

VII Congreso GESIDA

1-4 diciembre 2015, Madrid

C0-09 Neoplasias *de novo* en receptores de trasplante hepático infectados por VIH

Fernando Agüero¹, José Ignacio Herrero², Christian Manzardo¹, Andrés Valdivieso³, Manuel Abradelo⁴, María Salcedo⁵, Santos Del Campo⁶, Asunción Moreno¹, Antoni Rimola¹, José María Miro¹ y el grupo de trabajo español de TH En pacientes infectados por VIH

¹Hospital Clinic-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain

²Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, Spain

³Hospital Universitario de Cruces, Bilbao, Spain

⁴Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain

⁵Hospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBERHED, Madrid, Spain

⁶Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain

I. Introducción

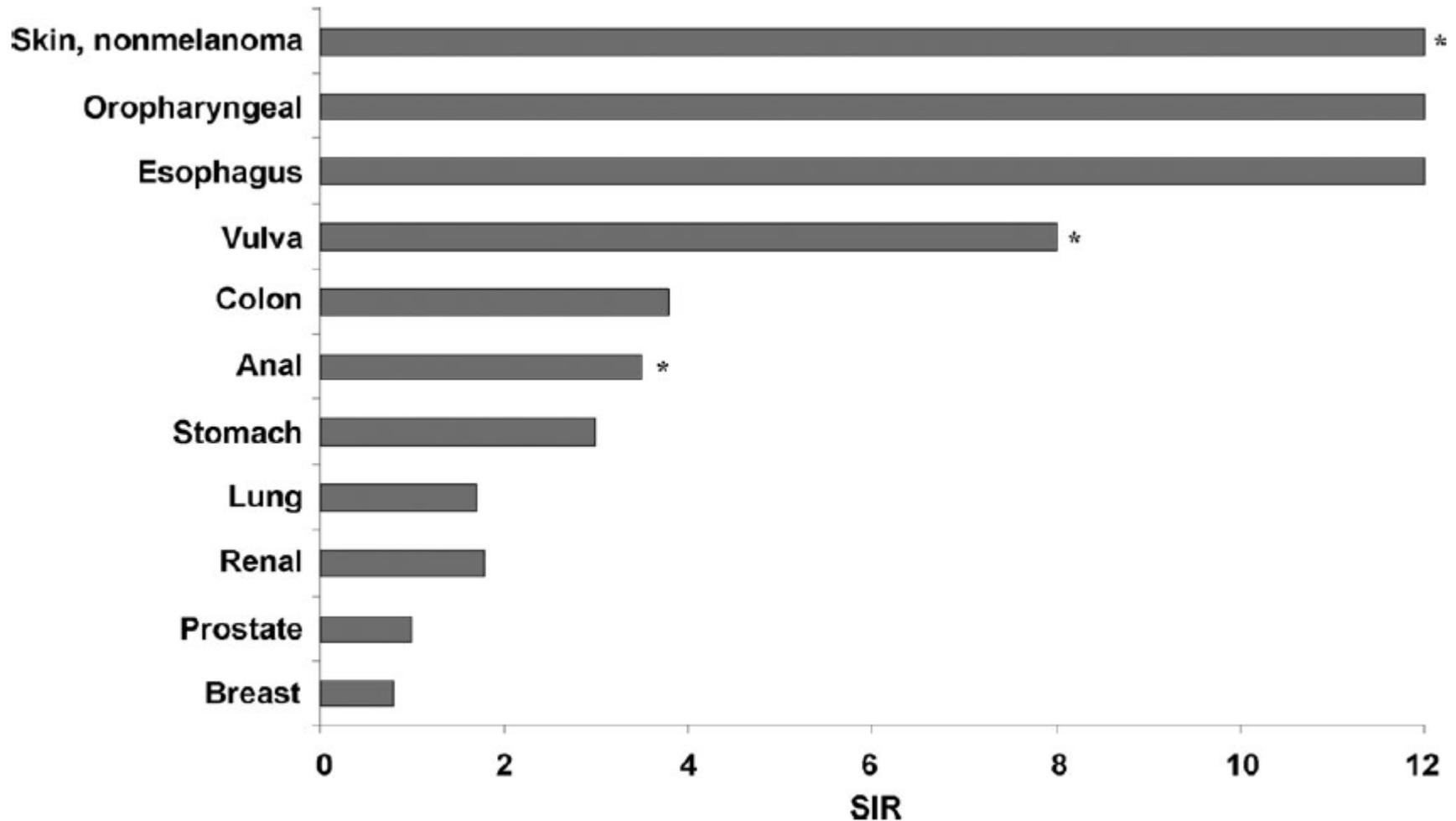
Incidencia de neoplasias en el contexto de la infección por VIH

HIV-associated malignancies	SIR pre-HAART (1990–1995)	SIR early-HAART era (1996–2002)
ADCs		
Kaposi sarcoma	22 100	3640
PCNSL	5000	>1020
Burkitt's lymphoma	52	49
DLBCL	64	29.6
All NHLs	79	22.6
Cervical carcinoma	<u>4.2</u>	<u>5.3</u>
NADCs		
Hodgkin lymphoma	8.1	14
Anal carcinoma	18.3	33
Lung carcinoma	2.5	2.2–6.6
Head and neck carcinoma	1.2	1–4
Prostate cancer	N/A	4
Hepatocellular carcinoma	19	7–35
Melanoma	N/A	3
All NADCs	1.8	1.7–2

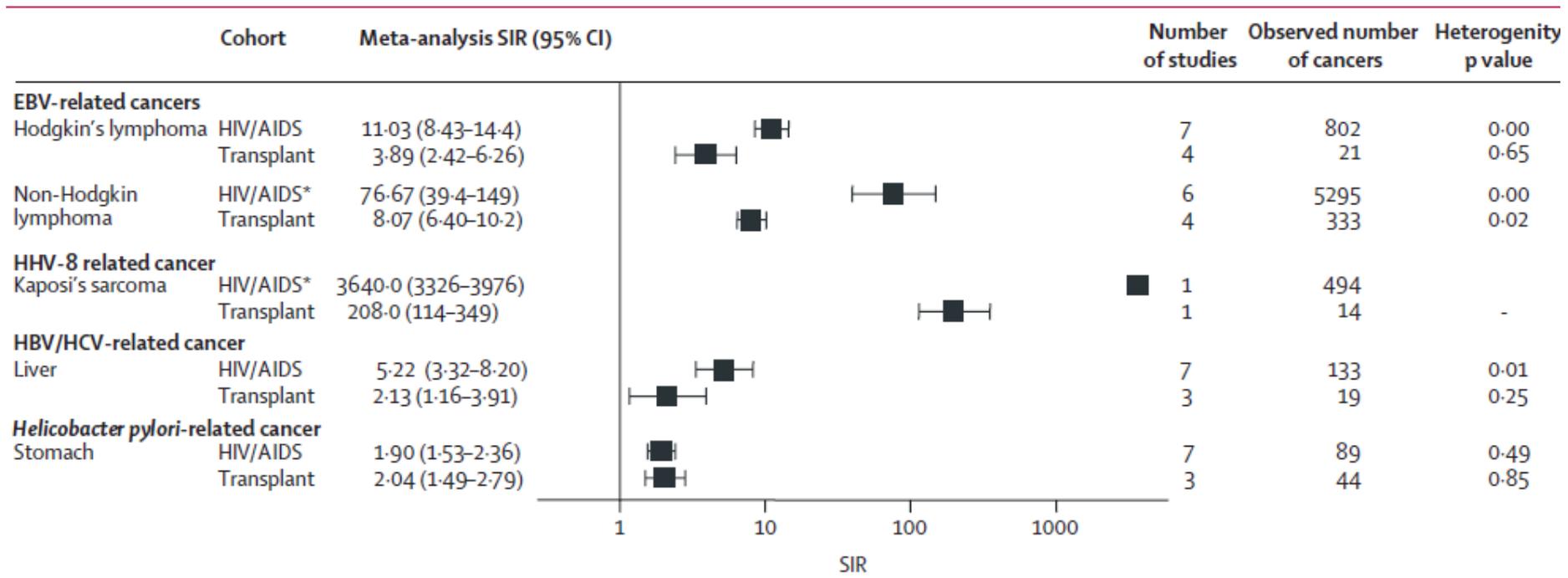
Antecedentes: neoplasias *de novo* en receptores de trasplante de órgano sólido (TOS) VIH negativos

- > 1/3 de receptores de SOT presentará una neoplasia *de novo*
- Riesgo de neoplasia 2-4 veces mayor en receptores de TH
- Causa de muerte frecuente (25%)
- Factores de riesgo: edad receptor, inmunosupresión, exposición solar, alcoholismo, tabaquismo.

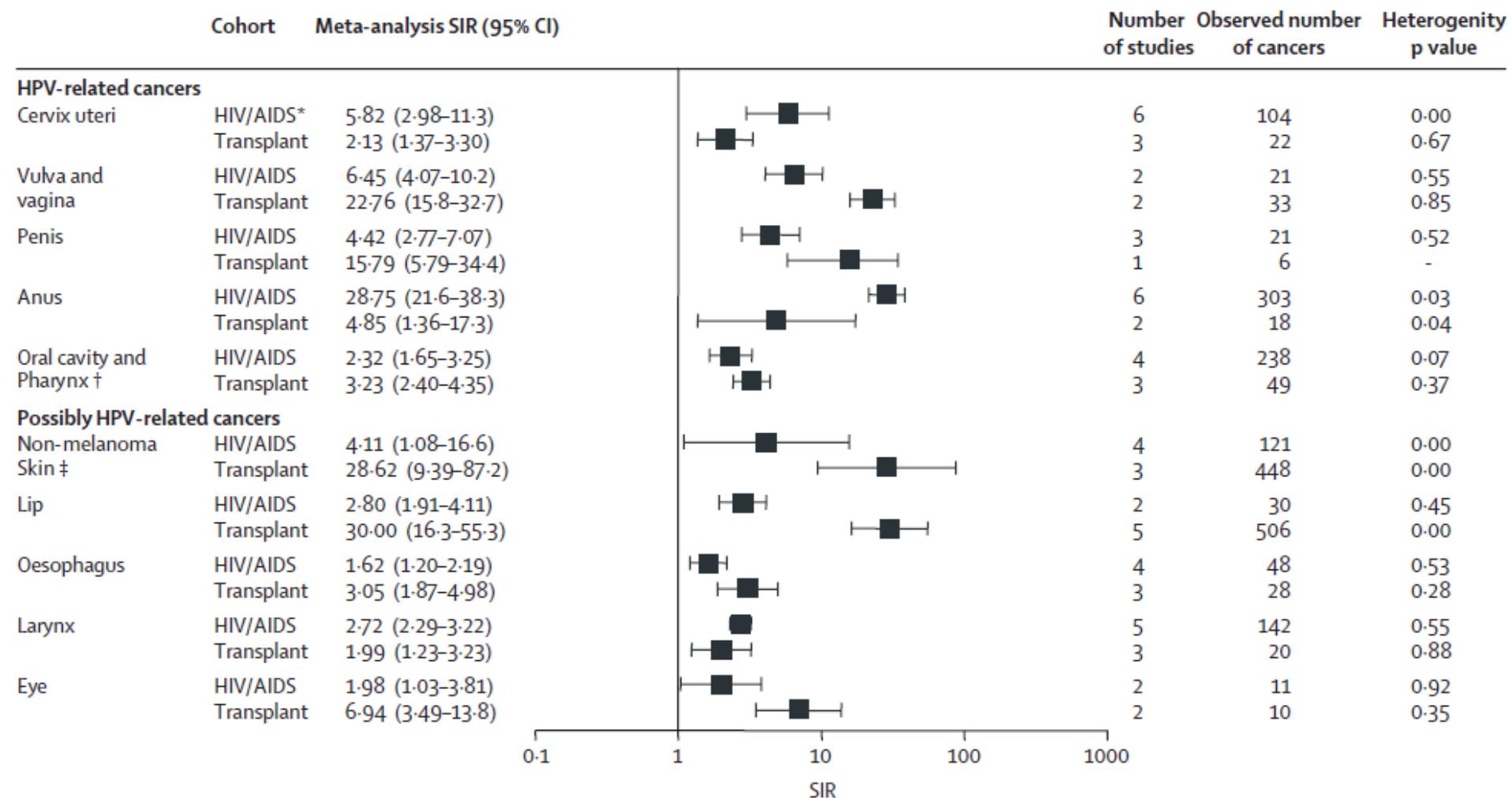
Neoplasias *de novo* en receptores de trasplante hepático (TH) en población general



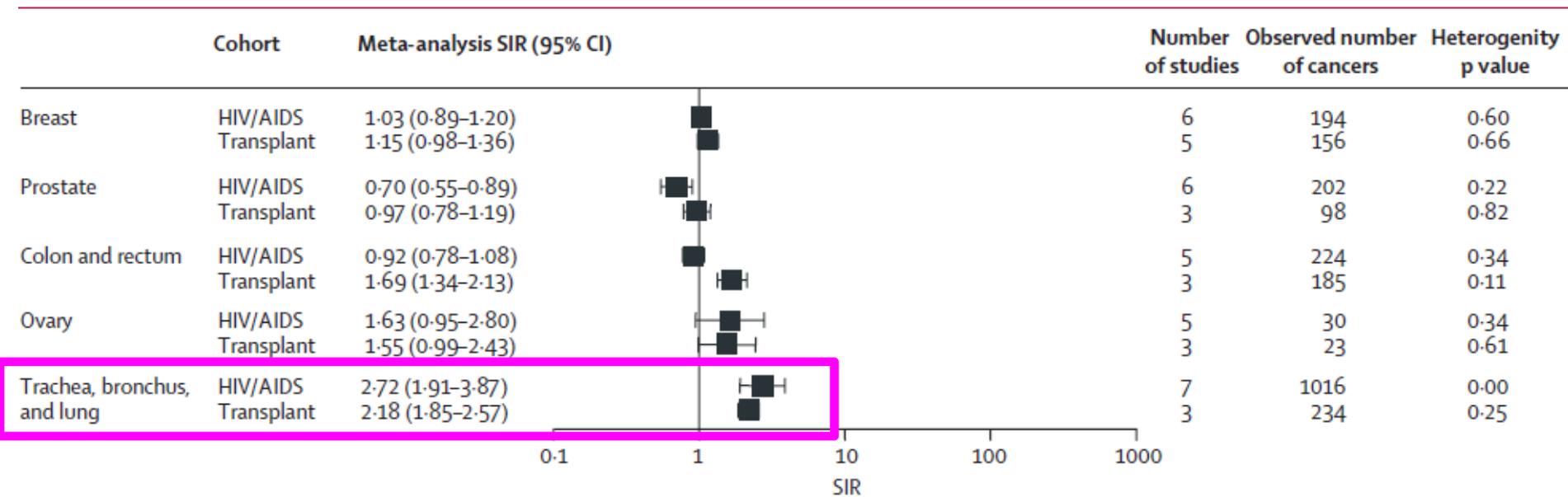
Neoplasias *de novo* en infectados por VIH vs. receptores de TOS VIH negativos



Neoplasias *de novo* en infectados por VIH vs. receptores de TOS VIH negativos



Neoplasias *de novo* en infectados por VIH vs. receptores de TOS VIH negativos



Antecedentes: neoplasia *de novo* en receptores de TOS infectados por el VIH

REVIEW



Malignancy in the HIV-infected patients undergoing liver and kidney transplantation

Nicholas N. Nissen^a, Burc Barin^b, and Peter G. Stock^c

Purpose of review

The transplant community has seen the gradual acceptance of liver and kidney transplantation in carefully selected HIV-positive patients. The addition of transplant immunosuppressants to an already immunocompromised state, however, may increase the risk of malignancy.

Recent findings

Kidney transplantation and liver transplantation have been successful in large series of carefully selected HIV-infected patients, with graft and patient survival approaching those of non-HIV-infected patients. The incidence of acute cellular rejection (kidney transplantation) and of recurrent hepatitis C (liver transplantation) remains challenging. Hepatocellular carcinoma (HCC), which is a common indication for liver transplantation, seems to occur at a younger age and to have a generally worse outcome in the HIV-positive patients. Liver transplantation outcomes for HCC in these patients, however, do not seem to be compromised. Rates of Kaposi's sarcoma and other *de-novo* malignancies such as skin cancer are relatively low after transplant. Kaposi's sarcoma may regress with the use of the mammalian target of rapamycin inhibitor sirolimus. In HIV-positive patients followed closely for human papilloma virus (HPV)-related anal neoplasia after transplantation, there may be an increased risk of progression to high-grade squamous intraepithelial lesions.

Summary

The risk of recurrent or *de-novo* malignancy after solid-organ transplantation in HIV patients is low. HPV-related neoplasia, however, requires further study.

Keywords

hepatocellular carcinoma, human immunodeficiency virus, malignancy, transplantation

	Trasplante renal (n=150)	Trasplante hepático (n=125)
Limitaciones		
1. Estudio descriptivo		
2. Seguimiento limitado		
3. Inclusión de cáncer de piel no melanoma		
4. Ausencia de datos de incidencia		
5. Ausencia de grupo control		
Mortalidad específica	7 (3%)	

Hipótesis

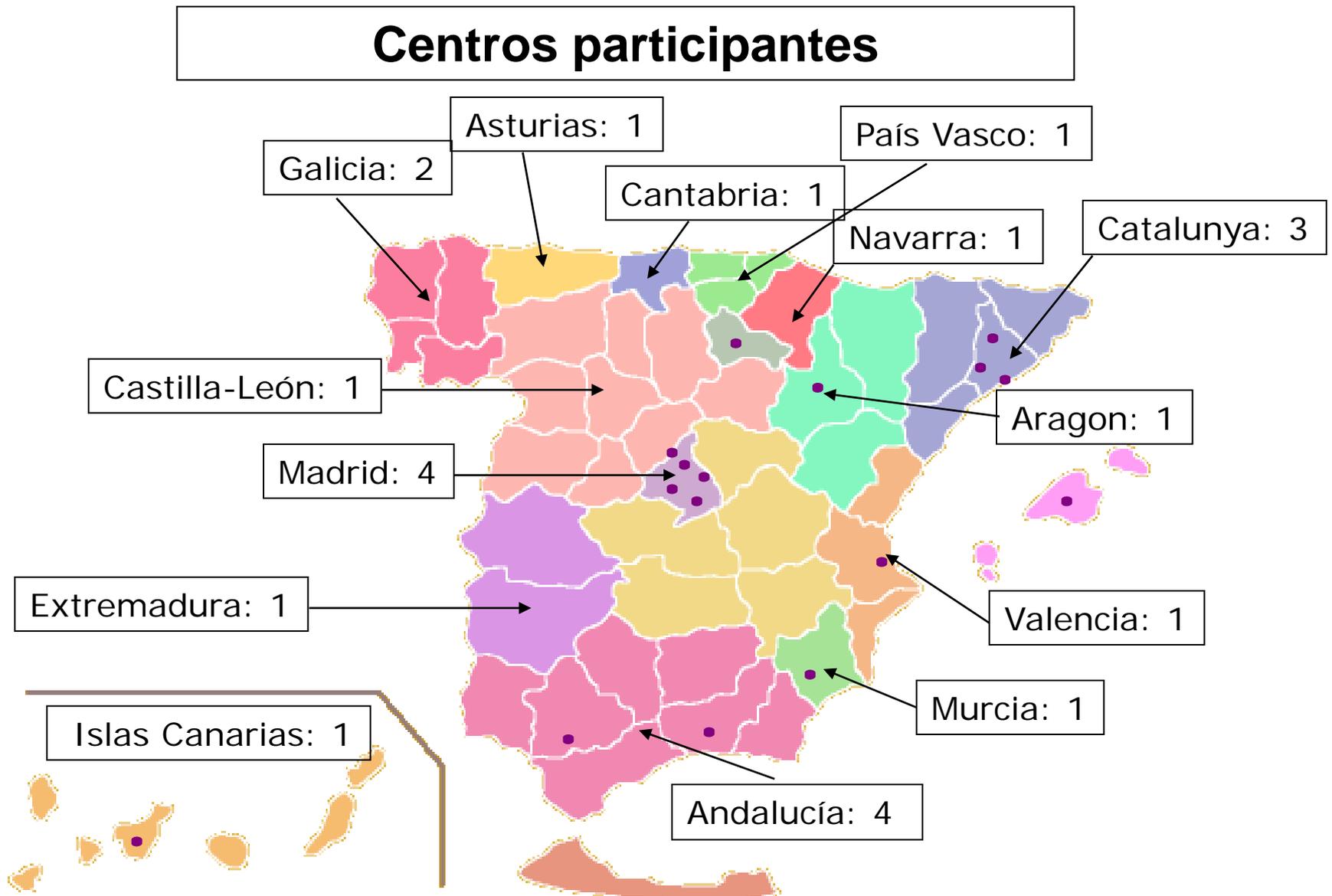
La infección por VIH puede aumentar el desarrollo de neoplasias *de novo* en los receptores de TH infectados por el VIH

Objetivo

Conocer si la infección por VIH influye en el desarrollo de neoplasias *de novo* de receptores de TH

II. Métodos

1. Cohorte FIPSE/GESIDA de pacientes trasplantados hepáticos en España



Criterios para TH

Relacionados con la hepatopatía

- **Cirrosis descompensada** con puntuación MELD ≥ 12 y/o puntuación Child-Pugh ≥ 7
- **Carcinoma hepatocelular (criterios de Milan):**
 - Nódulo único ≤ 5 cm
 - Hasta 3 nódulos ≤ 3 cm
 - No invasión vascular o diseminación extrahepática

Criterios para TH

Relacionados con la infección por VIH

- Ausencia de historia de infecciones oportunistas (excepto tuberculosis, candidiasis y neumonía por *P. jirovecii*)
- Paciente en TARGA con carga viral VIH indetectable
- Recuento de CD4 >100 cel/mm³ o >200 cel/mm³ si tiene antecedentes de infecciones oportunistas

Otros criterios

- No uso reciente de tóxicos
- Ausencia de otras contraindicaciones

Métodos

Cohorte control de trasplantados hepáticos **no infectados por VIH** (ratio 1:3), emparejados por:

- Sexo
- Periodo de trasplante hepático (+/- 1 año)
- Centro de trasplante hepático
- Edad (+/- 12 años)
- Enfermedad hepática primaria (VHC o VHB)

Seguimiento de los pacientes

- Cribado de desarrollo de neoplasia *de novo* basado en criterios locales

Criterios para neoplasias *de novo*

1. **Evento:** desarrollo de neoplasia después del TH
2. Exclusión de neoplasias de piel diferentes al melanoma y de la recurrencia de carcinoma hepatocelular (CHC)
3. Estadificación de neoplasias según clasificaciones habituales para tumores de órgano sólido y los neoplasias hematológicas

II. Resultados

Receptores de TH que desarrollaron neoplasias *de novo*

	Total N=1081	HIV+ n=271 (25%)	HIV- n=811 (75%)	P-value
Seguimiento (meses)	49 (24,78)	48 (22,79)	49 (24,78)	0.626

2002-2014

HIV+

n=271

**14 pacientes
(5%) con
neoplasia *de
novo***

2002-2014

HIV-

n=811

**43 pacientes
(5%) con
neoplasia *de
novo***

Receptores de TH con neoplasia *de novo*

	Total	HIV+	HIV-	p-valor
Pacientes con neoplasia <i>de novo</i>, n (%)	57 (5)	14 (5)	43 (5)	0.931
Edad en el diagnóstico de la neoplasia <i>de novo</i> (años)	52 (48,58)	49 (41,54)	52 (49,60)	0.034
Género masculino	48 (84)	11 (79)	37 (86)	0.505
Infección VHC	51 (89)	11 (79)	40 (93)	0.151
-Genotipo 1-4	38 (84)	6 (60)	32 (91)	0.034
-Replicación VHC en el TH	47 (92)	9 (82)	38 (95)	0.199
Carcinoma hepatocelular	14 (25)	5 (36)	9 (21)	0.264
Régimen IS inicial basado en tacrolimus	43 (75)	12 (87)	31 (71)	0.302

Características tumorales

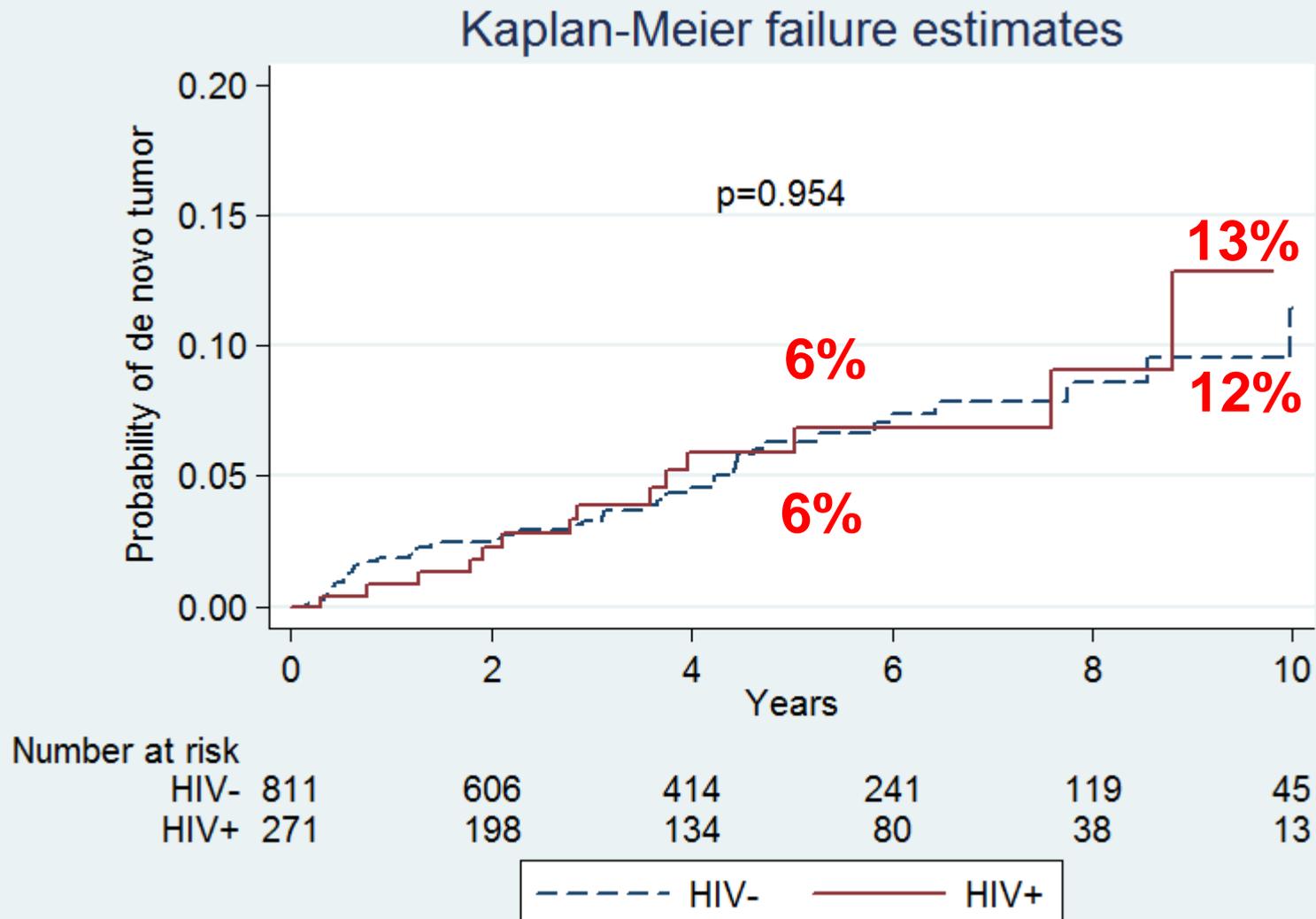
	Total	HIV+	HIV-	p-valor
Neoplasia, n	60	15	45	
Definitorias de SIDA				
- Linfoma No-Hodgkin	16	4	12	0.962
- Sarcoma de Kaposi	3	-	3	n.a.
No definitorias de SIDA				
- Pulmón	11	1	10	0.261
- Cabeza y cuello	8	3	5	0.303
- Tracto digestivo	7	1	6	0.445
- Otras neoplasias hematologicas	4	-	4	n.a.
- Ginecológico y urológico	2	2	-	N.A
- Mama	2	1	1	0.175
- Neoplasia primaria desconocida	7	3	4	0.224
Estadio tumoral				
- Grado III-IV en el diagnóstico	35 (66)	7 (50)	28 (72)	0.140

* Ausencia de casos de cáncer de cérvix y melanoma

Incidencia y mortalidad

	Total	HIV+	HIV-	p-valor
Neoplasia, n	60	15	45	
Densidad de incidencia total neoplasias <i>de novo</i> (100 pers/año)		1.29	1.14	0.669
Densidad de incidencia neoplasias <i>de novo</i> definitoria de SIDA (100 pers/año)		0.34	0.41	0.775
Densidad de incidencia neoplasias <i>de novo</i> no definitoria de SIDA (100 pers/año)		0.93	0.82	.0.552
Mortalidad				
- Cruda, n (%)	36 (63)	8 (57)	28 (65)	0.591
- Específica, n (%)	34 (60)	7 (50)	27 (63)	0.397

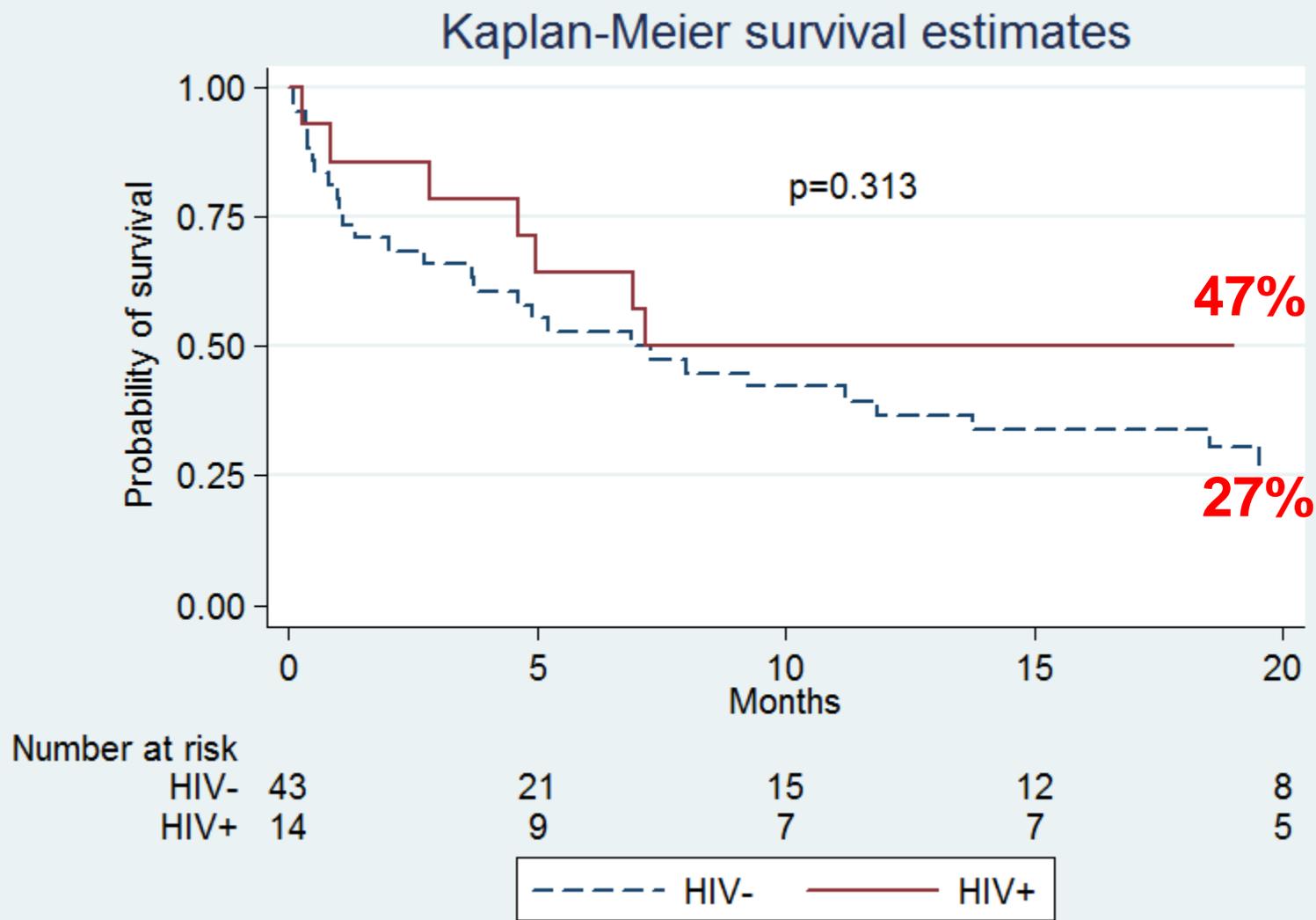
Tasa de incidencia de neoplasia *de novo* en receptores de TH según estatus VIH



Factores asociados a desarrollo de neoplasia *de novo*

	HR cruda (95% CI)	p-valor	HRa (95% CI)*	p-valor
Edad en el TH (años)*	1.04 (1.01;1.08)	0.022	1.05 (1.01;1.09)	0.017
Género masculino	1.49 (0.73,3.05)	0.270		
Infección VHC	0.46 (0.20;1.08)	0.076		
Replicación VHC en el TH	1.12 (0.57,2.23)	0.735		
Carcinoma hepatocelular	0.94 (0.52;1.73)	0.851		
Infección VIH*	1.02 (0.58,1.86)	0.951	1.25 (0.66;2.34)	0.492
Regimen IS basado en tacrolimus	1.21 (0.65,2.26)	0.535		
*Variables incluidas en el modelo ajustado				

Supervivencia post-diagnóstico de neoplasia de novo en receptores de TH según estatus VIH



Limitaciones

1. Seguimiento aún limitado (mediana de 4 años)
2. Falta de información sobre consumo de alcohol y tabaco post-TH.
3. Falta de análisis de factores de riesgo en la cohorte de receptores de TH infectados por el VIH por el escaso número de eventos.

Conclusiones

1. La incidencia de neoplasia *de novo* en receptores de TH infectados por VIH es similar a la observada en controles sin infección por VIH
2. La edad del receptor fue identificado como el único factor independientemente asociado a desarrollo de neoplasia *de novo*

Acknowledgements: To our Patients!

PARTICIPATING CENTERS:

Hosp. de Bellvitge - U.B. (Barcelona)
Hosp. Ramon y Cajal (Madrid)
Hosp. Vall d'Hebron - U.A.B. (Barcelona)
Hosp. de Cruces (Vizcaya)
Hosp. Clinic - IDIBAPS, CIBERehd - U.B. (Barcelona)
Hosp. Univ. Gregorio Marañón (Madrid)
Hosp. Univ. Virgen del Rocío (Sevilla)
Hosp. Univ. La Fe (Valencia)
Hosp. Univ. Reina Sofia (Córdoba)
Hosp. Univ. Central de Asturias (Oviedo)
Hosp. Univ. Virgen de la Arrixaca (Murcia)

Hosp. Carlos Haya (Málaga)
Hosp. 12 de Octubre (Madrid)
Hosp. Univ. Juan Canalejo (La Coruña)

Hosp. Univ. Marqués de Valdecilla (Santander)
Hosp. Univ. Santiago de Compostela (La Coruña)
Hosp. Clínico Lozano Blesa (Zaragoza)
Hosp. Univ. Virgen de las Nieves (Granada)
Clínica Universitaria de Navarra (Pamplona)
Hosp. Ntra. Sra. de la Candelaria (Tenerife)
Hosp. Univ. Río Hortega (Valladolid)
Hosp. Univ. Puerta de Hierro (Madrid)

INSTITUTIONS:

FIPSE

GESIDA/SEIMC
Fundación SEIMC-GESIDA
GESITRA/SEIMC
SET/SETH/SEN/SEC
Secretaria del Plan Nacional del Sida
Organización Nacional de Trasplante
Organizaciones No Gubernamentales.

STUDY LEADERS

JM Miro, A. Rimola, A. Moreno.

STUDY COORDINATORS

B. Moyano, C. Manzardo,
S. del Campo, F. Agüero

STATISTICIAN

F. Agüero

INTERNATIONAL EXPERTS

M. Roland, P. Stock, P. Grossi.

Special thanks to X. Forns.

