

VOLUME METABOLIQUE ET EBV DANS LES DLBCL

INFLUENCE SUR LA SURVIE



Yassine Al Tabaa

CHU Montpellier

T-MTV₀ ET EBV DANS LES DLBCL

INTRODUCTION

- Survie nettement améliorée dans les DLBCL :
 - Rituximab + chimiothérapie
- Sous population avec mauvais pronostic :
 - Identification de ces facteurs pronostics
- EBV associé aux atteintes hématologiques :
 - Burkitt, HL, NK/T
 - La détection de l'ADN EBV permet de prédire la survie dans les LH et NK/T
 - Peu d'étude sur les DLBCL : faible prévalence / rôle du rituximab ?
 - Techniques de détection peu sensibles ?
- Etude de l'association Volume métabolique et ADN EBV circulant

T-MTV₀ ET EBV DANS LES DLBCL

METHODOLOGIE

- **ETUDE RETROSPECTIVE :**
 - Janvier 2012 – juillet 2015
 - 40 Patients DLBCL avec TEPO et fin de traitement
- **ANALYSE METABOLIQUE :**
 - T-MTV0 :
 - Seuillage fixe : 41% SUVmax
 - Analyse de la réponse :
 - CMR : 1 – 2 – 3
 - Non-CMR : 4 – 5

T-MTV₀ ET EBV DANS LES DLBCL

METHODOLOGIE

- **QUANTIFICATION ADN EBV:**
 - Extraction de l'ADN à partir de 200 µL de plasma
 - Quantification PCR : BamHI-W

- **ANALYSE :**
 - Analyse de la survie :
 - PFS et OS

T-MTV₀ ET EBV DANS LES DLBCL

CARACTERISTIQUE DES PATIENTS

	All patients N=40
Age (range)	65 (20.9-85.9)
Sex	
Male	24 (60)
Female	16 (40)
Elevated LDH>N, n (%)	21 (52.5)
Performance status, n	
0-1	32
>1	8
Ann Arbor stage, n (%)	
I-II	11 (27.5)
III-IV	29 (72.5)
Bone marrow biopsy involved, n (%)	8 (20)
Bulk > 100mm n (%)	15 (37.5)
Ki67, (range)	80 (50-100)
Extra nodal site > 1, n (%)	14 (35)
EBV positive, n (%)	6 (15)
IPI, n (%)	
0-1	12 (30)
2-5	28 (70)
aaIPI, n (%)	
0-1	20 (50)
2-3	20 (50)
Cheson volume (range)	3410 (150-22165)
Phenotype, n (%)	
GCB	22 (55)
Non-GCB	14 (35)
NR	4

T-MTV₀ ET EBV DANS LES DLBCL

RESULTATS

- **Evaluation du volume métabolique :**
 - médiane T-MTV₀ : 118 cm³
 - T-MTV₀ cut-off : 206 cm³
 - AUC 0.64; Se: 75%; Sp: 72%
 - Analyse univariée :
 - T-MTV₀ marqueur prédictif en OS (P=0.007) et PFS (P=0.002).
 - Pas de différence significative du cf-EBV-DNA en fonction du volume
- **Evaluation de l'ADN EBV :**
 - ADN EBV circulant chez 6 patients (15%)
 - Analyse univariée :
 - cf-EBV-DNA marqueur prédictif seulement en OS (P=0.044)

T-MTV₀ ET EBV DANS LES DLBCL

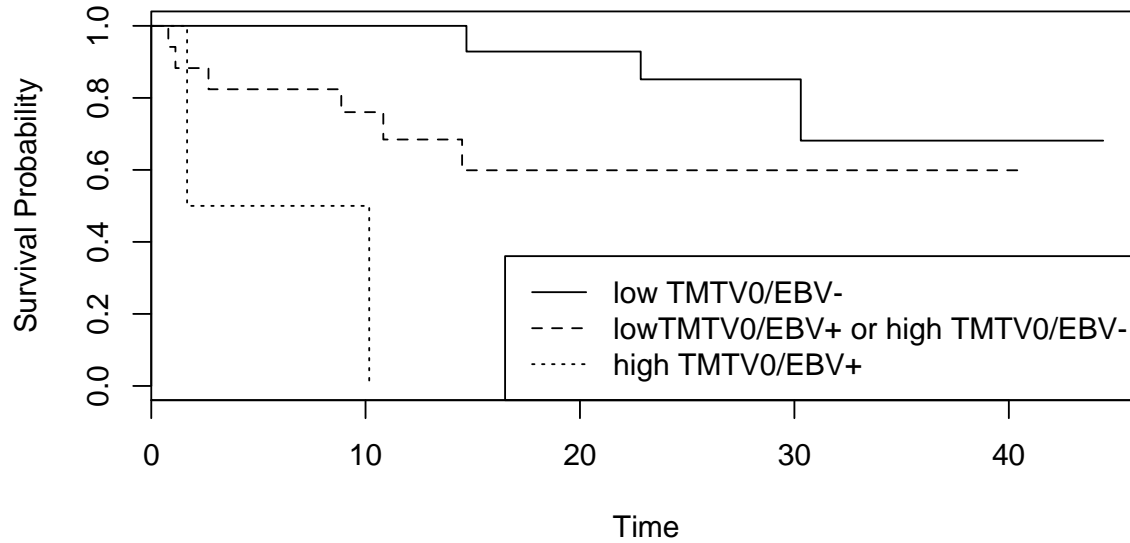
RESULTATS

	Univariate analysis				Multivariate analysis			
	EFS		OS		EFS		OS	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Age (≤ 65 vs >65 years)	1.85 (0.68-4.99)	0.220	1.82 (0.43-7.64)	0.404	-	ns	-	ns
Gender (Male vs Female)	1.12 (0.41-3.04)	0.825	0.99 (0.24-4.14)	0.987	-	ns	-	ns
Ann Arbor Stage (I-II vs III-IV)	8.65 (1.12-66.91)	0.036	4.14 (0.50-34.15)	0.153	-	ns	-	ns
aalPI (0-1 vs 2-3)	3.16 (1.06-9.43)	0.042	2.60 (0.60-11.21)	0.184	-	ns	-	ns
LDH (normal vs > normal)	1.71 (0.61-4.84)	0.341	1.92 (0.45-8.12)	0.367	-	ns	-	ns
Cf EBV DNA (negative vs positive)	1.44 (0.41-5.02)	0.564	3.91 (0.93-16.42)	0.044		ns	7.6 (1.5-39)	0.015
T-MTV0 *	4.68 (1.64-13.41)	0.002	10.032 (1.269-79.340)	0.007	7.2 (1.7-29.8)	0.006	10.3 (1.7-61.5)	0.010
EN involment (absence vs presence)	2.45 (0.91-6.60)	0.068	2.61 (0.63-10.69)	0.169		ns	-	ns

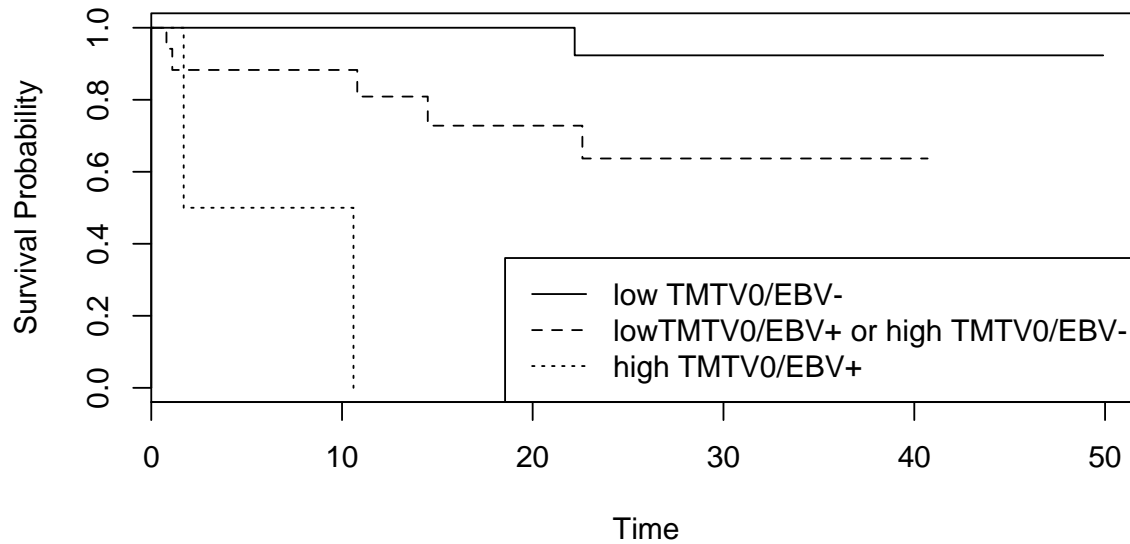
T-MTV₀ ET EBV DANS LES DLBCL

RESULTATS

PFS



OS



T-MTV₀ ET EBV DANS LES DLBCL

DISCUSSION

- **Impact pronostic du volume métabolique :**
 - Meilleure survie chez les patients avec T-MTV₀ <206 cm³
 - Seuil différent par rapport aux autres études
 - Caractéristiques différentes ?
- **15% de patients EBV positifs**
 - Supérieur au taux avec technique classique IHC
 - Technique plus sensible.
- **Impact pronostic de l'EBV**
- **L'association T-MTV₀ et cf-EBV-DNA influence la survie**
 - 3 groupes pronostics différents
 - Association décrite dans les cancers solides / pas le DLBCL

T-MTV₀ ET EBV DANS LES DLBCL

DISCUSSION – CONCLUSION

- **Limites de l'étude :**
 - Analyse rétrospective
 - % faible de patients cf-EBV-DNA +
 - EBV rare dans DLBCL
 - Influence du T-MTV₀ et EBV sur la survie.
- **L'association T-MTV₀ – EBV :**
 - Améliore la stratification du risque dans le DLBCL au diagnostic
 - Sélection des patients / stratégies thérapeutiques

T-MTV₀ ET EBV DANS LES DLBCL

REFERENCES

- Coiffier B, et al.** CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002.
- Sehn LH, et al.** The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007.
- Kanakry JA, et al.** Plasma Epstein–Barr virus DNA predicts outcome in advanced Hodgkin lymphoma: correlative analysis from a large North American cooperative group trial. *Blood* 2013.
- Suzuki R, et al.** Prospective measurement of Epstein–Barr virus-DNA in plasma and peripheral blood mononuclear cells of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Blood* 2011.
- Cheson BD, et al.** Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014.
- Song MK, et al.** Metabolic tumor volume by positron emission tomography/computed tomography as a clinical parameter to determine therapeutic modality for early stage Hodgkin’s lymphoma. *Cancer Sci*. 2013.
- Boellaard R, et al.** FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015.
- Hadinoto V, et al.** The dynamics of EBV shedding implicate a central role for epithelial cells in amplifying viral output. *PloS Pathog*. 2009.
- Sasanelli M, et al.** Pretherapy metabolic tumour volume is an independent predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2014.
- Cottreau AS, et al.** Molecular Profile and FDG-PET/CT Total Metabolic Tumor Volume Improve Risk Classification at Diagnosis for Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2016.
- Lo D, et al.** Quantitative and temporal correlation between circulating cell-free Epstein-Barr virus DNA and tumor recurrence in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res*. 1999.
- Ok CY, et al.** Prevalence and clinical implications of Epstein-Barr virus infection in de novo diffuse large B-cell lymphoma in western countries. *Clin. Cancer Res*. 2014.
- Park S, et al.** The impact of Epstein-Barr virus status on clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2007.
- Chen WH, et al.** Combining plasma Epstein-Barr virus DNA and nodal maximal standard uptake values of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography improved prognostic stratification to predict distant metastasis for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget*. 2015.