of breast cancer among survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation : a report from the FHCRC and the EBMT-Late Effect Working Party. *Blood*, 2008, **111**, 939-944.
11. Cohen A, Rovelli A, Merlo DF, et al.— Risk for secondary thyroid carcinoma after hematopoietic stem-cell transplantation : an EBMT Late Effects Working Party Study. *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 2449-2454.
12. Curtis RE, Metayer C, Rizzo JD, et al.— Impact of chronic GVHD therapy on the development of squamous-cell cancers after hematopoietic stem-cell transplantation : an international case-control study. *Blood*, 2005, **105**, 3802-3811.
13. Guardiola P, Socie G, Li X, et al.— Acute graft-versus-host disease in patients with Fanconi anemia or acquired aplastic anemia undergoing bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors : risk factors and influence on outcome. *Blood*, 2004, **103**, 73-77.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr F. Baron, Service d'Hématologie Clinique, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.