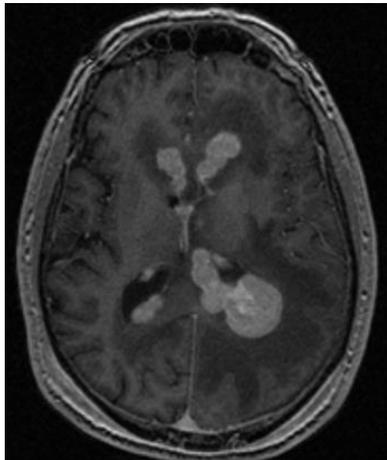


Actualités dans les lymphomes du système nerveux central



Caroline Houillier

Service de neurooncologie
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
Réseau expert national LOC

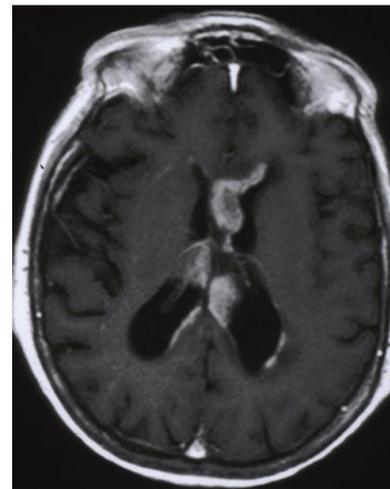
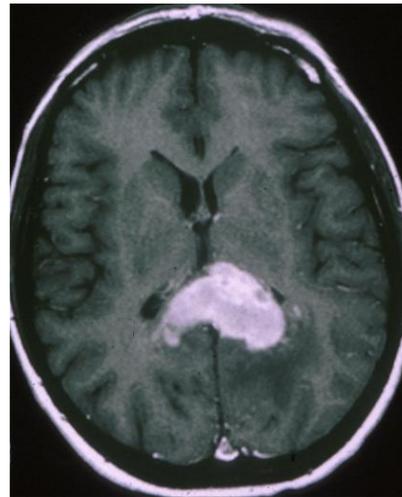
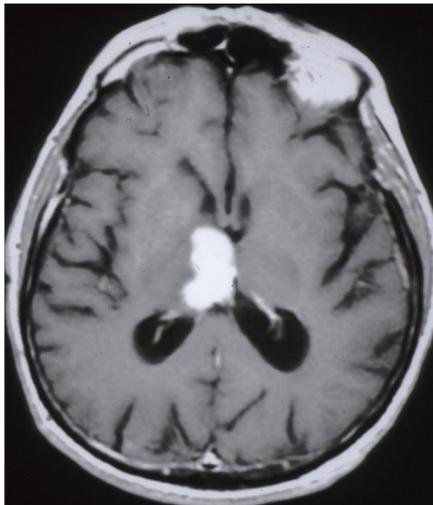
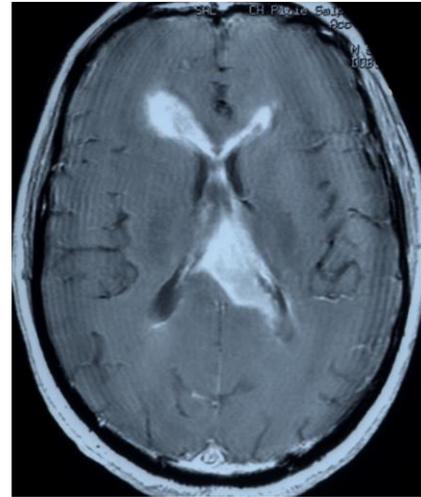
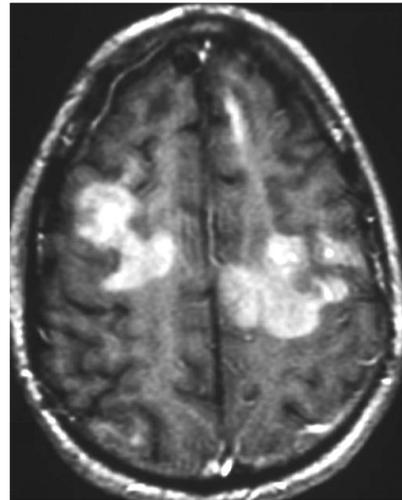
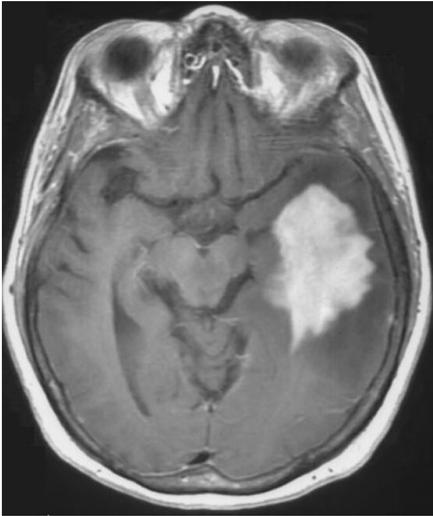


Actualités dans les lymphomes du SNC

Aspects diagnostiques

Dans la plupart des cas: une présentation typique

Tableau neurologique d'aggravation rapidement progressive

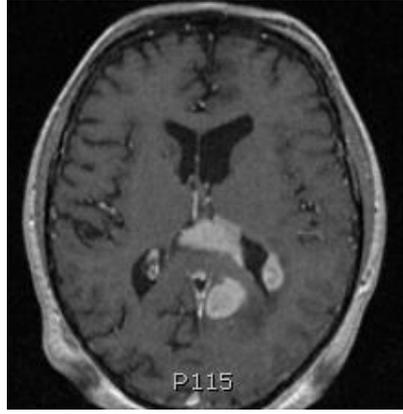


L'IRM est l'examen de référence

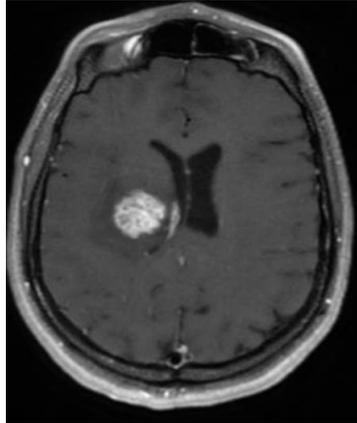
- Processus expansif
- Localisation profonde, périventriculaire ou ventriculite
- Prise de contraste intense, homogène « boule de neige » « coton »

Mais aussi de nombreux pièges....

Lésions pseudo-lymphomateuses

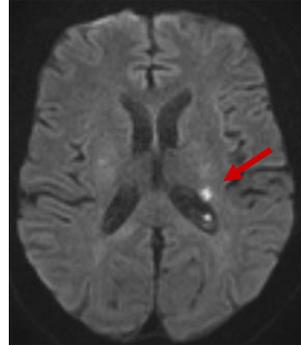


Glioblastome

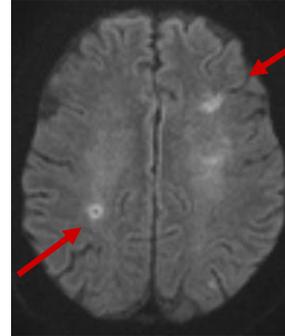


Maladie de Behçet

Lymphome endovasculaire



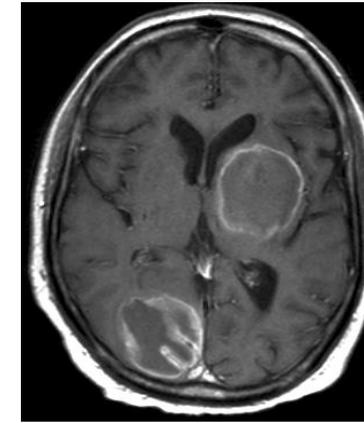
Feb 2013



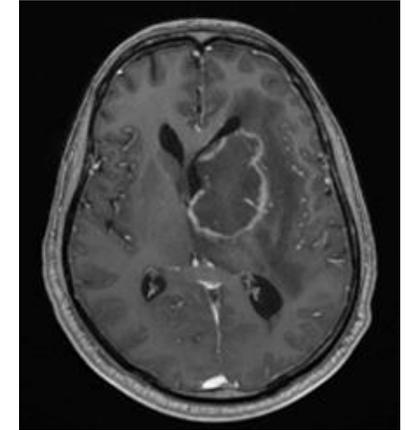
May 2013

Episodes ischémiques répétés ou
encéphalopathie subaiguë

Chez l'I. déprimé

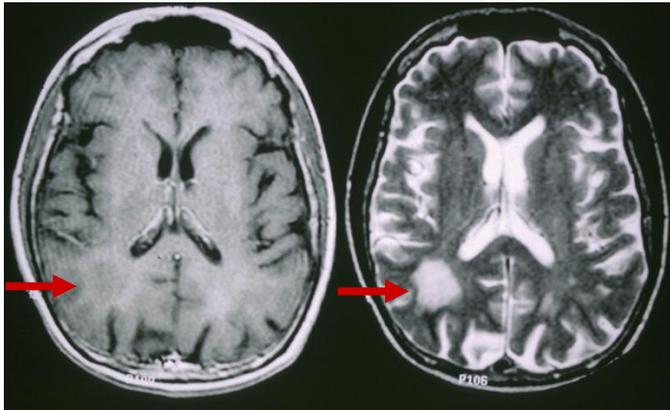


Toxoplasmosse
(Patient VIH+)

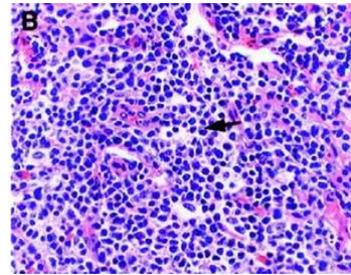
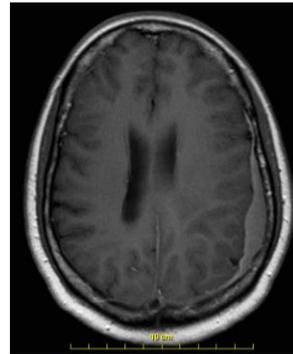


Lymphome
(Transplanté rénal)

Lymphome sans prise de contraste



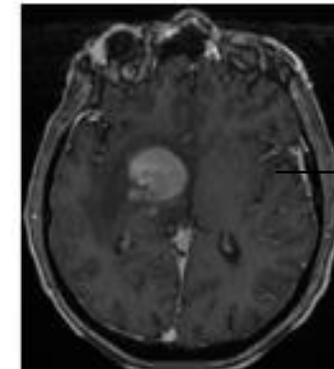
Aspect pseudo-méningiomateux



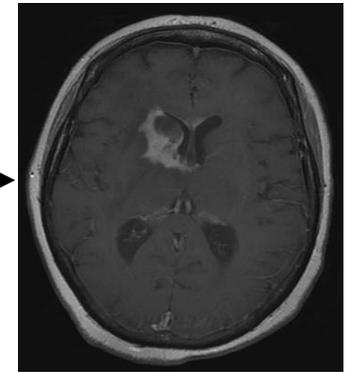
Tu et al, JCO 2005

Lymphome dural, de la zone marginale

Aspects atypiques liés à la mise sous CTC



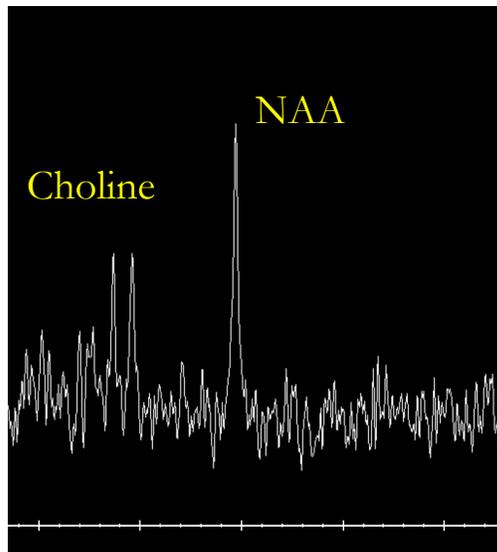
Typique avant CTC



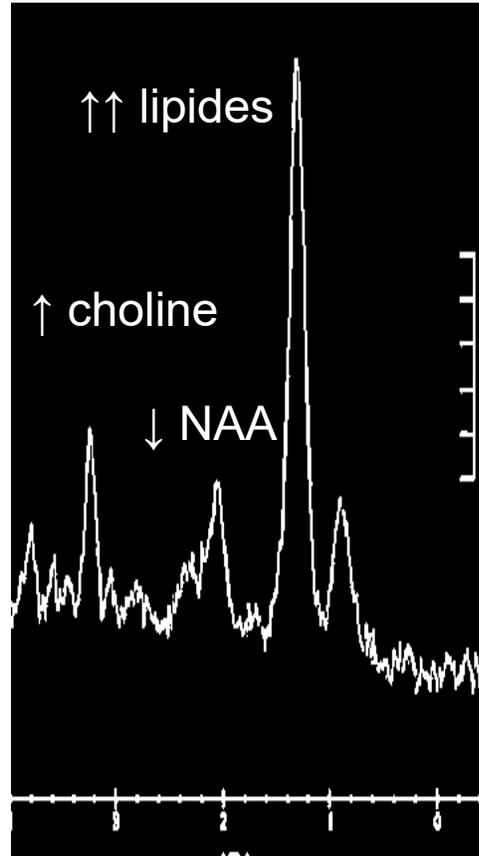
Atypique après CTC

Aide des techniques d'imagerie avancées

Spectroscopie

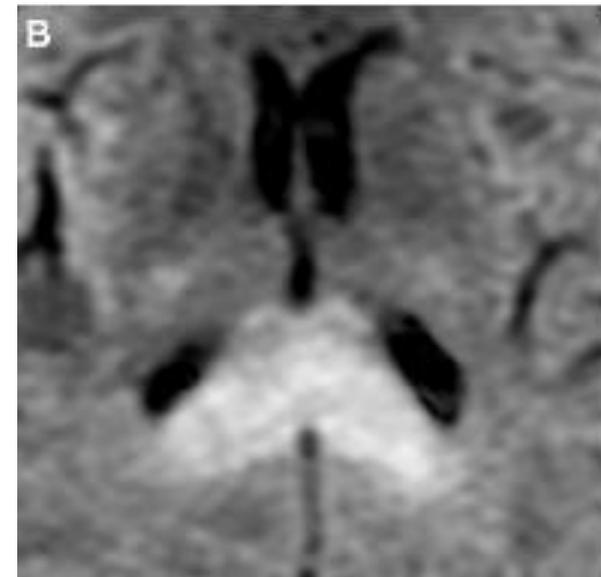


Cerveau normal



Lymphome cérébral

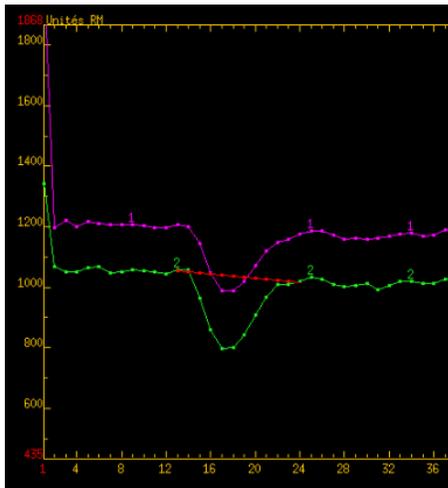
Diffusion



Aide des techniques d'imagerie avancées

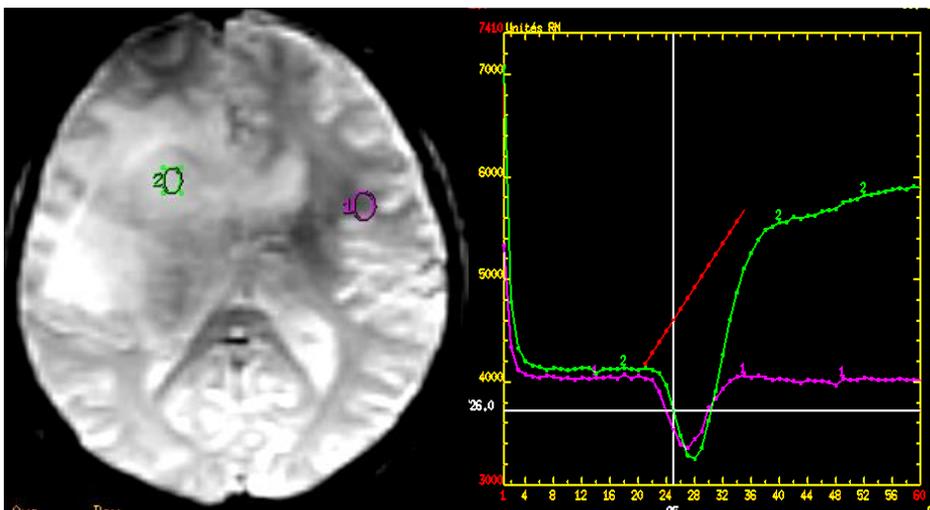
Perfusion

Cerveau normal



Lymphome cérébral

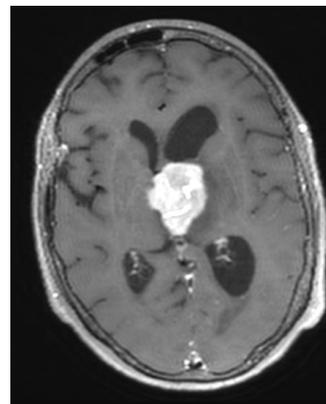
Aspect de rupture de barrière



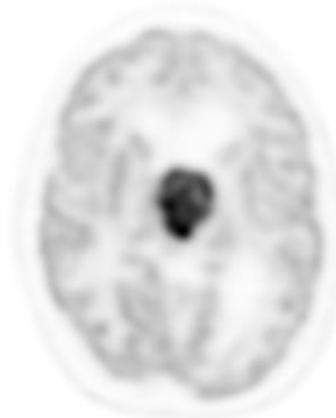
Intérêt de la TEP à la fludarabine?

Etude FludaLOC

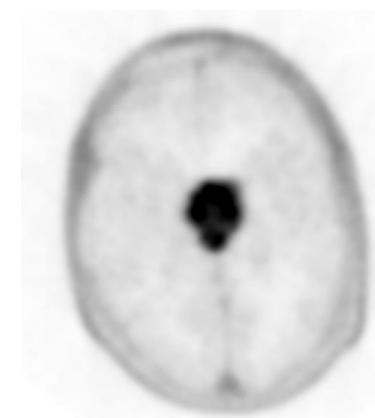
T1 gado



TEP FDG



TEP Fluda



Meilleure sensibilité/spécificité?
Meilleur rapport signal/bruit?

Blasel et al, 2013



Développement de biomarqueurs du LCR

CSF Biomarker	Biomarker Potential Role in PCNSL
sCD27	Secreted by malignant B cells and activated lymphocytes
β 2-microglobulin	Component of the MHC-1; related to lymphocytes turnover
Anti-thrombin III	Modulation of tumor angiogenesis
FLC	Excess secretion of kappa and lambda free immunoglobulin light chains
miRNA	Deregulated expression of those posttranscriptional gene regulators
IL-10	Cytokine implicated in B-cell growth and differentiation
IL-6	Cytokine involved in lymphoid growth and differentiation
sIL2-R	Marker of T-cell activation
CXCL13 (+IL-10)	CXC chemokine ligand responsible for B-cell migration
Neopterin	Marker of Th1-related cellular immune response activation

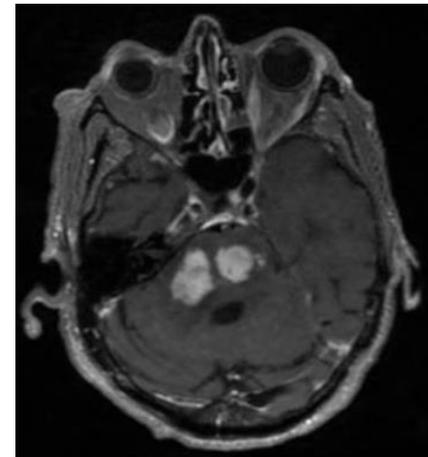
Viaccoz et al, 2015

↗ IL-10 dans le LCR

Sensibilité: 88.6%
Spécificité: 88.9%

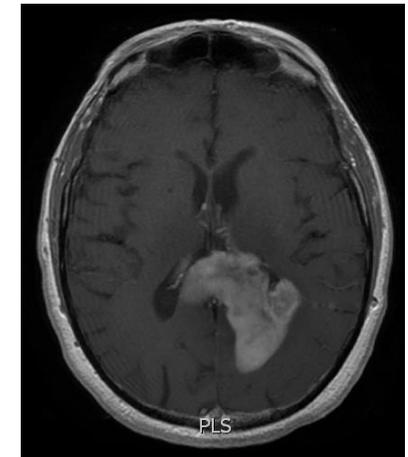
IL-10/IL-6 > 1 dans le LCR

Nguyen et al, 2016



84 ans, tbs équilibre et déglutition
IL-10: 338 pg/ml
IL-6: 21 pg/ml

Lymphome cérébral

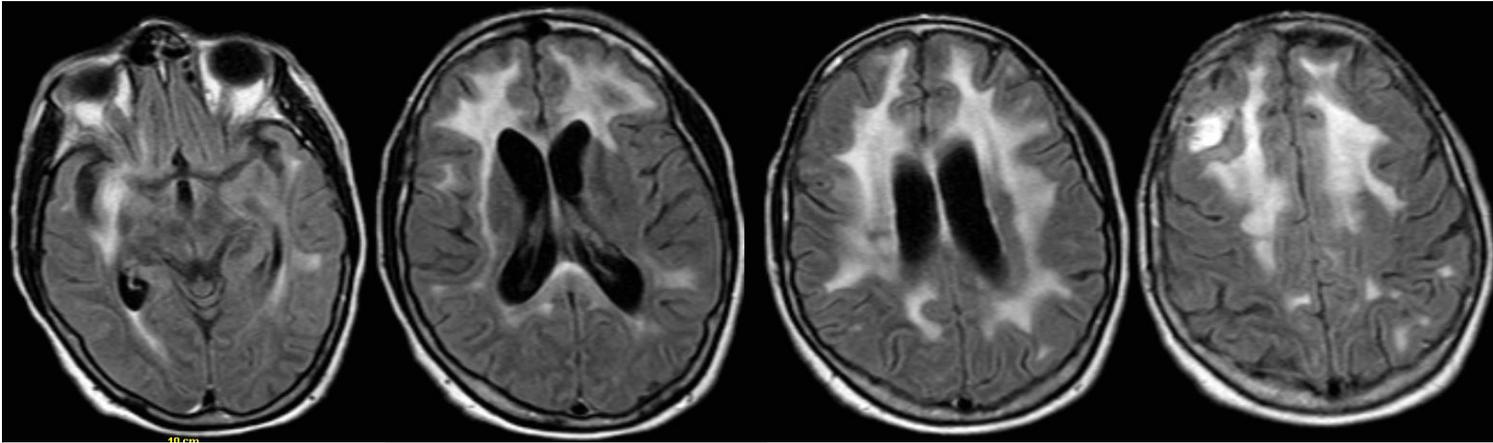


86 ans, confusion, tbs équilibre
IL-10: indétectable
IL-6: indétectable

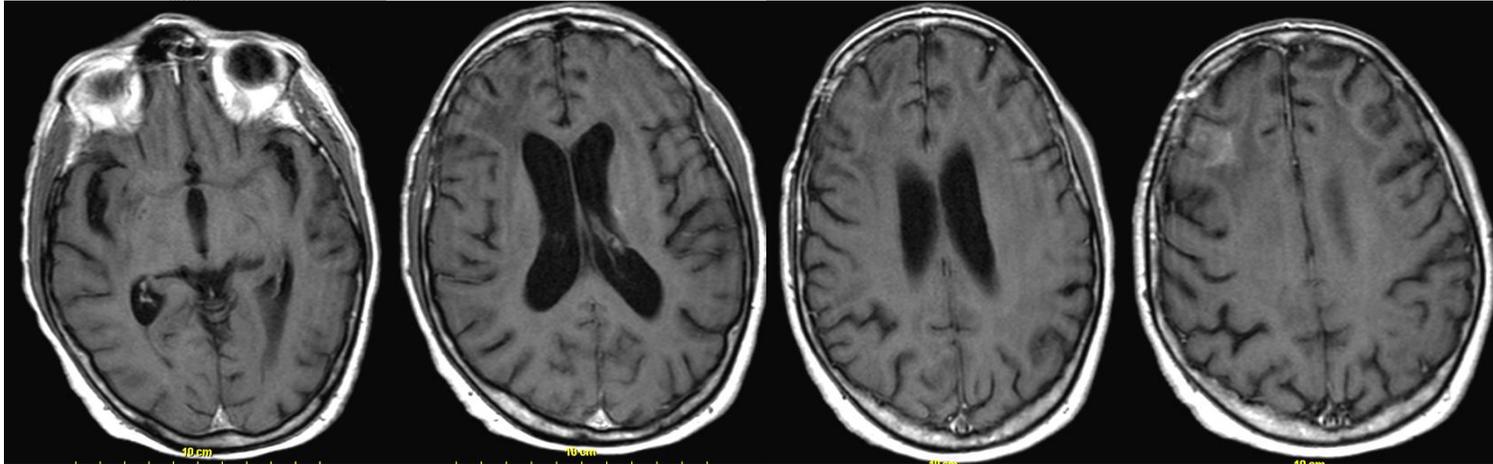
Glioblastome

Intérêt de l'IL-10 dans les lymphomes cérébraux à présentation atypique

Flair



T1
gado



Mme E, 61 ans, hypothyroïdie
Installation sur qqs semaines:
- de troubles cognitifs
- de troubles de l'équilibre

1^{ère} IRM faite en
octobre 2010



Bilan infectieux

- Sérologies VIH, VHB, VHC négatives
- Sérologies Lyme, Syphilis, HTLV1 négatives
- PCR Herpès Viridae négatives LCR
- PCR Whipple négative LCR
- PCR JC négative LCR
- Protéine 14-3-3 négative
- IDR tuberculine: 7 mm

- FAN, anti DNA, anti ECT négatifs
- Anti-phospholipides négatifs
- Enzyme de conversion normale
- BGSA normale
- Examen OPH normal
- TDM TAP normal
- Scintigraphie gallium: normale
- HLA B44
- Anti-gliadine, anti-transglutaminase négatifs



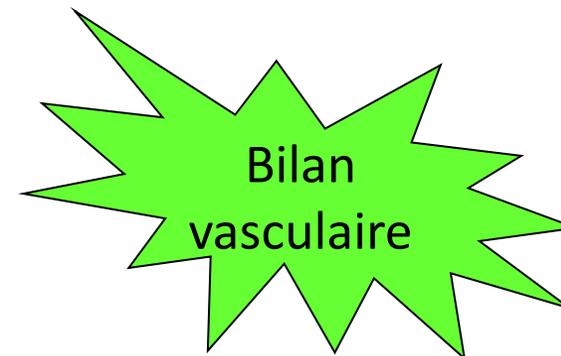
Bilan inflammatoire

- Marqueurs tumoraux normaux
- Anticorps anti-neuronaux négatifs
- TDM TAP normal
- TEP-TDM: normal
- Cytologie LCR négative (x3)



- Vit B1, B6, B9, B12, E normales
- Lactates/pyruvates normaux (sang+LCR)
- Bilan thyroïdien, Ac anti-thyroïdiens négatifs
- AGTLC, homocystéine, ac phytanique, cholestanol normaux

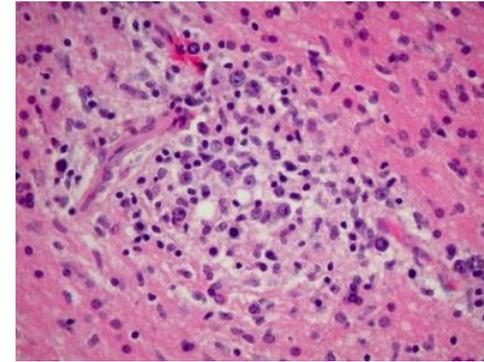
- Angio-IRM cérébrale normale
- Angio-TDM cérébral normal
- Diffusion: pas d'ischémie récente



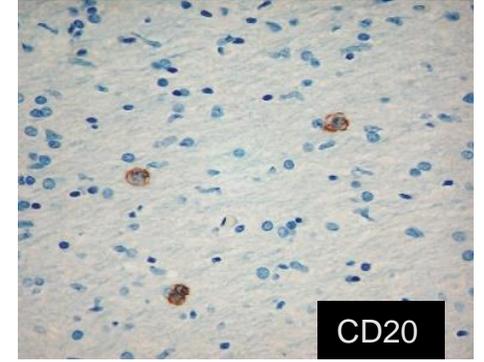
8 mois plus tard

- Pas de diagnostic
- Nette aggravation clinique: démence sévère, grabataire

=> décision de biopsie cérébrale:
diag de lymphomatosis cerebri

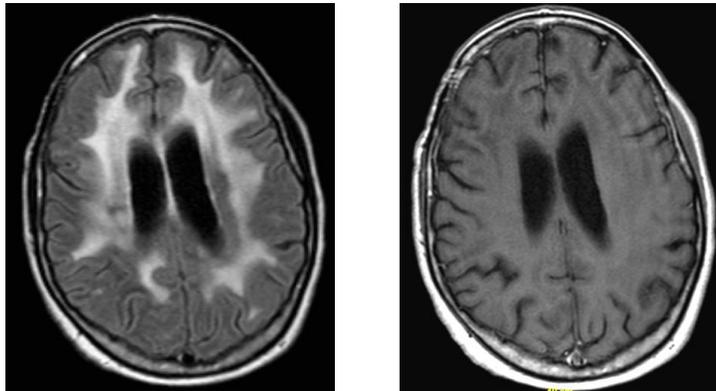


Amas tumoraux péri-vasculaires



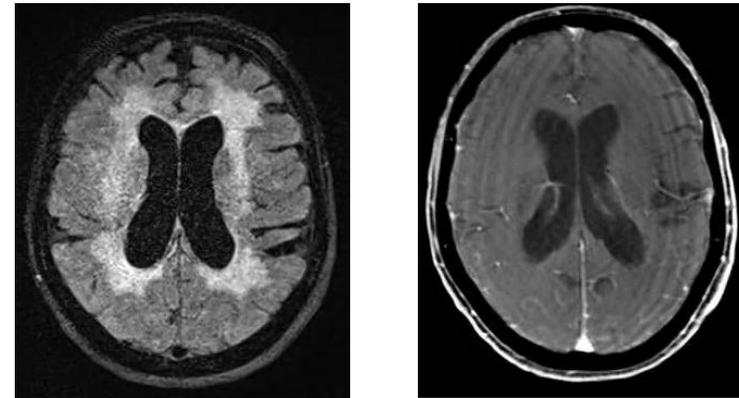
Infiltrat parenchymateux par des cellules tumorales isolées

2011: diagnostic en 8 mois



??

2021: diagnostic en 2 mois

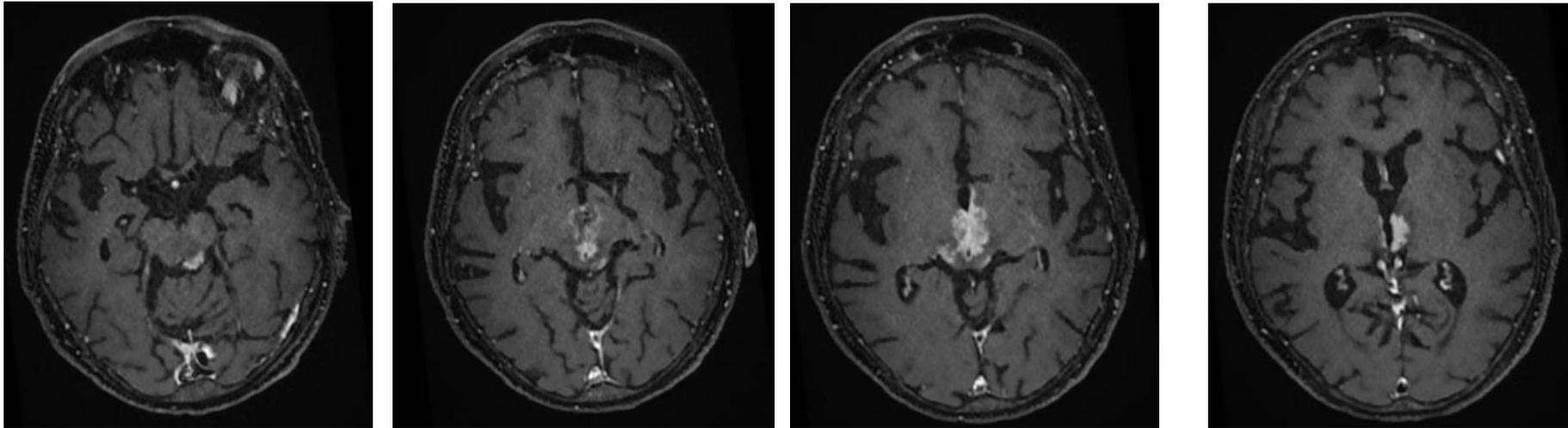


Mme S, 83 ans.
Tableau de démence subaigue + tbs de l'équilibre

Ponction lombaire: **IL-10 à 37**, IL-6 à 6
-> biopsie rapide

Mme C, 83 ans

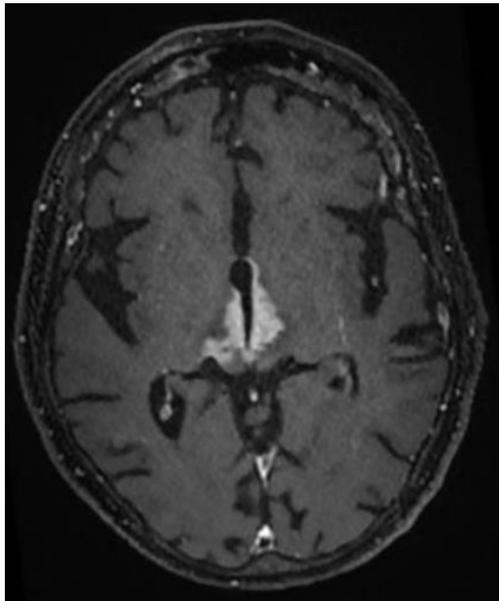
- Automne 2015: tbs cognitifs et tbs de l'équilibre majeurs
IK 30-40%



- Récusée à 2 reprises pour une biopsie cérébrale

- Bilan d'extension nég, OPH nég
- PL: 12 éléments, prot 0.94 g/l. Cyto et immunophénotypage nég.
IL-10 32 pg/ml, IL-6 8 pg/ml

Novembre 2015

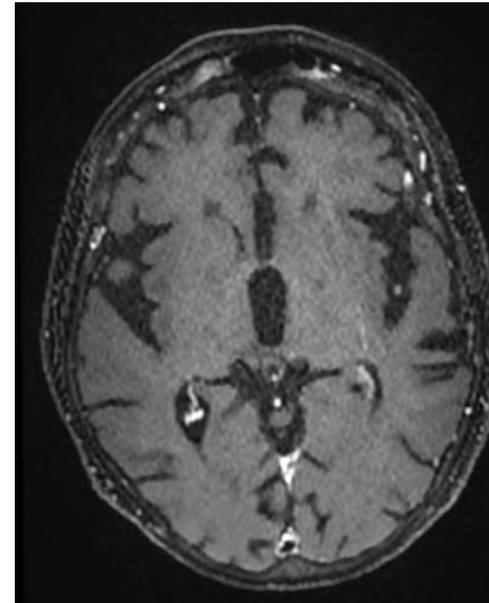


IL10 32 pg/ml

Chimio R-MPVA



Mars 2016



IL10 indétectable

Retour à domicile et maintien RC jusqu'à début 2018

!!! Une IL-10 positive dans le LCR n'est pas suffisante pour affirmer le diag

Monsieur P, 71 ans

Tableau d'encéphalopathie sévère d'aggravation rapidement progressive

PL: méningite lymphocytaire 100 à 400 éléments

phéno douteux à 2 reprises

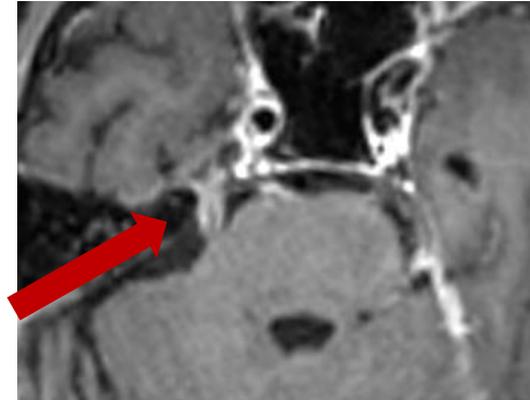
PL n°1 IL-10 124 IL-6 266

PL n°2 IL-10 142 IL-6 139

Large bilan étiologique nég

Biopsie cérébrale:

- Pas d'argument pour un lymphome. Aspect focal de vascularite
- NGS infectieux: **borrelia miyamotoi**



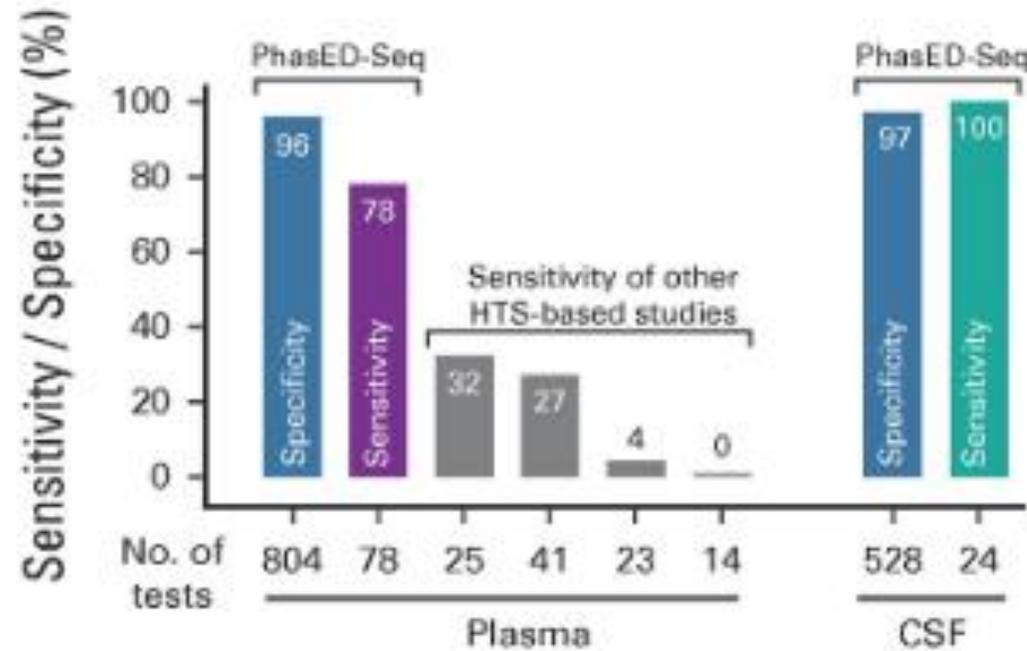
Prises de contraste multiples des nerfs crâniens



Intérêt de l'ADN tumoral circulant dans le plasma et le LCR

136 patients, 92 avec lymphome primitif ou secondaire du SNC, 44 autres tumeurs cérébrales

Avant traitement, ctDNA détectable dans 78% des cas dans le plasma et 100% dans le LCR.



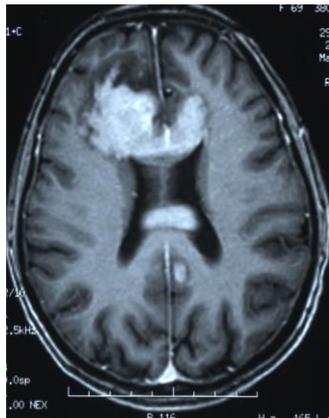
Mutter et al, JCO, 2023

Le diagnostic de lymphome reste histologique

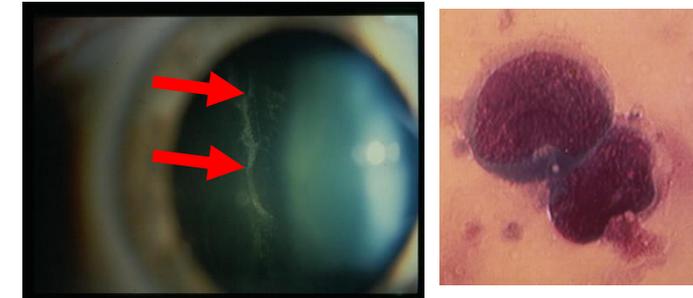
La **biopsie cérébrale** est **obligatoire** sauf si



Imagerie encéphalique
typique



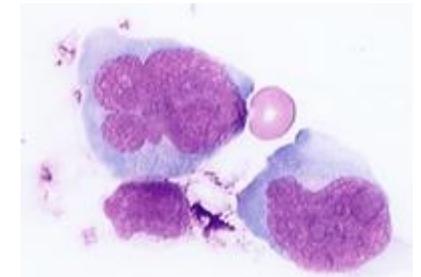
Atteinte ophtalmologique avec
cellules lymphomateuses à la
vitrectomie



ET

OU

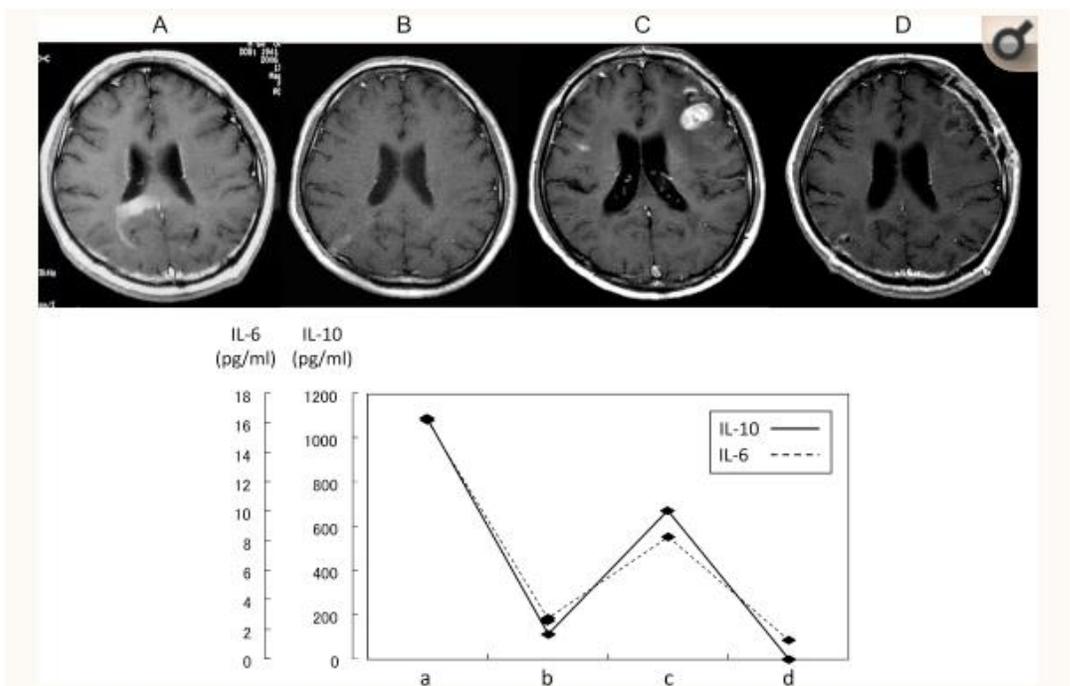
Atteinte méningée avec cellules
lymphomateuses à la ponction
lombaire



AUTRES INTÉRÊTS DE L'IL-10 DANS LE LCR

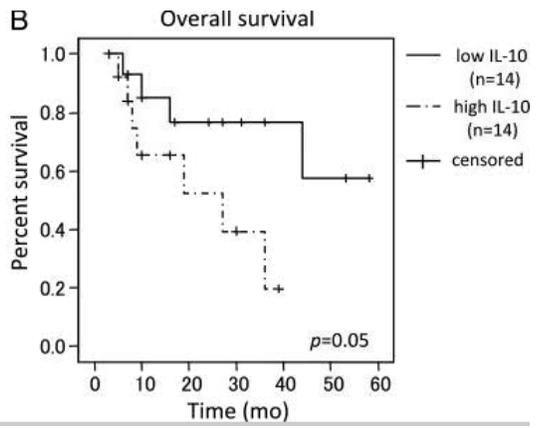
Evolution parallèle du lymphome et de l'IL-10 dans le LCR

Sasayama et al. 2012



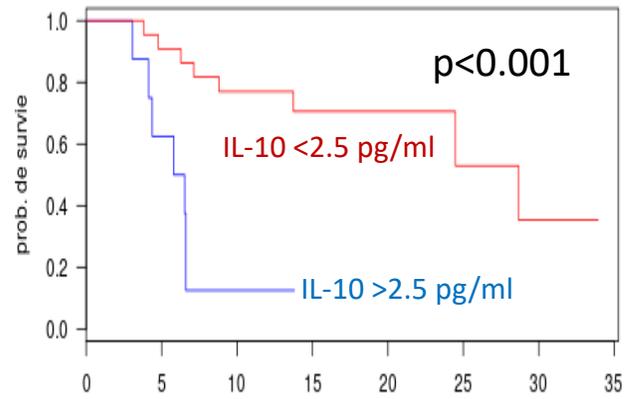
Corrélation entre valeur de l'IL-10 et pronostic

Au diagnostic



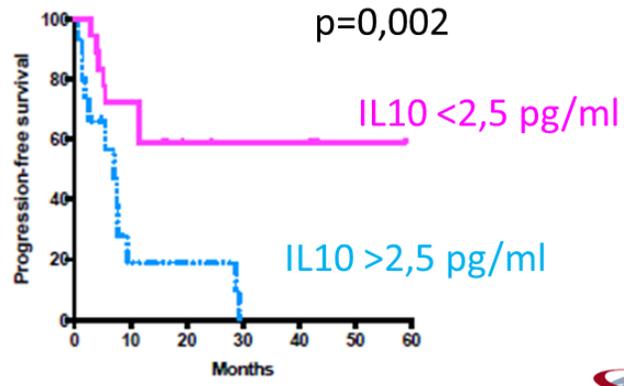
Sasayama et al. 2012

Milieu d'induction, patients en réponse



Herzi et al. 2024

Fin de traitement, patients en réponse

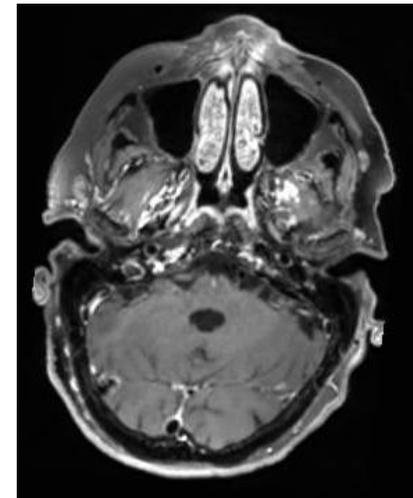
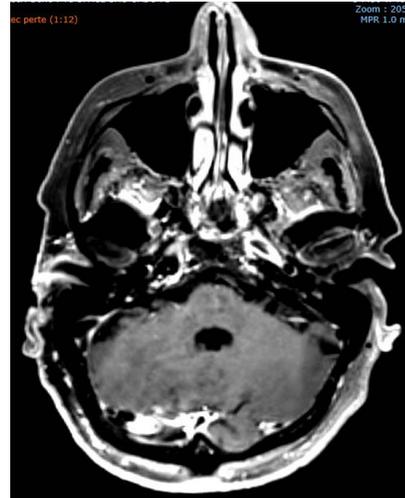
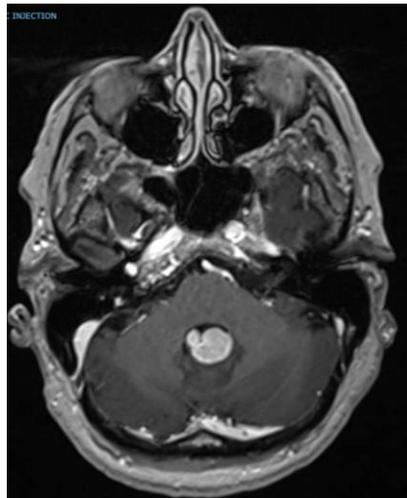


Nguyen-Them, et al. 2016

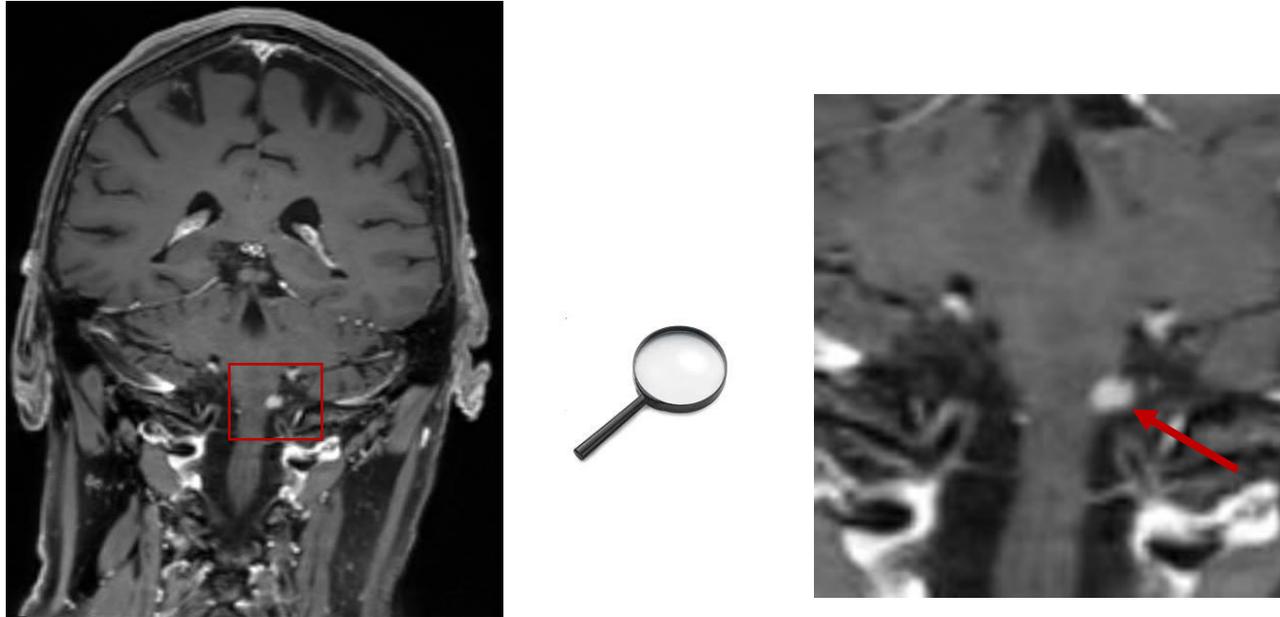


Mme D, 68 ans, lymphome cérébral et méningé primitif

Date	Décembre 2016	Février 2017	Avril 2017
Statut tumoral	Diag initial	Après 2 R-MPV Réponse complète	Après 4 R-MPV: Réponse complète
IL-10 (pg/ml)	355	52 !!!	90 !!!



1 mois plus tard, après 1 cycle de R-AraC...



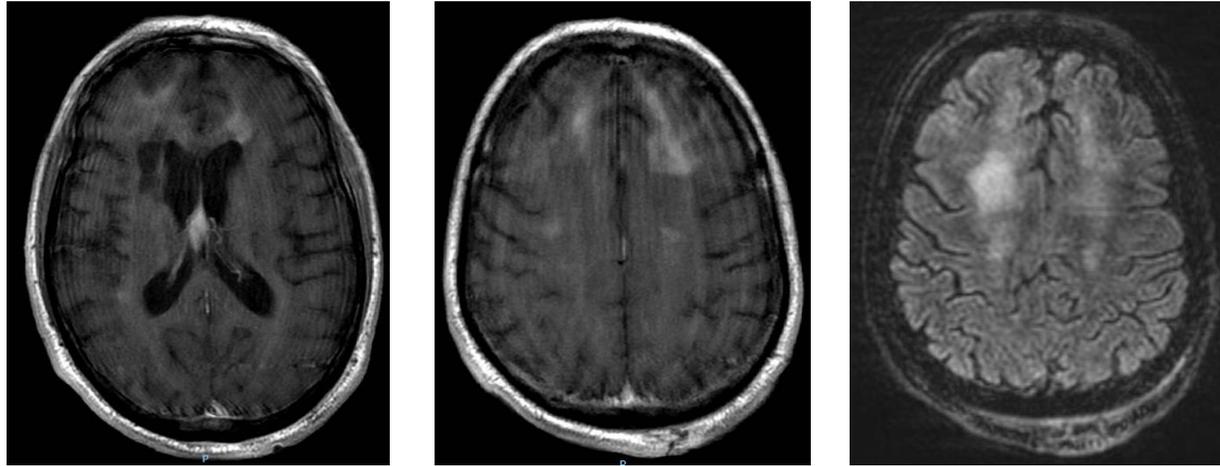
Réapparition de cellules lymphomateuses dans le LCR

Elévation majeure de l'IL10 à 600 pg/ml

En cas de maintien d'une IL-10 élevée/réascension de l'IL-10: suivi rapproché IRM + PL
nouvelle ligne de traitement???

Diagnostic d'une rechute atypique

M. C, 58 ans
LPSNC
Réfractaire primaire

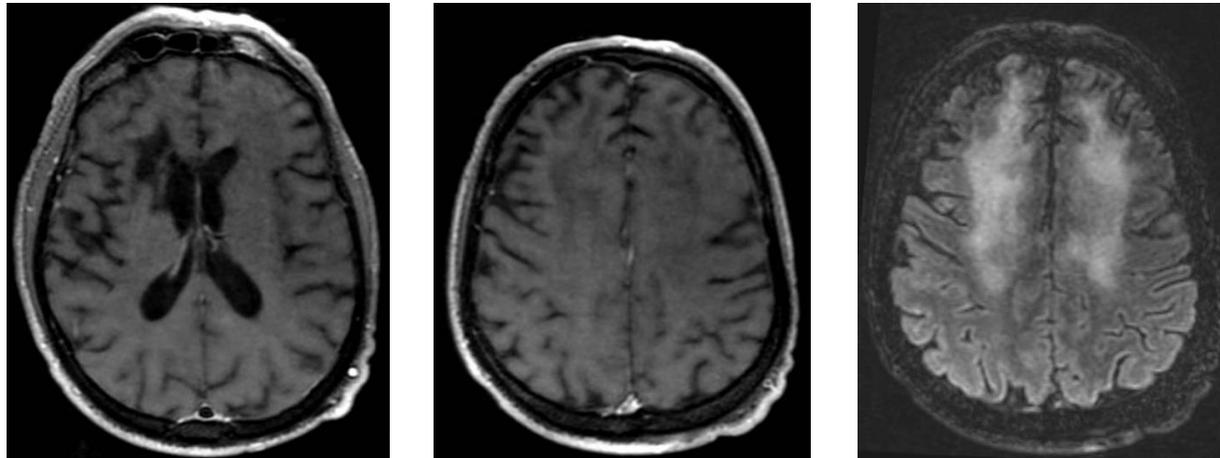


IL-10: 20 pg/ml



1 cure R-ICE (projet autogreffe)

Nette aggravation
clinique:
fièvre, crises, tbs
vigilance



IRM: disparition de la prise
de contraste
Augmentation Flair

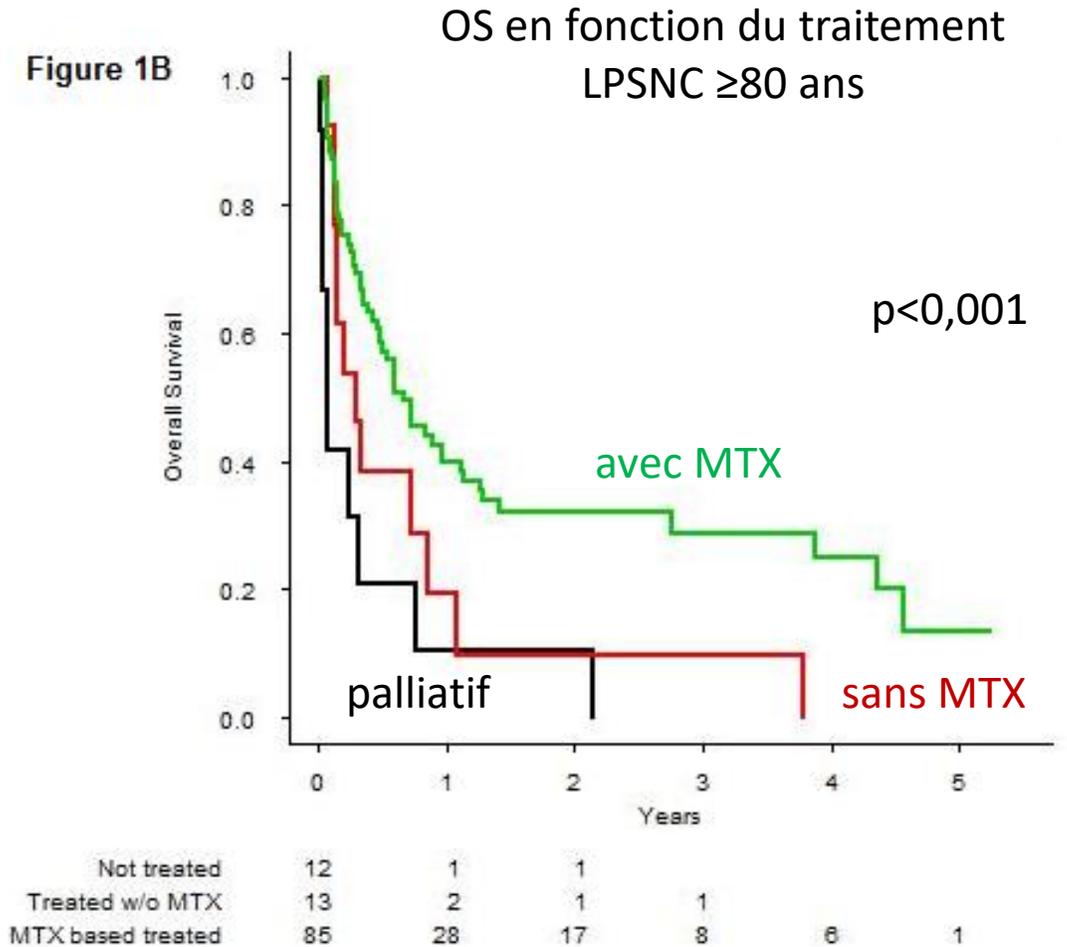
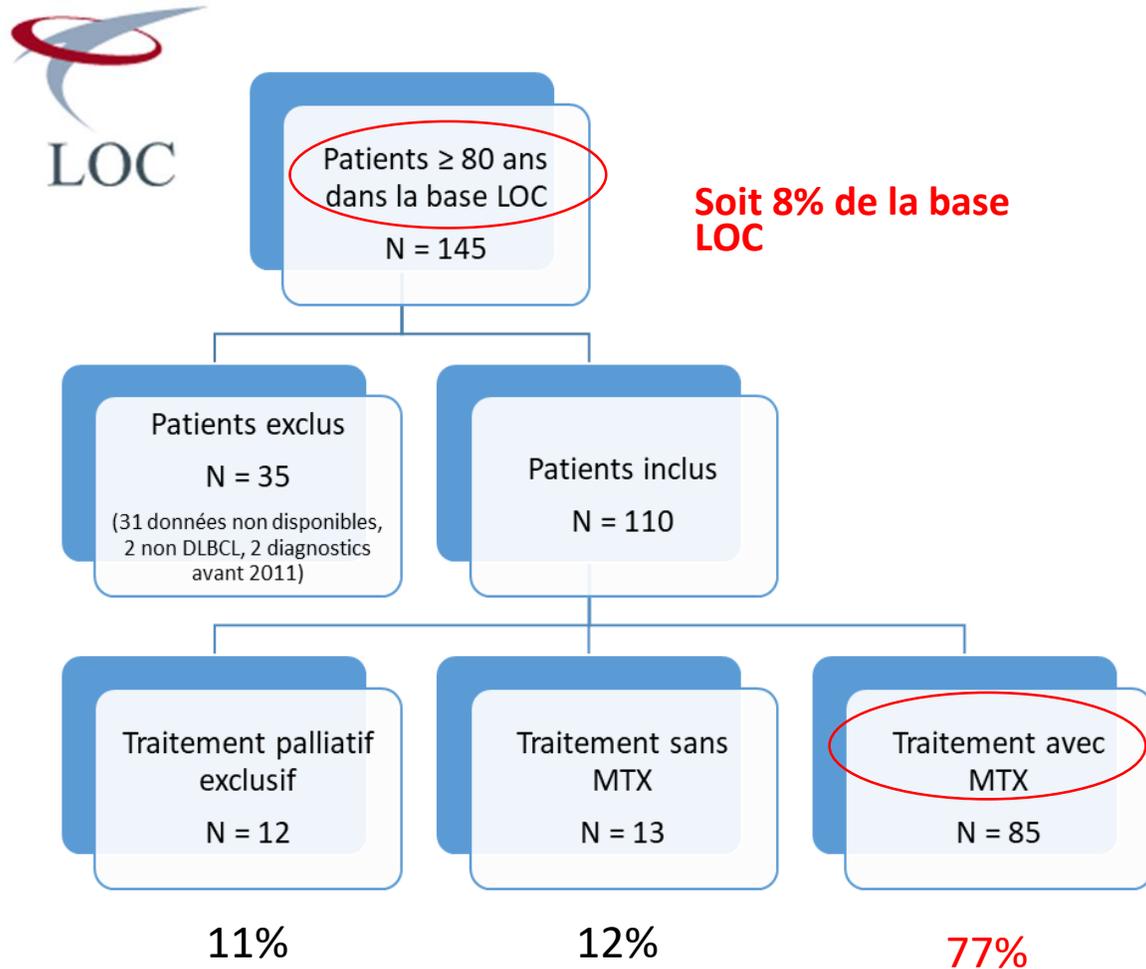
IL-10: 325 pg/ml

Biopsie cérébrale:
rechute lymphome

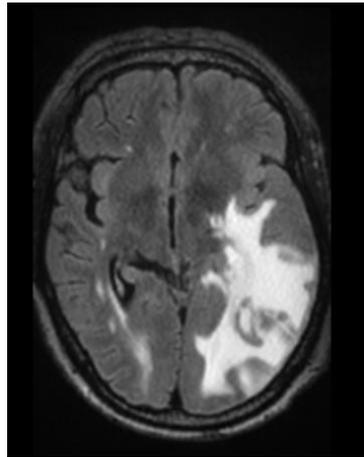
Actualités dans les lymphomes du SNC

Aspects thérapeutiques

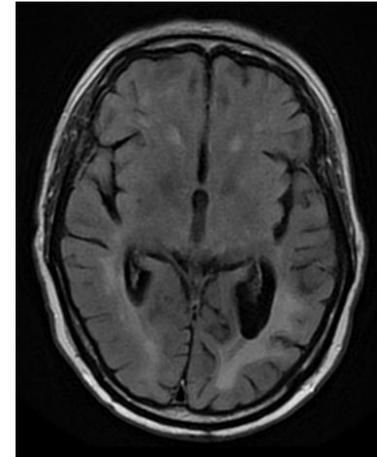
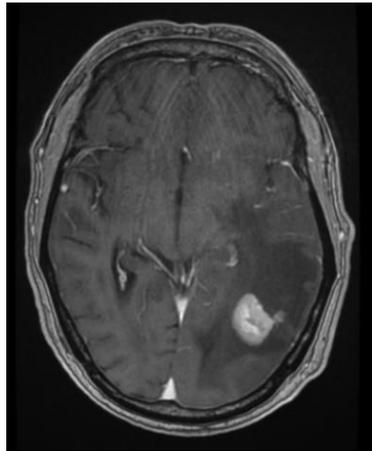
1^{ère} ligne: Traitement d'induction: le métho reste le médicament clef y compris chez les sujets très âgés



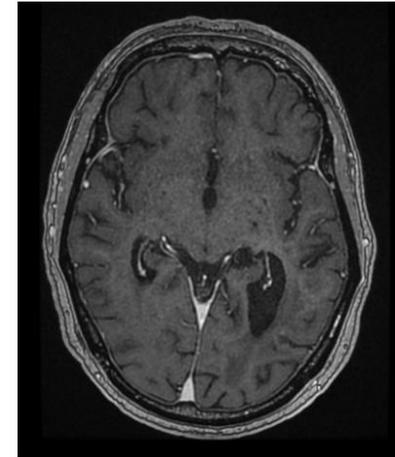
Des doses de MTX diminuées peuvent être efficaces



Sept 2019



Janv 2020



Monsieur A, 75 ans
Ins rénale pré-terminale

R-MPV-A
Avec **MTX 100 mg/m²**

Décès en fév 2024,
non lié au lymphome

Proposition d'algorithme d'adaptation des doses chez le sujet âgé

Dose initiale :

	DFG ≥ 80	DFG 70-80	DFG 60-70	DFG 40-60	DFG < 40	Dialyse
60-70 ans	3000	2500	2000	1000	500	100
70-80 ans	2500	2000	1500	1000	500	100
80-90 ans	2000	1500	1000	500	500	100
> 90 ans	1500	1000	500	500	500	100

Diminuer d'un palier si albuminémie < 35 g/L



Proposition d'algorithme d'adaptation des doses chez le sujet âgé

Adaptation de dose :

	Créat max < 1,35 X baseline	Créat max entre 1,35 et 1,7 X baseline	Créat max entre 1,7 et 2 X baseline
H24 < 1,5	+ 1 palier	Idem	- 1 palier
H24 1,5-5	Idem	- 1 palier	- 2 paliers
H24 > 5	- 1 palier	- 2 paliers	- 3 paliers

Paliers (mg/m ²)
3500
3000
2500
2000
1500
1000
750
500
300
100

Diminuer de :

- ▶ 1 palier supplémentaire si créatininémie pré MTX entre 1,35 et 1,7 x baseline
- ▶ 2 paliers supplémentaires si créatininémie pré MTX entre 1,7 et 2 x baseline
- ▶ 3 paliers supplémentaires si créatininémie pré MTX > 2 x baseline

NB : La créatininémie pré MTX est la créat mesurée chez le patient en cours de préhydratation.

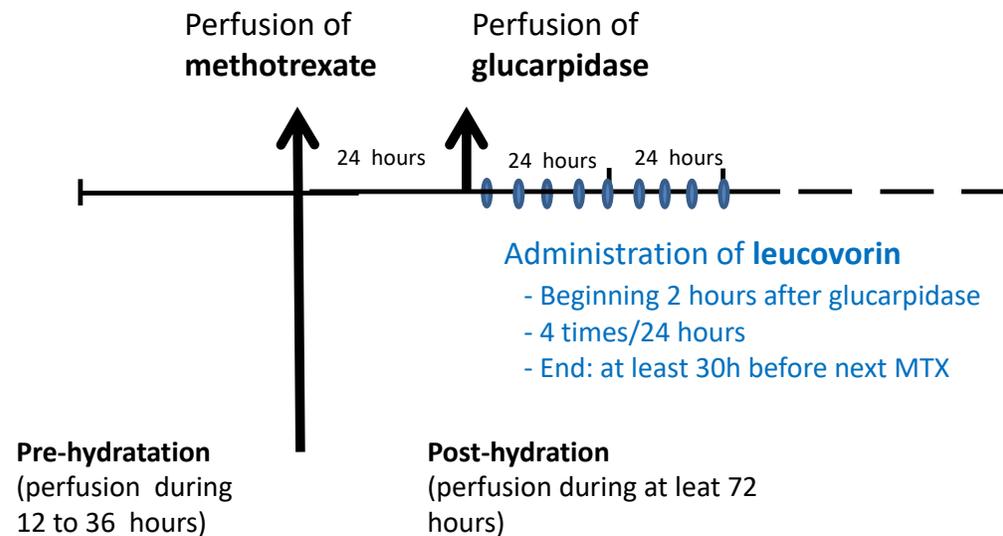


Peut-on augmenter la dose-intensité du MTX? l'essai Methoglu



Lymphome cérébral primitif en rechute, RC >6 mois après 1^{ère} ligne à base de MTX HD

- Essai de phase I multicentrique national
- 6 perfusions de MTX (3,5 g/m²) avec **glucarpidase systématique** à H24 (2000 UI/injection)
- 3 **paliers d'espacement de dose**: 8 jours, puis 6 jours, puis 5 jours



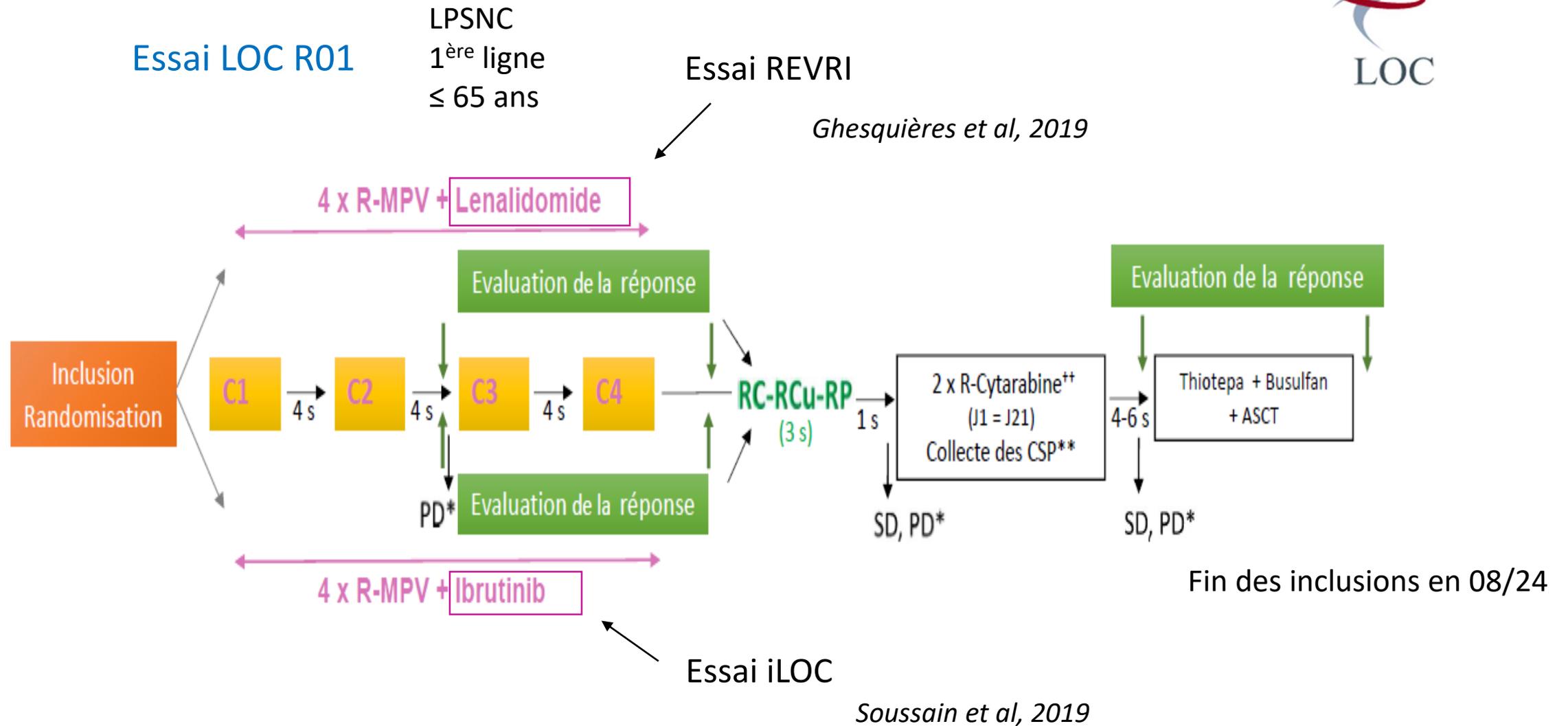
- Complément de traitement libre après les 6 MTX

Quelle association avec le méthotrexate?

Chimio	N	Âge	% RC post induction	Etude
R-MTX-Procarbazine-vincristine	32	57 (23-67)	44% (5 cycles) 66% (7 cycles)	Omuro, Blood, 2015
R-MTX-AraC-thiotepa	75	57 (53-67)	49%	Ferreri, Lancet Haematol, 2017
R-MTX-AraC-thiotepa « real life »	102	62 (28-78)	35%	Schorb, Br J Haematol, 2020
MBVP +/- R + AraC	199	61 (55-67)	49%	Bromberg, Lancet Oncol, 2019
R-MBVP +R-AraC	140	54 (27-60)	43%	Houillier, JCO, 2019
R-MTX-témo	108	61 (54-67)	50%	Batchelor, Blood Adv, 2024
R-COPADEM x2 + R-CYM x2	53	55 (36-60)	66%	Ghesquières, Hematol Oncol, 2017

Des résultats à améliorer!!

Quelle association avec le méthotrexate?



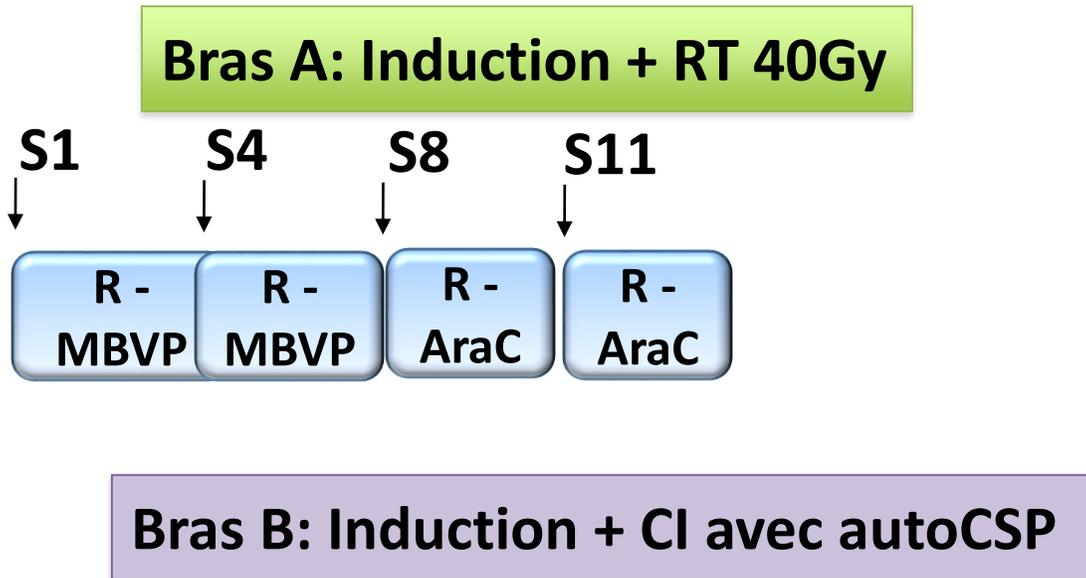
1^{ère} ligne: l'autogreffe est devenu le ttt de consolidation de référence



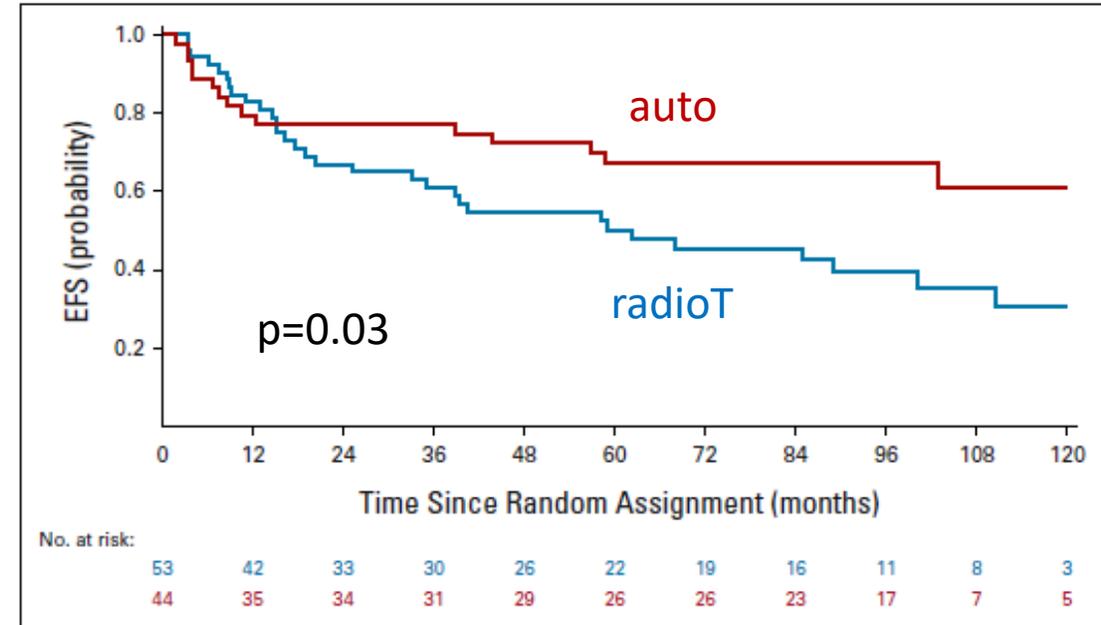
Essai PRECIS

LPSNC
1^{ère} ligne
≤ 60 ans

Randomisation



Thiotepa	250 mg/m ² /j	J-9 à J-7
Busulfan	8 mg/kg/j	J-6 à J-4
Cyclophosphamide	60 mg/kg/j	J-3 et J-2
CSP		J0

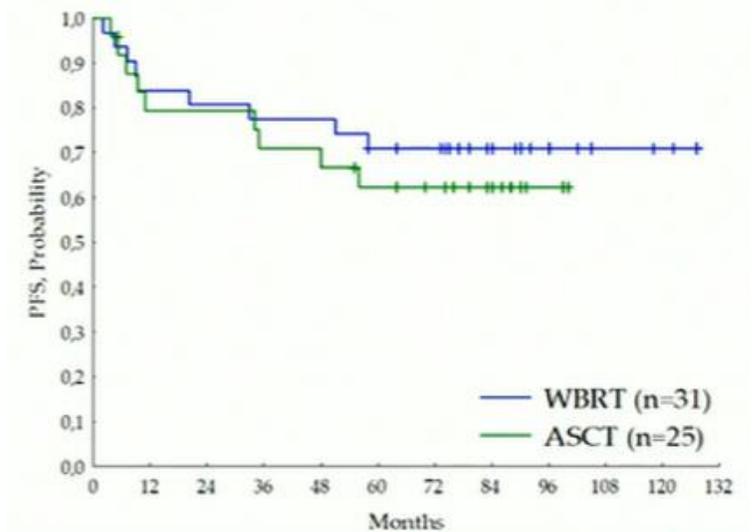
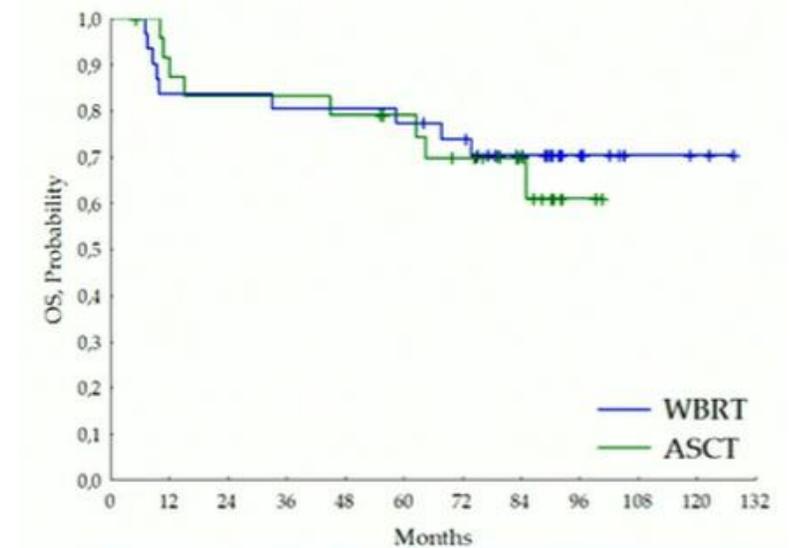
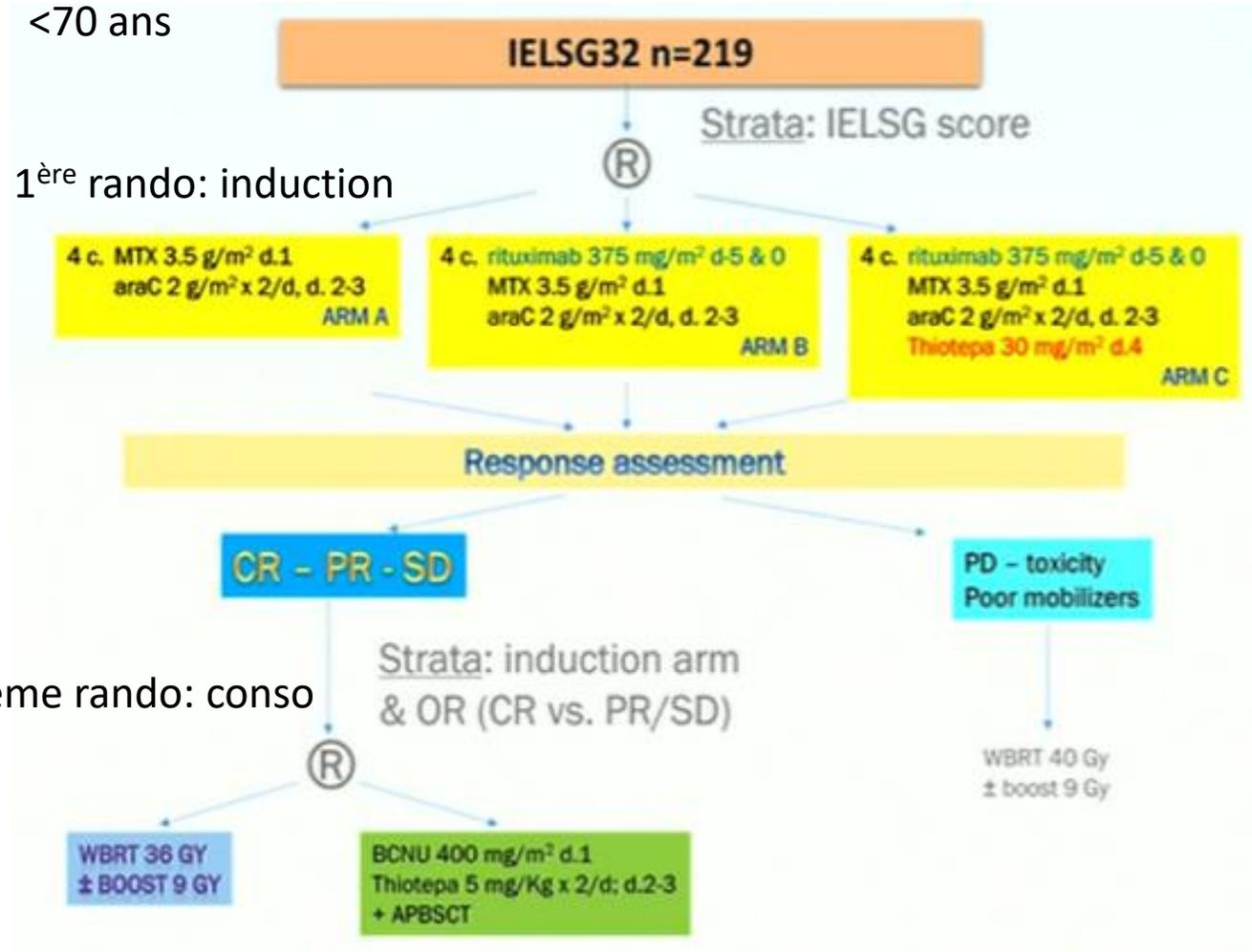


! 11% de décès toxiques dans le bras auto

Houillier et al. *JCO* 2022

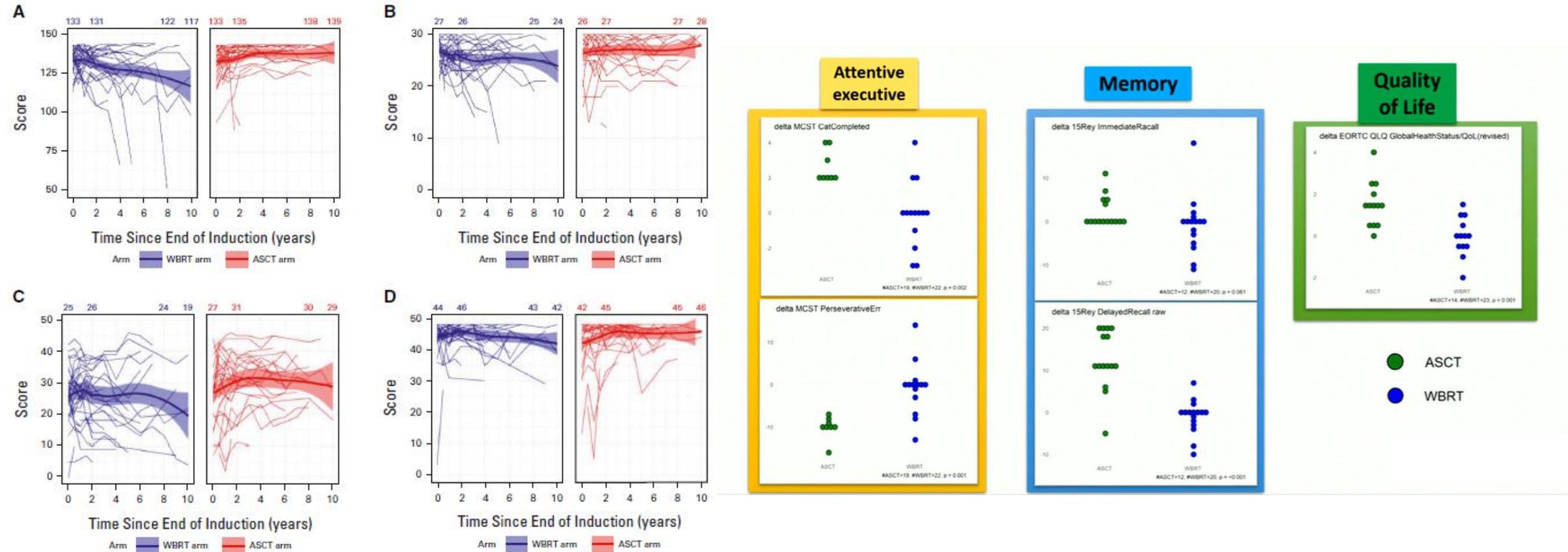
1^{ère} ligne: l'autogreffe est devenu le ttt de consolidation de référence

LPSNC
1^{ère} ligne
<70 ans



1^{ère} ligne: l'autogreffe est devenu le ttt de consolidation de référence

Neurotoxicité accrue après radiothérapie

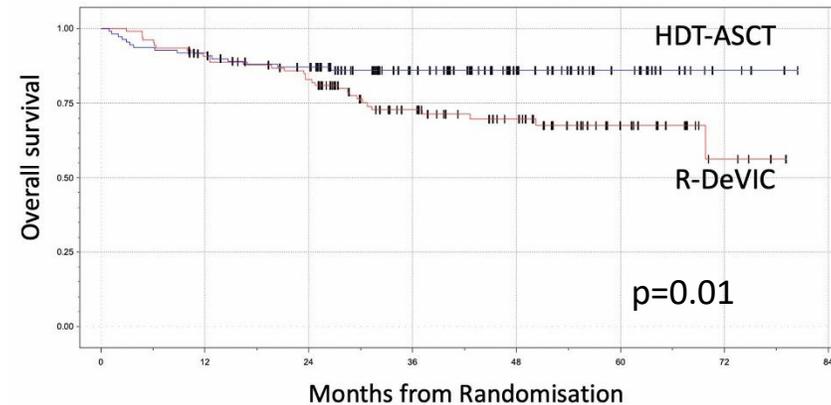
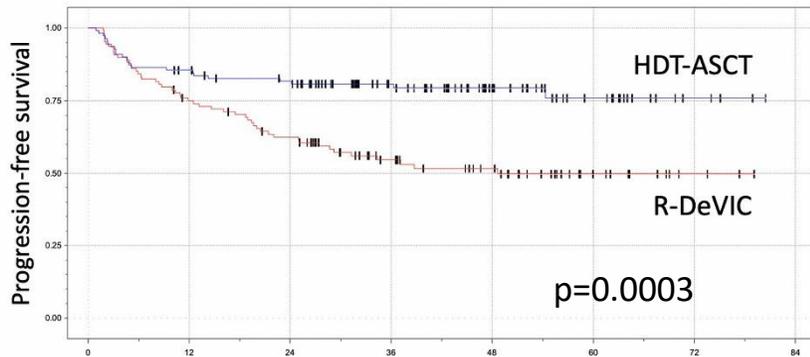
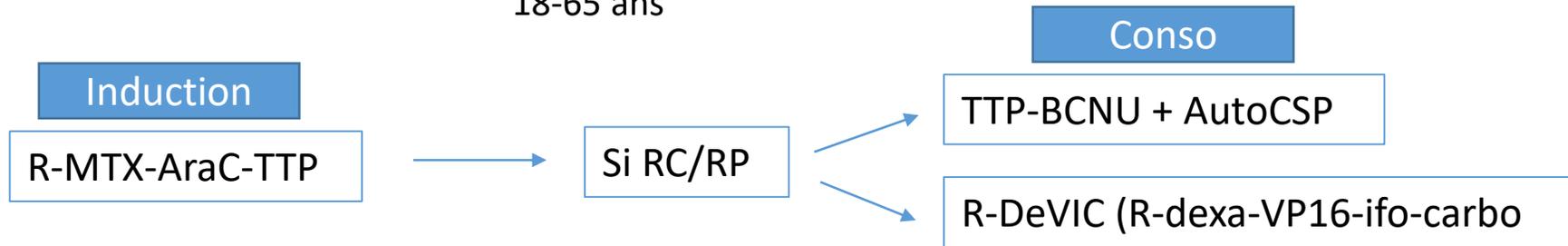


Consolidation: chimio non myéloablative vs autogreffe

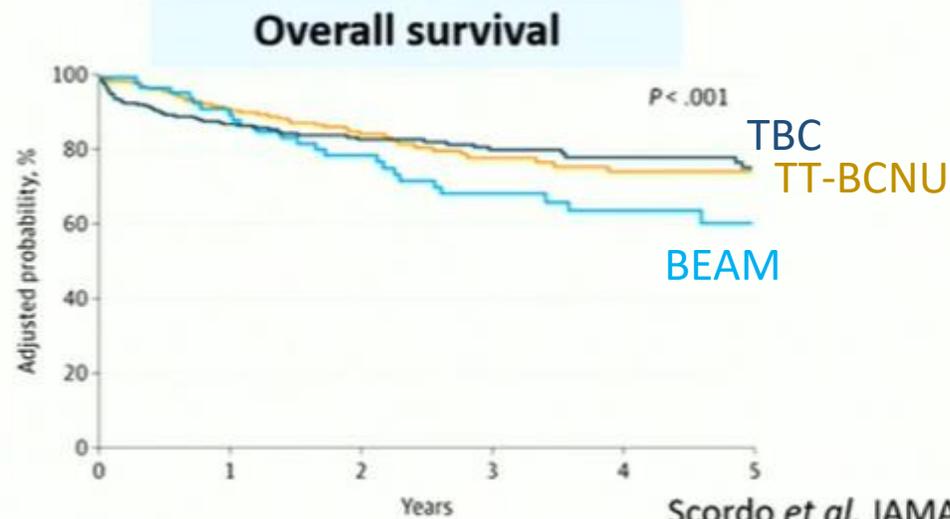
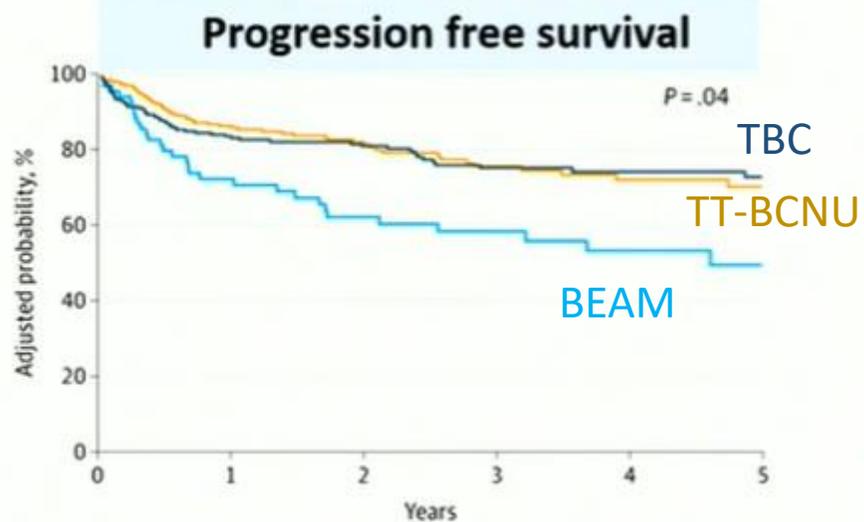
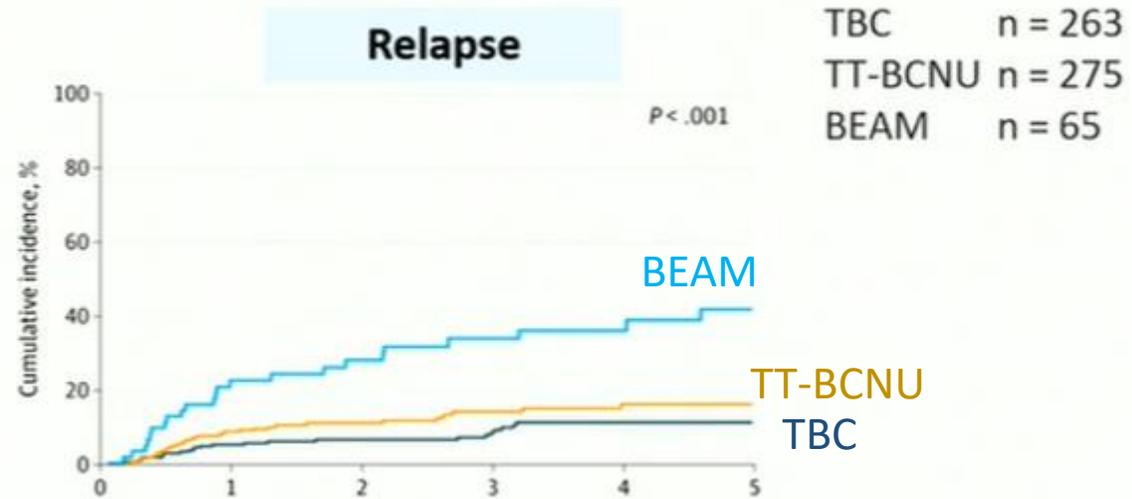
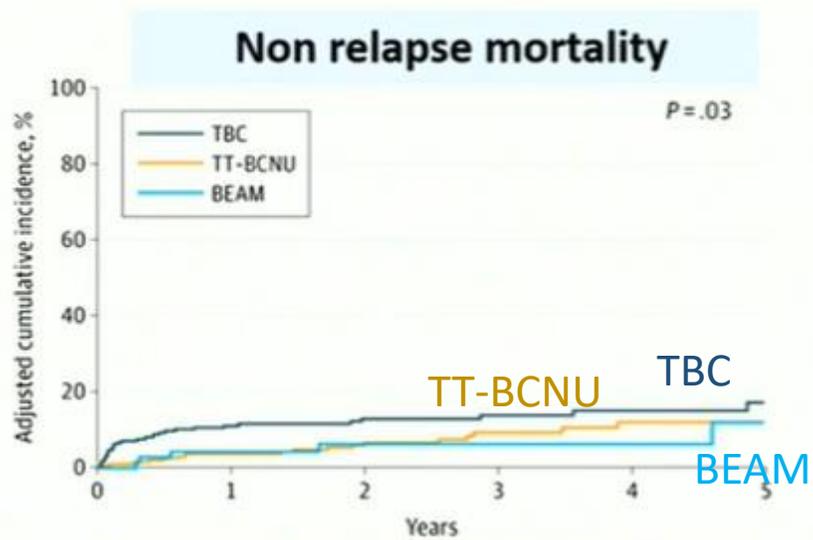
Essai phase III MATRIX/IELSG43

LPSNC
1^{ère} ligne
18-65 ans

N=368



Quel conditionnement pour l'autogreffe: préférer le thiotepa!

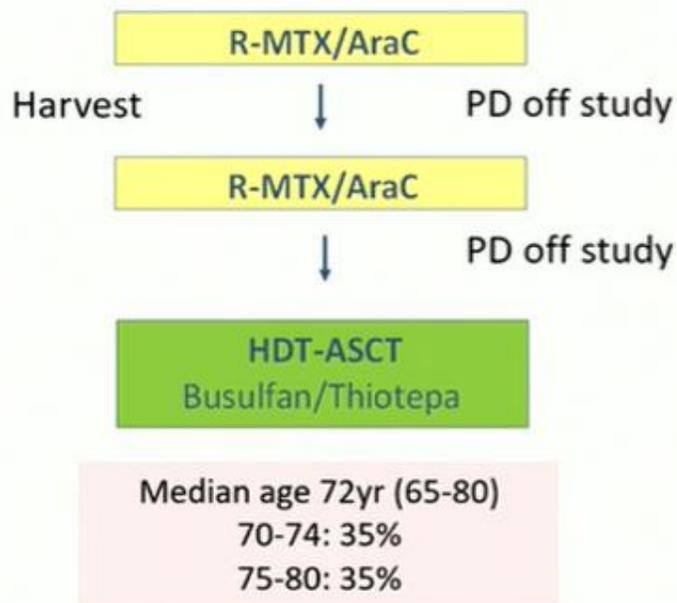


Et l'autogreffe en 1^{ère} ligne chez le sujet âgé ?

Essai MARTA

LPSNC
1^{ère} ligne
65-80 ans « fit »

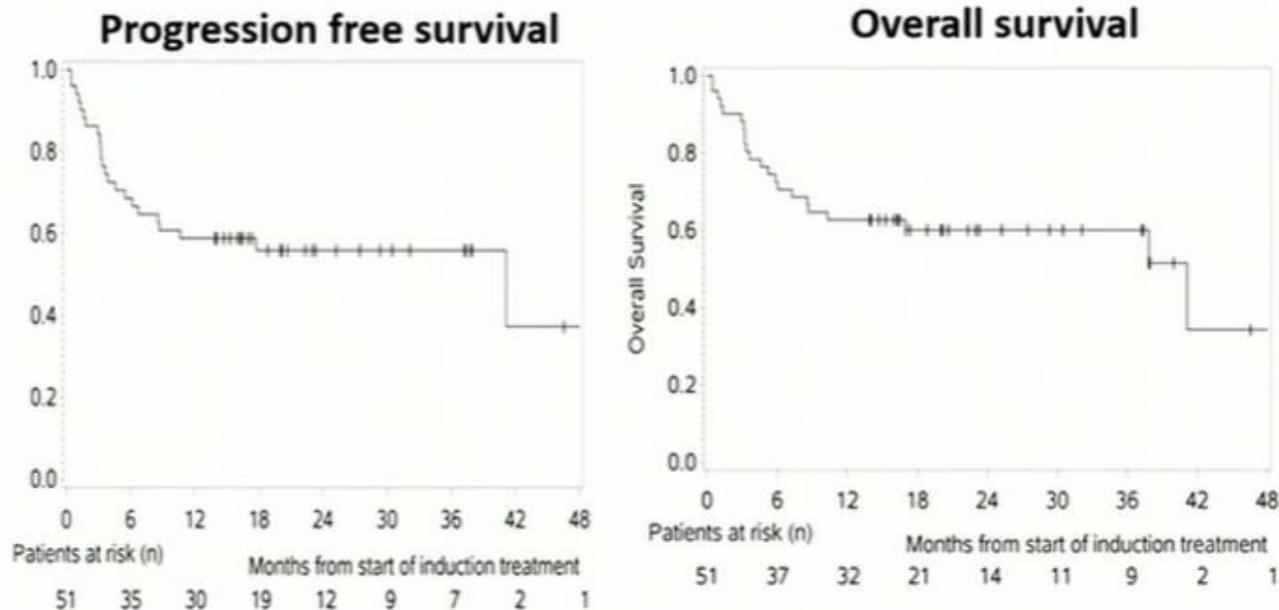
Base LOC 65-80 ans
médiane PFS: 12 mois
médiane OS: 28 mois



36/51 patients: HCT-ASCT (71%)

Treatment related deaths	
Induction	Consolidation
3.7%	2.7%

ITT Outcomes

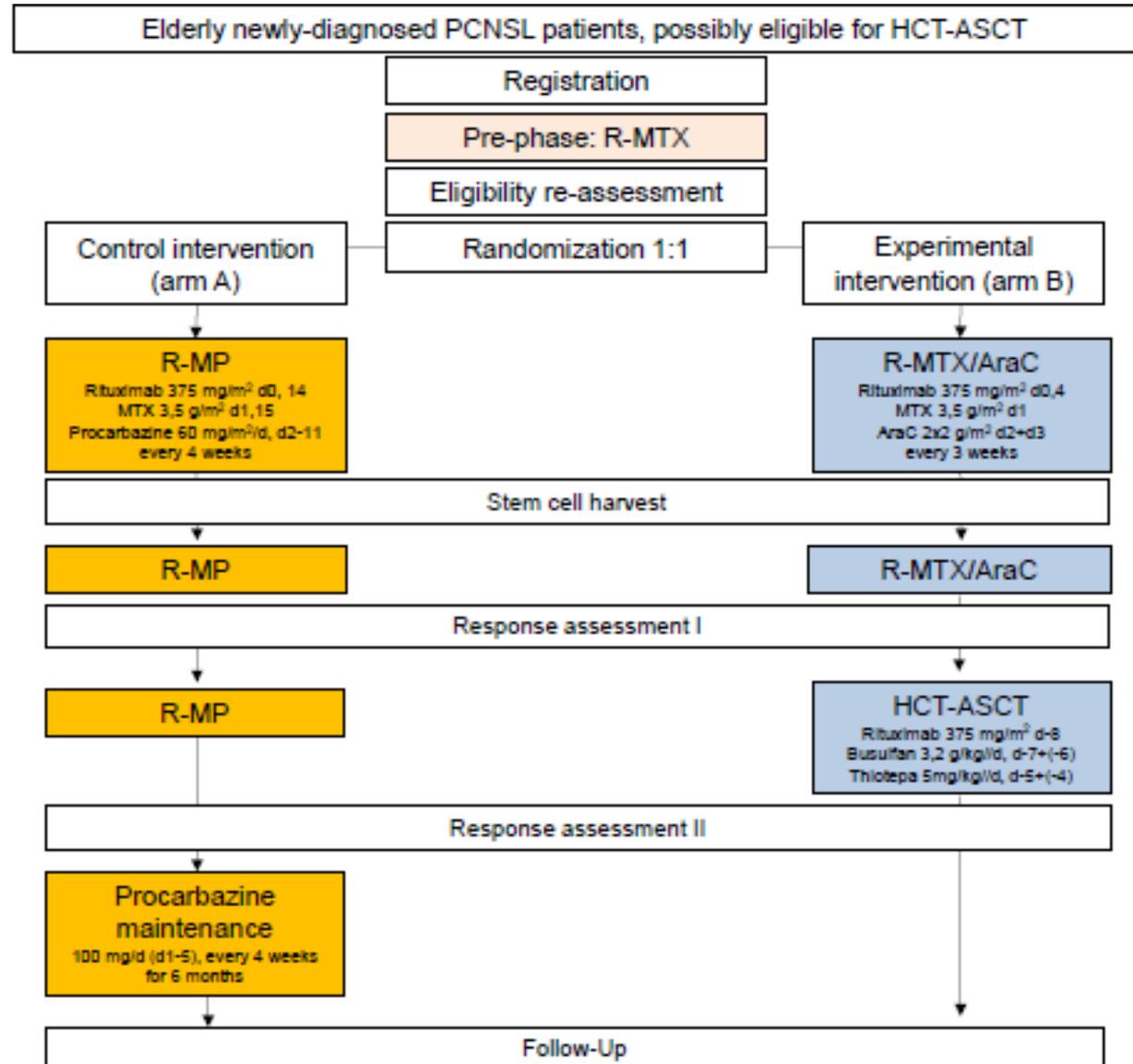


1yr PFS 58.8% (95%CI 44-71)
Median PFS 41 months

1yr OS 62.7% (95%CI 48-74)
Median OS 41 months

Schorb *et al.* Blood Advances 2020 & ASH 2022

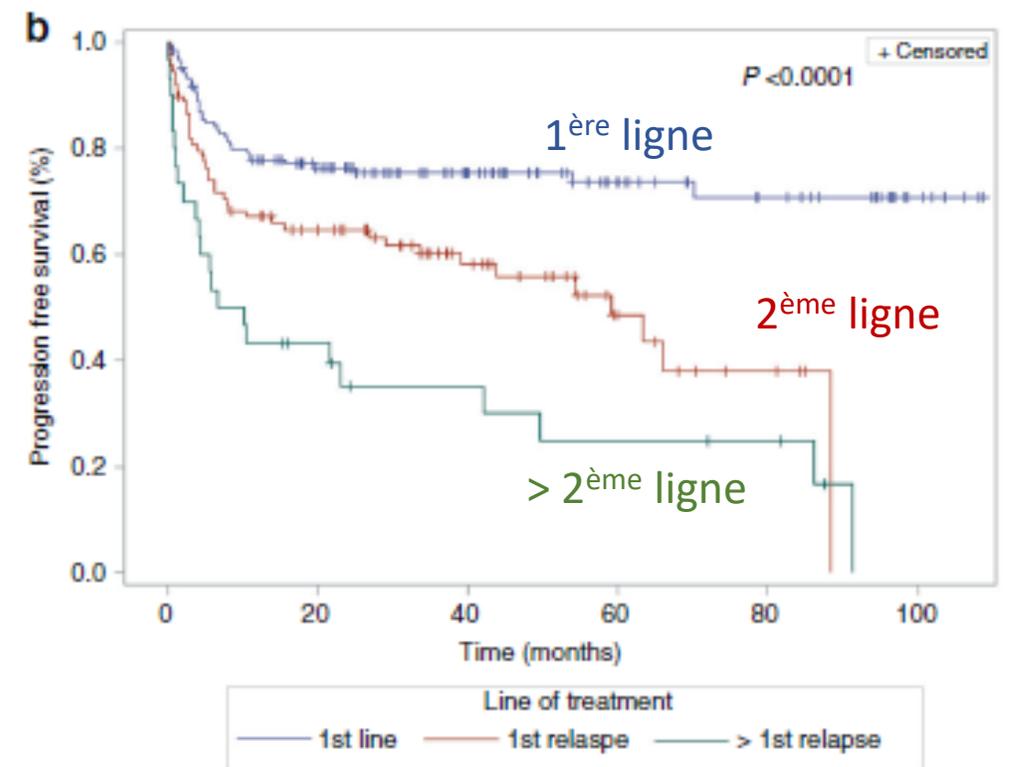
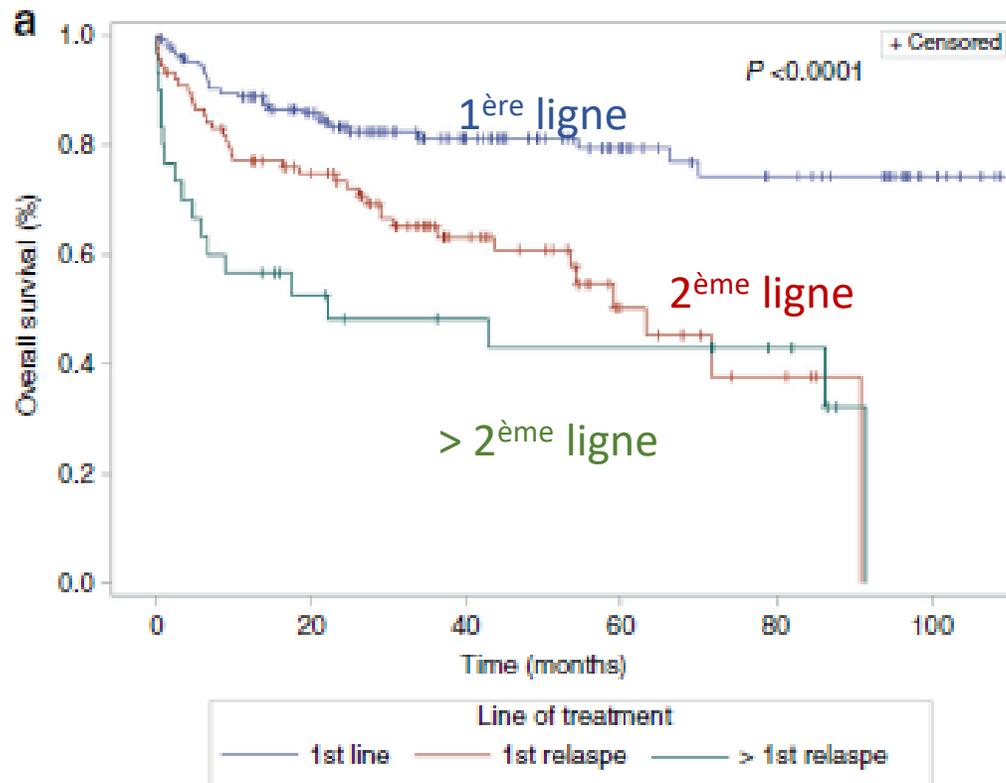
Autogreffe chez les sujets âgés: essai randomisé de phase III PRIMA-CNS



Il ne faut pas attendre la rechute pour autogreffer!

Beaucoup d'échecs des chimios de rattrapage

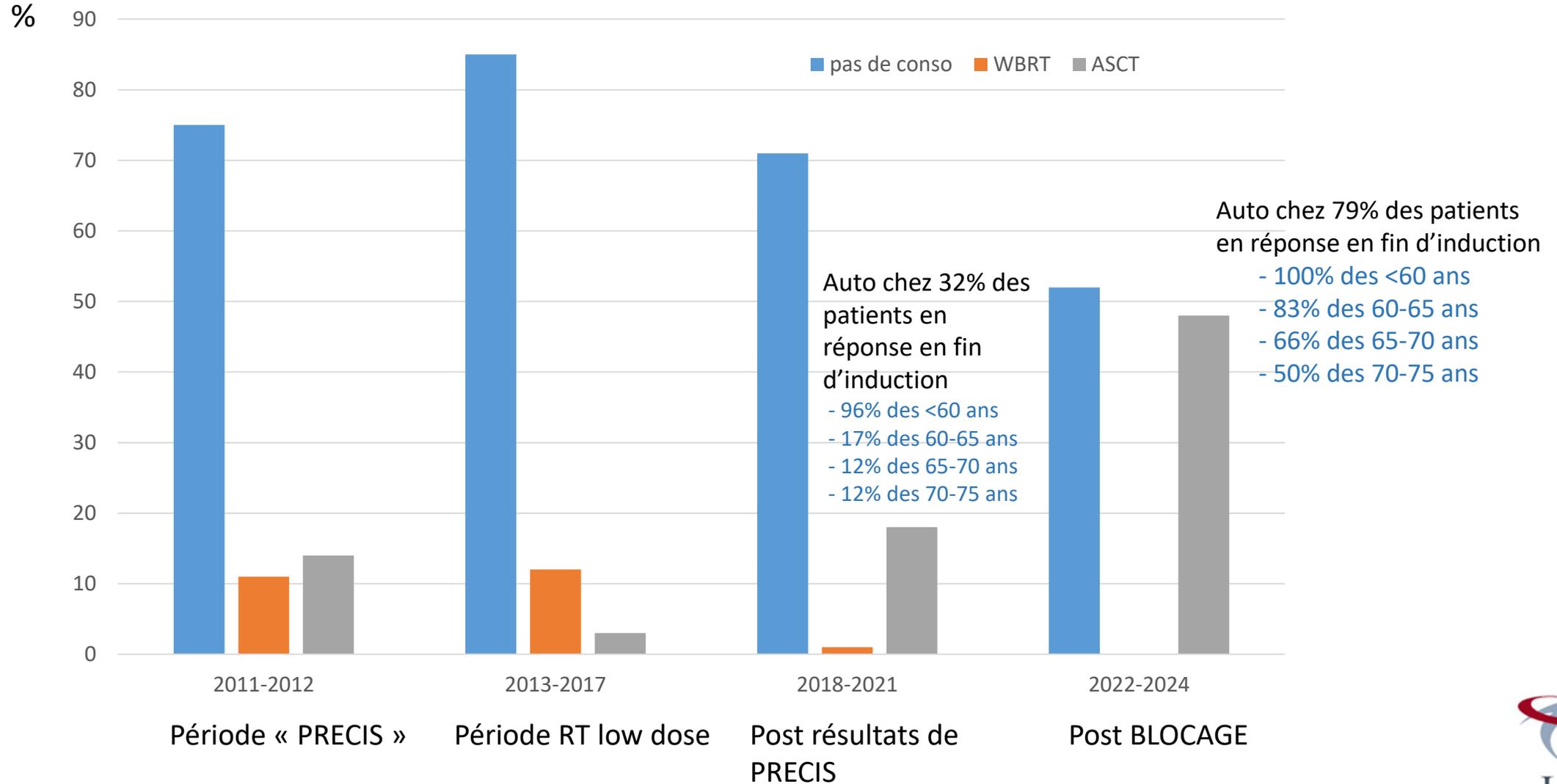
Base LOC: 50% des patients en rechute avec projet d'autogreffe ne seront finalement pas autogreffés



Schenone et al, BMT, 2022

Evolution de l'autogreffe en 1^{ère} ligne en vraie vie

Conso en L1 Salpêtrière + Curie

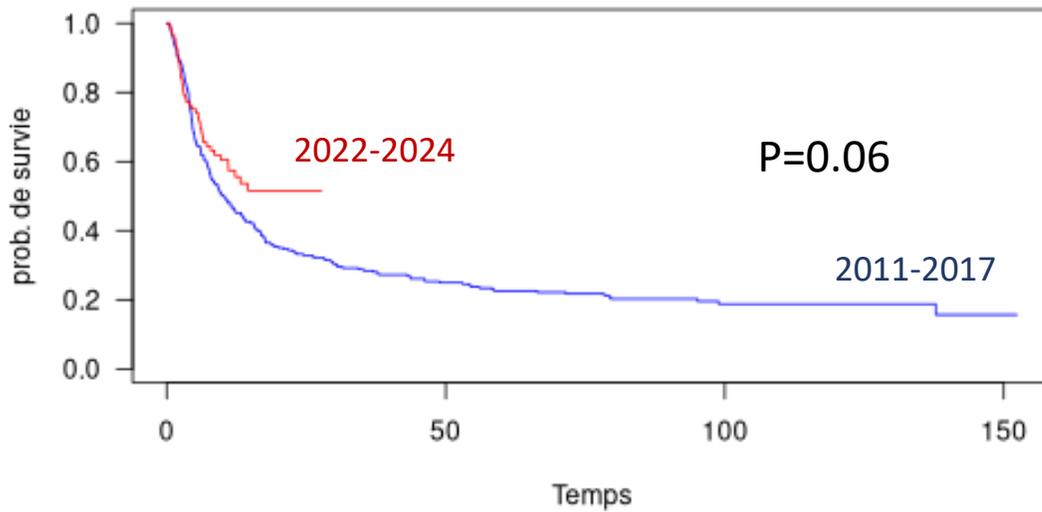


Changement de stratégie de consolidation en vraie vie: un vrai impact pronostique

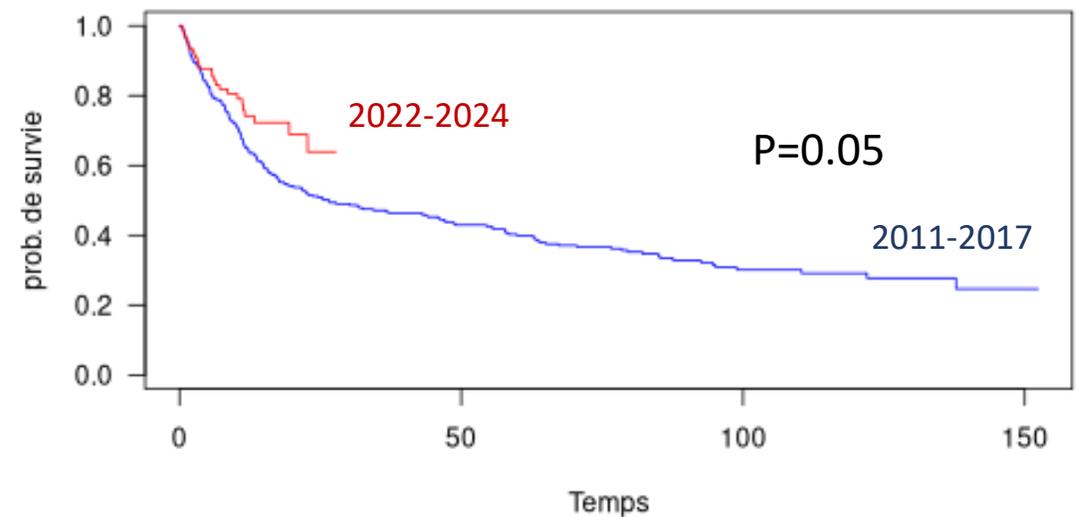
Période 2022-2024: N=111

Période 2011-2017: N=279

PFS



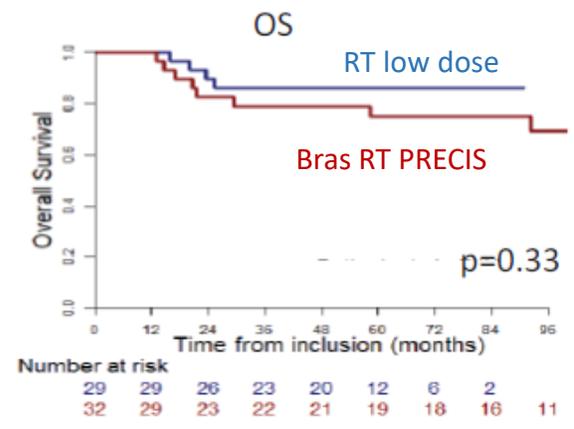
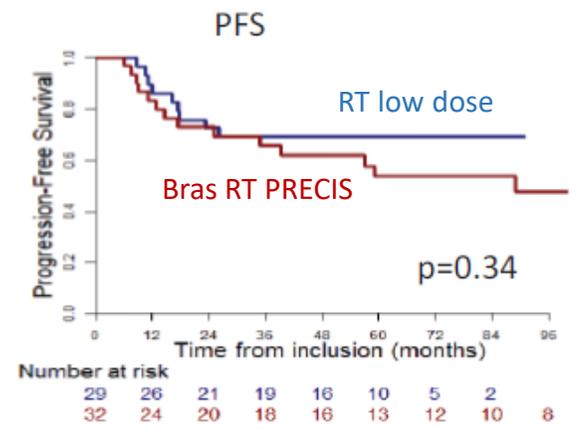
OS



Une autre option de consolidation: la RT « low dose »

RT encéphale in toto 23.4 Gy/13
 Âge <60 ans
 RC en fin d'induction

Pas de déclin cognitif à moyen terme

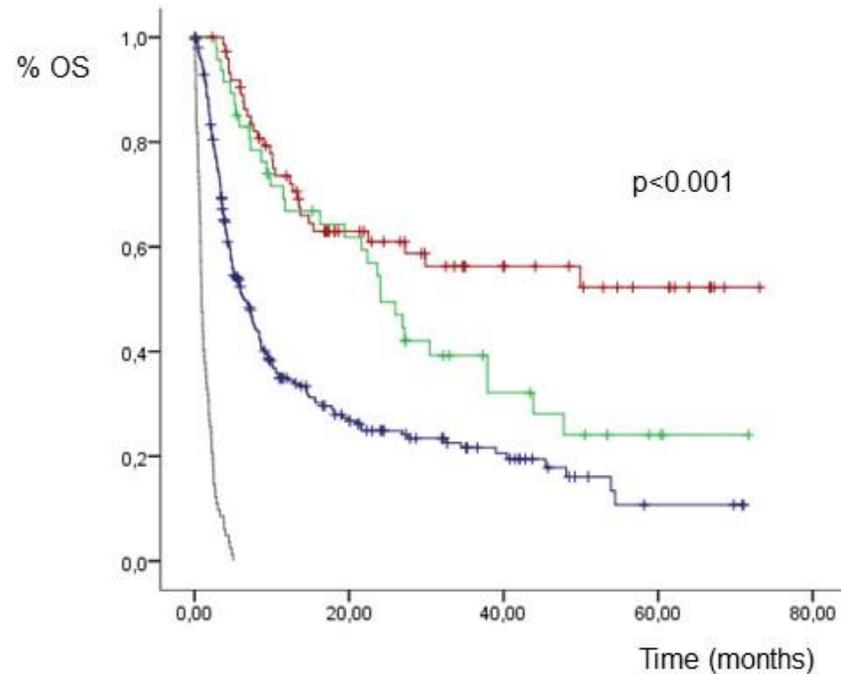


	Stability	Improvement	Deterioration
Fluency			
Categorical fluency	10/14	3/14	1/14
Lexical fluency	9/14	5/14	0/14
Stroop			
Stroop A	9/13	3/13	1/13
Stroop B	11/13	1/13	1/13
Stroop C	8/12	3/12	1/12
TMT			
TMT A	13/13	0	0
TMT B	13/13	0	0
Rey's Complex Figure Copy	12/12	0	0
Image Oral Naming Test DO80	15/15	0	0
FCSRT			
Free recall	13/14	1/14	0
Total recall (free + cued)	13/14	1/14	0
Digits span test			
Forward	11/14	2/14	1/14
Backward	10/14	4/14	0



Traitements à la rechute

Pronostic à la rechute en fonction du traitement



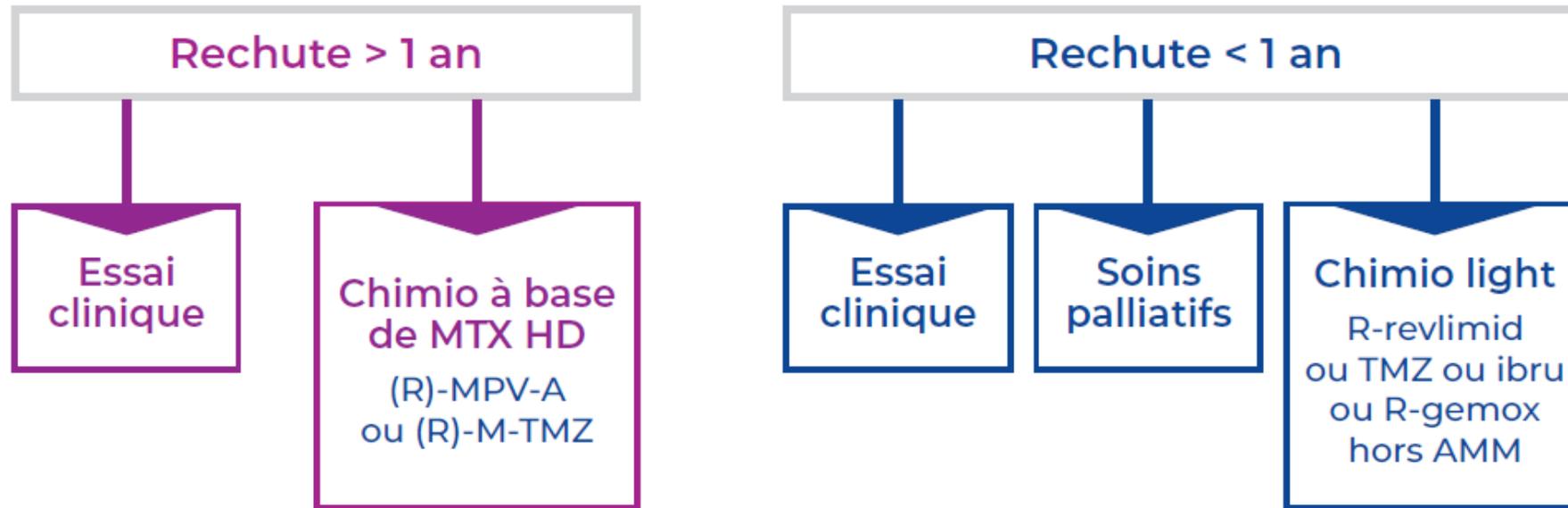
Essayer d'autogreffer tous les patients qui ne l'ont pas été en L1



Houillier et al, Neurology 2020

Traitements à la rechute

Patients âgés/non éligibles à autogreffe



Recommandations LOC 2024



Plotkin, 2004, Pentsova, 2014. Nayak, 2013. Ghesquières, 2019.
Soussain, 2019. Collignon, 2019

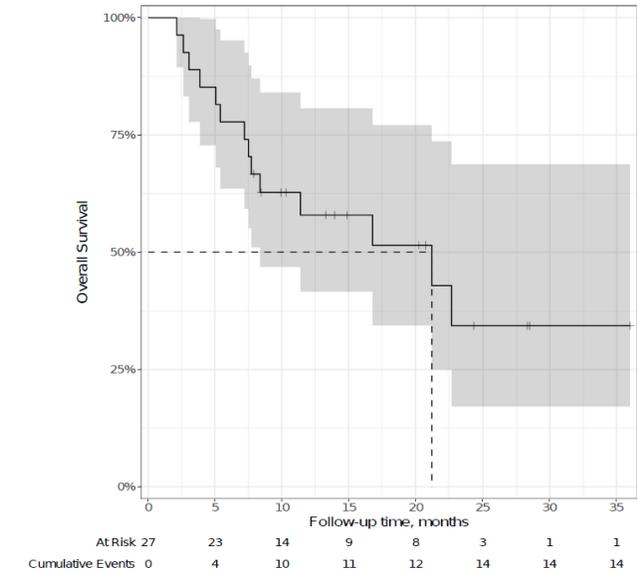
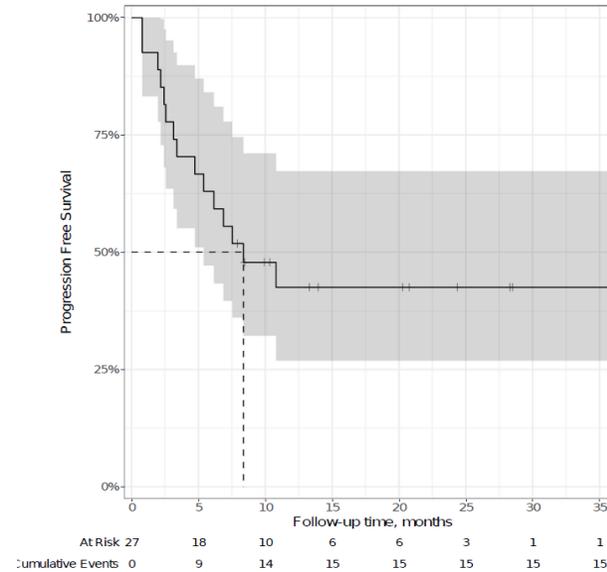
CAR T-cells et lymphomes du SNC: l'expérience française



Lymphomes primitifs du SNC

PFS à 1 an: 43% avec plateau

Nb de patients	27
Age	68 (34-76)
Karnofsky	70 (40-100)
Réfractaires ou rechute précoce à la L1	17 (63%)
Nb de lignes préalables	3 (2-6)
Autogreffe préalable	14 (52%)
Bridging therapy	26 (96%)
Statut tumoral avant CAR T (N=25)	
RC + RP	14 (56%)
MS + MP	11 (44%)
Type de CAR T-cells	
Tisa-cel	16
Axi-cel	9

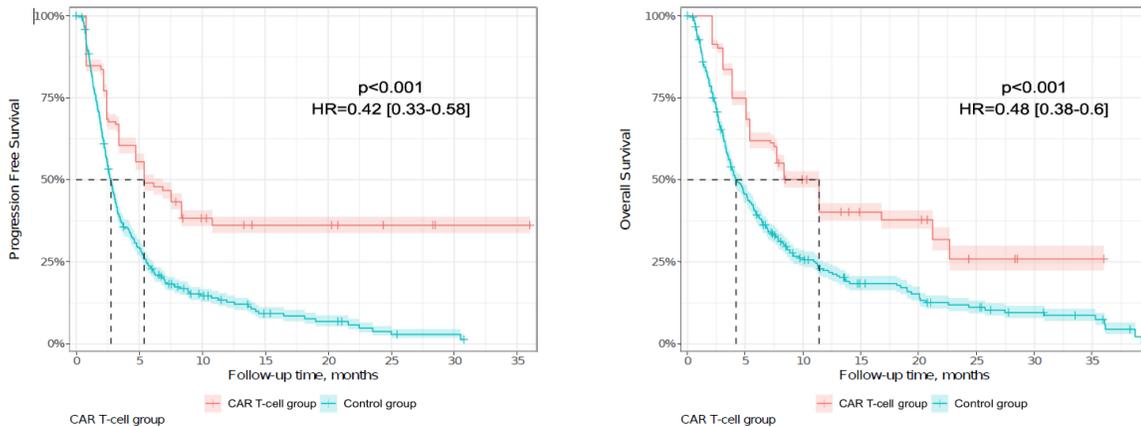


Suivi médian: 21 mois

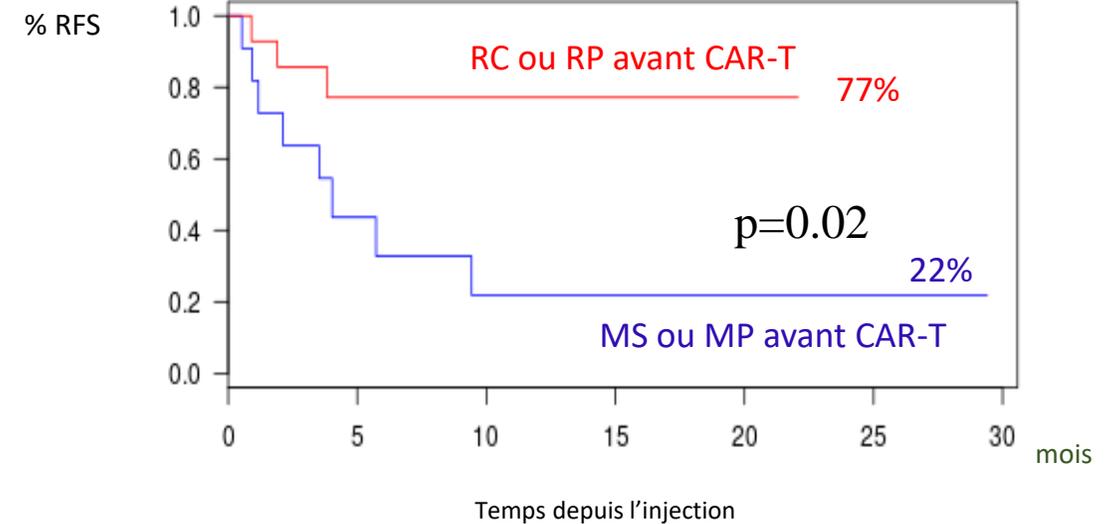
CAR T-cells et lymphomes du SNC: l'expérience française



Comparaison avec cohorte historique base LOC



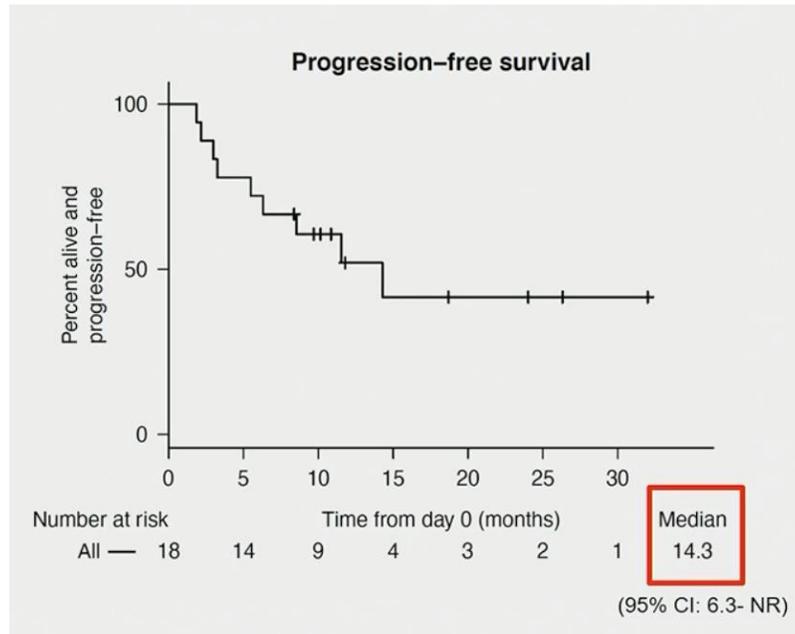
Survie sans rechute selon le statut tumoral avant CAR-T cells



CAR T-cells et lymphomes du SNC: et ailleurs?

En prospectif

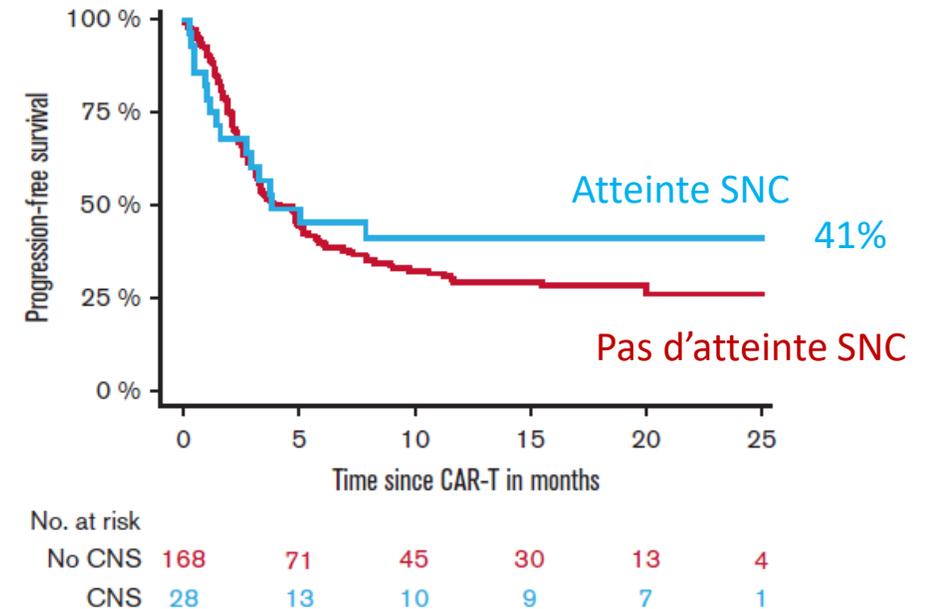
Essai américain
N=18 (surtout LPSNC)
Axi-cel



Nayak et al, ASCO 2024

Sur des lymphomes secondaires du SNC

Etude rétrospective allemande
N=28
Axi-cel (14), tisa-cel (14)



Ayuk et al, Blood Adv 2023

Lymphomes du SNC et neurotoxicité post CAR T: des données globales rassurantes

Fréquence de neurotox proche de celle des lymphomes systémiques

Principales publis CAR T lymphomes SNC	% of ICANS (dont grades 3-4)
Ahmed	43 (14)
Frigault	42 (8)
Choquet	68 (20)
Karschnia	58 (16)
Nayak	44 (28)
Yu	36 (5)
Epperla	57 (25)
Ayuk	46 (14)
Saidy	43 (UK)
Alsouqi	57 (29)

Dans lymphomes systémiques:
· 40 à 60% d'ICANS
· dont 15-20% de grades 3-4

Un tableau clinique similaire aux ICANS des lymphomes systémiques

J0



Paris est la capitale de la France
Paris est la capitale de la France

J+5



Paris est la capitale de la France
Paris est la capitale de la France

J+7



Paris est la capitale de la France
Paris est la capitale de la France

J+9

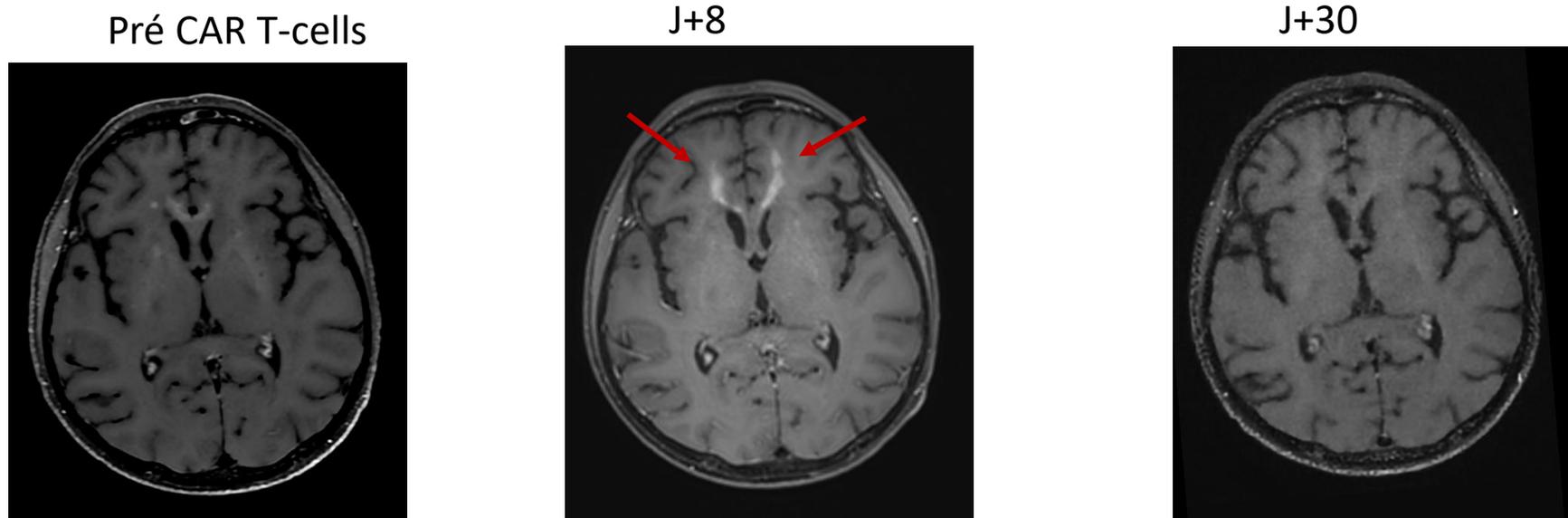


Paris est la capitale de la France
Paris est la capitale de la France

Lymphomes du SNC et neurotoxicité post CAR T: des particularités

Les pseudoprogressions
sont fréquentes

27% des patients avec
dégradation neuro
dans la série LOC



Majoration des tbs de
l'équilibre

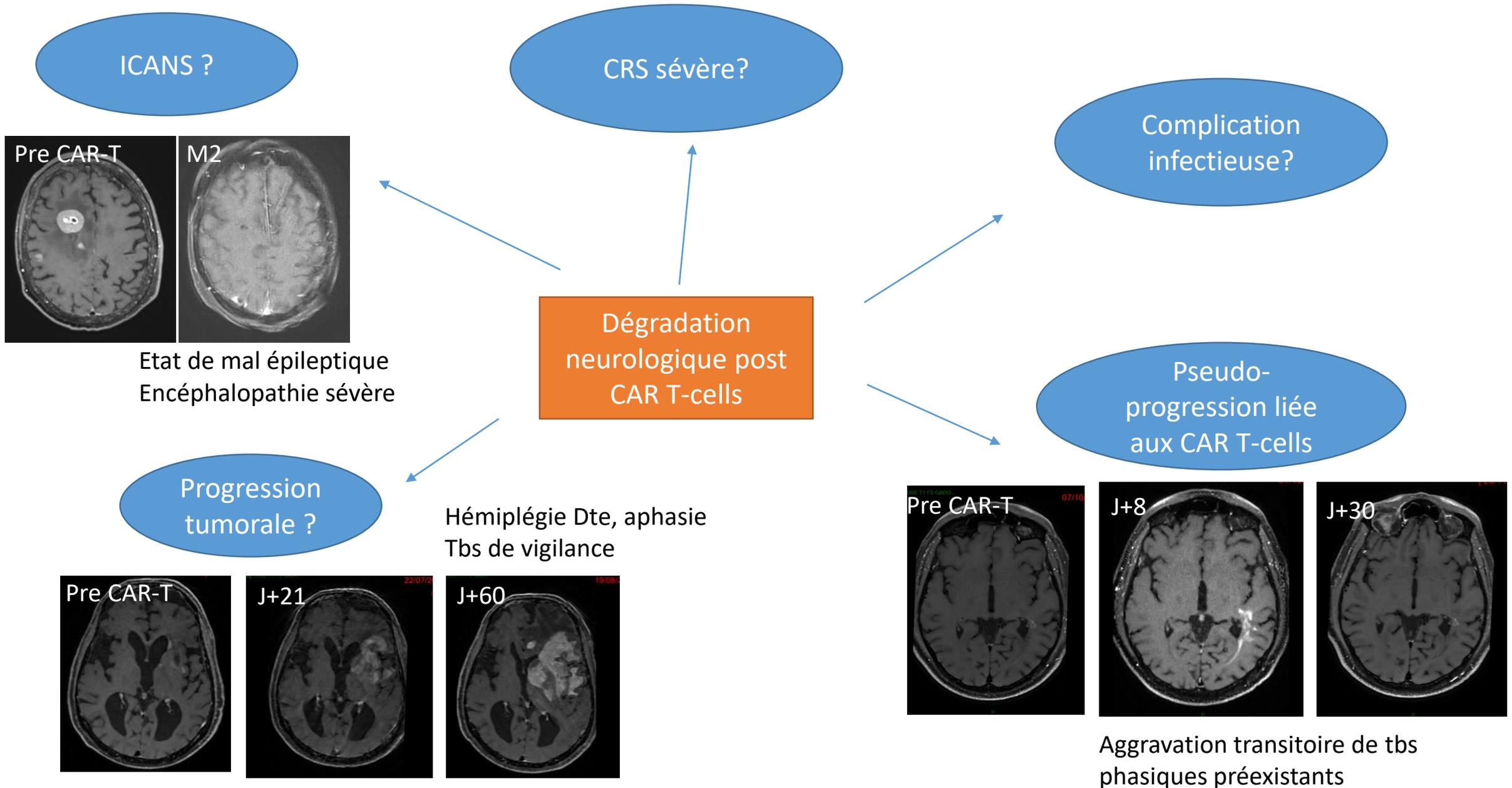
Dégradation neuro souvent prolongée en cas d'ICANS sévère:

Durée médiane avec détérioration neuro si ICANS g 3-4: 100 jours (4 j-18 mois+)



Hernandez-Tost et al, soumis

Lymphomes du SNC et CAR T: une prise en charge neuro complexe



CAR T-cells et lymphomes du SNC: en pratique courante

- Indications proposées par LOC

- Rechutes post autogreffe
- Patients en rechute, non éligibles à autogreffe



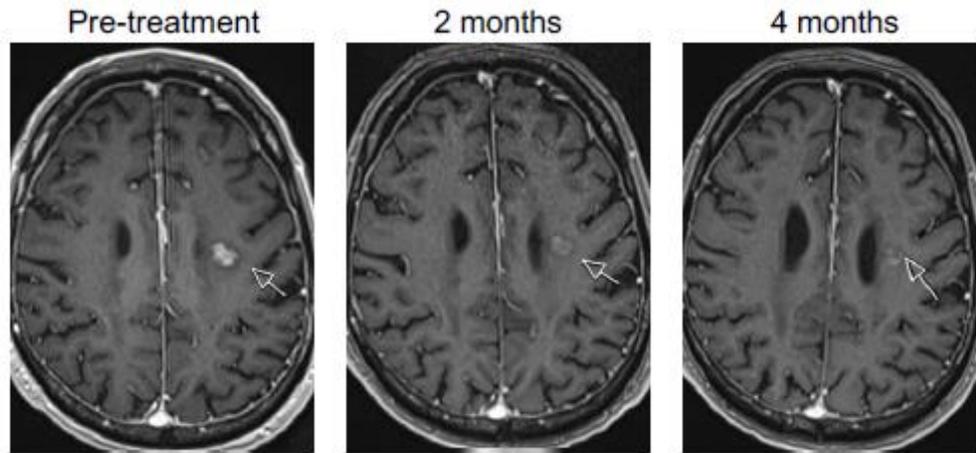
A partir de la L2 si rechute précoce: axi-cel, liso-cel
A partir de la L3: axi-cel, liso-cel, tisa-cel

- Indications pas encore validées

- Patients en rechute, éligibles à autogreffe

Perspectives à la rechute: intérêt des anticorps bispécifiques?

Glofitamab stimulates immune cell infiltration of CNS tumors and induces clinical responses in secondary CNS lymphoma



Godfrey et al, 2024

Futur essai LOC E-REVRI (H. Ghesquière)

- 50 patients PCNSL en rechute
- Assoc R-lenalidomide-epcoritamab

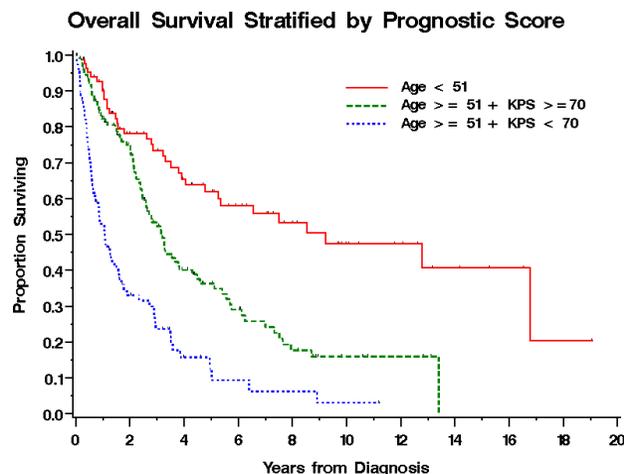
	Induction			Maintenance
	C1	C2 and C3	C4-8	C9-20
Rituximab IV 375 mg/m ²	D1, 8, 15, 22	D1	D1	
Lenalidomide 20 mg	D1 to D21			
Epcoritamab SC step-up	D1: 0.16 mg D8: 0.8 mg D15: 48 mg D22: 48 mg			
Epcoritamab SC 48 mg		D1, 8, 15, 22	D1, 15	D1



Lymphomes du SNC: facteurs pronostiques

L'âge et le statut fonctionnel sont les seuls facteurs pronostiques clairement reconnus

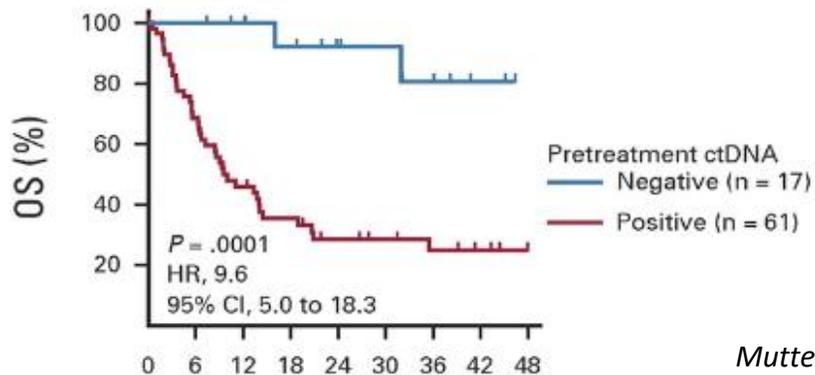
MSKCC score



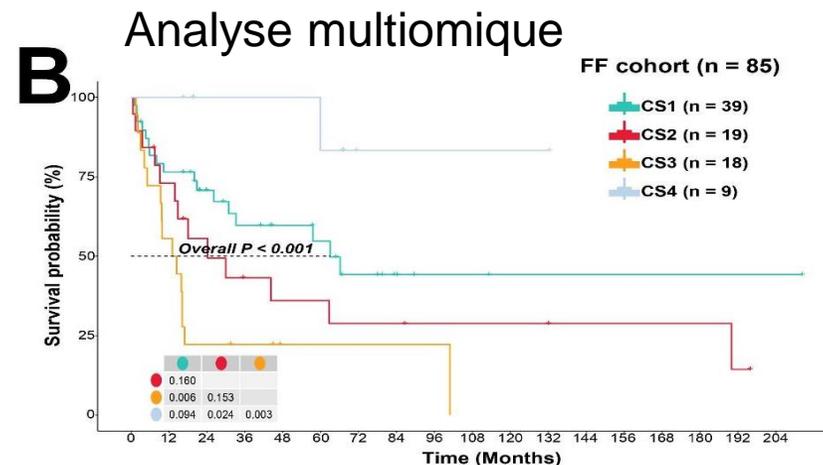
Abrey, JCO, 2006
 Ferreri et al, 2003
 Houillier et al, 2020
 Thiel et al, 2010
 Kreher et al, 2015
 Xiang-Gui et al, 2020
 El-Galaly et al, 2018

Pas de facteurs moléculaires pronostiques en pratique courante

ctDNA plasmatique pré-traitement



Mutter et al, JCO, 2023



Hernandez-Verdin, Ann Oncol, 2023



Lymphomes du SNC: messages clefs

- Intérêt croissant de l'IL-10 dans le LCR, au diag et pendant le suivi
- Essayer d'autogreffer le plus de patients possibles en L1
- Développement des CAR T-cells à la rechute

RCP nationale: tous les 1ers et 3èmes mardis du mois à 17h
Contact: caroline.houillier@aphp.fr

