

TUMEURS MALIGNES ET INFECTION PAR LE VIH

Dr C. Burty - DIU VIH - Dijon 12 mars 2010

Plan

- Introduction
- Contexte
 - Causes de décès en France
 - Evolution des cancers : données de la Base de données hospitalière française et d'autres études
 - Enquête ONCOVIH
- Cancers classants
- Cancers non classants
- Difficultés de prise en charge
- Conclusion
- Perspectives
- Enquête INTERCOREVIH Nord Est

Introduction (1)

- Certains cancers font partie des événements classant sida depuis le début de l'épidémie VIH :
 - > Kaposi, LMNH, LCP (1987)
 - > Cancer du col utérin (CDC 1993)
- Excès de risque de cancérogénèse :
 - > Risques relatifs plus faibles sauf Hodkin
 - > Co-infection par virus oncogènes :
 - HHV8 (Kaposi)
 - EBV (LMNH Burkitt)
 - HPV (cancer du col)
 - > Effet propre de l'immunosuppression cellulaire

Introduction (2)

- > Depuis l'utilisation des HAART :
 - ↓ LMNH
 - ↓ Kaposi
- > Emergence de cancers non classants
 - ↑ Hémopathies (Hodgkin)
 - ↑ Tumeurs solides (cancer poumon et canal anal...)
 - Rôle causal VIH
 - Rôle de cofacteurs pas toujours disponibles
- ➔ Cause nouvelle de morbidité et de mortalité

Causes de décès des personnes infectées par le VIH en France en 2005

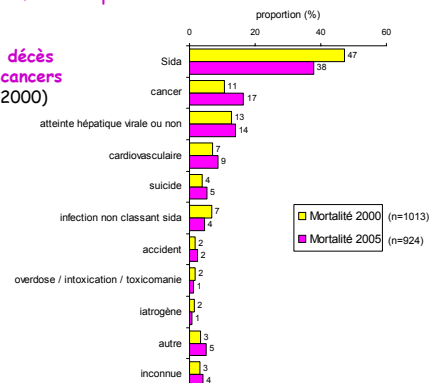
L'enquête Mortalité 2005

Lewden, May, Rosenthal et al JAIDS 2008
 Bonnet, Burty, Lewden et al CID 2009



Cause initiale de décès de 1013 personnes infectées par le VIH en 2005 en France

33% des décès liés aux cancers (29% en 2000)

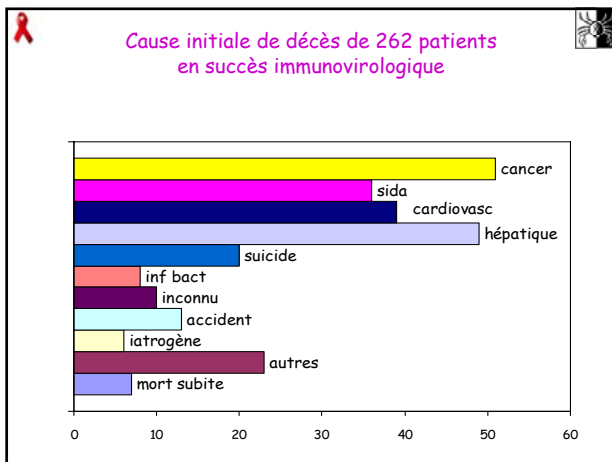


Distribution des causes des décès liés au cancer en 2000 et 2005

	Mortalité 2000	Mortalité 2005	p
Nombre décès documentés (rapportés)	924 (964)	1013 (1042)	
Nombre décès liés au cancer	269 (29%)	344 (34%)	<0.01
Cancer lié au sida	149 (16%)	134 (13%)	0.10
Lymphome Malin Non Hodgkinien	105 (11%)	103 (10%)	
Kaposi	40 (4%)	25 (2%)	
Cancer col	4 (<1%)	6 (<1%)	
Cancer lié aux hépatites	17 (2%)	37 (4%)	0.03
Hépatite C	8 (1%)	28 (3%)	
Hépatite B	7 (<1%)	6 (<1%)	
Hépatite B et C	2 (<1%)	3 (<1%)	
Cancer non lié au sida ni aux hépatites	103 (11%)	173 (17%)	<0.01
Respiratoire (poumon et ORL)	50 (5%)	65 (6%)	
Digestif	6 (<1%)	13 (1%)	
Pancréas	3 (<1%)	11 (1%)	
Anal	6 (<1%)	11 (1%)	
Cutané	2 (<1%)	10 (1%)	
Hodgkin	12 (1%)	9 (<1%)	
Autre hémopathie	5 (<1%)	8 (<1%)	
Sein	0 (0%)	7 (<1%)	
SNC	0 (0%)	6 (<1%)	
Autres	24 (3%)	33 (3%)	

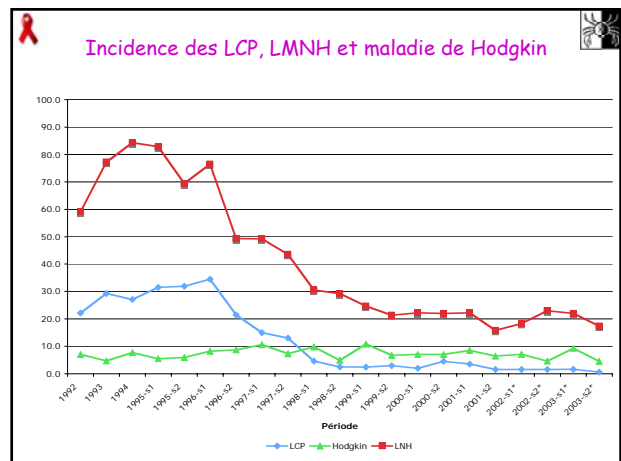
Caractéristiques des patients selon la cause de décès

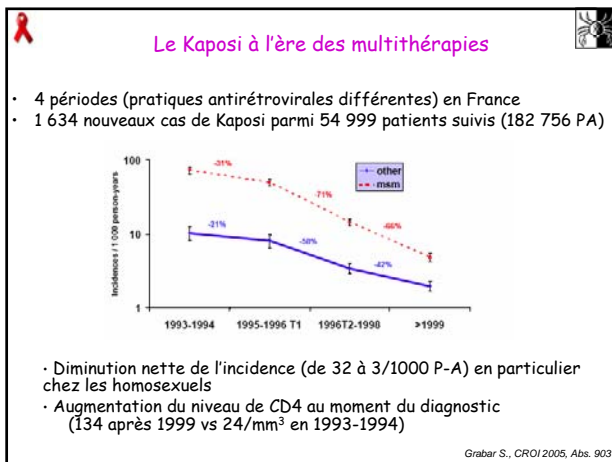
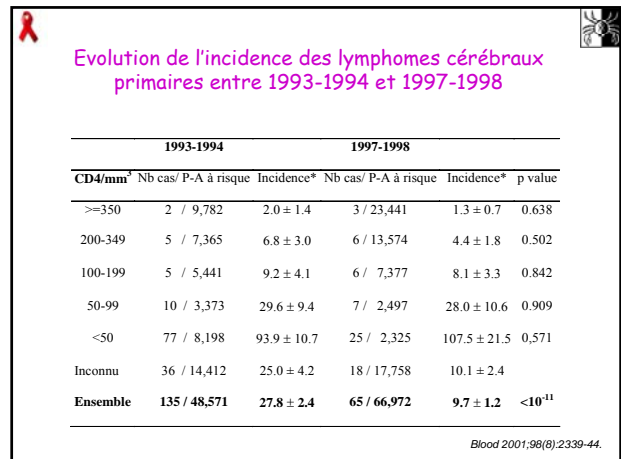
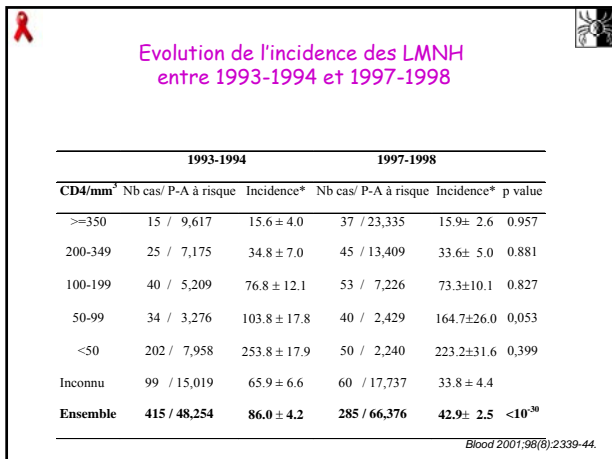
	LMNH N = 84	Hépatocarcinome lié aux hépatites N = 37	Cancer non sida ni hépatite N = 173	Autre causes de DC N = 676
Sexe masculin (%)	81	81	80	74
Age (ans) (IQR)	48 [41-55]	49 [45-56]	49 [45-58]	45 [40-53]
CD4 (/mm ³) (IQR)	76 [20-239]	231 [116-367]	205 [75-360]	172 [41-361]
Naïf ARV (%)	12	5	10	14
Tabac (%)	39	56	63	58
Alcool (%)	13	38	26	33
VHC (%)	15	78	29	42
VHB (%)	23	16	22	34



- ### Conclusion M2005
- Les cancers représentent **33%** des causes initiales de décès en 2005 vs 29% en 2000.
 - La proportion des décès par cancers non liés au sida ni aux hépatites virales a augmenté de 11 à **17%** entre 2000 et 2005.
 - Les décès par hépatocarcinome liés aux hépatites a augmenté
 - Parmi les causes de décès par cancer lié au sida, le taux de LMNH reste stable

Base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (FHDH - ANRS CO 04)





Evolution de l'incidence des cancers classant sida sous HAART (1) aux USA

Engels
Population étudiée : 375 933 pts VIH stade sida de 1980 à 2002

Risque relatif (RR) standardisé/RR de la population générale US.

	Années 80-89	Années 90-95	Années 96-2002	p
LMNH n= 4527	RR = 79.8	53.2	22.6	<0.0001
Kaposi n= 7864	RR= 52 900	22 050	3 640	<0.0001
Cancer du col n= 74	RR= 7.7	4.2	5.3	0.33

Engels E et al : AIDS 2006, 20:1645-54

Evolution de l'incidence des cancers classant sida sous HAART (2) en Suisse

Clifford
Population étudiée : 7304 pts VIH+ de 1985 à 2002

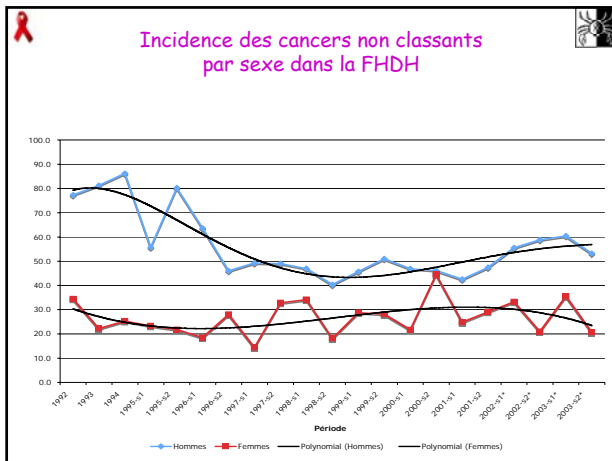
Risque relatif (RR) standardisé/RR de la population générale suisse

	Pas de HAART 21474 personne-années	HAART 7363 personne-années
LMNH	99.3	24.2
Kaposi	239	25.3
Cancer du col	11.4	0

Clifford G et al : J Natl Cancer Inst 2005; 97:425-432

Evolution des cancers classant sida (3)

SIR HAART	LMNH	Kaposi	Col
Clifford (Suisse) Pts VIH	24.2 (15,0-37,1) ⊖	25,3 (10,8-50,1) ⊖	0,0 ⊖
Engels (USA) Pts sida	22,6 (20,8-24,6) ⊖	3640 (3330-3980) ⊖	5,3 (3,6-7,6) ⊖



Incidence des cancers non classant SIDA pts VIH+/population générale :

Patel et al . CROI 2006 abs 813
N = 59101 patients VIH+ de 1992 à 2002, USA.

Localisation du cancer	Nbre de cas	Risque relatif (IC 95%) (X RR de la pop générale US)
Anal	78	18.3 (13.6-24.2)
Maladie de Hodgkin	102	17.5 (14.4-21.1)
Foie (CHC)	49	4.5 (3.2-6.1)
Testicule	22	3.3 (2.3-4.5)
Mélanome	38	2.1 (1.6-2.6)
ORL	66	2.0 (1.5-2.5)
Poumon	163	1.6 (1.4-1.8)
Colorectal	74	1.2 (0.9-1.4)
Rénal	24	0.9 (0.6-1.4)
Sein (Femmes)	36	0.7 (0.5-0.9)
Prostate	34	0.3 (0.2-0.4)

Risque relatif de l'ensemble des cancers non classant sida dans 4 études

Cohorte	Année d'étude	Nbre sujets	Nbre cancers	Risque relatif	IC95%
NCI AIDS Lancet 1998	1985-1996	98 226	712	1,7	1,5-2,3
Grulich AIDS 1999	1980-1993	3 616	62	3,0	2,3-3,84
Gallagher Am J Epidemiol 2001	1981-1994	122 993	1 569	3,1 (H) 2,9 (F)	2,8-3,37 2,34-4,59
Frisch JAMA 2001	1978-1996	302 834	4 422	2,7	2,7-2,8

Cancers non classant SIDA

SIR	Herida France	Clifford Suisse	Engels USA
Total	1,9 (1,7-2,1) ☺	3,1 (2,4-4,1) ☺	1,7 (1,6-1,9) ☺

SIR = Rapport d'incidence standardisé : Rapport entre le nombre observé et prévu de nouveaux cas de cancer.
Sur l'ensemble des diagnostics de cancers non classant SIDA, risque = 2-3.
Pas de changement entre la période pré et post-HAART.

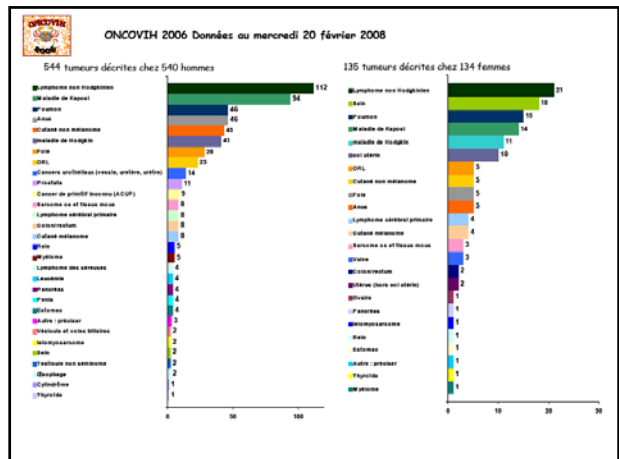
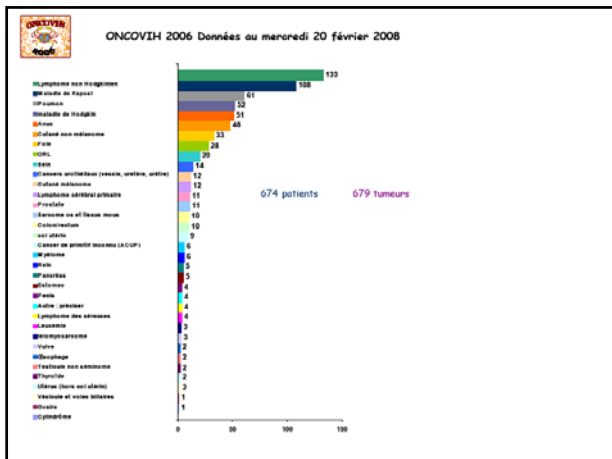
Cancers non classant SIDA

SIR	Herida	Clifford	Engels
Hodgkin	31,7 (25,8-38,5) ☺	36,2 (16,4-68,9) ☺	13,6 (10,6-17,1) ☺
Poumon	2,1 (1,7-2,6) ☺	2,8 (0,9-6,5) ☺	2,6 (2,1-3,1) ☺
Anus		50,4 (9,5-149) ☺	19,6 (14,2-26,4) ☺

SIR = Rapport d'incidence standardisé : Rapport entre le nombre observé et prévu de nouveaux cas de cancer.
Poumon 4,7 (3,2-6,5) et 2,5 (1,6-3,5) après ajustement sur le fait de fumer

ONCOVIH

Étude multicentrique nationale descriptive des tumeurs survenant chez les patients VIH en 2006



ONCOVIH : description de tous les cas

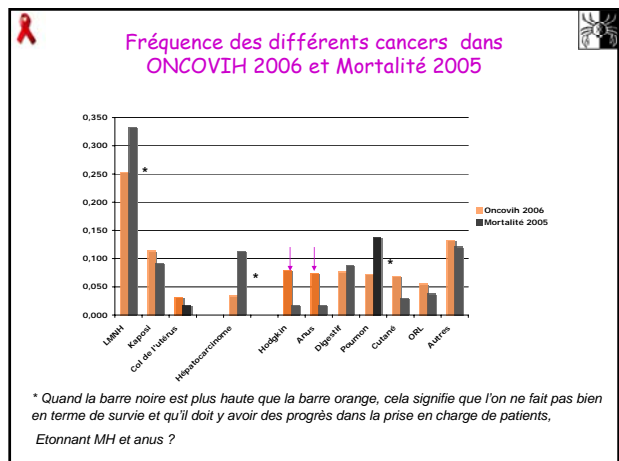
	TOUS 660	Homme 528	Femme 132	FHDH
% femme	20	0	100	33
Age (ans)	46 (41-54)	47 (41-55)	44 (38-52)	43 (37-49)
% MSM	40	50	0	32
Diagnostic VIH < 6 mois (%)	14	13	19	4
CD4	275 (141-446)	274 (140-444)	294 (145-482)	446 (302-623)
% cART et CV<500cp/ml	46	47	42	62
Survie à 6 mois	81%	80%	83%	
Survie à 12 mois	73%	73%	75%	

ONCOVIH : cancers classant sida

	LMNH 131	Kaposi 108	Col utérin 10
% femme	16	13	100
Age (ans)	45 (40-52)	42 (37-49)	42 (41-49)
% MSM	43	51	0
Diagnostic VIH < 6 mois (%)	17	38	10
CD4	209 (87-369)	158 (33-303)	299 (254-479)
% cART et CV <500cp/ml	30	8	20
Survie à 6 mois	80%	93%	100%
Survie à 12 mois	65%	92%	80%

ONCOVIH : cancers non classants

	Poumon 58	Hodgkin 52	Anus 50	Cutané Non Mélanome 46	Foie 30
% femme	24	21	10	11	17
Age (ans)	51 (43-59)	43 (35-50)	45 (42-52)	53 (46-62)	47 (42-52)
% MSM	24	48	66	44	17
Diagnostic VIH < 6 mois (%)	3	4	4	7	7
CD4	312 (202-468)	266 (140-460)	381 (260-481)	407 (244-630)	291 (154-500)
% cART et CV<500cp/ml	64	53	58	71	66
Survie à 6 mois	54%	85%	92%	100%	63%
Survie à 12 mois	39%	81%	90%	94%	50%



Survie à 2 ans après un diagnostic de cancer chez les patients VIH (1996-2000) et comparaison à la population non VIH

Le taux de survie à 2 ans :

Kaposi	58 %	
LMNH	41 %	1,9 (1,6-2,2)
Col	64 %	1,8 (1,1-3,2)
Poumon	10 %	2,5 (2,0-3,1)
Anus	76 %	0,9 (0,4-2,3)
Hodgkin	55 %	2,6 (1,7-4,1)

Taux de survie faible pour le cancer du poumon.
Risque de décès plus important dans la population VIH sauf pour l'anus.

Biggar, JAIDS 2005

I. Cancers classant sida

- Lymphomes malins non hodgkiniens
- Kaposi
- Cancers du col de l'utérus

Maladie de Kaposi

Epidémiologie

- Prévalence 50-60% au début épidémie
- ↓ incidence avec apparition ARV

Year	other	msm
1993-1994	10	31
1995-1996 T1	9.5	28
1996T2-1998	4.2	11
>1999	4.2	6.6

Kaposi : physiopathologie

- **Rôle de HHV8**
 - Epidémiologie
 - Séroprévalence : 0 à 2% donneurs sang (USA, France), 51% Ouganda
 - VIH : 0% hétéro, 5% transfusés, 35% homosexuels
 - Transmission sexuelle (oroanale ou anale réceptive) et salive (enfant)
 - Rôle oncogène
 - expression de protéines virales ayant des homologies avec des cytokines (IL6), protéines régulatrices du cycle cellulaire, protéines inhibant l'apoptose (bcl2)
 - expression de protéines virales
 - modulant la réponse immunitaire, l'apoptose ou la croissance cellulaire
- **Rôle direct du VIH**
 - Protéine TAT
 - Stimule la prolifération de cellules fusiformes et inhibe l'apoptose
 - Effet angiogénique (interaction avec récepteur VEGF)
 - Facteurs hormonaux
 - Immunodépression induite par le VIH

Kaposi : aspects cliniques

Atteintes cutanées

- macule → papule → nodule → plaque → forme ulcérovégétante
- lésion limitée, angiomateuse, érythémateuse → violine
- ecchymotique avec halo verdâtre
- indolore et non prurigineuse, généralisées ou localisées, taille variable, oedème lymphatique aux mb inf

Kaposi : aspects cliniques

- **Atteintes muqueuses**
 - Buccales, oculaires ou génitales
- **Atteintes viscérales**
 - Digestives asymptomatiques, pleuropulmonaires, ganglionnaires...

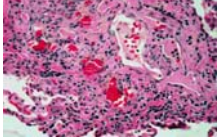



Kaposi sarcoma

Cutaneous

Visceral

Kaposi : diagnostic

- *Clinique*
- *Histologie*
 - Prolifération de cellules fusiformes
 - Néoangiogénèse
 - Infiltrat inflammatoire
 - Cellules tumorales
- *HAART*

Kaposi : traitement

- *Formes cutanéomuqueuses :*
 - Antirétroviraux seuls
 - Traitement locaux
 - Chirurgie
 - Acide rétinoïque (PANRETIN®)
 - Chimiothérapie in situ, cryothérapie, laser
- *Formes cutanéomuqueuses diffuses et viscérales*
 - ARV + Chimiothérapie : Doxorubicine liposomale (CAELYX®)
 - Si échec : Taxanes (TAXOL®, TAXOTERE®)
 - Polychimio : AVB


NB : risque de poussée évolutive (reconstitution immunitaire)

Kaposi : survie

- *Avant HAART : 12-18 mois*
- *Amélioration depuis HAART*
- *Dépend du stade tumoral, lésions viscérales*

Cancer du col de l'utérus (1)

- Papillomavirus = IST la plus répandue
- > 100 types oncogènes ou non
- Papillomavirus humain à haut pouvoir oncogène : HPV 16 et 18
- HPV : prévalence x 4 VIH+ / VIH-, infections par génotypes multiples
- Augmente avec immunodépression (CD4<200/mm³)
- Rôle direct du VIH
- Dysplasies : prévalence x 5/VIH-
 - CIN I = dysplasie légère
 - CIN II = dysplasie modérée
 - CIN III = dysplasie sévère / carcinome in situ



Cancer du col de l'utérus (2)

- Carcinome épidermoïde (80-90%)
- 35-40 ans
- Présentation clinique : métrorragies, incontinence urinaire...
- CD4 < 200/mm³
- Stade avancé, pronostic péjoratif
- Ttt = idem VIH-

Cancer du col de l'utérus (3) prévention

- Frottis cervical de dépistage à la découverte VIH puis tous les ans
- Si atypie cellulaire → recherche HPV oncogène
 - Si + → colposcopie
 - Si - → frottis à 6 mois
- Régression possible des lésions sous HAART
- Vaccin HPV : vaccination à l'adolescence pour modifier l'épidémiologie

II. Cancers non classant sida

- Cancers du poumon
- Cancers du canal anal
- Cancers du foie
- Cancers cutanés
- Cancers ORL
- Autres cancers

Cancer poumon

En France

- 25 000 nouveaux cas par an
- 5 hommes/1 femme
- Age moyen 60 ans
- Tabac > 80 % cas
- 85 % carcinome non à petites cellules
- 2/3 forme étendue ou métastatique
- Guérison < 15 %
- 1^{ère} cause de mortalité par cancer pour les deux sexes confondus

Cancer poumon

- A partir de 1996 : tendance à une augmentation du risque variant selon les études de 1 à 6,5
- ↑ risque avant / après HAART

Auteur	n	Etude	Pré-HAART	SIR	Post-HAART	SIR
Frish	302,834	R	oui	4	non	
Parker	26,181	R	oui	6.5	non	
Grulich	31,616	R	oui	3.8	non	
Dal Maso	60,421	R	oui	2.4	non	
Herida	77,025	P	oui	1	oui	2
Bower	8640	R	oui	1	oui	8.93

Lavolé, Lung Cancer 2005

Cancer bronchique chez les patients VIH

Réf	Spano	Tirelli	Karp	Sridhar	Vyzula	Alshafi
n	22	36	7	19	16	11
Age médian (ans)	45	38	38	48	44,5	49,7
CD4+ < 200/mm ³	9%	28%	?	53%	54%	30%
Type histologique						
Adénocarcinome	8 [36,5%]	14 [39%]	7 [100%]	5 [31%]	8 [50%]	5 [46%]
Cancer à cellules squameuses	11 [50%]	12 [33%]	0	6 [37%]	3 [19%]	4 [36%]
Cancer à petites cellules	1 [4,5%]	5 [14%]	0	1 [6%]	2 [12%]	0
Cancer à grandes cellules	1 [4,5%]	5 [14%]	0	2 [13%]	3 [19%]	1 [9%]
Autres	1 [4,5%]	-	0	2 [13%]	-	1 [9%]
Stade III-IV	16 [75%]	26 [84%]	7 [100%]	15 [79%]	13 [81%]	10 [90%]
Survie médiane (mois)	7	5	1	3	8	< 2

Cadranel J. et al. Thorax. 2006;61:1000-8.

Cancer poumon

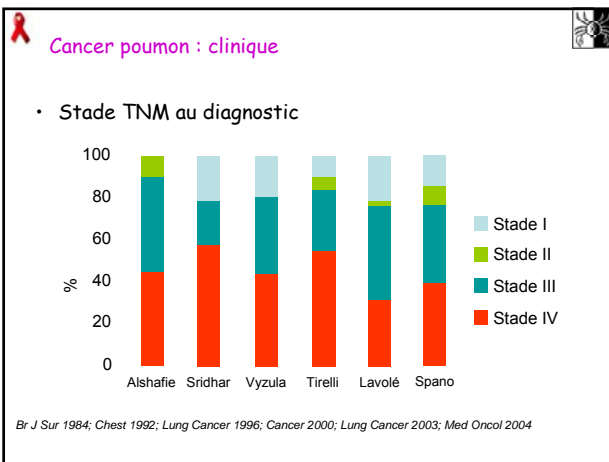
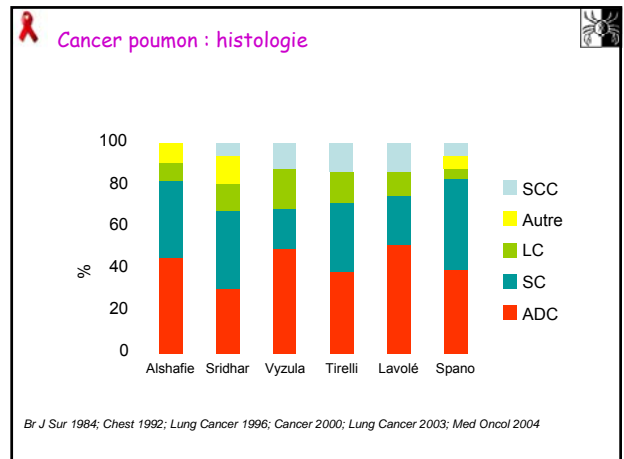
- *Sur-risque*
 - Tabac+++ : 57%VIH+ / 33%VIH- (*Savès CID 2003*)
 - Immunodépression
 - Durée de l'immunodépression et ↑ espérance de vie
 - Virus oncogène : (*Sigel CROI 2010*)
 - Effet des ARV ?
- Plus jeune / population générale
- 90 % fumeurs
- Mode contamination VIH : sans particularité
- CD4 : 250/mm³ (110 à 500)
- Pas de différences en terme de présentation clinique, radiologique ou de stade
- Plus souvent des adénocarcinomes
- Evolution plus grave avec % de survie à 1 et 2 ans inférieures à ceux de la population générale.

Cancer poumon : patients

- Caractéristiques épidémiologiques

	Alshafie	Sridhar	Vyzula	Tirelli	Lavolé	Spano
n	11	19	16	36	44	44
âge	49.7	48	44.5	38	42	42
% homme	82	100	94	89	93	93
% fumeurs	90	84	100	94	100	100
durée	-	-	-	-	28	28
quantité	-	60 PA	30 PA	40 cig/J	30PA	30 PA

Br J Sur 1984; Chest 1992; Lung Cancer 1996; Cancer 2000; Lung Cancer 2003; Med Oncol 2004



Cancer poumon : survie

	Alshafie VIH/non VIH	Sridhar VIH/non VIH	Vyzula VIH/non VIH	Tirelli VIH/non VIH	Lavolé VIH/non VIH	Powles VIH/non VIH
Médiane	4/7 m <i>p=0.003</i>	3/10 m <i>p=0.002</i>	8/12.5 m <i>p=0.003</i>	5/10 m <i>p=0.0001</i>	9/13 m <i>p=0.01</i>	4/4 m <i>ns</i>
1 an	0/20%	0/32%	10/50%	10/48%	33/55%	11/22%
2 ans	0/8%	0/0%	0/18%	0/25%	13/34%	-

*Le cancer est agressif : toutes les études cas-contrôles mettent en évidence une différence significative en terme de survie.
La moitié des patients sont décédés entre 3 et 9 mois.
Les % de survie à 1 an varient entre 0 et 15% alors que entre 0 et 50% des sujets sont en vie dans le groupe contrôle.*

Br J Sur 1984; Chest 1992; Lung Cancer 1996; Cancer 2000; Lung Cancer 2003; Br J Cancer 2003

Cancer poumon : prise en charge

Traitement :

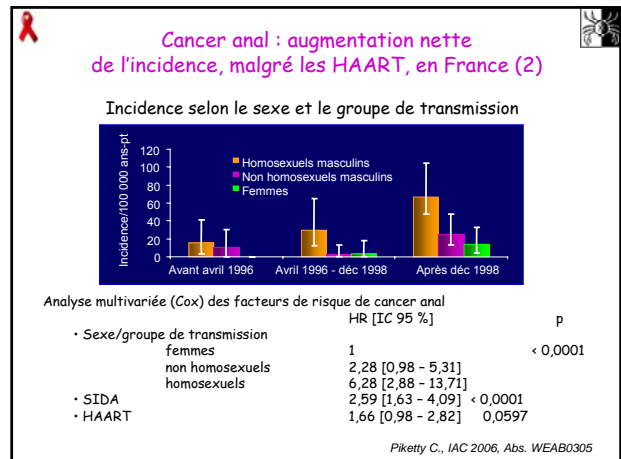
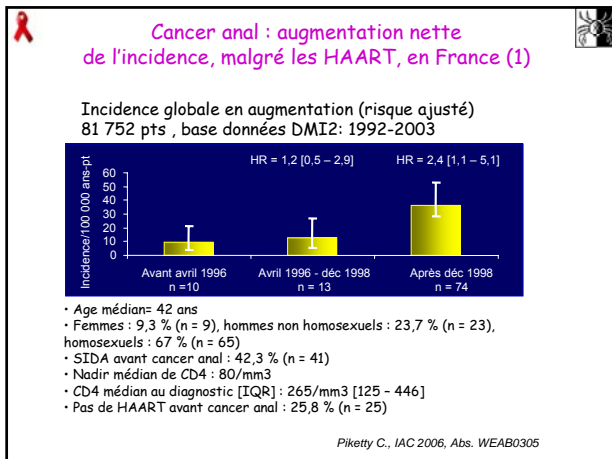
- Chirurgie chaque fois que possible
- Toxicité plus importante de la chimiothérapie, en particulier toxicité hématologique
- Interactions potentielles chimio-ARV

Prévention :

- Programmes spécifiques de sevrage tabagique
- Modalités de dépistage ?

Cancer du canal anal

- Fréquence : rare mais ↑
- RR x 84 chez MSM
- Age moyen = 45 ans
- Papillomavirus (88%)
- FR : rapports anaux, ATCD de MST, de cancer du col
- Condylome → Dysplasie épithéliale : ASCUS → LSIL → HSIL → K in situ → K invasif (carcinome épidermoïde)
- Aggravation si immunodépression
- Mais pas d'amélioration sous HAART
- Allongement de la survie → transformation LSIL HSIL
- SUN study (CROI2008) : 12% SIL





- ### Cancer canal anal
- Diagnostic : lésion indurée, inhabituelle
 - Souvent retardé
 - Évolution naturelle locorégionale : muqueux, sous-muqueux, sphincter, organes de voisinage, métastases
 - Intérêt de l'écho endo-ale
 - Traitement
 - Radiothérapie exclusive si < 4 cm (survie = 95%)
 - Radio+chimio si > 4 cm (survie = 70%)
 - Si méta : chimio ± radio ± chimio
 - Chirurgie = amputation abdomino-périnéale

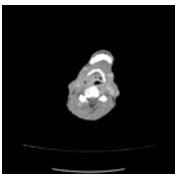
- ### Cancer canal anal
- Pronostic
 - Lié à la taille de la tumeur
 - Dépend du taux de CD4 : > 500 = idem pop générale
 - Prévention
 - Des IST
 - DEPISTAGE annuel si homosexuel ou ATCD lésion à HPV
 - Ttt et surveillance des condylomes
 - Vaccin anti HPV ?

- ### Cancer du foie
- Co-infection par VHB ou VHC
 - Incidence = 0.20 en 1991 et 1.32 en 2000 (USA sur 11 678 pts)
 - Hépatocarcinome = 4% des décès en 2005
 - Diagnostic tardif
 - Prévention :
 - Dépistage et prise en charge des co-infections VHB et VHC
 - Prévention par surveillance cirrhose



- ### Cancers cutanés
- Incidence augmentée
 - Carcinomes épidermoïdes
 - FR idem population générale = exposition solaire, morphotype clair
 - Patients plus jeunes
 - Tumeurs multiples
 - Récidives plus fréquentes
 - Dépistage
- Spano, Bull Cancer 2006
Wilkins, J Acad Dermatol 2006

 **Autres cancers** 



- Cancer ORL
 - Mal connu, peu décrit
 - Tabac
 - Papillomavirus ?
 - Penser au VIH devant un cancer ORL





- Cancer sein
- Cancer de prostate
- Colon-rectum

 **Cancers chez les enfants** 


- Cancers plus fréquents que chez enfants VIH-
- *Twichell CROI 2010*



 **Difficultés de prise en charge** 

- Consignes = ttt idem non VIH
- Interactions ARV chimiothérapies
- Penser aux prophylaxies car baisse CD4

 **Conclusion** 

- Apparition sous HAART des cancers non classant
 - 15 à 30 plus tôt (*Shiels CROI 2010*)
 - Reconstitution immunitaire incomplète
 - Co-morbidités associées (tabac, alcool, co-infections)
 - HAART (conséquence ?) allongement de la survie
 - Cancers diversifiés, agressifs
- Mesures de prévention et dépistage
 - Sevrage tabac +++, alcool
 - Dépistage lésions HPV
 - Seconds cancers
- Association encore mal comprise mais la lutte s'organise !



 **Perspectives** 

- Protocole LYMPHOVIR en cours
- Protocole vaccination contre HPV
- Protocoles pour dépistage K poumon
- Protocoles de début de ttt ARV plus précoces (CD4 < 500/mm³)
 - Taux bas de CD4 : K anal, ORL, poumon, colon-rectum et Hodgkin (*Silverberg CROI 2010*)
 - K foie non lié à immunodépression