

**Amélioration spectaculaire de la survie  
dans le lymphome cérébral primitif  
associé au VIH  
par la combinaison d'antirétroviraux  
actifs et de méthotrexate intraveineux  
à haute dose**

F Lamontagne, A Moulignier, T Lukiana, JB  
Guiard-Schmid, Ph Bonnard, G Pialoux

*Service des Maladies Infectieuses, Hôpital  
Tenon, AP-HP*

# Contexte

## Lymphome cérébral primitif associé à l'infection VIH

- Mauvais pronostic, ne semble pas s'améliorer
- Pas de consensus sur le traitement
- Peu d'études
- Résultats décevants

*Kasamon, Hematol Oncol Clin N Am, 2005*

- Expérience particulière Tenon / Rothschild :  
méthotrexate IV haute dose

# Méthodes (1)

- Patients inclus :
  - VIH + avec diagnostic de lymphome cérébral primitif
  - service des Maladies Infectieuses, Hôpital Rotschild puis Tenon
  - entre 1994 et 2005
- Critères diagnostiques du LCP :
  - Biopsie cérébrale (*cas prouvés*)
  - Imagerie hautement évocatrice + PCR EBV LCR + [sérologie toxoplasmique négative et/ou absence de réponse à un traitement antitoxoplasmique > 10 jours] (*cas hautement probables*)
  - Imagerie hautement évocatrice + [sérologie toxoplasmique négative et/ou absence de réponse à un traitement antitoxoplasmique > 10 jours] (*cas probables*)

## Méthodes (2)

- **Analyses** : survie, facteurs de risque de décès
  - **Potentiel thérapeutique antirétroviral au diagnostic du LCP** :
    - « *large* » = au moins 3 drogues actives, contrôle virologique attendu
    - « *limité* » = 1 à 2 drogues actives, pas de contrôle virologique attendu
    - « *quasi-nul* » = virus multirésistant sans aucune drogue active
  - **Traitement du lymphome** :
    - **protocole identique pour tous**
    - méthotrexate intraveineux à 3 g/m<sup>2</sup> seul toutes les 2 semaines, jusqu'à disparition de la prise des contraste des lésions à l'imagerie (6 cycles minimum)
- 
- véritable HAART possible
- pas de véritable HAART possible

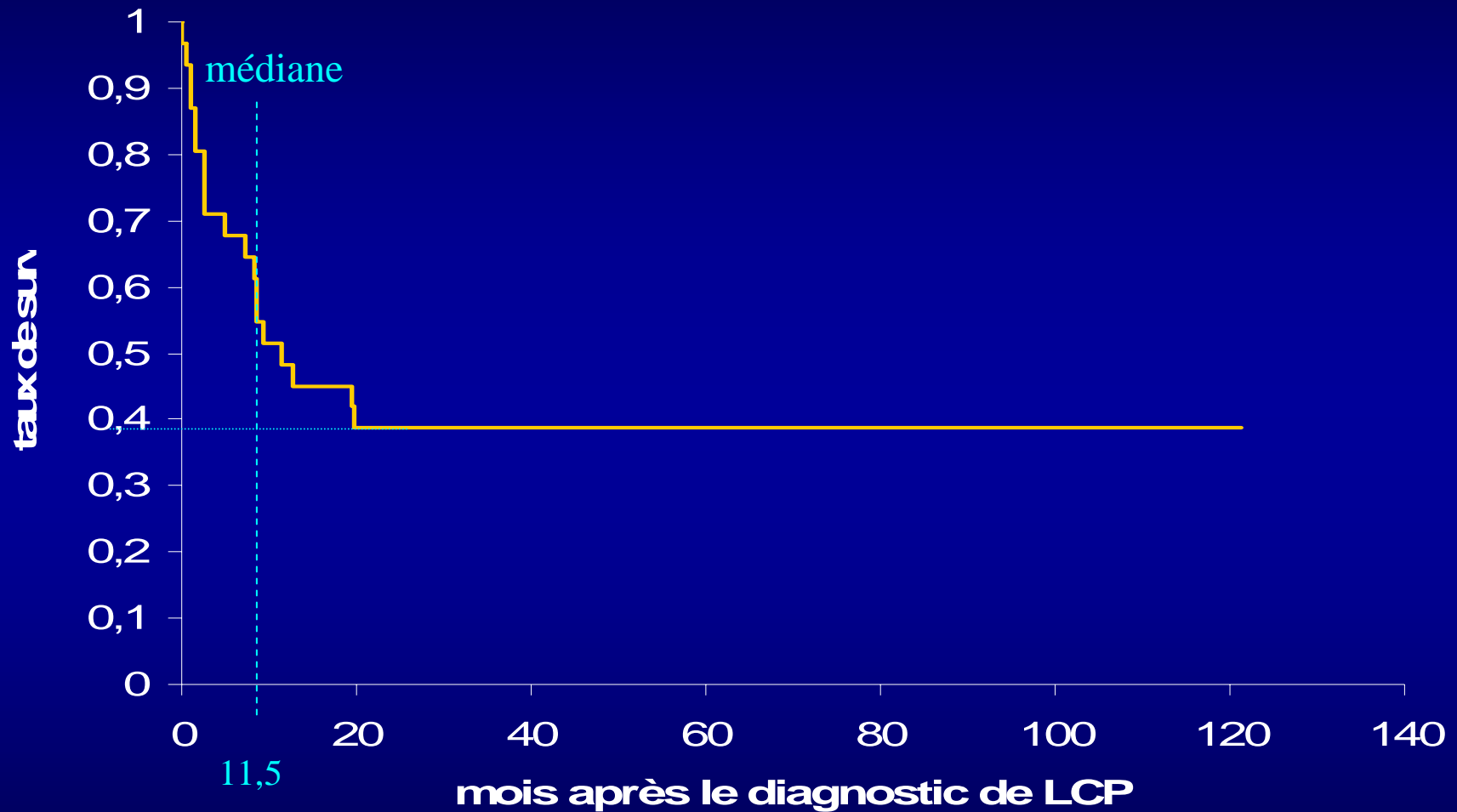
# Caractéristiques des Patients au diagnostic de lymphome cérébral

Patients	Tous	Avec HAART	Sans HAART
<b>N</b>	31	13	18
<b>Cas histologiquement prouvés</b>	18	9	9
<b>Cas hautement probables / probables</b>	8 / 5	2 / 2	6 / 3
<b>Taux médian de CD4 (x10<sup>6</sup>/l) (range)</b>	13 (1-183)	37 (2-183)	10 (1-67)
<b>Stade sida</b>	19	3	16
<b>Durée médiane de l'infection (années)</b>	8.6	1.6	8.9
<b>Age médian (années)</b>	38	38	39
<b>Score de performance ECOG &gt; 2</b>	10	3	7
<b>Troubles neuro-psychiques</b>	15	3	12
<b>Atteinte cérébrale profonde</b>	17	7	10
<b>Atteinte méningée</b>	0	0	0

# Traitements reçus

<b>Patients</b>	<b>Tous</b>	<b>Avec HAART</b>	<b>Sans HAART</b>
<b>N</b>	31	13	18
<b>MTX 3g/m2 toutes les 2 semaines</b>	31	13	18
<b>Nombre médian de cycles (range)</b>	6 (0-15)	9 (3-15)	5 (0-14)
<b>MTX intrathécal</b>	1	0	1
<b>Autres agents de chimiothérapie</b>	0	0	0
<b>Radiothérapie cérébrale</b>	3	1	2

# Survie globale (Kaplan-Meier)



*Nombre de patients*

31 15 12 9 4 3 0

# Risques de décès (modèle de Cox univarié)

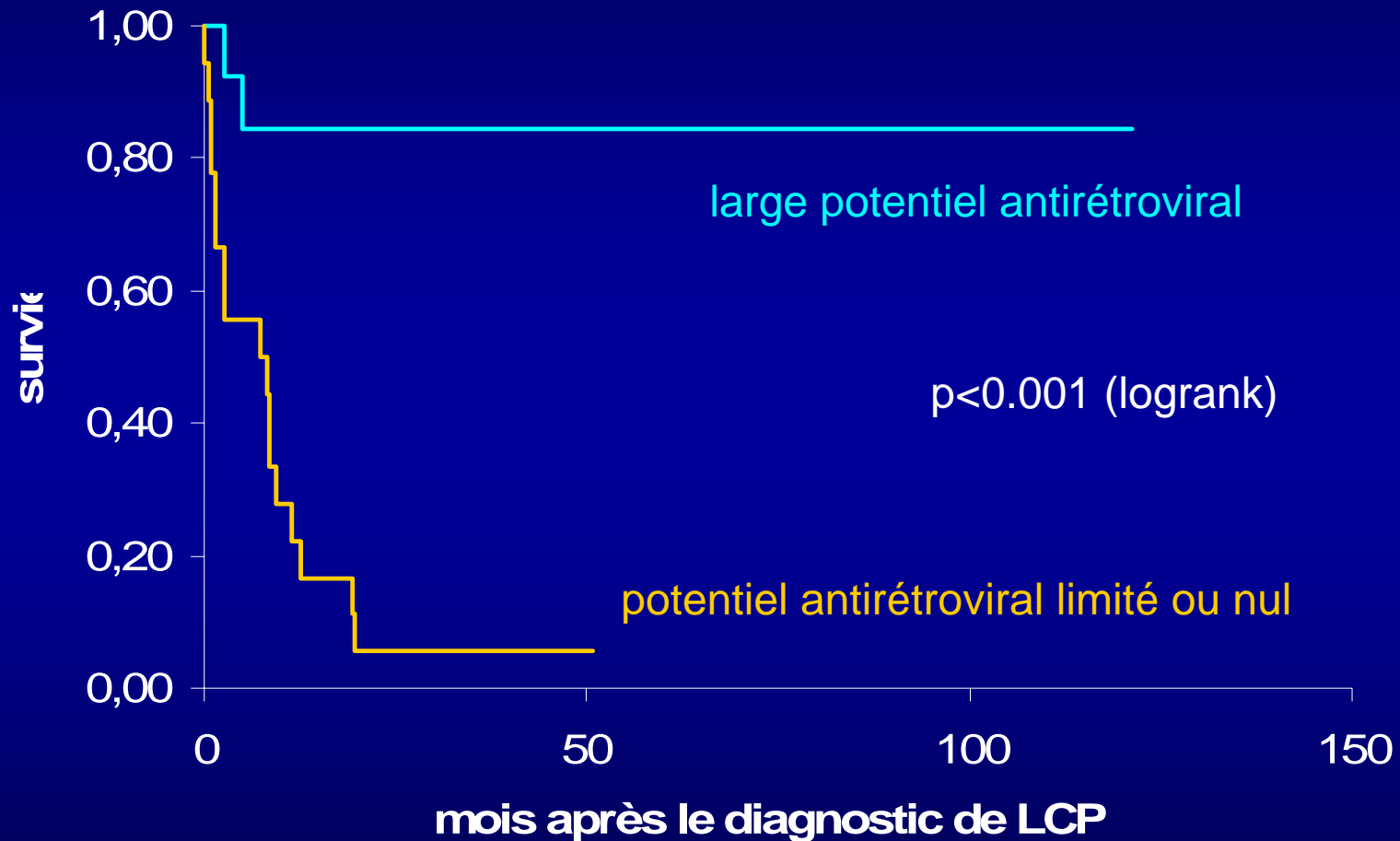
	HR	(CI <sub>95</sub> )	p
<b>Age (décennies)</b>	2.13	(1.05 4.30)	0.03
<b>Score ECOG &gt; 2</b>	2.44	(0.97 6.16)	0.06
<b>Atteinte cérébrale profonde</b>	2.11	(0.58 7.6)	0.25
<b>Signes neuropsychiques</b>	5.43	(1.72 17)	0.004
<b>Taux de CD4 au diagnostic (par 50)</b>	0.32	(0.11 0.95)	0.04
<b>Stade sida préalable au diagnostic</b>	4.5	(1.30 15)	0.02
<b>Delta CD4 (fin/diagnostic, par 50)</b>	0.77	(0.64 0.93)	0.006
<b>Potentiel antirétroviral</b>			
<b>limité vs. large</b>	11.3	(2.45 53)	0.002
<b>quasi-nul vs. large</b>	19.9	(3.73 105)	<0.001



## Risques relatifs de décès (modèle de Cox multivarié)

	HR	(CI <sub>95</sub> )	p
<b>Age (décennies)</b>	1.68	(0.81 3.51)	0.16
<b>Score ECOG &gt; 2</b>	3.00	(1.08 8.31)	0.03
<b>Large potentiel antirétroviral vs. quasi- nul ou limité</b>	0.09	(0.02 0.41)	0.002

# Survie selon le potentiel antirétroviral (Kaplan-Meier)



Nombre de patients

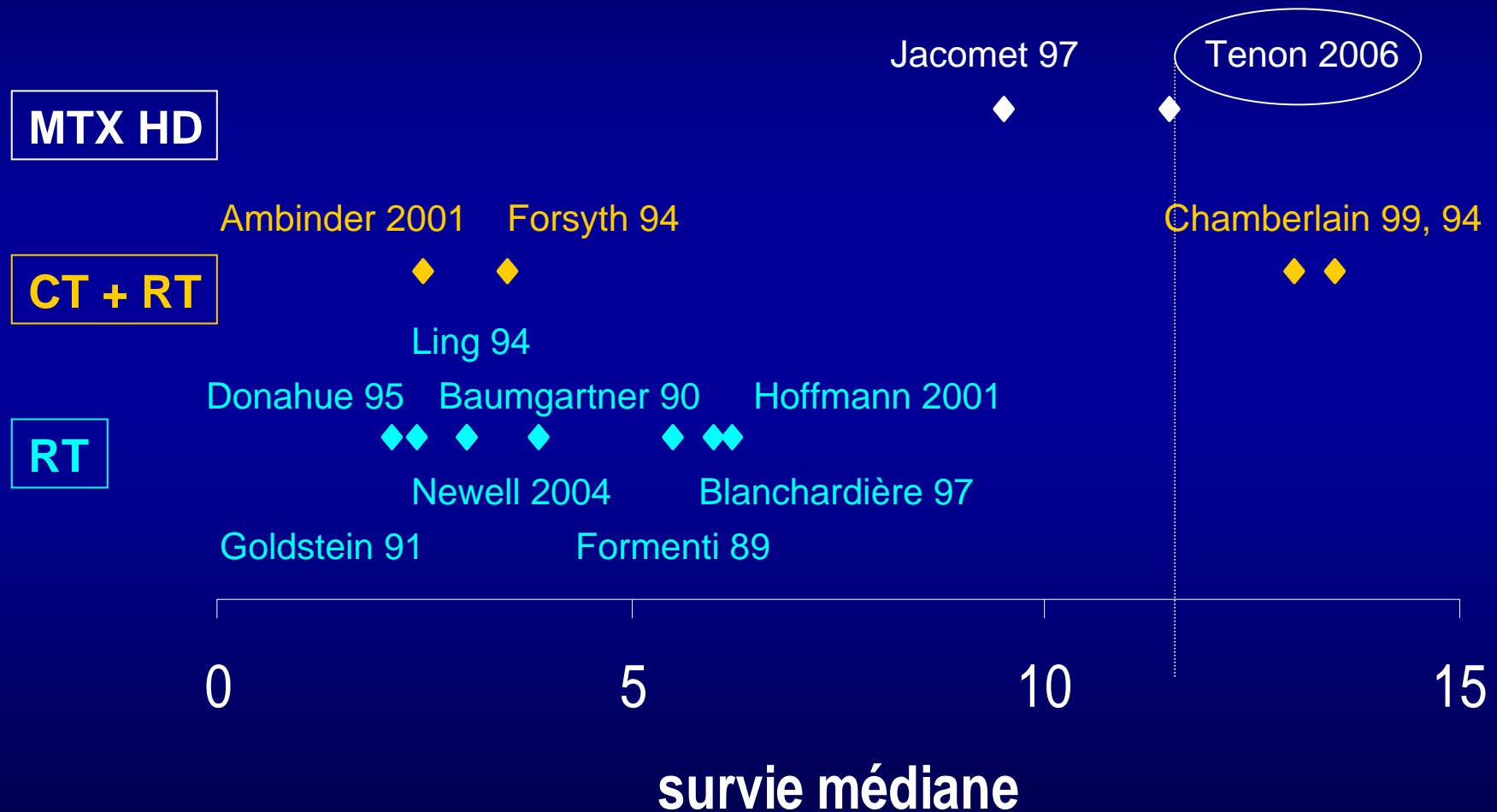
13	11	11	8	4	3	0
18	9	1	1	0	0	0

# Devenir des patients

Patients	Tous	Avec HAART	Sans HAART
<b>N</b>	31	13	18
<b>Décédés</b>	19	2	17
<i>de LCP</i>	15	2	13
<i>d'autres causes</i>	4	0	4
<b>Rechute après réponse initiale</b>	4	0	4
<b>Vivants avec séquelles (dus au MTX)</b>	6 (1-3)	5 (1-2)	1 (0-1)
<b>Vivants sans séquelles neurologiques</b>	6	6	0

# Médianes de survie

## LCP associé au VIH : données de la littérature



MTXHD = methotrexate haute dose ; CT = polychimiothérapie ; RT = radiothérapie

# Impact du traitement antirétroviral

- Plus important que prévu
- Cohérent avec :
  - Données de la littérature (*Hoffmann, AIDS 2001, Skiest, AIDS 2003, Newell, Cancer 2004*)
  - Rôle des ARV dans d'autres tumeurs associées au VIH
  - Efficacité de « l'immunothérapie » sur les proliférations tumorales EBV-induites associées aux traitements immunosuppresseurs

# Place du méthotrexate HD ?

- Arguments :
  - Données chez le non-immunodéprimé
  - Résultats > radiothérapie (études non comparatives)
  - Toxicité (neurologique) < radiothérapie
- Questions :
  - Association avec d'autres drogues ?
  - Radiothérapie complémentaire ?

# Conclusion

- Importance de la restauration immunitaire
- Bon pronostic si bon potentiel antirétroviral
- Tumeur EBV-induite : traitements spécifiques ?