

Tabac et VIH

LE POINT DE VUE DE L'ONCOLOGUE...



Tabac et VIH

Le point de vue de l'oncologue

Liens d'intérêts en rapport avec ce sujet

Aucun



Le Tabac...

pour l'oncologue

Facteur de risque de cancers

Impliqué dans 80% des cancers du poumon,

70 % des cancers des voies aérodigestives supérieures (bouche, larynx, pharynx, œsophage)

50 % des cancers de la vessie.

Et dans une moindre mesure, dans les cancers

- du foie, du pancréas, de l'estomac,
- du rein,
- du col de l'utérus, de l'ovaire, du sein,
- Du côlon-rectum,
- Et dans certaines leucémies.

Responsable de 30% des décès par cancer

Le Tabac...

pour l'oncologue

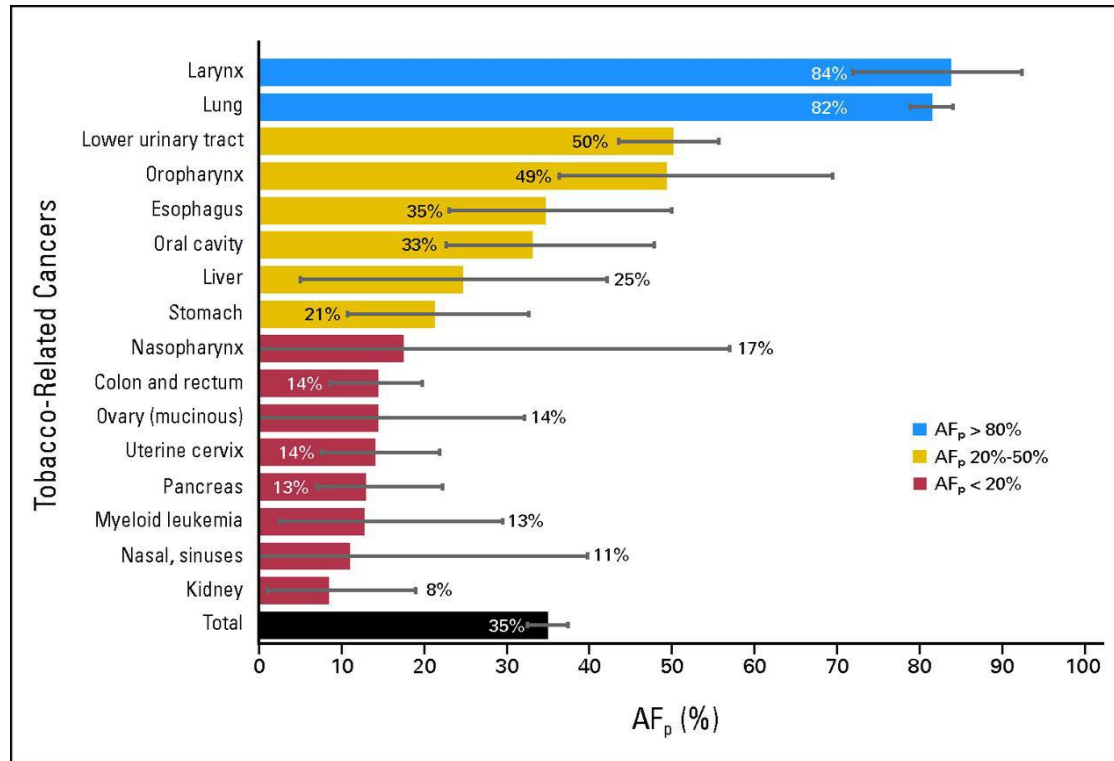


Fig 1. Population attributable fraction (AF_p) in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort, by tumor site for all tobacco-related cancers (TRC), based on smoking prevalence among cancer cases of the EPIC cohort. Estimates were adjusted for sex, age, education, body mass index, physical activity, alcohol consumption, total energy intake, and consumption of fruit and vegetables, assuming a population equally distributed by sex. The 95% CI (gray lines) for each estimate included in the figure are the following: larynx, 72% to 92%; lung, 79% to 84%; lower urinary tract, 44% to 56%; oropharynx, 36% to 69%; esophagus, 23% to 50%; oral cavity, 23% to 48%; liver, 5% to 42%; stomach, 11% to 33%; nasopharynx, -0.001% to 57%; colon and rectum, 9% to 20%; ovary (mucinous), 0% to 32%; uterine cervix, 8% to 22%; pancreas, 7% to 22%; myeloid leukemia, 3% to 30%; nasal cavity and sinuses, -0.0001% to 40%; kidney, 1% to 19%; all TRCs, 32% to 37%. Lower CIs below zero for cancers of the nasopharynx and nasal cavity and sinuses indicate no significant AF_p.

Le Tabac...

pour l'oncologue

Facteur péjoratif si poursuite après diagnostic cancer

- Mortalité globale plus importante que ceux qui ont arrêté au diagnostic :
HR=1,79 IC 95% (1,49-2,16) plus particulièrement chez les hommes ...
 - atteints de cancer du poumon (HR=2,36 (1,36-3,42)),
 - de cancer colorectal (HR=2,31 (1,40-3,81))
 - de cancer de la vessie (HR=2,95 (1,09-7,95))
- Augmentation du Risque de second cancer...

Tao, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013

Facteur de Sur-toxicité des traitements

- Radiothérapie
 - Irradiation VADS : majoration dysphonie, risque de mucite, œdème et nécrose à long terme
 - Irradiation pelvienne : toxicité digestive chronique
 - Irradiation sein: toxicité cutanée et cardiaque
- Chirurgie
 - complications per et postopératoires systémiques (respiratoires, cardiovasculaires et infectieuses)
 - complications du site opératoire (infection, retard de cicatrisation ...)

Le Tabac...

pour l'oncologue

Modulation de réponse de certains traitements antinéoplasiques

- Reste sujet d'études

Facteur de dégradation de la qualité de vie



Au total, arrêt du tabac dès le diagnostic : objectif faisant partie du projet thérapeutique d'un patient suivi pour cancer.

Tabac et personnes vivant avec le VIH...

pour l'oncologue

Plus forte prévalence de l'intoxication tabagique chez les PVVIH que dans la population générale

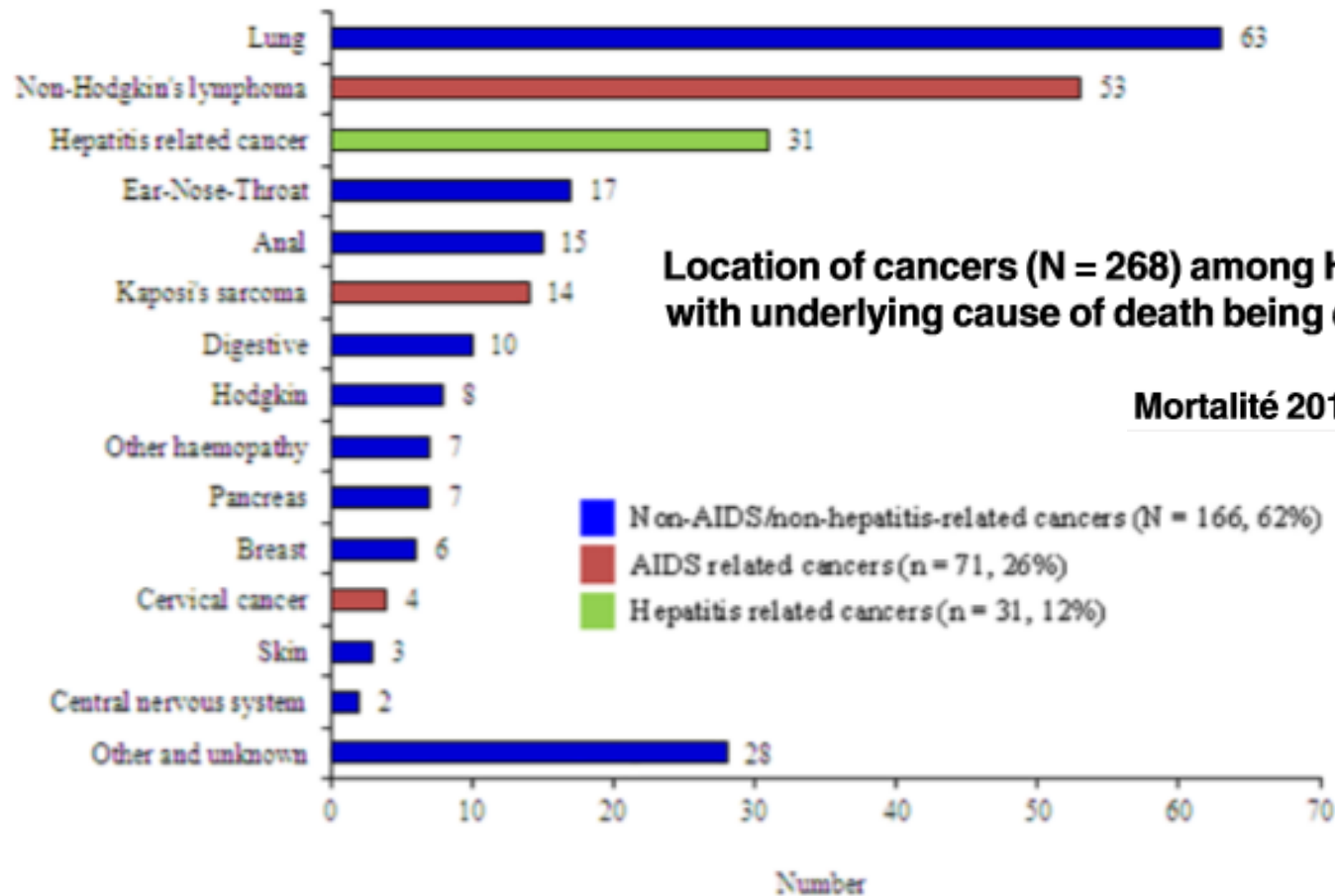
- Usa
 - 60-80% prévalence
 - 2 - 3x supérieure que dans la population générale
- France environ 50%
 - données 2010 2011 : aquitaine ANRS CO3, 47 % des personnes sont des fumeurs.
 - VESPA 2 38 % de fumeurs

Données oncologiques

22% décès PVVIH en France liés à des cancers non classant SIDA.

Cancer du poumon : 25 % des décès par cancer chez PVVIH

Cancers et PVVIH



Tabac et cancer du poumon chez les PVVIH

Sigel 2012:

Veterans Aging cohort Study Virtual Cohort :

- 37 294 PVVIH
 - ⇒ 457 cancers du poumon soit 204/100 000 personnes années (IC95% 167-249)
- 75 750 personnes non infectés
 - ⇒ 614 cancers du poumon soit 119/100 000 personnes années (IC95% 110-129)

RR non ajusté **1,7** IC 95% (1,5-2)

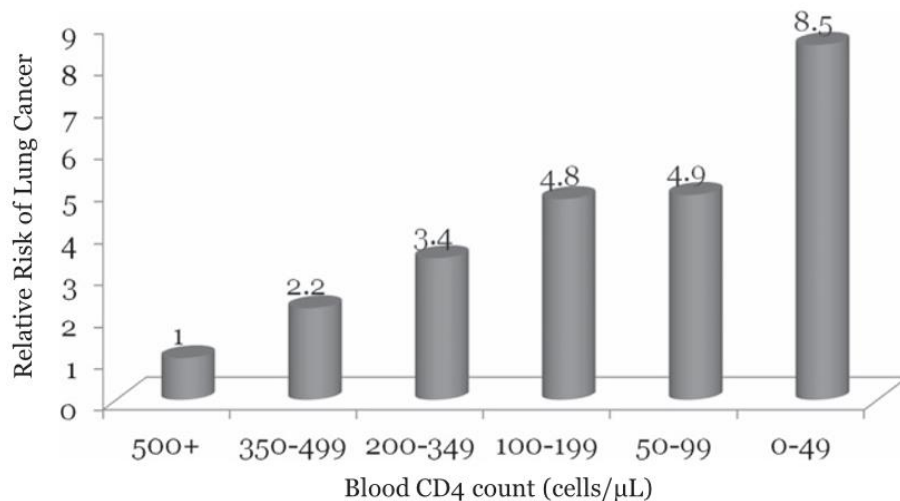
Analyse multivariée:

- Tabac poursuivi : FDR indépendant survenue K du poumon versus personnes n'ayant jamais fumé : RR **6,3** IC 95% (4,7-8,4)
- Tabac sevré : FDR indépendant survenue K du poumon versus personnes n'ayant jamais fumé : RR **3,0** IC 95% (2,2-4,1)
- HIV: FDR indépendant survenue cancer du poumon : RR **1,7** IC 95% (1,5-1,9)

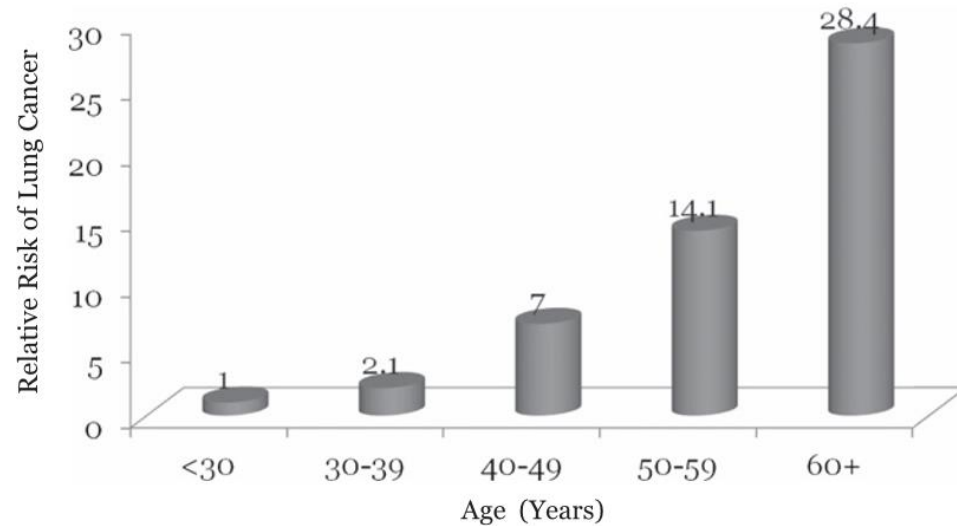
Cancer du poumon chez les PVVIH

Autres facteurs de risques du cancer du poumon chez les PVVIH

- Taux CD4/immunodépression
- Age



The relationship between peripheral blood CD4 counts and the risk of lung cancer in patients with HIV infection.



The relationship between age and the risk of lung cancer in patients with HIV infection.

Le cancer du poumon chez les PVVIH : particularités de traitement

Manque de données prospectives chez PVVIH => traitement standard

Chirurgie

Radiothérapie

Sur toxicité liée au VIH avec œsophagite et odynophagie?

Recommendations for treating HIV patients with radiotherapy (RT)

Malignancy	Potential Toxicity	Level of Evidence	Recommendation	Recommended Dose (Total Gy/fractions)	Strength of Recommendation	Comments
[...]						
Lung	Esophagitis Esophageal stricture	3	Data is insufficient for recommendation.	----	----	Few cases of radiotoxicity have been reported. Esophagitis and esophageal stricture is a concern.

[...]

D'après Housri et Al. CANCER 2010

Le cancer du poumon chez les PVVIH : particularités de traitement

Chimiothérapie/ thérapie ciblée sous ttt antirétroviral

Interaction médicamenteuse?

Métabolisation fréquente par CYT P450 (Vinorelbine, Taxanes, etoposide, TKI)

Antirétroviraux : souvent substrats, inhibiteurs ou inducteurs des CYT P450

Route of elimination (substrate)		Effect on CYP450/transporters	Potential for clinically significant pharmacokinetic interactions of drugs	
			Effect on antiretrovirals (substrate)	Effect on cancer drugs*
Nucleoside reverse-transcriptase inhibitors				
Abacavir ⁹⁻¹¹	Renal excretion, ADH, UGT†	None known	Unlikely	Unlikely
Didanosine ¹²	Renal excretion, purine nucleoside phosphorylase	None known	Unlikely	Unlikely
Emtricitabine ¹³	Renal excretion	None known	Unlikely	Unlikely
Lamivudine ¹⁴	Renal excretion	None known	Unlikely	Unlikely
Stavudine ¹⁵	Renal excretion	None known	Unlikely	Unlikely
Zidovudine ^{16,17}	UGT2B7	None known	Possible	Unlikely
Nucleotide reverse-transcriptase inhibitors				
Tenofovir ¹⁸	Renal excretion	Weak inhibitor: CYP1A2	Unlikely	Possible
Non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor				
Delavirdine ^{19,20}	CYP2D6, CYP3A4	Inhibitor: CYP2C9/2C19, CYP2D6, CYP3A4	Possible	Possible (inhibitor)
Efavirenz ²¹⁻²⁴	CYP2B6>CYP3A, UGT2B7	Inducer: CYP2B6, CYP3A4; inhibitor: CYP2C9/2C19, CYP3A4	Possible	Highly likely (inducer)
Etravirine ^{25,26}	CYP2C9/2C19, CYP3A4, UGT†	Poor inducer: CYP2B6, CYP3A4; poor inhibitor: CYP2C9/2C19, ABCB1	Possible	Highly likely (inducer)
Nevirapine ²⁶⁻²⁸	CYP2B6, CYP3A4, UGT†	Potent inducer: CYP2B6, CYP3A4	Possible	Highly likely (inducer)
Ritonavir or ritonavir-boosted HIV-1 protease inhibitors				
Amprenavir ²⁹⁻³³	CYP3A4>CYP2D6, CYP2C9, ABCB1, UGT†	Strong to weak inhibitor: CYP3A; inducer: CYP3A4, ABCB1	Possible	Definite (inhibitor)‡
Darunavir ³⁴	CYP3A4	Inhibitor: CYP3A4	Possible	Definite (inhibitor)‡
Fosamprenavir (prodrug) ³⁵	Hydrolysed to amprenavir	See amprenavir	Possible	Definite (inhibitor)‡
Indinavir ^{29,32,26-41}	CYP3A4, ABCB1, ABCC2, UGT†	Strong to weak inhibitor: CYP3A>CYP2D6, UGT1A1	Possible	Definite (inhibitor)‡
Lopinavir ⁴¹⁻⁴⁴	CYP3A, ABCC2	Strong to weak inhibitor: CYP3A4>UGT1A1	Possible	Definite (inhibitor)‡
Ritonavir ^{29,32,36,38,39,45-49}	CYP3A4>CYP2D6, ABCB1, ABCC2	Inducer: CYP2B6, CYP2C9/2C19, CYP3A4, UGT†; inhibitor: CYP3A>CYP2D6>CYP2C9	Possible	Definite (inhibitor or inducer)
Saquinavir ^{29,32,36,38,39,41,44}	CYP3A4, ABCB1, ABCC2	Weak inhibitor: CYP3A, CYP2C9>CYP2D6, UGT1A1, ABCB1, ABCC2	Possible	Definite (inhibitor)‡
Tipranavir ⁵⁰⁻⁵²	CYP3A4, UGT†, ABCB1	Inducer: CYP3A4, ABCB1; inhibitor: CYP1A2, CYP2C9/2C19, CYP2D6	Possible	Definite (inhibitor or inducer)‡
Non-ritonavir-boosted HIV-1 protease inhibitors				
Atazanavir ^{41,44,53-56}	CYP3A4, ABCB1	Inhibitor: CYP3A4>CYP2C8, UGT1A1, ABCC2	Possible	Possible (inhibitor)
Nelfinavir ^{29,31,36,38,57-59}	CYP2C19>CYP3A4; CYP2D6, CYP2C9	Inducer: CYP2C9, CYP3A4, ABCB1; inhibitor: CYP3A>CYP2D6	Possible	Possible (inhibitor or inducer)
Integrase strand-transfer inhibitors				
Raltegravir ⁶⁰	UGT1A1	None known	Possible	Unlikely
Fusion inhibitors				
Enfuvirtide ⁶¹	Catabolism	None known	Unlikely	Unlikely
Entry inhibitors (chemokine receptor antagonists)				
Maraviroc ⁶²⁻⁶⁵	CYP3A4, ABCB1	None known	Possible	Unlikely

Le cancer du poumon chez les PVVIH : particularités de traitement

Essais cliniques de Chimiothérapie chez PVVIH

- NCI : immunothérapie par *pembrolizumab* chez PVVIH présentant une tumeur solide (Ph I) (NCT02595866)
- IFCT : immunothérapie par *nivolumab* chez PVVIH présentant un CBNPC (Ph II) (NCT03304093)
- NCI : immunothérapie par *nivolumab* + *ipililumab* chez PVVIH présentant une tumeur solide ou un LH réfractaire (Ph I) (NCT02408861)
- IFCT: *Carboplatine Alimta* chez PVVIH présentant un CBNPC (Ph II) (NCT01296113) résultats en attente
- AIDS Malignancy Consortium trial: *Carboplatine Taxol* chez PVVIH présentant une tumeur solide avancée (Ph II) (NCT01296113) : résultats en attente
- NCI : *Erlotinib* chez PVVIH présentant un CBNPC (Ph I) (NCT02134886) : résultats en attente

Pronostic du cancer du poumon chez PVVIH

Données initiales, avant l'ère des antirétroviraux : moins bon pronostic

Cohorte SEER 1996-2009:

Silverberg CROI meeting 2012

- Survie à 5 ans 7,9% PVVIH vs 21,9% PNI **HR 1,7** IC95% (1,3-2,2) $p < 0,001$
- Explications proposées : immunosuppression, facteurs sociaux (défaut d'accès aux soins) plus de stades avancés

Registre Cancer Texas:

Suneja AIDS 2013

- Disparités de traitement: PVVIH : 60,3% recevant un traitement pour un CBNPC versus 77,5% pour les PNI (**OR 0,39** IC 95 % (0,3-0,52))
- Notamment moins de chirurgie pour les stades localisés et de chimiothérapie pour les stades métastatiques
- Mortalité spécifique au cancer plus élevée dans le groupe PVVIH (**HR 1.34**, 95% CI 1.15-1.56)

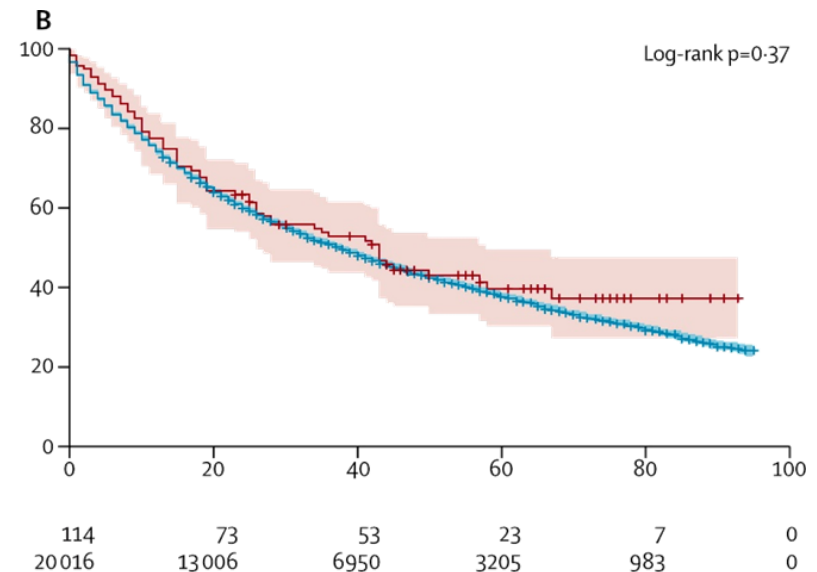
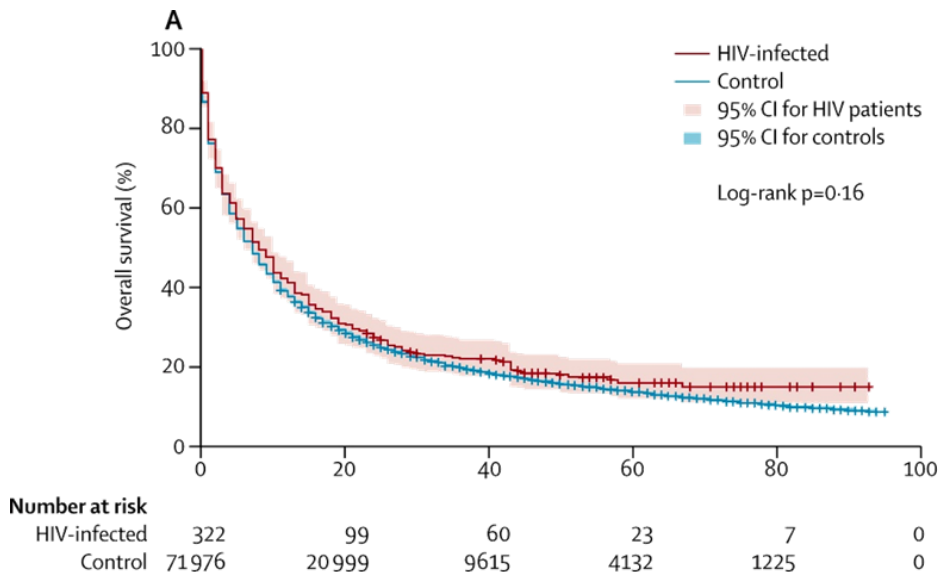
Pronostic du cancer du poumon chez PVVIH

Rengan et Al. 2012:

- Base de données à partir SEER (US NCI) couplée aux données medicare
- CBNPC diagnostiqués entre 1-1-2000 et 31-12-2005
- 322 CBNPC chez PVVIH et 71976 CBNPC bras contrôle

	HIV+ (n=322)	%	Control (n=71 976)	%	χ^2 p value
Stage I/II	114	35.40%	20 016	27.81%	0.002
Stage IIIA/IIIB	96	29.81%	22 793	31.67%	0.48
Stage IV	112	34.78%	29 167	40.50%	0.04
Median age (IQR)	75 (69–81)		75 (69–81)		0.99
Race					
White	231	71.74%	62 859	87.33%	<0.0001
African American	76	23.60%	6 056	8.41%	<0.0001
Other	15	4.66%	3 061	4.25%	0.72
Comorbidities					
0	16	4.97%	6 164	8.56%	0.02
1	28	8.70%	11 660	16.20%	0.0003
2 or more	278	86.34%	54 152	75.24%	<0.0001
Median income in bottom two quartiles (range in US dollars)	139	43.17 (7–32 492)	33 117	46.01 (7–32 492)	0.65

Pronostic du cancer du poumon chez PVVIH



Tout stades:

Survie médiane identique:

- PVVIH : 8,0 mois IC95% (6,0-10,0)
- PNI : 7,0mois IC95% (7,0-7,0)

P=0,16

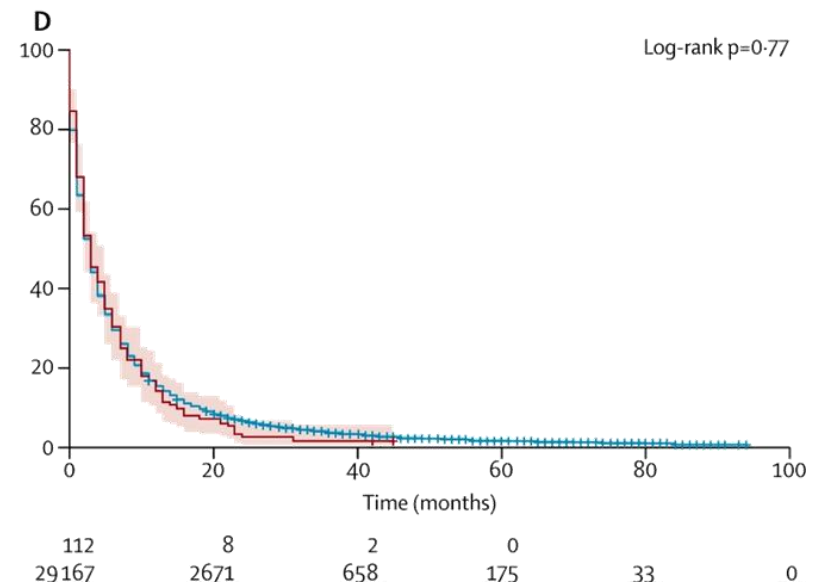
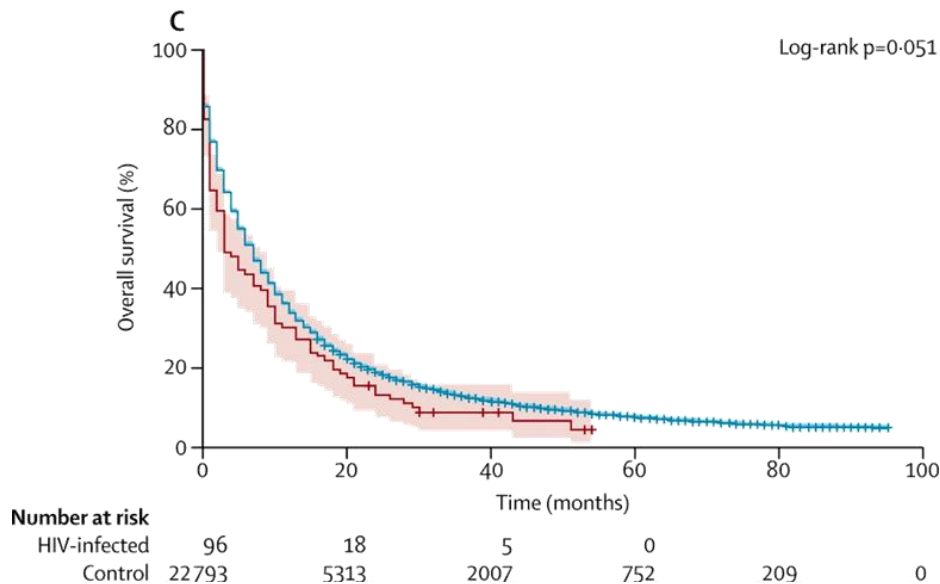
Stades I-II (traitement référence: chirurgie seule)

Survie médiane identique:

- PVVIH : 43,0 mois IC95% (26,0-58,0)
- PNI : 37,0mois IC95% (36,0-39,0)

p=0,37

Pronostic du cancer du poumon chez PVVIH



Stades IIIa/IIIb (ttt référence RxCT concomitante)

Pas de différence statistique en survie médiane

- PVVIH : 3,0 mois IC95% (2,0-8,0)
- PNI : 7,0mois IC95% (7,0-7,0)

p=0,051

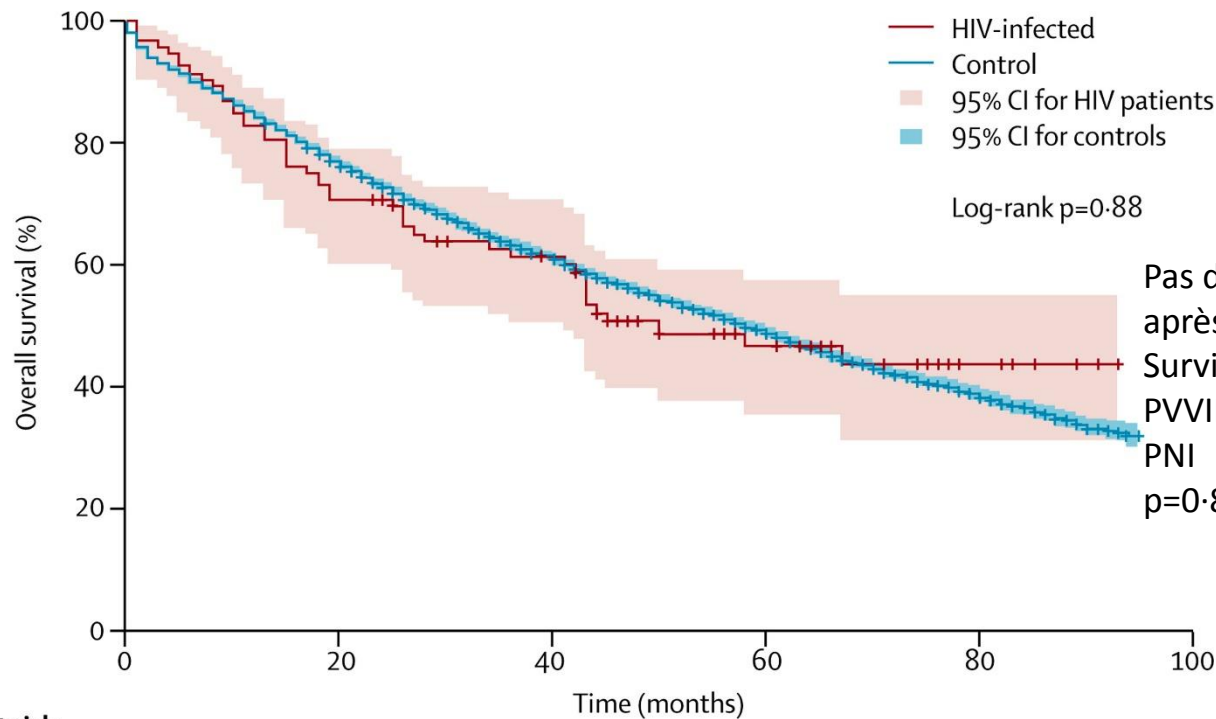
Stades IV (traitement référence: CT palliative)

Survie médiane identique:

- PVVIH : 3,0 mois IC95% (26,0-58,0)
- PNI : 3,0mois IC95% (36,0-39,0)

p=0,77

Pronostic du cancer du poumon chez PVVIH



Pas de différence de survie significative après résection d'un CBNPC stade I-II :

Survie médiane

PVVIH : 50,0 mois IC95%(42,0- unestimable)

PNI : 58,0 mois IC 95% (57,0–60,0)

$p=0.88$

Number at risk

HIV-infected	92	65	49	21	7	0
Control	13640	10498	6018	2862	892	0

Essais de dépistage du Cancer du poumon chez PVVIH

Population à risque (VIH – Tabac) // pronostic lié stade

Utilisation du scanner thoracique low dose?

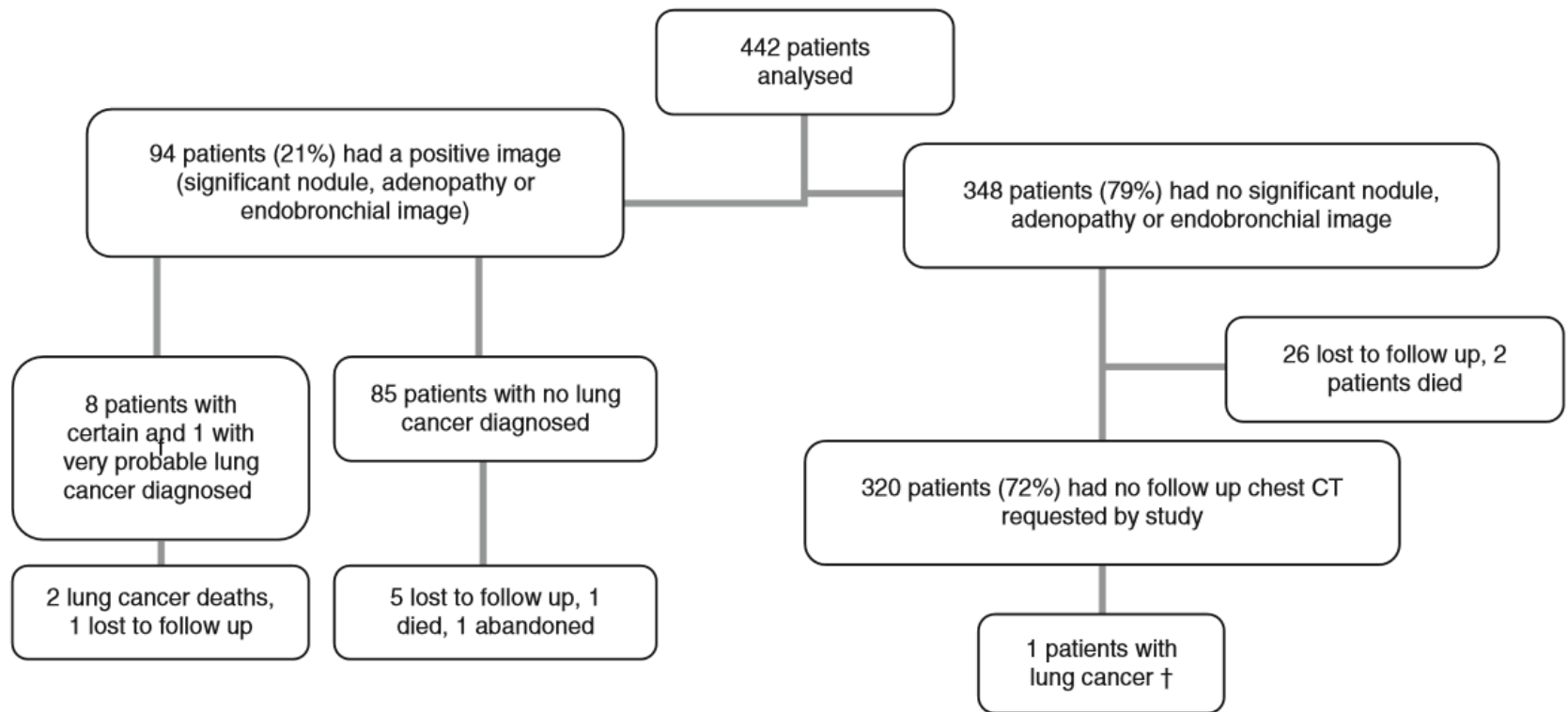
Limites: PVVIH : risque de faux positifs notamment liés au sur risque infectieux => Adénopathies non spécifiques



Radiographic Evidence Linking Tobacco Use and Lung Cancer, McMullan and Cohen, N Engl J Med 2006; 354:397

Essais de dépistage du Cancer du poumon chez PVVIH

INSERM-ANRS : HIV-CHEST 442 PVVIH >40ans, >20PA, NADIR CD4+ <350



Prévalence cancer poumon : 2,03% IC95% (0,9-3,8)

Procédures invasives pour biopsie : 18 chez 15 patients (3,4%) Pas d'incident au décours de ces procédures

Prévalences images suspectes 21%

Au total

VIH et Tabac pour l'oncologue

=> Nette majoration de l'incidence des Cancers du Poumon

- Traitement Cancer Poumon PVVIH : spécificités nécessitant études complémentaires en cours
- Pronostic Cancer du poumon PVVIH : peu clair

=> Intérêt d'un dépistage des cancers du poumon chez PVVIH tabagique en cours d'évaluation

=> Intérêt sevrage tabagique

Tabac et VIH

Le point de vue de l'oncologue

Merci de votre attention

