

À PROPOS DES AUTEURS



Rana Kandel, M.D.

La D^{re} Kandel est actuellement en quatrième année de résidence en gastro-entérologie à l'Université d'Ottawa. Elle a obtenu son diplôme de premier cycle en médecine à l'Université d'Ottawa en 2021 et a suivi une formation en médecine interne fondamentale à l'Université Queen's en 2024. Ses intérêts cliniques portent sur les maladies inflammatoires de l'intestin pour lesquelles elle a l'intention de suivre une formation spécialisée en MII grâce à une bourse de recherche.

Affiliations de l'autrice : Division de gastro-entérologie, département de médecine, Université d'Ottawa, Ottawa (Ontario)



Sanjay K. Murthy, M.D., M.Sc., FRCPC

Le D^r Murthy est professeur agrégé de médecine à l'Université d'Ottawa, gastro-entérologue au Centre des maladies inflammatoires de l'intestin (MII) de l'Hôpital d'Ottawa et scientifique à l'Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa. Il a obtenu son diplôme de docteur en médecine à l'Université d'Ottawa, a accompli sa résidence en médecine interne à l'Université du Manitoba et sa résidence en gastro-entérologie à l'Université de Toronto. Il a suivi des formations cliniques approfondies et bénéficié de bourses de recherche sur les maladies inflammatoires de l'intestin (hôpital Mont Sinaï, Toronto), la nutrition clinique (hôpital général de Toronto) et l'endoscopie diagnostique (Université de Mainz, Allemagne). Il est titulaire d'un diplôme de maîtrise en épidémiologie clinique et en recherche sur les soins de santé (Université de Toronto). Le programme de recherche du D^r Murthy repose sur l'utilisation des données cliniques et des données administratives relatives à la santé pour mener des études épidémiologiques, des essais cliniques et élaborer des modèles de prédiction clinique, qu'il applique à l'étude des maladies inflammatoires de l'intestin et des cancers gastro-intestinaux. Il mène actuellement plusieurs études nationales évaluant l'épidémiologie et la prévention du cancer dans les MII, et bénéficie du soutien d'une chaire de recherche en MII de la Faculté de médecine de l'Université d'Ottawa.

Affiliations de l'auteur : Division de gastro-entérologie, département de médecine, Université d'Ottawa, Ottawa (Ontario)

Utilisation de traitements immunosuppresseurs pour traiter les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) dans le contexte de l'après-cancer

Rana Kandel, M.D.

Sanjay K. Murthy, M.D., M.Sc., FRCPC

Introduction

Les maladies inflammatoires de l'intestin (MII), notamment la maladie de Crohn (MC) et la colite ulcéreuse (CU), sont des maladies inflammatoires chroniques à médiation immunitaire (MIMI) qui touchent les organes intestinaux et extra-intestinaux. L'inflammation intestinale chronique est la cause de lésions multifocales de l'ADN,¹⁻³ qui augmentent les risques de cancers intestinaux.^{4,5} Bien que l'utilisation généralisée de traitements biologiques et à base de petites molécules efficaces ainsi que l'intensification des traitements immunomodulateurs au cours des dernières années ont pu contribuer à la diminution des risques de cancer colorectal,⁶ ces traitements pourraient avoir induit des risques de cancer inattendus dans des organes qui ne sont pas directement touchés par les MII en raison d'une réduction de la surveillance immunitaire. Chez les personnes atteintes de MII, l'utilisation de thiopurines a été fréquemment associée à des risques de lymphome,⁷⁻⁹ de cancer de la peau autre que le mélanome (CPNM)¹⁰⁻¹² et de cancer du col de l'utérus.¹³ Plusieurs études de grande envergure ont également indiqué des risques accrus de lymphome⁸ et de mélanome^{14,15} associés aux traitements anti-facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNF), bien que d'autres études n'aient pas démontré ces associations.¹⁶ Une étude contrôlée à répartition aléatoire (ECRA) menée chez des personnes âgées atteintes de polyarthrite rhumatoïde (PR) et présentant des facteurs de risque cardiovasculaire a signalé une légère augmentation du risque de cancer toutes causes confondues avec l'inhibiteur non

sélectif de la Janus kinase (JAK), le tofacitinib.¹⁷ D'autres traitements par immunosuppresseurs, notamment le méthotrexate, les traitements anti-interleukine (IL)-12/23 ou anti-IL-23,¹⁸⁻²⁰ les traitements anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$,^{21,22} les inhibiteurs sélectifs de JAK-1 (upadacitinib)^{23,24} et les agonistes des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate,²⁵⁻²⁷ n'ont pas été associés à une augmentation des risques de cancer à ce jour. Toutefois, certains de ces nouveaux traitements ne sont disponibles que depuis quelques années.

Compte tenu du faible risque absolu de cancers liés au traitement, la maîtrise des MII sous-jacentes par des traitements immunosuppresseurs est généralement une priorité pour améliorer la qualité de vie et réduire les complications liées à ces maladies. La décision d'instaurer ou de poursuivre un traitement immunosuppresseur chez les personnes atteintes d'une tumeur maligne ou ayant des antécédents de tumeur maligne est plus complexe, car la surveillance immunitaire peut s'avérer plus cruciale chez ces patients. Les études cliniques excluent généralement les patients ayant des antécédents de cancer, ce qui limite les données probantes sur les risques de récurrence du cancer associés à des traitements spécifiques. De plus, certaines chimiothérapies cytotoxiques peuvent maîtriser les MII pendant de longues périodes²⁸ et une immunomodulation supplémentaire pourrait donc s'avérer inutile, et potentiellement nuisible, pendant un traitement anticancéreux. À l'inverse, les hormonothérapies, radiothérapies et traitements par inhibiteurs de points de contrôle

immunitaires ont été associés à des risques accrus d'exacerbations des MII.^{29,30} Par conséquent, une approche prudente et collaborative avec les oncologues est essentielle pour la prise en charge optimale des patients cancéreux atteints de MII.

Récemment, l'*European Crohn's and Colitis Organization* (ECCO)³¹ et l'*American Gastroenterological Association* (AGA)³² ont publié des recommandations pratiques concernant l'utilisation des traitements immunosuppresseurs chez les personnes atteintes de MII dans le contexte de l'après-cancer. Cet article résume les données probantes sur les risques de cancer associés à des traitements spécifiques des MII dans ce contexte particulier et présente une approche de prise en charge fondée sur des considérations scientifiques et pratiques.

Méthotrexate et thiopurines

Le méthotrexate (MTX) et les thiopurines (azathioprine et 6-mercaptopurine) sont des antimétabolites qui agissent comme des immunomodulateurs non sélectifs en interférant avec la synthèse de l'ADN.^{33,34} Une méta-analyse de 16 études, incluant 11 702 personnes atteintes de MIMI (MII, polyarthrite rhumatoïde, psoriasis) et 3 706 personnes atteintes de MII, suivies pendant une moyenne de trois ans après le diagnostic de cancer, n'a pas conclu à une augmentation significative des cancers non dermatologiques nouveaux ou récidivants chez les patients poursuivant un traitement immunomodulateur par rapport à un traitement anti-TNF ou ne recevant aucun traitement immunomodulateur (36,2, 33,8 et 37,5 pour 1 000 années-patients [AP], respectivement). Toutefois, une légère augmentation du taux de cancers de la peau nouveaux ou récidivants a été observée chez les patients qui ont poursuivi l'immunosuppression par rapport à ceux qui l'ont arrêtée (71,6 p/r à 50,8/1 000 AP).³⁵ Une étude rétrospective menée chez 54 919 patients atteints de MII et ayant des antécédents de carcinome basocellulaire (CBC) a montré que l'utilisation de thiopurines était associée à un risque accru de récurrence du CBC par rapport au traitement par 5-AAS (rapport des risques ajusté [RRa] de 1,65; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 1,24 à 2,19).³⁶

D'après les données limitées, l'ECCO a conclu que les données probantes concernant l'innocuité du méthotrexate utilisé à la suite d'un diagnostic de cancer sont insuffisantes. L'ECCO³¹ ainsi que l'AGA³² ont suggéré d'arrêter le traitement par

thiopurine chez les patients atteints d'une tumeur maligne active et d'envisager d'autres solutions chez les personnes ayant des antécédents de lymphome, de CPNM ou de cancer du col de l'utérus.

Traitement anti-TNF

Les traitements anti-TNF (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab) ont été les premiers traitements biologiques pour la MC et la CU. Malgré les préoccupations liées à l'inhibition d'une cytokine intervenant dans la clairance tumorale, les traitements anti-TNF n'ont généralement pas été associés à une augmentation des risques de cancer,¹ sauf dans quelques rapports isolés concernant le lymphome⁸ et le mélanome.^{14,15}

Dans la méta-analyse de 16 études susmentionnée, aucune récurrence accrue du cancer n'a été observée chez les patients atteints de MII qui sont restés sous traitement anti-TNF par rapport à ceux qui ont arrêté les immunomodulateurs.³⁵ Une autre étude rétrospective menée chez 463 patients cancéreux atteints de MII n'a pas montré d'augmentation du nombre de cancers nouveaux ou récidivants chez les personnes qui avaient poursuivi ou commencé récemment un traitement anti-TNF, par rapport à celles qui n'avaient pas reçu d'immunomodulateurs sur une période de suivi médiane de 6,2 ans.³⁷ Une étude de cohorte rétrospective multicentrique de 538 patients atteints de MII ayant des antécédents de cancers non digestifs n'a en outre montré aucune différence dans les taux de survie sans cancer entre les patients traités par anti-TNF ou par vedolizumab sur un suivi médian de 55 mois.³⁸ De plus, une étude de population portant sur 25 758 patients atteints de MIMI au Danemark n'a pas observé d'augmentation significative des taux de cancer chez les patients atteints de MII sous traitement anti-TNF (30,3/1 000 AP) par rapport aux patients ne recevant pas de traitement (34,4/1 000 AP).³⁹

D'après ce qui précède, l'ECCO suggère l'utilisation du traitement anti-TNF chez les patients cancéreux ou ayant des antécédents de cancer, bien qu'il n'existe pas de données sur les types de cancer spécifiques.³¹ Par contre, l'AGA recommande d'arrêter définitivement le traitement anti-TNF chez les patients ayant des antécédents de mélanome ou de cancers hématologiques, mais de le poursuivre chez les patients atteints d'autres types de cancer.³²

Védolizumab

Le védolizumab, un inhibiteur sélectif de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ dans l'intestin, a montré un excellent profil d'innocuité général dans le traitement de la CU et de la MC.⁴⁰ Les données de suivi des études cliniques n'ont pas indiqué un risque accru de tumeurs malignes lors de l'utilisation du védolizumab.²¹ Une étude rétrospective menée chez 538 patients atteints de MII et de cancers non digestifs n'a montré aucune différence dans les taux de survie sans cancer entre les patients traités par anti-TNF ou védolizumab par rapport à ceux ne recevant pas de traitement immunomodulateur.³⁸ De plus, selon une autre étude portant sur 463 patients atteints de MII et ayant des antécédents de cancer, le védolizumab était associé à un taux plus faible de cancers nouveaux ou récidivants (2,2/1 000) par rapport au traitement anti-TNF (4,2/1 000) et à l'absence d'effets immunomodulateurs (5,6/1 000).³⁷

L'ECCO³¹ et l'AGA³² recommandent de poursuivre le védolizumab dans le contexte de l'après-cancer. Toutefois, les décisions prises au cours de la période où le cancer est actif, en particulier en cas de cancer gastro-intestinal, doivent être individualisées en raison du manque de données probantes.

Anti-IL-12/23 et anti-IL-23

Les anticorps anti-IL-12/23 (ustékinumab) et les anticorps spécifiques anti-IL-23 (rizankizumab, mirikizumab, guselkumab) ont démontré leur efficacité et leur excellent profil d'innocuité dans le traitement de la CU et de la MC.^{18,41,42} Les données des registres à long terme sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique n'ont pas mis en évidence un risque accru de tumeur maligne avec ces agents.^{20,29} Une étude rétrospective menée chez 341 patients atteints de MII et présentant des antécédents de cancer n'a montré aucune différence significative dans l'incidence des cancers entre les personnes traitées par ustékinumab et celles sous traitement anti-TNF (RRa de 5,23; IC à 95 % de 0,96 à 28,41) ou ne recevant pas de traitement immunomodulateur (RRa de 0,88; IC à 95 % de 0,25 à 3,03) sur un suivi médian de 5,4 AP.⁴³ Les données sur les traitements anti-IL-23 sont limitées, car ces agents ne sont disponibles pour les MII que depuis peu.

D'après les données limitées, l'ECCO recommande de poursuivre le traitement anti-IL-12/23 chez les patients ayant des

antécédents de tumeur maligne, mais ne fait aucune recommandation spécifique sur son utilisation dans le cas d'une tumeur maligne active.³¹ De même, l'AGA recommande de ne pas modifier le traitement anti-IL-12/23 ou anti-IL-23 chez les patients ayant déjà présenté un cancer.³²

Autres traitements

Les inhibiteurs de JAK et les agonistes des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate sont de plus en plus utilisés pour la prise en charge des MII. Jusqu'à présent, aucune étude n'a évalué les risques de cancer associés à ces traitements dans le contexte de l'après-cancer. Actuellement, L'ECCO et l'AGA ne recommandent pas de modifier ces traitements chez les patients atteints d'un cancer actif ou présentant des antécédents de cancer.

Risques de récurrence du cancer dans le cadre de plusieurs traitements immunosuppresseurs

Une étude de cohorte prospective menée chez 405 patients atteints de MII qui avaient déjà reçu un diagnostic de cancer n'a signalé aucune association entre l'utilisation d'immunomodulateurs au moment de l'inclusion dans l'étude et le risque de cancers nouveaux ou récidivants.⁴⁴ De même, une vaste étude de registre (SAPPHIRE) portant sur 305 patients atteints de MII et présentant des antécédents de cancer n'a indiqué aucune différence significative dans la récurrence de cancer entre les personnes ayant reçu un traitement immunomodulateur (2,58/100 AP) et celles n'en ayant pas reçu (4,78/100 AP) (RRa de 1,41; IC à 95 % de 0,69 à 2,90) au cours d'un suivi médian de 4,8 ans.⁴⁵

Deux méta-analyses portant sur des patients atteints de MIMI (11 702 et 3 266 patients, respectivement) n'ont pas non plus montré de différence statistique dans les risques de récurrence du cancer en fonction de la date d'instauration du traitement immunomodulateur (traitement immunomodulateur instauré moins de 5 ou 6 ans p/r à plus de 5 ou 6 ans après le diagnostic de cancer initial [33,6 p/r à 32,9/1 000 AP pour l'immunomodulateur, $p = 0,86$; et 43,7 p/r à 21,0/1 000 AP pour l'anti-TNF, $p = 0,43$]).³⁵ De même, les taux étaient de 22 p/r à 48/1 000 AP pour l'immunomodulateur et de 32 p/r à 32/1 000 AP pour l'anti-TNF ($p > 0,1$ pour l'ensemble).⁴⁶

Recommandations pour le traitement des MII dans le contexte de l'après-cancer

Dans le contexte de l'après-cancer, la décision d'instaurer ou de poursuivre un traitement immunomodulateur doit tenir compte des risques relatifs de récurrence du cancer par rapport à la rechute de la MII. La phase initiale du contexte de l'après-cancer (dans les 5 ans suivant le diagnostic du cancer) est généralement considérée comme une période plus critique pour la récurrence du cancer, bien que deux méta-analyses n'aient pas conclu à une différence significative dans la récurrence du cancer selon que le traitement immunomodulateur a été instauré moins de 6 ans ou plus de 6 ans après le diagnostic du cancer.^{35,46}

Dans certaines situations, la prise en charge des MII peut être aussi importante, voire plus, que le risque de récurrence du cancer, en particulier pour les personnes présentant des phénotypes de MII compliqués (par exemple, une MC pénétrante ou étendue au niveau de l'intestin grêle, une MC fistulisante périanale complexe ou une pancolite grave) ou pour les patients cancéreux en soins palliatifs dont la qualité de vie est un aspect prioritaire. De plus, le type de cancer et le schéma thérapeutique anticancéreux jouent un rôle important dans la décision du traitement immunomodulateur approprié, ce qui nécessite une approche collaborative avec les oncologues.

Le système de classification de Penn, qui a été élaboré pour décrire les taux de récurrences du cancer chez les receveurs de greffes d'organes pleins, peut contribuer à orienter la prise en charge des MII chez les patients atteints de la maladie après la fin du traitement anticancéreux. Il est important de reconnaître que les traitements immunomodulateurs après une greffe diffèrent de ceux utilisés dans les MII. Selon ce système, le taux de récurrence des cancers à faible risque (par exemple, lymphomes, cancers de la thyroïde, du col de l'utérus et des testicules) est inférieur à 10 %, tandis que le taux de récurrence des cancers à risque intermédiaire (par exemple, cancers de l'utérus, du sein, de la prostate, du poumon et de l'appareil digestif) est de 11 à 25 % et le taux de récurrence des cancers à risque élevé (vessie, rein, mélanome, CPNM, sarcome, myélome multiple) est supérieur à 25 %.⁴⁷

D'après les données probantes disponibles, nous recommandons d'éviter l'utilisation des thiopurines chez les personnes atteintes d'un lymphome, d'un CPNM ou d'un cancer du col de l'utérus, et de ne pas les administrer pendant

au moins cinq ans après le diagnostic d'un autre cancer. Étant donné l'utilité limitée des thiopurines dans la prise en charge des MII, la poursuite de leur utilisation doit être soigneusement envisagée au cas par cas. Le traitement anti-TNF doit être interrompu jusqu'à cinq ans après le diagnostic d'un lymphome ou d'un mélanome, et d'autres traitements, tels que les traitements anti-IL-23 ou anti-intégrine, peuvent être envisagés chez ces patients si cela s'avère nécessaire. Compte tenu de la possibilité de risque accru de cancer chez les patients atteints de MII traités par des inhibiteurs non sélectifs de JAK, nous suggérons d'interrompre l'utilisation de cette classe de médicaments pendant une période allant jusqu'à cinq ans après le diagnostic de cancer. La décision de reprendre le traitement ou de passer à un autre doit être envisagée au cas par cas. Cette recommandation diffère de celle de l'ECCO et de l'AGA, mais correspond à celle d'autres groupes.⁴⁸ Nous suggérons également une réévaluation du traitement anti-intégrine chez les patients qui présentent des tumeurs malignes gastro-intestinales. Pour toutes les autres classes d'immunomodulateurs, il n'existe aucune donnée convaincante suggérant d'interrompre ou de changer de traitement. Toutefois, l'interruption du traitement peut être une décision raisonnable chez les patients recevant une chimiothérapie cytotoxique qui est supposée maîtriser l'inflammation systémique ou chez ceux présentant des antécédents de cancer à risque modéré à élevé de récurrence (**Figure 1**).

Conclusion

Avec l'arsenal de plus en plus important des traitements des MII, leur utilisation accrue à des doses plus élevées et à un stade plus précoce de la maladie, et une population atteinte de MII qui vit plus longtemps, les gastro-entérologues devront faire face à un nombre croissant de patients atteints de MII et d'un cancer actif ou présentant des antécédents de cancer. Nous avons résumé les données probantes disponibles et proposé une approche de prise en charge dans ce contexte afin d'orienter la prise de décision partagée dans la pratique. Toutefois, il est important de noter que presque toutes les données existantes reposent sur des études observationnelles et que le nombre d'études de grande envergure menées dans le contexte de l'après-cancer est limité, en particulier en ce qui concerne les nouveaux agents. La prise en charge optimale dans ce domaine nécessite

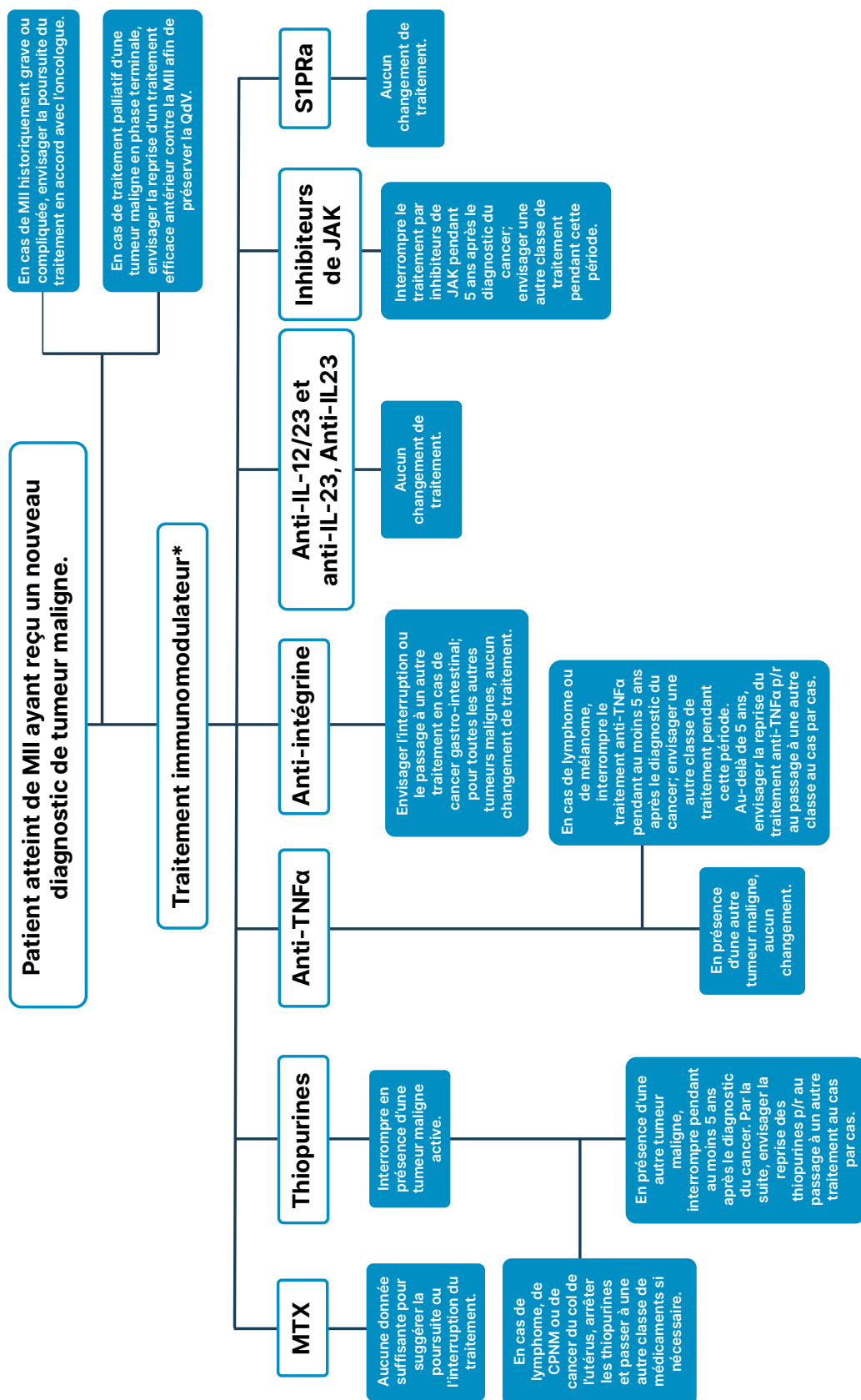


Figure 1. Parcours de soins supposé pour la gestion des traitements immunosuppresseurs après un diagnostic de cancer chez les personnes atteintes de MII; avec l'aimable autorisation de Rana Kandel, M.D. et Sanjay K. Murthy, M.D., M.Sc., FRCPC.

* La décision d'instaurer ou de poursuivre un traitement immunomodulateur après un diagnostic de cancer doit également tenir compte du traitement oncologique spécifique (c'est-à-dire : cytotoxique p/r aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires p/r à une radiothérapie p/r à une hormonothérapie) et la propension à la récurrence de cancers spécifiques selon la classification de Penn.

Abréviations : CPNM : cancer de la peau autre que le mélanome, IL : interleukine, JAK : Janus kinase, MII : maladies inflammatoires de l'intestin, MTX : méthotrexate, QdV : qualité de vie, S1PRa : agonistes des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate, TNF : facteur de nécrose tumorale

donc une approche collaborative et dynamique, tout en évitant les solutions « figées ». D'autres études multicentriques de grande envergure évaluant les risques de cancer spécifiques associés à des traitements spécifiques sont nécessaires pour mieux orienter le traitement des MII dans ce contexte.

Coordonnées

Sanjay K. Murthy, M.D., M.Sc., FRCPC

Courriel : smurthy@toh.ca

Divulgence de renseignements financiers

S.M. : Aucun déclaré.

R.K. : Aucun déclaré.

Références

- Rubin CE, Haggitt RC, Burmer GC, Brentnall TA, Stevens AC, Levine DS, et al. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1992;103(5):1611-1620. doi:10.1016/0016-5085(92)91185-7
- Lyda MH, Noffsinger A, Belli J, Fenoglio-Preiser CM. Microsatellite instability and K-ras mutations in patients with ulcerative colitis. *Hum Pathol*. 2000;31(6):665-671. doi:10.1053/hupa.2000.7643
- Sandborn WJ, Rebuck R, Wang Y, Zou B, Adedokun OJ, Gasink C, et al. Five-year efficacy and safety of ustekinumab treatment in Crohn's disease: the IM-UNITI trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(3):578-590.e574. doi:10.1016/j.cgh.2021.02.025
- Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, Vleggaar FP, Siersema PD, Oldenburg B. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(4):789-799. doi:10.1097/MIB.0b013e31828029c0
- Shah SC, Itzkowitz SH. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: mechanisms and management. *Gastroenterology*. 2022;162(3):715-730.e713. doi:10.1053/j.gastro.2021.10.035
- Murthy SK, Tandon P, Matthews P, Ahmed F, Pugliese M, Taljaard M, et al. A population-based matched cohort study of digestive system cancer incidence and mortality in individuals with and without inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2024;119(11):2275-2287. doi:10.14309/ajg.0000000000002900
- Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lemann M, Cosnes J, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009;374(9701):1617-1625. doi:10.1016/S0140-6736(09)61302-7
- Lemaitre M, Kirchgessner J, Rudnichi A, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, et al. Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone or in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA*. 2017;318(17):1679-1686. doi:10.1001/jama.2017.16071
- Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, Tierney A, Brensinger CM, Gisbert JP, et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):847-858.e844; quiz e848-850. doi:10.1016/j.cgh.2014.05.015
- Narous M, Nugent Z, Singh H, Bernstein CN. Risks of melanoma and nonmelanoma skin cancers pre- and post-inflammatory bowel disease diagnosis. *Inflamm Bowel Dis*. 2023;29(7):1047-1056. doi:10.1093/ibd/izac171
- Huang SZ, Liu ZC, Liao WX, Wei JX, Huang XW, Yang C, et al. Risk of skin cancers in thiopurines-treated and thiopurines-untreated patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(3):507-516. doi:10.1111/jgh.14533
- Long MD, Herfarth HH, Pipkin CA, Porter CQ, Sandler RS, Kappelman MD. Increased risk for non-melanoma skin cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(3):268-274. doi:10.1016/j.cgh.2009.11.024
- Dugué PA, Rebolj M, Hallas J, Garred P, Lynge E. Risk of cervical cancer in women with autoimmune diseases, in relation with their use of immunosuppressants and screening: population-based cohort study. *Int J Cancer*. 2015;136(6):E711-E719. doi:10.1002/ijc.29209
- McKenna MR, Stobaugh DJ, Deepak P. Melanoma and non-melanoma skin cancer in inflammatory bowel disease patients following tumor necrosis factor- α inhibitor monotherapy and in combination with thiopurines: analysis of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *J Gastrointest Liver Dis*. 2014;23(3):267-271. doi:10.15403/jgld.2014.1121.233.mrmk
- Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS, Kappelman MD. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2012;143(2):390-399.e391. doi:10.1053/j.gastro.2012.05.004
- Muller M, D'Amico F, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. TNF inhibitors and risk of malignancy in patients with inflammatory bowel diseases: a systematic review. *J Crohns Colitis*. 2021;15(5):840-859. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa186
- Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386(4):316-326. doi:10.1056/NEJMoa2109927
- Chaparro M, Baston-Rey I, Fernández-Salgado E, González García J, Ramos L, Diz-Lois Palomares MT, et al. Long-term real-world effectiveness and safety of ustekinumab in Crohn's disease patients: The SUSTAIN study. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28(11):1725-1736. doi:10.1093/ibd/izab357

19. Menter A, Papp KA, Gooderham M, Pariser DM, Augustin M, Kerdel FA, et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(7):1148-1158. doi:10.1111/jdv.13611
20. Kridin K, Abdelghaffar M, Mruwat N, Ludwig RJ, Thaçi D. Are interleukin 17 and interleukin 23 inhibitors associated with malignancies?—Insights from an international population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024;38(2):315-324. doi:10.1111/jdv.19520
21. Card T, Ungaro R, Bhayat F, Blake A, Hantsbarger G, Travis S. Vedolizumab use is not associated with increased malignancy incidence: GEMINI LTS study results and post-marketing data. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(1):149-157. doi:10.1111/apt.15538
22. Loftus EV, Jr., Feagan BG, Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(8):1353-1365. doi:10.1111/apt.16060
23. Puca P, Del Gaudio A, Iaccarino J, Blasi V, Coppola G, Laterza L, et al. Cancer risk in IBD patients treated with JAK inhibitors: reassuring evidence from trials and real-world data. *Cancers (Basel).* 2025;17(5):735. doi:10.3390/cancers17050735
24. Panaccione R, Lichtenstein G, Colombel JF, Nakase H, Yao X, Klaff J, et al. DOP002 Efficacy and safety of upadacitinib after 4 years of treatment in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: interim long-term data from the phase 3 open-label extension study (U-ACTIVATE). *Journal of Crohn's and Colitis.* 2025;19(Supplement_1):i84-i86. doi:10.1093/ecco-jcc/jjae190.0041
25. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer S, Vermeire S, Ghosh S, Liu WJ, et al. Long-term efficacy and safety of ozanimod in moderately to severely active ulcerative colitis: results from the open-label extension of the randomized, Phase 2 TOUCHSTONE study. *J Crohns Colitis.* 2021;15(7):1120-1129. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab012
26. Peyrin-Biroulet L, Dubinsky MC, Sands BE, Panés J, Schreiber S, Reinisch W, et al. Efficacy and safety of etrasimod in patients with moderately to severely active isolated proctitis: results from the Phase 3 ELEVATE UC Clinical Programme. *J Crohns Colitis.* 2024;18(8):1270-1282. doi:10.1093/ecco-jcc/jjae038
27. Vermeire S, Chiorean M, Panés J, Peyrin-Biroulet L, Zhang J, Sands BE, et al. Long-term safety and efficacy of etrasimod for ulcerative colitis: results from the open-label extension of the OASIS study. *J Crohns Colitis.* 2021;15(6):950-959. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab016
28. Fiorillo C, Schena CA, Quero G, Laterza V, Pugliese D, Privitera G, et al. Challenges in Crohn's disease management after gastrointestinal cancer diagnosis. *Cancers (Basel).* 2021;13(3):574. doi:10.3390/cancers13030574
29. Hong SJ, Zenger C, Pecoriello J, Pang A, Vallely M, Hudesman DP, et al. Ustekinumab and vedolizumab are not associated with subsequent cancer in IBD Patients with prior malignancy. *Inflamm Bowel Dis.* 2022;28(12):1826-1832. doi:10.1093/ibd/izac035
30. Abu-Sbeih H, Faleck DM, Ricciuti B, Mendelsohn RB, Naqash AR, Cohen JV, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy in patients with preexisting inflammatory bowel disease. *J Clin Oncol.* 2020;38(6):576-583. doi:10.1200/JCO.19.01674
31. Gordon H, Biancone L, Fiorino G, Katsanos KH, Kopylov U, Al Sulais E, et al. ECCO guidelines on inflammatory bowel disease and malignancies. *J Crohns Colitis.* 2023;17(6):827-854. doi:10.1093/ecco-jcc/jjac187
32. Axelrad JE, Hashash JG, Itzkowitz SH. AGA clinical practice update on management of inflammatory bowel disease in patients with malignancy: commentary. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024;22(7):1365-1372. doi:10.1016/j.cgh.2024.03.032
33. Herfarth HH, Kappelman MD, Long MD, Isaacs KL. Use of methotrexate in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(1):224-233. doi:10.1097/MIB.0000000000000589
34. de Boer NKH, Peyrin-Biroulet L, Jharap B, Sanderson JD, Meijer B, Atreya I, et al. Thiopurines in inflammatory bowel disease: new findings and perspectives. *J Crohns Colitis.* 2018;12(5):610-620. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx181
35. Shelton E, Laharie D, Scott FI, Mamtani R, Lewis JD, Colombel JF, et al. Cancer Recurrence Following Immune-Suppressive Therapies in Patients With Immune-Mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2016;151(1):97-109.e4.
36. Khan N, Patel D, Trivedi C, Kavani H, Medvedeva E, Pernes T, et al. Repeated occurrences of basal cell cancer in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive medications. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(8):1246-1252. doi:10.14309/ajg.0000000000000679
37. Vedamurthy A, Gangasani N, Ananthakrishnan AN. Vedolizumab or tumor necrosis factor antagonist use and risk of new or recurrent cancer in patients with inflammatory bowel disease with prior malignancy: a retrospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(1):88-95. doi:10.1016/j.cgh.2020.10.007

38. Poullenot F, Amiot A, Nachury M, Viennot S, Altwegg R, Bouhnik Y, et al. Comparative risk of incident cancer in patients with inflammatory bowel disease with prior non-digestive malignancy according to immunomodulator: a multicentre cohort study. *J Crohns Colitis*. 2022;16(10):1523-1530. doi:10.1093/ecco-jcc/jjac061
39. Waljee AK, Higgins PDR, Jensen CB, Villumsen M, Cohen-Mekelburg SA, Wallace BI, et al. Anti-tumour necrosis factor- α therapy and recurrent or new primary cancers in patients with inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, or psoriasis and previous cancer in Denmark: a nationwide, population-based cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3):276-284. doi:10.1016/S2468-1253(19)30362-0
40. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2017;66(5):839-851. doi:10.1136/gutjnl-2015-311079
41. D'Haens G, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *Lancet*. 2022;399(10340):2015-2030. doi:10.1016/S0140-6736(22)00467-6
42. Danese S, Panaccione R, Feagan BG, Afzali A, Rubin DT, Sands BE, et al. Efficacy and safety of 48 weeks of guselkumab for patients with Crohn's disease: maintenance results from the phase 2, randomised, double-blind GALAXI-1 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024;9(2):133-146. doi:10.1016/S2468-1253(23)00318-7
43. Hasan B, Tandon KS, Miret R, Khan S, Riaz A, Gonzalez A, et al. Ustekinumab does not increase risk of new or recurrent cancer in inflammatory bowel disease patients with prior malignancy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37(6):1016-1021. doi:10.1111/jgh.15806
44. Beaugerie L, Carrat F, Colombel JF, Bouvier AM, Sokol H, Babouri A, et al. Risk of new or recurrent cancer under immunosuppressive therapy in patients with IBD and previous cancer. *Gut*. 2014;63(9):1416-1423. doi:10.1136/gutjnl-2013-305763
45. Itzkowitz SH, Jiang Y, Villagra C, Colombel JF, Sultan K, Lukin DJ, et al. Safety of immunosuppression in a prospective cohort of inflammatory bowel disease patients with a HistoRy of CancEr: SAPPiRE Registry. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2025;23(5):855-865.e5. doi:10.1016/j.cgh.2024.05.006
46. Gupta A, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Risk of cancer recurrence in patients with immune-mediated diseases with use of immunosuppressive therapies: an updated systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(3):499-512.e496. doi:10.1016/j.cgh.2023.07.027
47. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation*. 1993;55(4):742-747. doi:10.1097/00007890-199304000-00011
48. Poullenot F, Laharie D. Management of inflammatory bowel disease in patients with current or past malignancy. *Cancers (Basel)*. 2023;15(4):1083. doi:10.3390/cancers15041083