



## Spéciale Newsletter sur le cancer bronchique

### Editorial – Dr Armelle LAVOLÉ\*

L'espérance de vie des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) augmente et approche celle de la population générale, expliquant l'émergence de nouvelles comorbidités. Le cancer bronchique (CB) est le plus fréquent et le plus grave des cancers non classant SIDA. Le pronostic est plus mauvais chez les PVVIH que dans la population générale et les raisons sont multifactorielles. Le contrôle immunitaire et la prise en compte des interactions médicamenteuses avec les traitements carcinologiques doivent être une priorité. Les résultats d'essais thérapeutiques chez les PVVIH sont en attente et devraient aider à définir des standards thérapeutiques. Par ailleurs, l'utilisation des immunothérapies présente un rationnel intéressant dans cette population, et les essais cliniques dédiés sont très attendus. Enfin, la RCP nationale ONCOVIH offre un lieu d'échanges entre oncologues et infectiologues permettant d'améliorer l'expertise de chacun dans cette pathologie rare.

\*Département de Pneumo-oncologie, hôpital Tenon, APHP IUC Paris

#### Les principaux titres

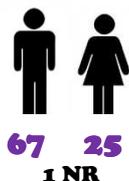
Editorial	1
La RCP nationale ONCOVIH	2
Focus sur le cancer bronchique	3

## La RCP nationale ONCOVIH

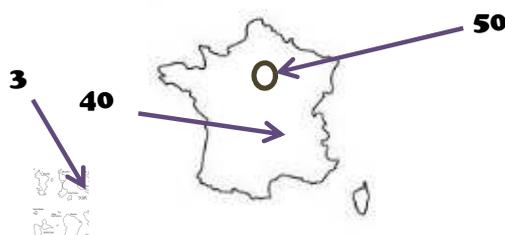
La RCP nationale ONCOVIH a été créée en mai 2014. Elle est accessible à tous les médecins de France métropolitaine et des DOM-TOM par un système de web-conférence utilisant Lync (voir ci-dessous *Comment se connecter à la RCP nationale ?*). Une représentation pluridisciplinaire y est assurée avec la présence systématique d'oncologues médicaux, d'oncologues radiothérapeutes, d'hématologues, d'infectiologues, d'immunologistes et de pharmacologues.

Plus de 25 RCP ont déjà eu lieu et plus de 110 fiches ont été discutées au sein de la web-conférence nationale en plus des 35 fiches présentées à la RCP CANCER SIDA-ONCOPACA.

**93 patients**  
**104 fiches**



Testicule	1
Ostéosarcome	1
Foie	1
Cancer cutané non mélanome	1
Hodgkin	1
Leucémie	1
Verge	1
Cancer du col	2
Utérus / vagin	2
Pancréas	2
Cancer cutané mélanome	2
Sein	4
Voies urinaires + rein	4
Indéterminé	4
ORL	7
Rectum / anus	9
Poumon	11
LNH	17
Kaposi	22
<b>Total</b>	<b>93</b>



### Calendrier des prochaines RCP nationales :

- **3 novembre**
- **17 novembre**
- **1<sup>er</sup> décembre**
- **15 décembre**

Toutes les RCP nationales ont lieu à 17h45, à partir de la salle de réunion du Bâtiment Bièvre à la Pitié-Salpêtrière et ce sous forme de web-conférence.



## Comment se connecter à la RCP nationale ?

Pour un fonctionnement optimum de la web-conférence, votre poste informatique doit respecter les prérequis suivants :

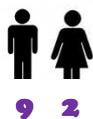
- Windows 7 ou version ultérieure, navigateurs IE8, Firefox 12.x, Chrome 18.x
- MAC OS-X « Lion » 10.7 ou version ultérieure, navigateurs Safari 5, Firefox 12.x, Chrome 18.x
- accès internet en filaire, éviter le WIFI.
- matériel complémentaire : webcam, hauts parleurs + micro ou casque avec micro intégré.

Envoyer un mail à [marianne.veyri@aphp.fr](mailto:marianne.veyri@aphp.fr) pour recevoir les calendriers des RCP et la fiche. Vous recevrez le jour de la RCP un lien : → **Participer à une réunion Lync.**

Le jour et l'heure de la RCP, cliquez sur le lien, un plug-in s'installera automatiquement et vous serez transféré dans une « salle d'attente virtuelle. »

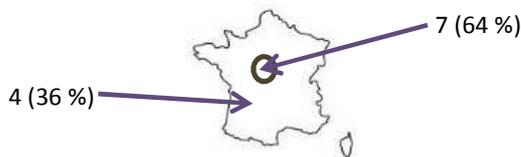
## Focus sur le cancer bronchique (données ONCOVIH)

**11 patients**  
**16 fiches**



**42 ans ⇨ 68 ans (médiane à 55 ans)**

OMS = 1	OMS = 2	OMS = 3	non communiqué
3	4	3	1



Statut carcinologique des patients avant la RCP									
Phase initiale	Rechute	Phase initiale puis rechute	Sans traitement	En cours de traitement	Sans traitement puis traité				
7 (64 %)	3 (27 %)	1 (9 %)	4 (36 %)	6 (55 %)	1 (9 %)				
<b>100 % sous traitement ARV</b> <b>Médiane nadir CD4 = 61/mm<sup>3</sup> [9 ; 474]</b> <b>Médiane CD4 = 426/mm<sup>3</sup> [202 ; 800]</b>				4 (36 %) en 1 <sup>ère</sup> ligne de traitement 1 (9%) en 2 <sup>ème</sup> ligne de traitement 2 (18 %) en 3 <sup>ème</sup> ligne de traitement 3 (27 %) traités par chimiothérapie 4 (36 %) inclus dans protocole IFCT CHIVA					
<table border="1"> <thead> <tr> <th>CV VIH &lt; 20 cp/mL</th> <th>CV VIH entre 20 et 50 cp/mL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>8</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table>		CV VIH < 20 cp/mL	CV VIH entre 20 et 50 cp/mL	8	3				
CV VIH < 20 cp/mL	CV VIH entre 20 et 50 cp/mL								
8	3								

Les recommandations de la RCP nationale ONCOVIH			
Attente de renseignements	Maintien du traitement ARV	Modification du traitement ARV	
1 (6 %)	9 (56 %)	6 (38 %) ⇨	100 % pour interaction avec le traitement carcinologique
Maintien du traitement carcinologique	Validation du traitement carcinologique proposé	Proposition du traitement carcinologique	Modification du traitement carcinologique
9 (56 %)	3 (19 %)	2 (13 %)	2 (13 %)
<b>5 demandes de monitoring pharmacologique</b>			
1 (6 %) inclusion dans le protocole IFCT CHIVA 1 (6 %) demande d'ATU nivolumab 3 (19 %) propositions de chimiothérapie 2 (13 %) en attente et demande de bilans et/ou renseignements			

### Actualités générales du cancer bronchique chez les PVVIH - Dr Armelle LAVOLE

#### Incidence et mortalité

L'étude ONCOVIH a colligé 672 nouveaux cas de cancer en 2006 sur une cohorte de 53 853 PVVIH (cohorte FHDH-ANRS C04) [1]. Le CB (n=63) était le plus fréquent des cancers non classant SIDA, suivi du cancer anal et du lymphome de Hodgkin.

Dans l'étude MORTALITE 2010, le CB représentait la première cause de décès par cancer (9%) suivi du LMNH (7%), du carcinome hépatocellulaire (4%), des cancers digestifs (3%), des cancers de la tête et du cou (3%) et du cancer anal (3%) [2].

#### Augmentation du risque

Le risque de développer un CB est 2 à 3 fois plus élevé chez les PVVIH que dans la population générale [3]; ceci est en partie et surtout, lié à l'exposition au tabac qui est plus fréquente chez les PVVIH. Cependant le tabac n'explique pas la totalité de cet excès de risque [4]. Une méta-analyse réalisée sur 12 études (7 études avec des PVVIH et 5 études avec des patients transplantés immunodéprimés au long cours) a montré une augmentation du risque de cancer dans les 2 populations, par rapport à la population générale soulignant l'imputabilité de l'immunodépression chronique [5]. D'autre part, l'étude ONCOVIH a retrouvé des taux médians de CD4 plus faibles chez les PVVIH atteints d'un cancer par rapport aux PVVIH sans cancer (275/mm<sup>3</sup>, contre 454/mm<sup>3</sup>) [1]. Enfin l'équipe de Guiguet a montré que le risque de CB augmentait avec la diminution des CD4 [6]. Récemment une équipe française a soulevé l'hypothèse d'une interaction entre les inhibiteurs de protéase (et notamment le ritonavir) et le tabac qui pourrait entraîner une diminution de l'élimination de ces carcinogènes, donc augmenter le risque de CB chez les PVVIH fumeurs exposés aux anti-protéases. L'étude cas-contrôle, réalisée sur 1 447 patients, n'a pas étayé cette hypothèse, ce qui finalement est rassurant quant à la poursuite de l'utilisation de ces antirétroviraux [7].

Dans la majorité des cas, il s'agit de CB non à petites cellules (CBNPC) et le sous-type histologique le plus fréquent est, comme dans la population générale, l'adénocarcinome puis le carcinome épidermoïde. Le profil moléculaire des CBNPC n'est pas connu chez les PVVIH.

#### Pronostic

La question du pronostic par rapport à la population générale reste débattue mais il est certain que l'immunodépression est un facteur pronostique majeur [8][9].

## Groupe CANCERVIH

Coordonnateur national :

Pr. Jean-Philippe SPANO

Oncologie médicale  
Hôp. Pitié-Salpêtrière  
Paris  
jean-philippe.spano@aphp.fr

Coordonnateur VIH :

Dr Isabelle POIZOT-MARTIN

Immuno-Hématologie clinique  
Hôp. Ste Marguerite  
Marseille  
isabelle.poizot@ap-hm.fr

Coordonnateur

Hématologie :

Pr. François BOUE

Médecine Interne  
Hôp. Antoine Béclère  
Clamart  
francois.boue@aphp.fr

Assistante du groupe :

Marianne VEYRI

Bâtiment Bièvre  
G.H. Pitié-Salpêtrière  
47 bd de l'Hôpital  
75651 PARIS cedex 13  
Tél : 01.42.16.28.65  
Fax : 01.42.16.28.47  
marianne.veyri@aphp.fr

Coordination

éditoriale :

Dr Isabelle POIZOT-MARTIN

Pr. Jean-Philippe SPANO  
Marianne VEYRI

Comité éditorial :

Pr. Brigitte AUTRAN  
Pr. François BOUE  
Pr. Jacques CADRANEL  
Dr Sylvain CHOQUET  
Dr Amélie GUIHOT  
Dr Pierre-Etienne HEUDEL  
Pr. Christine KATLAMA  
Dr Armelle LAVOLE  
Dr Laurent QUERO  
Dr Caroline SOLAS  
Dr Marc-Antoine VALANTIN

Retrouvez-nous bientôt sur le web !

Visitez notre site :  
[www.cancervih.org](http://www.cancervih.org)

### Particularités dans la prise en charge du CB

Aujourd'hui, les standards de la population générale leurs sont appliqués bien que ces patients soient systématiquement exclus des essais cliniques. La chirurgie demeure le traitement de choix des formes localisées, la radio-chimiothérapie est le traitement de référence des formes localement avancées et une chimiothérapie à base de platine est préconisée dans les stades métastatiques, en l'absence d'addiction oncogénique.

### Maintenir l'immunité

La prise en charge de ces patients nécessite une charge virale indétectable et la restauration d'une immunité efficace. Le traitement antirétroviral (ARV) doit être administré le plus précocement possible chez les patients non traités, et optimisé chez ceux déjà en cours de traitement ARV. Les experts français ont proposé un calendrier de prise en charge carcinologique chez les PVVIH [10].

### Prise en compte des interactions médicamenteuses

Il faudra se méfier des interactions entre les antirétroviraux et les traitements anti tumoraux, que ce soit par toxicité cumulée ou par métabolisme commun via le cytochrome P450. La vigilance doit être particulière en cas d'utilisation du cisplatine, des taxanes, des inhibiteurs de tyrosine kinase et du crizotinib.

### Optimiser la prise en charge des PVVIH atteints de CB

#### Inclusion dans les essais cliniques

Les essais thérapeutiques dédiés aux PVVIH atteints de CB sont incontournables pour envisager d'améliorer la survie. L'essai thérapeutique promu par l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique, IFCT1001-CHIVA (NCT01296113) a été l'un des premiers essais dédiés aux PVVIH dans le monde. Il s'agit d'une étude de phase II de première ligne pour des carcinomes bronchiques non épidermoïde métastatiques évaluant un doublet à base de carboplatine et pemetrexed suivi d'une maintenance par pemetrexed ; 61 patients ont été inclus, le recrutement est terminé depuis juillet 2015 et les résultats sont attendus pour 2016.

#### La RCP nationale ONCOVIH

La RCP nationale ONCOVIH offre une discussion pluridisciplinaire des dossiers avec un avis collégial émis par les experts de la prise en charge du cancer chez les PVVIH, concernant les aspects spécifiques de la prise en charge et notamment les interactions médicamenteuses.

### Perspectives

#### Dépistage du CBP par scanner faiblement dosé

L'étude NLST (National Lung Screening Trial) a montré que le dépistage par scanner thoracique faiblement dosé dans la population générale de personnes âgées de 55 à 74 ans, fumeuses de plus de 30 paquets-années, diminuait la mortalité par CBP de 20% (p=0,004) [11]. La question de l'intérêt du dépistage s'est naturellement posée chez les PVVIH, très exposés au tabac, tout en sachant que le taux de faux positifs risquait d'être plus important en raison de comorbidités infectieuses, et que les conséquences des procédures diagnostiques invasives mises en œuvre pouvaient être délétères dans cette population. Les résultats de l'étude ANRS EP 48 « HIV CHEST » viennent d'être acceptés dans la revue AIDS, l'étude NCT01748136 et l'étude NCT01207986 sont en cours.

#### L'immunothérapie anti-tumorale

Dans la population générale, deux essais de phase III ont montré un avantage de survie globale et un meilleur profil de toxicité en faveur du Nivolumab comparé au Docétaxel en seconde ligne dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules métastatiques [12][13]. La Commission Européenne en date du 20 juillet 2015, a donc approuvé l'utilisation du nivolumab dans les CB épidermoïdes localement avancés ou métastatiques après une chimiothérapie antérieure ». Plusieurs autres anti-PD1 et anti PDL1 sont également en cours d'évaluation. Les résultats de ces études devront être démontrés également chez les PVVIH. Un essai évaluant un anti-PD1 chez les PVVIH atteints de CBP en partenariat avec l'IFCT, l'ANRS et la Pitié Salpêtrière est actuellement en cours d'élaboration. En attendant, le groupe CANCERVIH suggère de valider les indications du nivolumab chez les PVVIH atteints de CBNPC lors de la RCP nationale ONCOVIH. Certains examens de routine, recommandés lors de l'utilisation des anti-PD1, sont à réaliser en plus de ceux habituellement recommandés chez les PVVIH et traités par un antitumoral (cf. tableau).

Nivolumab	J0	A chaque cycle	Tous les 3 cycles
Bilan biologique usuel*	X	X	
TSH, T3, T4, Anti DNA	X		X
si TSH anormale : TRAK	X		X
CD4/CD8/Charge virale VIH	X	X	
CV EBV, CMV et HHV8	X		
Quantiféron®	X		
Antigénémie hépatite B	X		X
Charge virale hépatite C	X		X

\*bilan biologique usuel\* : NFS, ionogramme, créatinine, ASAT, ALAT, PAL, Bilirubine, LDH, Glycémie, bandelette urinaire

- Une lettre d'information associée à un consentement éclairé à signer pour les prélèvements à visée médicale (ou les résultats) dans un but ultérieur de recherche sont en cours d'élaboration.
- Ajouter un prélèvement à visée de recherche pour établir une collection biologique à déclarer et imposant un consentement : à J0 et tous 3 mois :
  - Plasmathèque : 1 à 3 tubes EDTA
  - Cellulothèque : 3 tubes Héparine Lithium.

[1] E. Lanoy, J.-P. Spano, F. Bonnet, M. Guiguet, F. Boué, J. Cadranet, et al., « The spectrum of malignancies in HIV-infected patients in 2006 in France: The ONCOVIH study », Int. J. Cancer 2011;129:467-475.  
[2] P. Morlat, C. Roussillon, S. Henard, D. Salmon, F. Bonnet, P. Cacoub, et al., « Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000 », AIDS 2014;28:1181-1191.  
[3] M. S. Shiels, S. R. Cole, G. D. Kirk, et C. Poole, « A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals », J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 1999 2009;52:611-622.  
[4] D. Mani, M. Haigentz, et D. M. Aboualfa, « Lung Cancer in HIV Infection », Clin. Lung Cancer 2012;13:6-13.  
[5] A. E. Grulich, M. T. van Leeuwen, M. O. Falster, et C. M. Vajdic, « Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis », The Lancet 2007;370:59-67.  
[6] M. Guiguet, F. Boué, J. Cadranet, J.-M. Lang, E. Rosenthal, et D. Costagliola, « Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study », Lancet Oncol. 2009;10:1152-1159.  
[7] M. Bruyand, F. Le Marec, A. Lavole, K. Lefondre, J. P. Spano, V. Le Moing, et al., « Protease inhibitors exposure is not related to lung cancer risk in HIV smoker patients: a nested case-control study », AIDS 2015;29:1105-1109.  
[8] A. E. Coghill, M. S. Shiels, G. Suneja, et E. A. Engels, « Elevated Cancer-Specific Mortality Among HIV-Infected Patients in the United States », J. Clin. Oncol. 2015;33:2376-2383.  
[9] M. Hleyhel et al. « Trends in survival after cancer diagnosis among HIV-infected individuals between 1992 and 2009. Results from the FHDH-ANRS CO4 Cohort » Int J Cancer. 2015 Nov 15;137(10):2443-53. doi: 10.1002/ijc.29603. Epub 2015 Jun 2  
[10] P. Morlat, « Rapport 2013 sur la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH - Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes - www.santé.gouv.fr », 2013.  
[11] Aberle, Adams, Berg, Black, et Clapp, « Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening », N. Engl. J. Med. 2011;365:395-409.  
[12] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, « Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer », N. Engl. J. Med. 2015; Jul 9;373(2):123-35  
[13] H. Borghaei, L. Paz-Ares, L. Horn, D.R. Spigel, et al « Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab versus docetaxel in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC) » N. Engl. J. Med. September 27, 2015, at NEJM.org.