

# Lymphome cérébraux

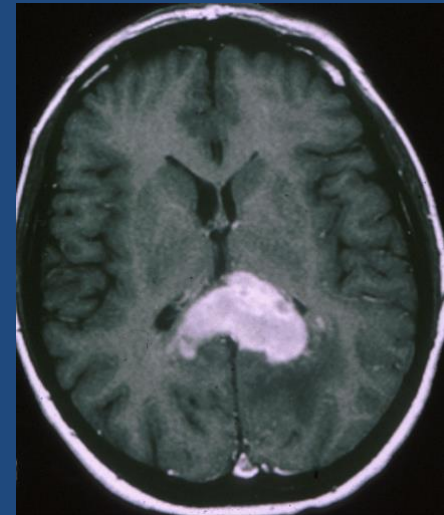
# Rares

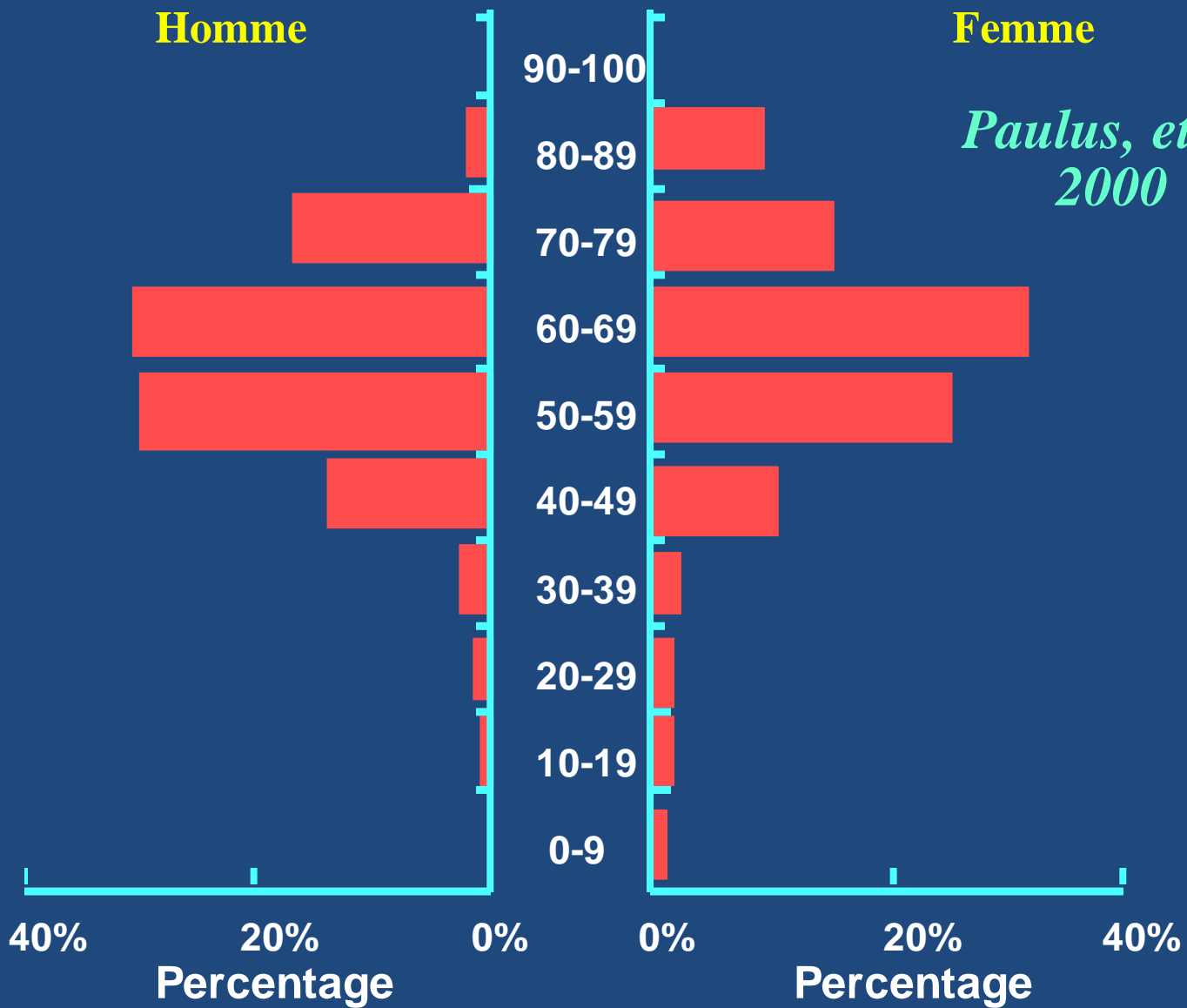
→ à 2 % des LNH

4% des tumeurs du SNC

$5,1/10^6$  /an

...  $16/10^6$  /an après 60 ans\*





**distribution par age et sexe chez les immunocompétents**

... mais fréquents  
chez l'immunodéprimé

# Présentation clinique

## Au diagnostic

- Déficits focaux 50%
- Troubles cognitifs 25- 50%
- Hypertension intracrânienne 20%
- Crise d'épilepsie 10%

Atteinte oculaire (uvéite) 10-20%

**Délai avant diagnostic : quelques jours à plusieurs années**

# Sites des LNH primitifs du SNC

*Cerveau (95% des patients)*

1 ou plusieurs lésions (50% au diagnostic)

*Œil: Intra-oculaire*

10 à 20% si atteinte cérébrale

*Méningite*

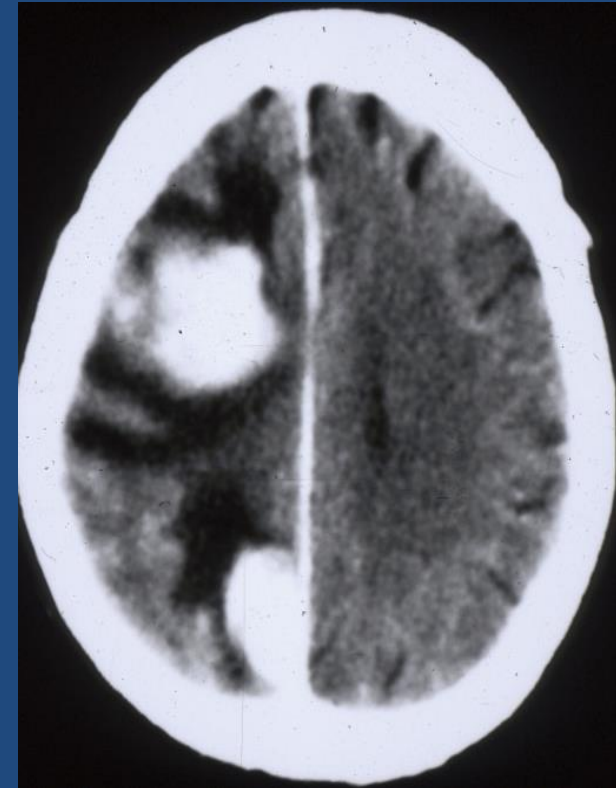
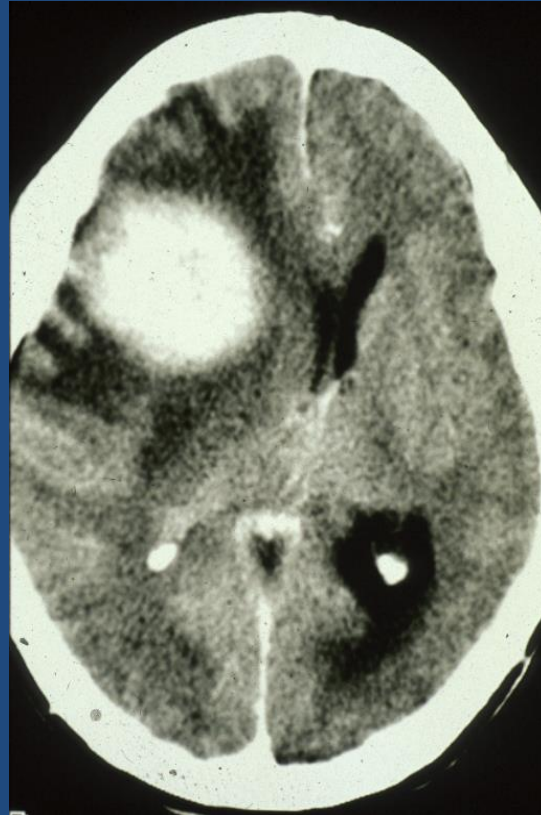
extension à partir des lésions péri ventriculaires ( 1/3 des patients ont une PL+ et 1/3 de PL douteuse au diagnostic)

*Moelle épinière : rare*

# Présentations radiologiques typiques

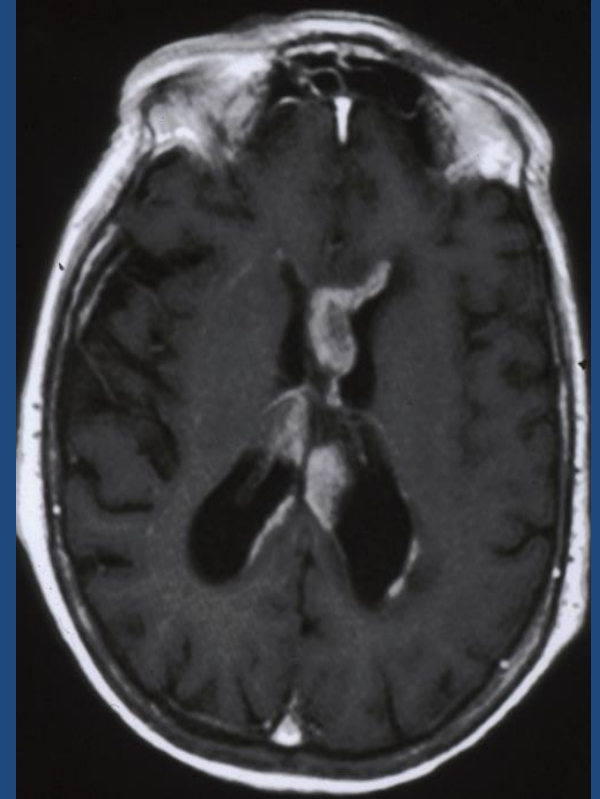
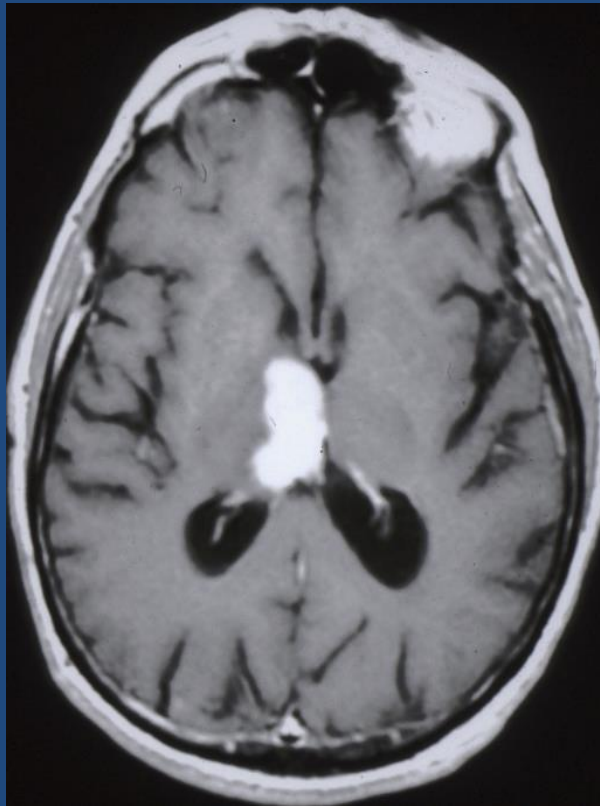
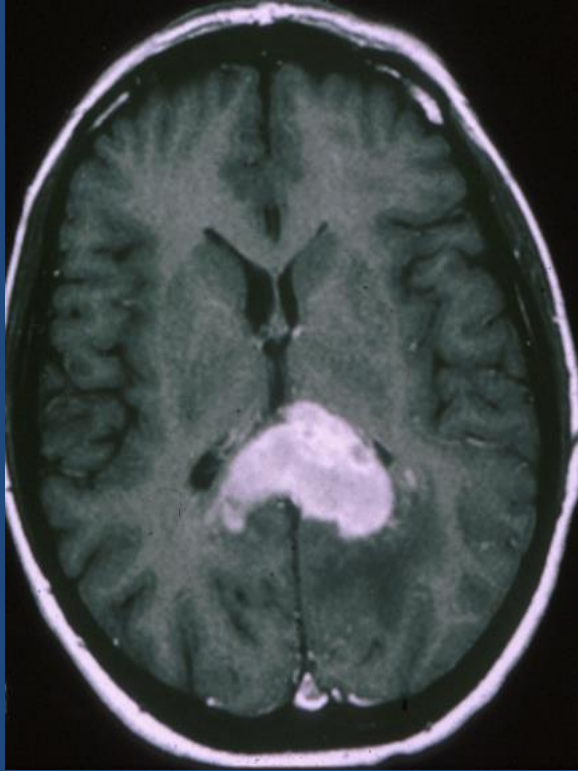


# TDM



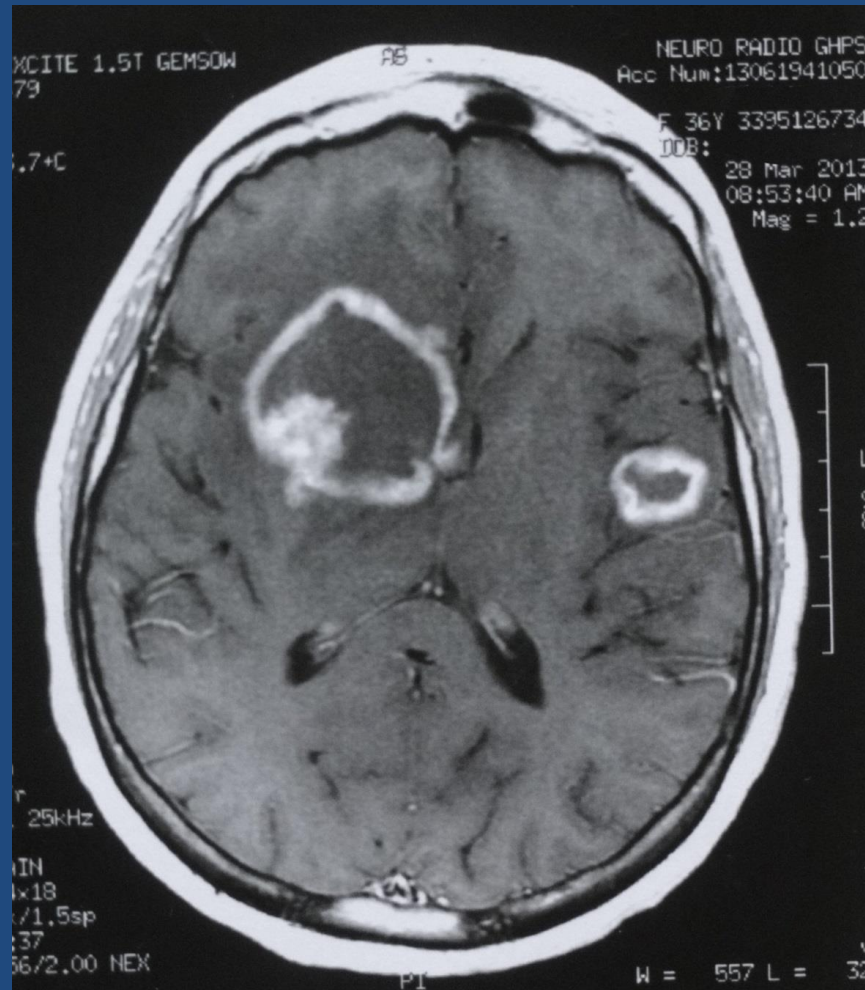
« boule de neige »  
« coton »

# IRM



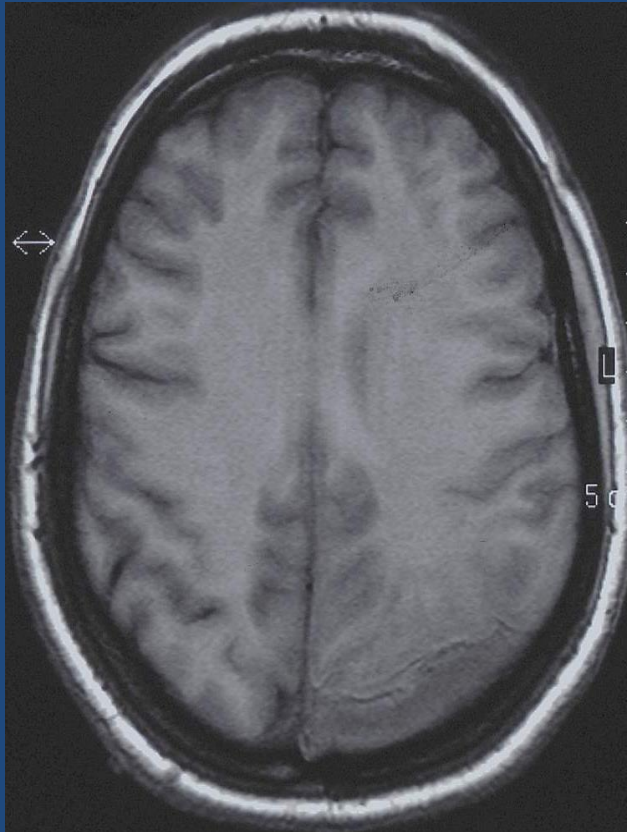
# LCP de l'immunodéprimé (SIDA, post-greffe)

Lésions multiples « annulaires » > 50%

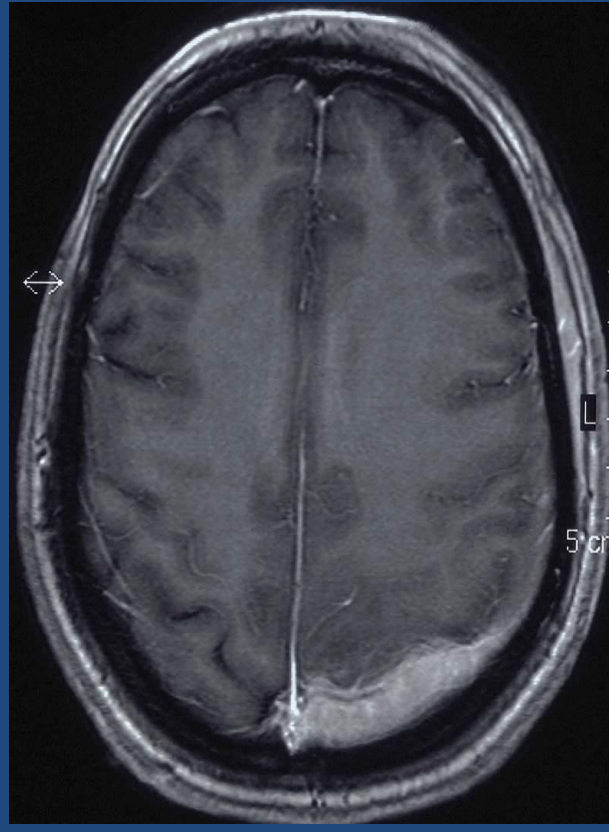


# **Présentations radiologiques atypiques**

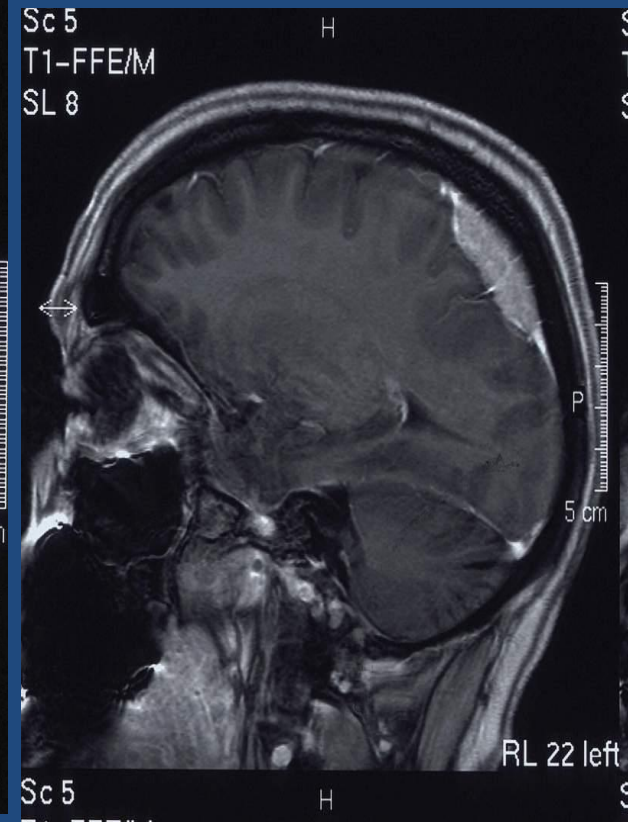
# LCP « pseudo-méningiomateux » (5%)



**T1**

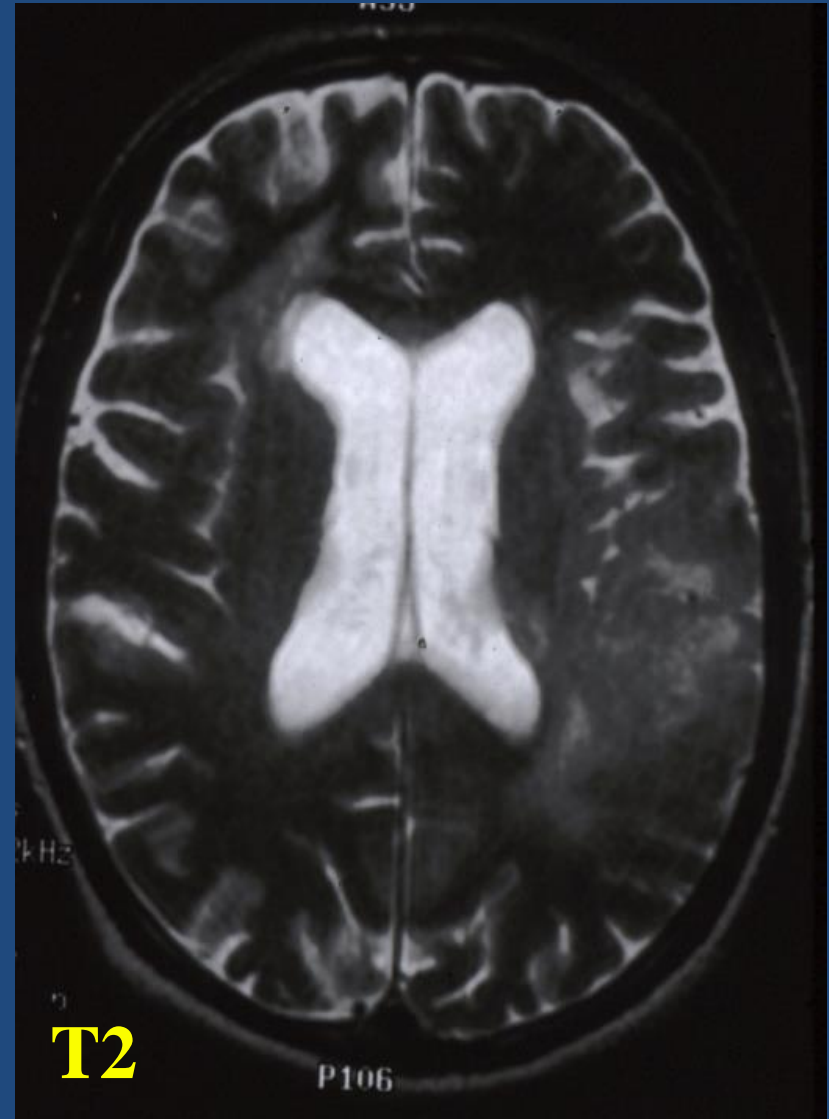
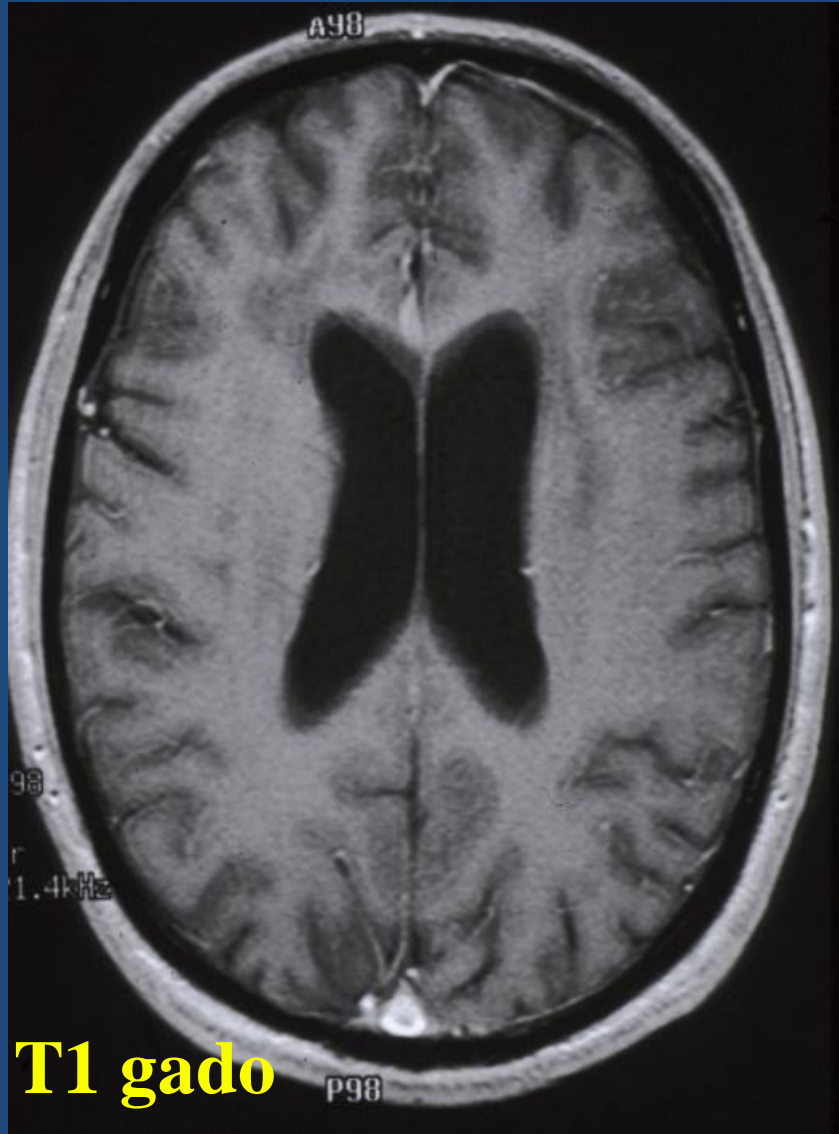


**T1 gado**



**T1 gado**

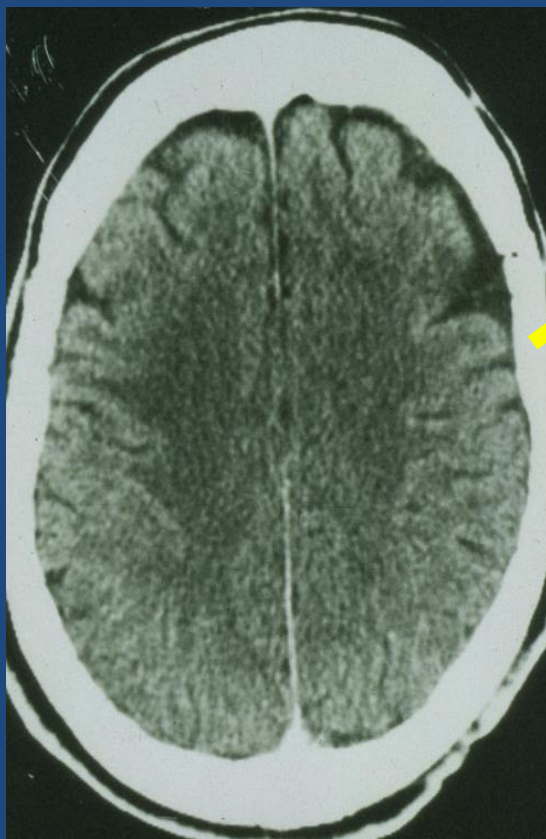
# LCP « sans prise de contraste » <10%



# « Ghost tumor »

Régression spontanée

Rechute 6 mois plus tard



# Diagnostics différentiels

- **Tumeurs cérébrales:**
  - gliome malin
  - métastase
  - méningiome
- **Pathologie non tumorale**
  - SEP
  - Sarcoïdose, Histiocytose
  - Vascularite
  - LEMP



# Bilan diagnostique

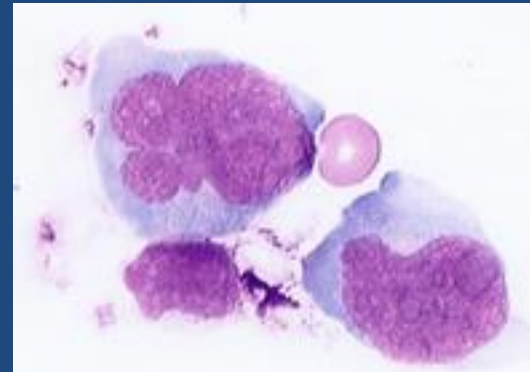
# Diagnostic de LCP

**Soit:**

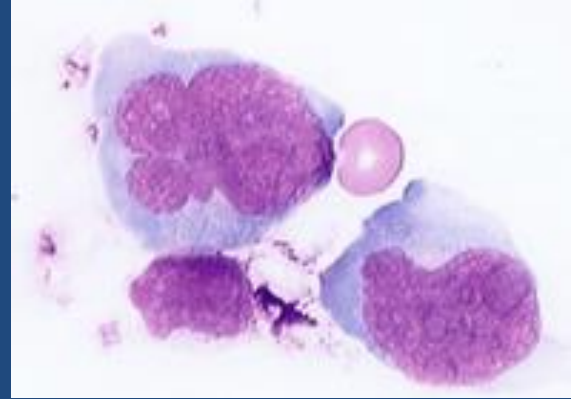
**Biopsie cérébrale**

**Cytologie du LCR**

**Vitrectomie**



# Analyse du LCR



- **Cytologie positive: 10-30%**
- **Pleïocytose lymphocytaire: > 50%**
- **Hyperprotéïnorachie: 60-80%**
- **immunophénotypage**
- **Clonalité**
- **IL10/IL6**

*Balmaceda, 1995; Hayabuchi, 1999; Herrlinger, 1999; Gleissner, 2002*

# Examens complémentaires dans le bilan des LCP

- **Consensus:**
  - sérologie VIH
  - NFS
  - ex ophtalmo
  - PL
- **Controversé:**
  - TDM thoraco-abdomino-pelvien
  - Biopsie ostéo-médullaire
  - LDH

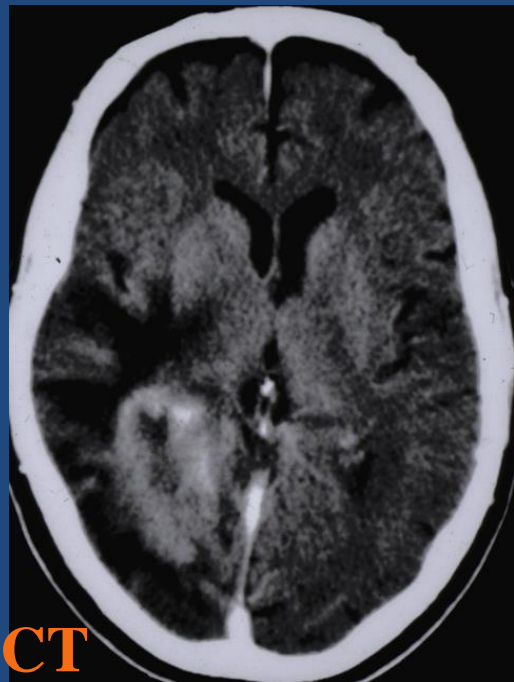
# Traitements

# Corticoïdes

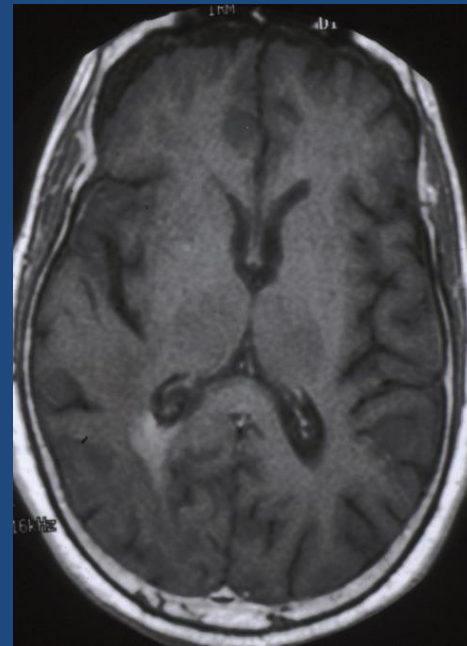
- Réponse objective 40%
- Rémission prolongée rare
- Ne doit pas être utilisé comme test diagnostique

*Hochberg, 1988; De Angelis, 1990; Pirotte, 1998*

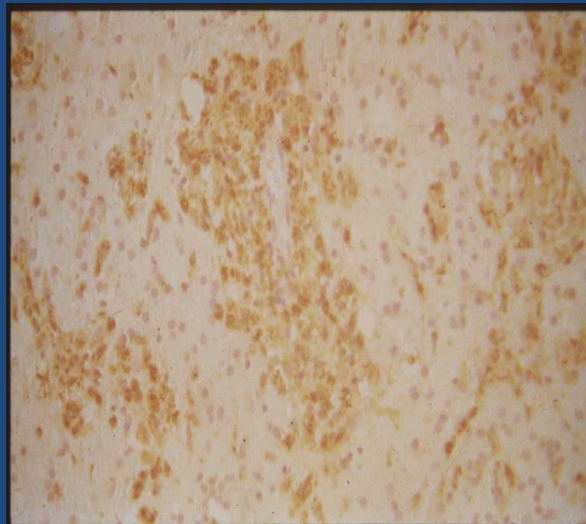
# LCP : « faux négatif » à la biopsie après corticoïdes



corticoïdes



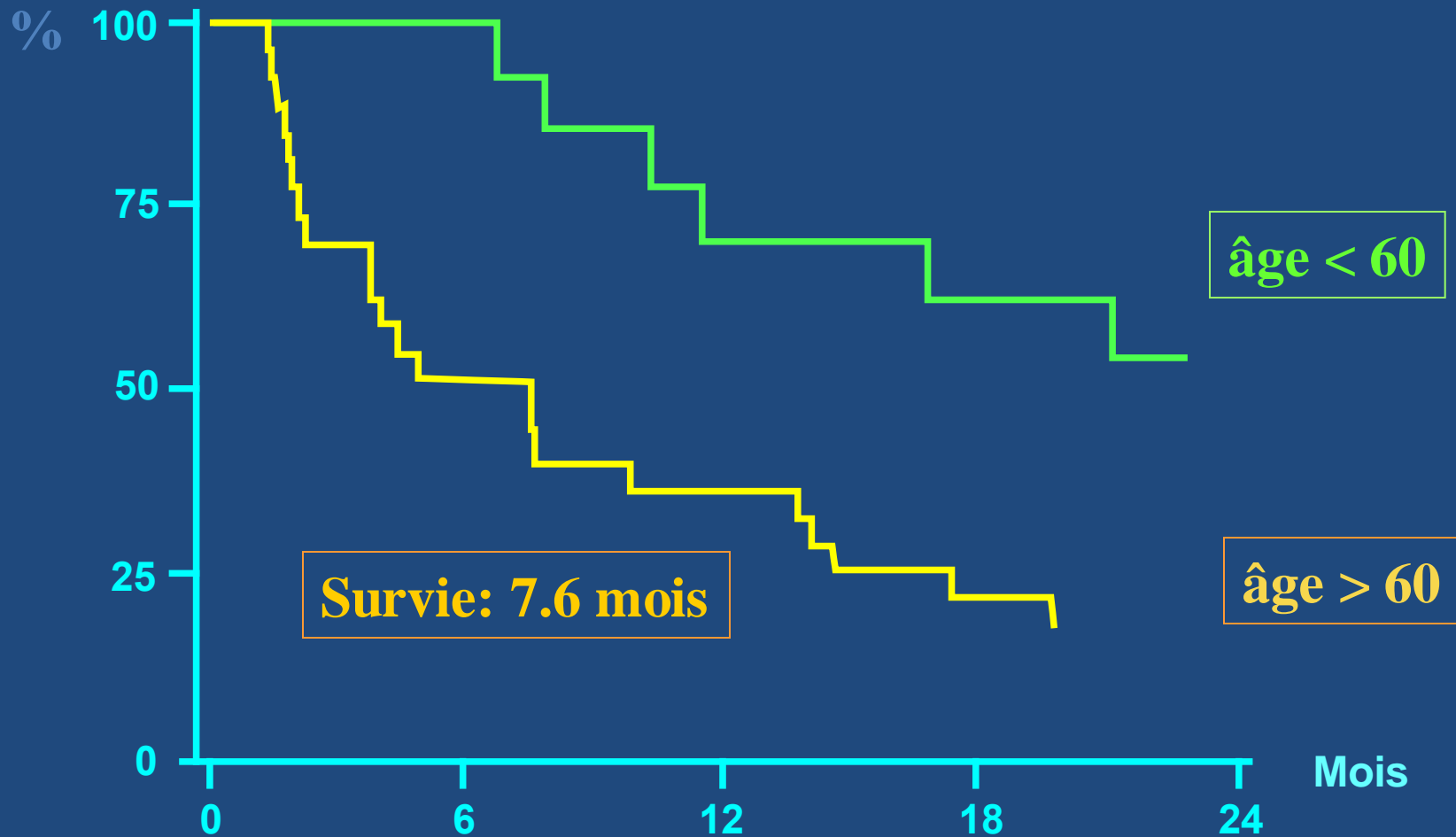
Réponse  
partielle



Biopsie:  
Absence de  
cellules  
lymphomateuses

# Radiothérapie seule

## RTOG 8315 Phase II

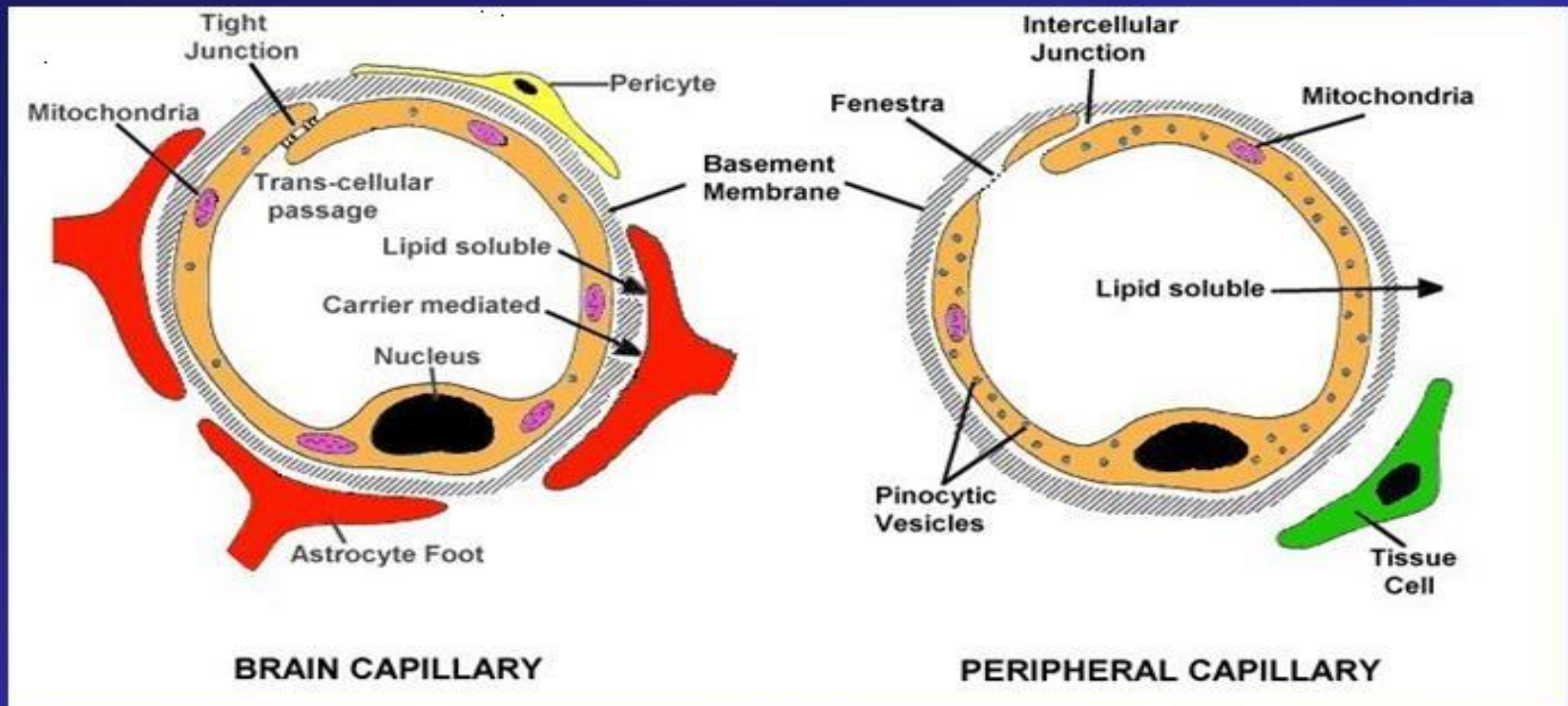


*Nelson et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1992*



# Quel type de chimiothérapie ?

## STRUCTURE OF THE BRAIN CAPILLARY ENDOTHELIUM



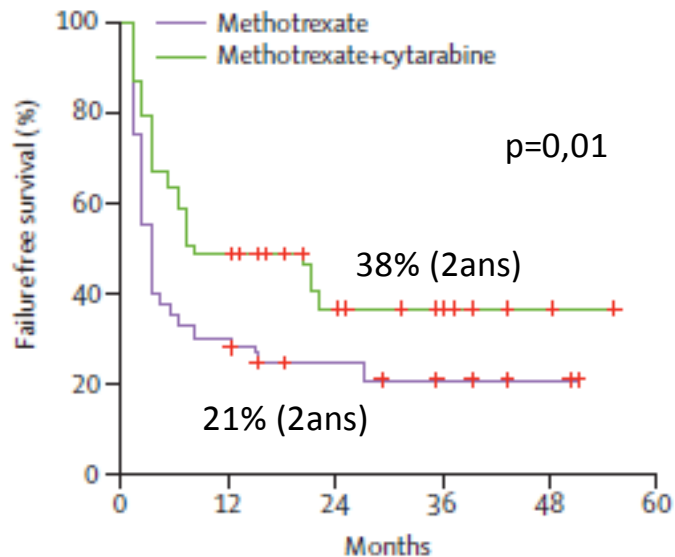
*(Reese & Karnovsky, 1967; Brightman & Reese, 1969)*

# « Consensus » Mtx + AraC

40 patients allocated to methotrexate (3.5 g/m<sup>2</sup> on day 1; every 3 weeks)  
40 received allocated intervention

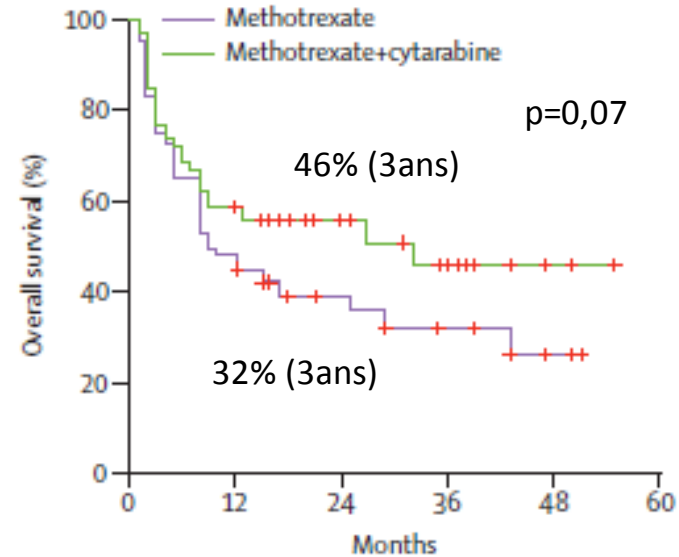
39 patients allocated to methotrexate (3.5 g/m<sup>2</sup> on day 1) plus cytarabine (2 g/m<sup>2</sup> twice per day on days 2-3; every 3 weeks)  
39 received allocated intervention

+ RT



Number at risk		0	12	24	36	48	60
Methotrexate		11	7	4	2		
Methotrexate+cytarabine		19	9	6	2		

Survie sans échec



Number at risk		0	12	24	36	48	60
Methotrexate		19	12	7	3		
Methotrexate+cytarabine		22	13	7	3		

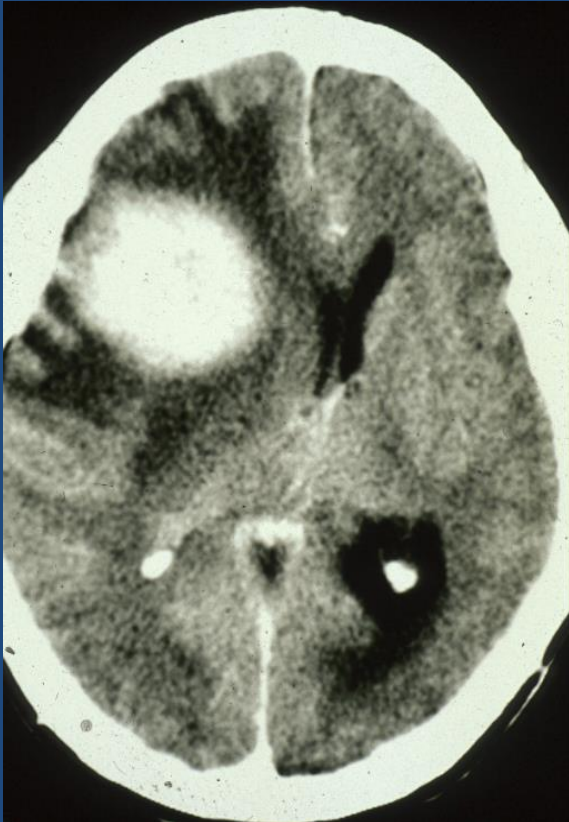
Survie globale

RC = 46% vs 18% (p=0,006)

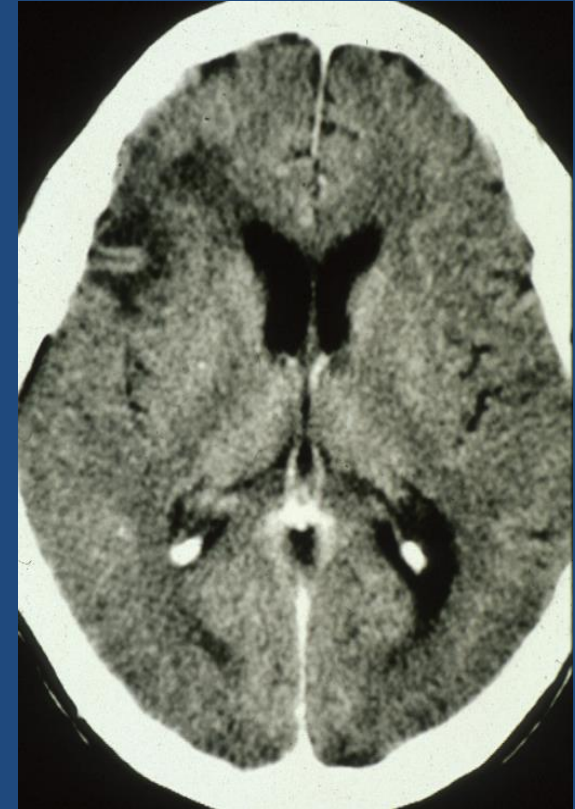
*Ferreri et al. JCO 2009*

# Sensibilité des LCP

Aux chimiothérapies à base de MTX à haute dose



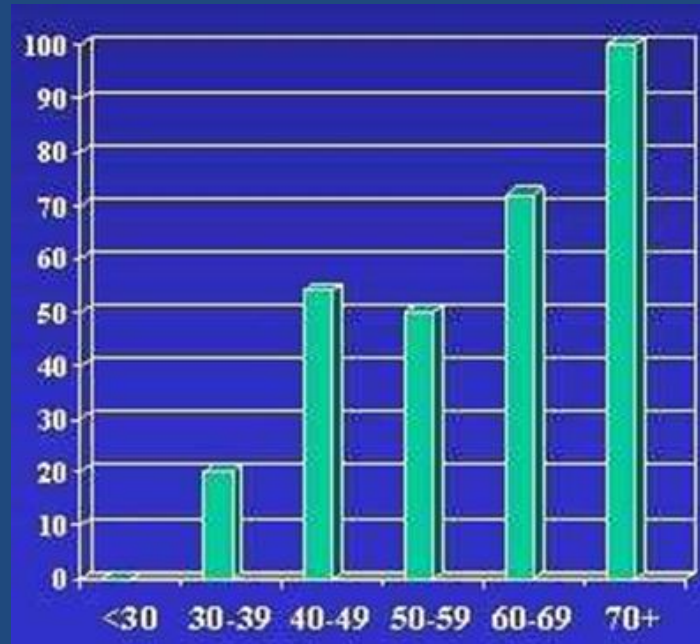
10 j après  
MTX iv



Taux de réponse au MTX Hd + polychimio: 50-80%

Toxicité

# Toxicité de la radiothérapie



**Mr C... 31 ans**

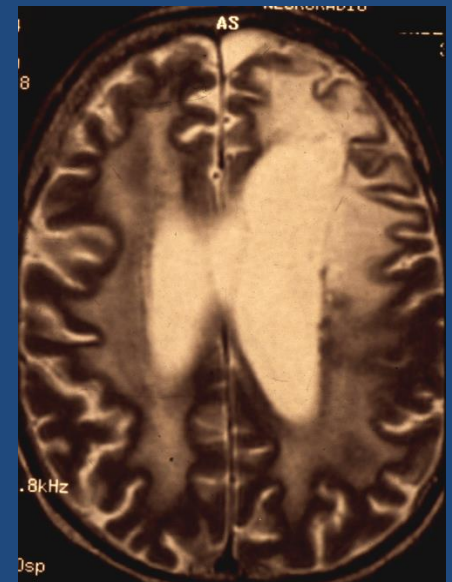
**Démence sévère**

**8 ans**

**après**

**MTX +**

**Radiothérapie**



# Résultats

50% de rechute

1/3 de LNH réfractaires

# Questions

- Peut-on augmenter le taux de survie ?
- Peut-on diminuer la neurotoxicité (en évitant les Rx) ?
- Peut-on proposer un traitement efficace pour les LNH réfractaires/rechute ?  
(5 mois de survie globale)\*

# Questions

- Peut-on augmenter le taux de survie ?
- Peut-on diminuer la neurotoxicité (en évitant les Rx) ?
- Peut-on proposer un traitement efficace pour les LNH réfractaires/rechute ?  
(5 mois de survie globale)\*



# Autogreffe en 1<sup>ère</sup> ligne



Published Ahead of Print on January 8, 2013, as doi:10.3324/haematol.2012.076075.  
Copyright 2013 Ferrata Storti Foundation.

**haematologica**  
the hematology journal

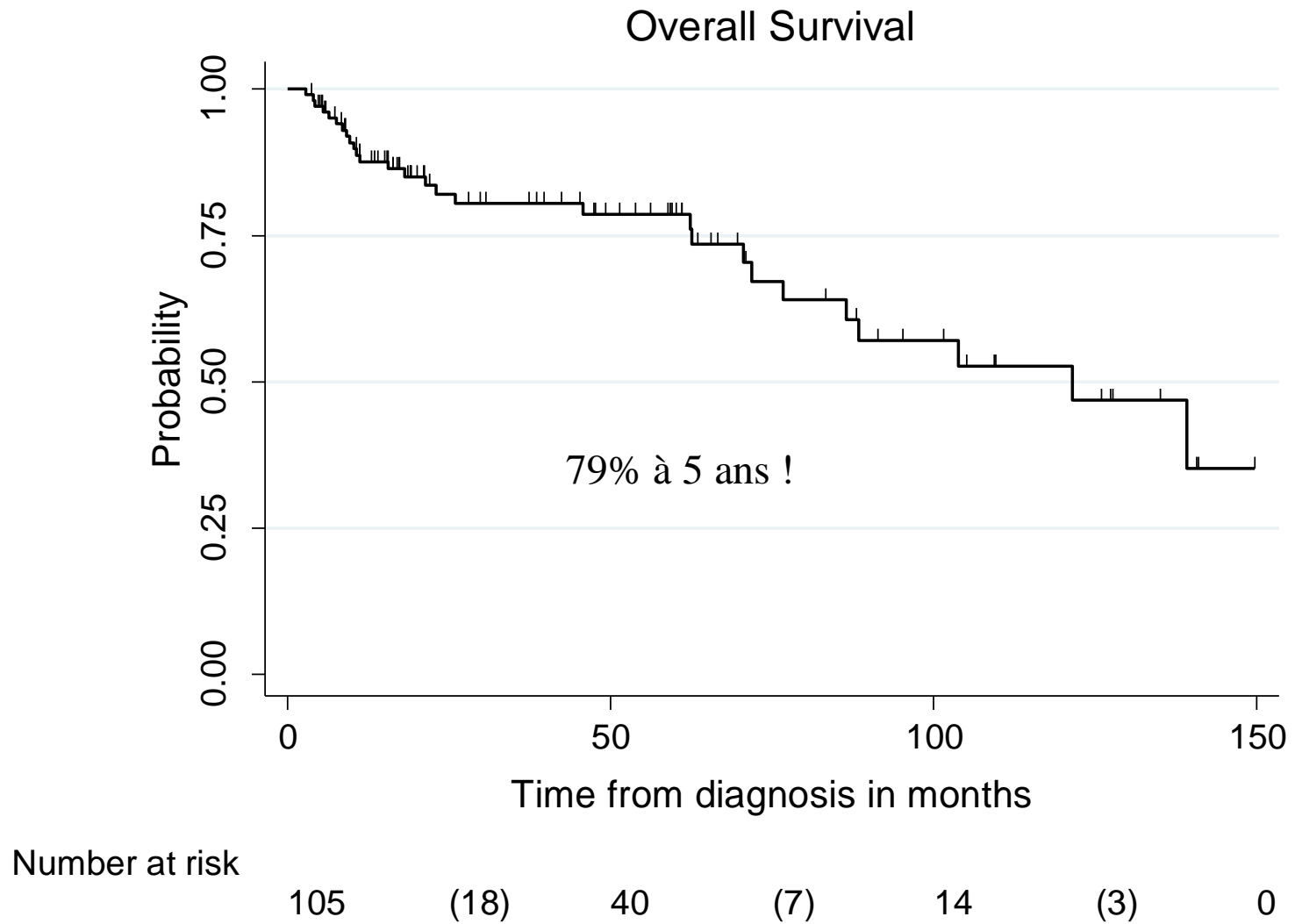
Early Release Paper

Prognosis of patients with primary central nervous system lymphoma after high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation

by Elisabeth Schorb, Benjamin Kasenda, Johannes Atta, Stephan Kaun, Anke Morgner, Georg Hess, Thomas Elter, Nikolas von Bubnoff, Martin Dreyling, Mark Ringhoffer, Stefan Krause, Günter Derigs, Beate Klimm, Dirk Niemann, Kristina Fritsch, Jürgen Finke, and Gerald Illerhaus

Haematologica 2013 [Epub ahead of print]

# Résultats



# Questions

- Peut-on augmenter le taux de survie ?
- Peut-on diminuer la neurotoxicité (en évitant les Rx) ?
- Peut-on proposer un traitement efficace pour les LNH réfractaires/rechute ?  
(5 mois of de survie globale)\*

# Autogreffe en seconde

## Etude prospective de phase II

VOLUME 26 · NUMBER 15 · MAY 20 2008

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

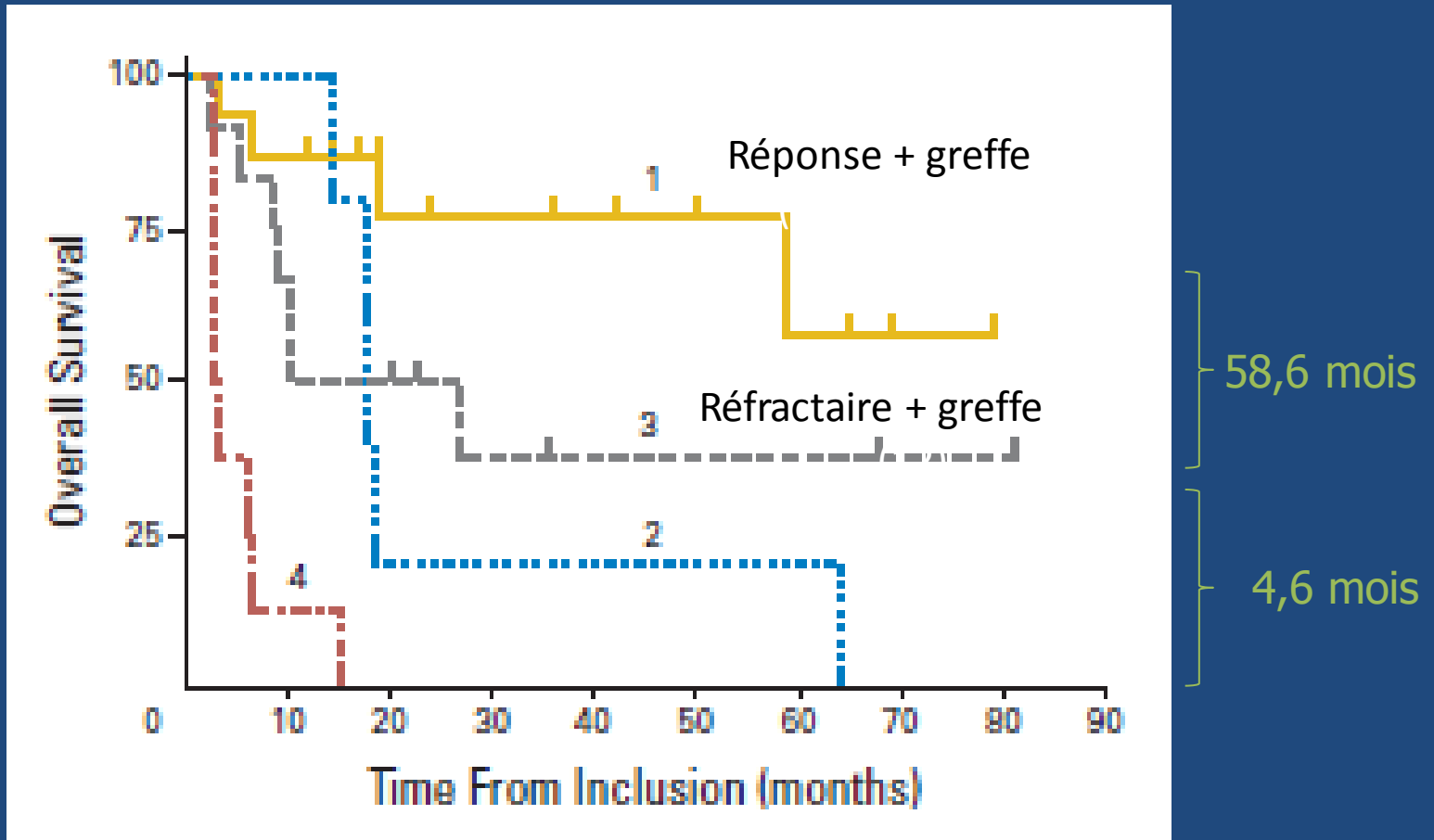
ORIGINAL REPORT

### Intensive Chemotherapy Followed by Hematopoietic Stem-Cell Rescue for Refractory and Recurrent Primary CNS and Intraocular Lymphoma: Société Française de Greffe de Moëlle Osseuse-Thérapie Cellulaire

*Carole Soussain, Khê Hoang-Xuan, Luc Taillandier, Emmanuelle Fourme, Sylvain Choquet, Francis Witz, Olivier Casasnovas, Brigitte Dupriez, Bertrand Souleau, Anne-Laure Taksin, Christian Gisselbrecht, Arnaud Jaccard, Antonio Omuro, Marc Sanson, Maud Janvier, Brigitte Kolb, Jean-Marc Zini, and Véronique Leblond*



# Résultats (n=43)

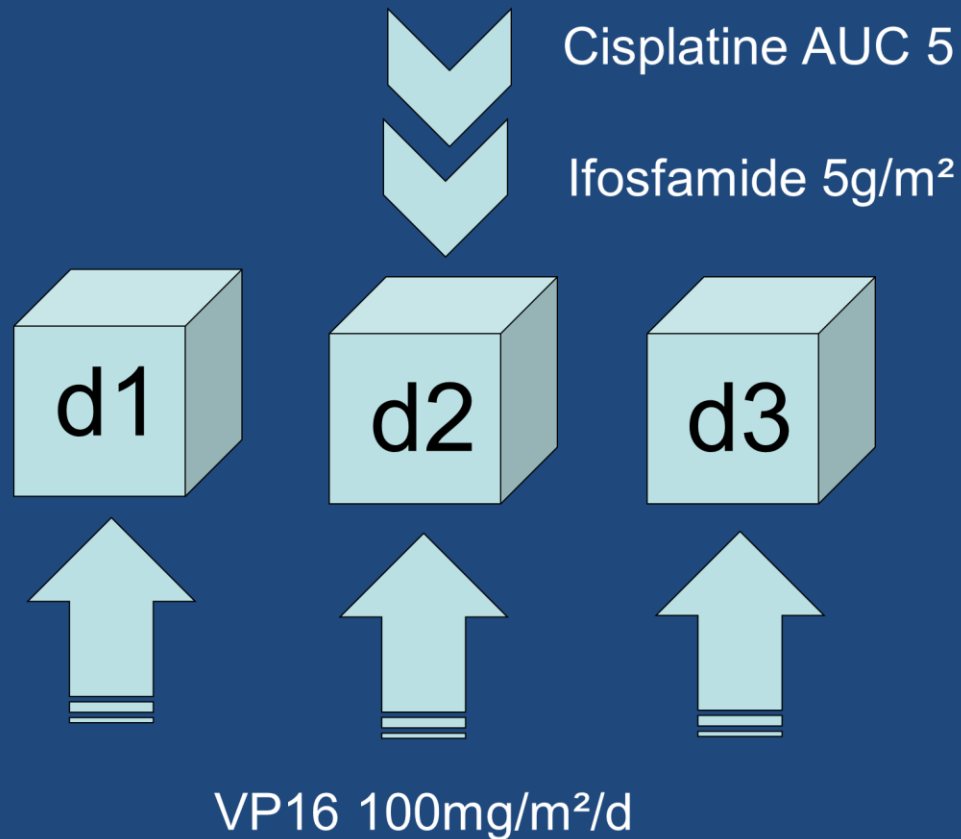


Rechutes= 47% (2,5-42 mois – médiane 7,1)

Chimiothérapie de rattrapage  
si Mtx – AraC en 1<sup>ère</sup> ligne

# ICE

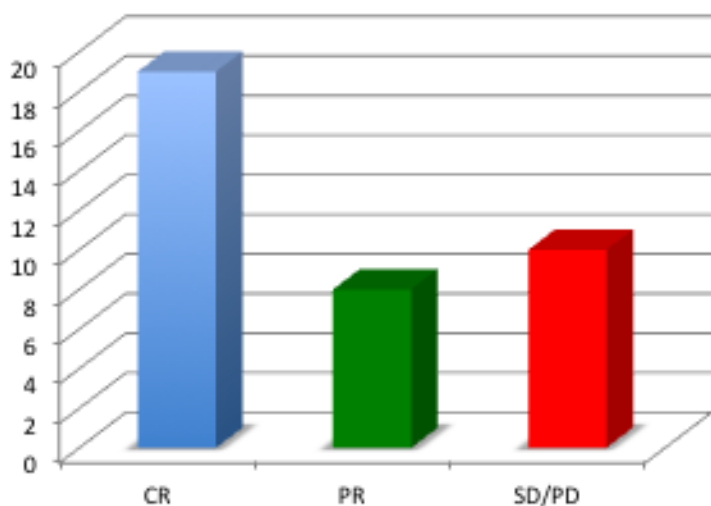
Every 21 days or 28 days





# Résultats ICE

réponse



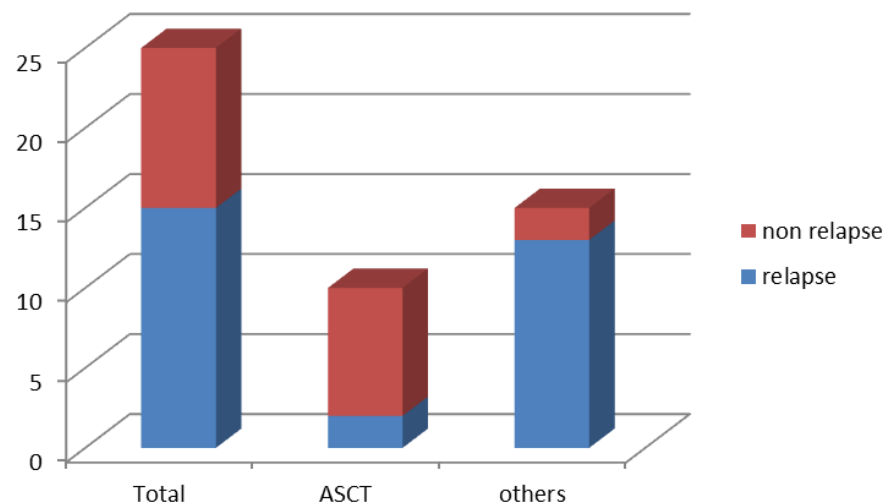
51%

22%

27%

73%

rechute



16/28

2/10

14/18

Suivi 502 jours  
SSP 106 jours

DHAP/ESHAP : 59% réponse globale  
(Del rio, J Neurooncol 2011)

# Conditionnements Autogreffe

## REGIMENS WITHOUT THIOTEPA

### BEAM regimen<sup>29,31</sup>

BCNU 300 mg/m<sup>2</sup> day -7

Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> every 12 hours, days -6 to -3

Cytarabine 200 mg/m<sup>2</sup> every 12 hours, days -6 to -3

Melphalan 140 mg/m<sup>2</sup>, day -2.

### BUCYE regimen<sup>30</sup>

Busulfan 3.2 mg/kg/d, days -7 to -5

Cyclophosphamide 50 mg/kg/d, days -3 & -2

Etoposide 200 mg/m<sup>2</sup>, twice a day, days -5 & -4.

### LEED regimen<sup>46</sup>

Cyclophosphamide 60 mg/kg/d, days -4 & -3

Etoposide 250 mg/m<sup>2</sup> every 12 h days -4 to -2

Melphalan 130 mg/m<sup>2</sup> once daily on day -1

Dexamethasone 48 mg/d, days -4 to -1.

## THIOTEPA-CONTAINING REGIMENS

### Busulfan-thiotepa combination<sup>28</sup>

Busulfan four oral daily doses of 4 mg/kg BW/d, days -8 to -5

Thiotepa 5 mg/kg body weight on days -4 and -3.

### TBC regimen<sup>41-43</sup>

Thiotepa 250-300 mg/m<sup>2</sup>/d, days -8 and -7

Busulfan 3.2-9.6 mg/kg BW/d, days -6 to -4

Cyclophosphamide 2 g/m<sup>2</sup>/d, days -3 and -2.

### TBC regimen<sup>19</sup>

Thiotepa 250 mg/m<sup>2</sup>/d, days -9, -8 and -7

Busulfan 3.2 mg/kg/d, days -6, -5 and -4

Cyclophosphamide 60 mg/kg/d, days -3 and -2.

### BCNU-thiotepa regimen<sup>18</sup>

Carmustine 400 mg/m<sup>2</sup>, day -6

Thiotepa 5 mg/kg BW/d, days -5 and -4.

### BCNU-thiotepa 10 regimen<sup>6</sup>

Carmustine 400 mg/m<sup>2</sup>, day -6

Thiotepa 2 x 5 mg/kg BW/d, days -5 and -4.

# Résultats autogreffe

N°	Median age (range)	Therapy Line	Therapy (induction → intensification)	CRR to induction	Transplanted patients	Conditioning regimen	WB RT	Median f-up (months)	Overall survival	Neuro toxicity	TRM
22	53 (27-64)	Salvage	ARAC+VP16	36%	91%	Bu/TT/Cy	No	41	3-yr: 64%	32%	4%
43	52 (23-65)	Salvage	ARAC+VP16	35%	63%	Bu/TT/Cy	No	36	2-yr: 45%	5%	12%
45	57 (19-72)	Salvage	ICE <sup>v</sup>	51%	40%	Bu/TT	No	53	5-yr: 40%	NR	5%
28	53 (25-71)	First	HDMTX→ARAC	29%	50%	BEAM	No	28	2-yr: 55%	0%	4%
25	52 (21-60)	First	MBVP→IFO+ARAC	44%	68%	BEAM	Yes	34	4-yr: 64%	8%	4%
6	53 (30-66)	First	MBVP→IFO+ARAC	2/6	6/6 <sup>f</sup>	BEAM	Yes	41	2-yr: 40%	2/6	0/6
11	52 (33-65)	First	HDMTX→ARAC	8/11	11/11 <sup>f</sup>	BUCYE	Yes <sup>§</sup>	25	2-yr: 89%	3/11	0/11
13	56 (35-65)	First	MPV→ARAC	31%	46%	LEED	Yes <sup>§</sup>	44	3-yr: 76%	0%	0%
23	55 (18-69)	First	HDMTX→ -	13%	69%	Bu/TT	Yes <sup>§</sup>	15	2-yr: 48%	39%	13%
33	57 (23-67)	First	R-MPV→ -	66%	81%	Bu/TT/Cy	No	45	3-yr: 81%	0%	12%
21	56 (34-69)	First	MPV→ARAC	24%	100% <sup>f</sup>	Bu/TT/Cy	No	60	5-yr: 44%	0%	24%
30	54 (27-64)	First	HDMTX→ARAC+TT	33%	77%	BCNU/TT	Yes	63	5-yr: 69%	17%	3%
13	54 (38-67)	First	HDMTX→ARAC+TT	31%	85%	BCNU/TT	Yes <sup>§</sup>	72	5-yr: 77%	0%	0%