

Atteintes neurologiques secondaires dans les lymphomes B diffus à grandes cellules : prévention et stratégie thérapeutique.

Interrégionales d'Hématologie de l'Est

Nancy, 31 janvier 2020



Luc-Matthieu FORNECKER
Service d'Hématologie
Institut de Cancérologie de Strasbourg

Contexte

- Hétérogénéité des données de la littérature
- Incidence à l'ère du rituximab : $\simeq 5\%$
- Délai médian de survenue : $\simeq 5$ mois
- Médiane de survie : 2 à 5 mois

Contexte : incidence à l'ère du rituximab

- **LNH 98-5** (Feugier P. *et al*, Ann Oncol 2004)

CHOP vs R-CHOP

n=399, 60-80 ans

Pas de prophylaxie recommandée

Rechutes SNC : n=20 (*dont 3 MCL blastoïdes après relecture...*)

- CHOP : n=9/197 (4,5%)
- R-CHOP : n=11/202 (5,4%)

- **RICOVER-60** (Boehme V. *et al*, Blood 2009)

CHOP-14 vs R-CHOP-14

n=1222, > 60 ans

Prophylaxie recommandée par IT si atteinte médullaire, testicules, tête et cou

Rechutes SNC : n=58

- CHOP : 36/609 (5,9%)
- R-CHOP : 22/608 (3,6%)

Les questions

- Quels types d'atteintes du SNC ?
- Quels sont les patients à risque ?
- Quelles modalités de prophylaxie ?
- Quelle prise en charge des atteintes secondaires du SNC ?



Les questions

- **Quels types d'atteintes du SNC ?**
- Quels sont les patients à risque ?
- Quelles modalités de prophylaxie ?
- Quelle prise en charge des atteintes secondaires du SNC ?



Rechutes parenchymateuses vs méningées

- **Cohorte BCCA** (Kansara A. *et al*, BJH 2017)

1732 patients traités par R-CHOP

Âge médian : 66 ans (16-94)

Rechutes SNC : n=84 (4,8%)

Délai médian jusqu'à la rechute : 7,2 mois

- **Atteinte parenchymateuse : n=61/84 (73%)**
- Atteinte parenchymateuse isolée : n=51/84 (61%)

MTX IT : pharmacocinétique

- **Faible diffusion dans le parenchyme cérébral**

(Blasberg RG. *et al*, J Pharmacol Exp Ther. 1975 Oct;195(1):73-83.)

Perfusion dans les citernes ventriculaires chez le primate :
1% de la concentration en MTX du LCR après pénétration de 3,6 mm dans le parenchyme cérébrale

- **Diffusion et élimination du MTX après injection IT influencée par de nombreux facteurs**

(protéinorachie)

- **Pénétration dans les ventricules latéraux « à contre-courant »**

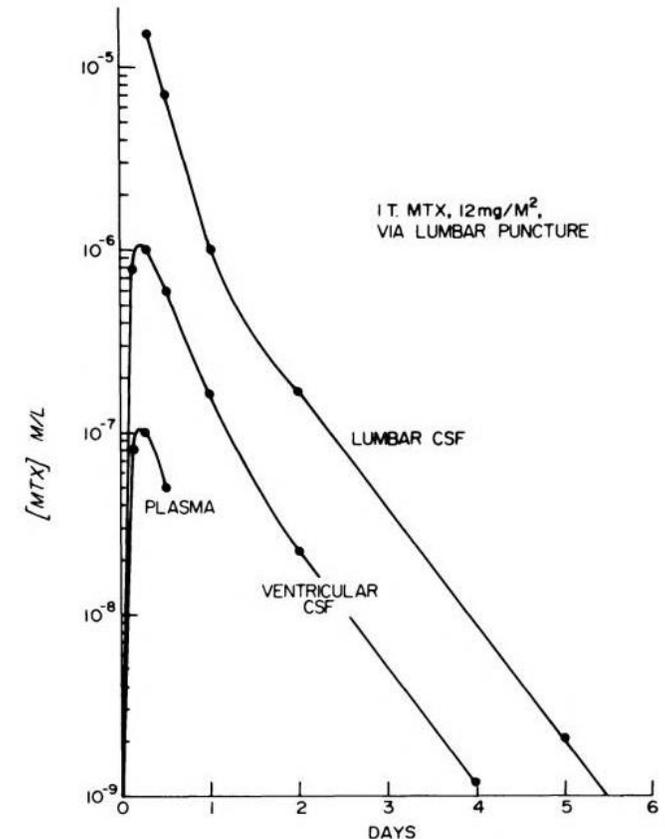


Figure 2. Methotrexate (MTX) concentrations in plasma, lumbar CSF, and ventricular CSF after intralumbar injection of 12 mg/m². Ventricular CSF was obtained via indwelling Ommaya reservoir. Mean MTX concentrations were 1 log lower in ventricular CSF than in lumbar CSF, confirming limited entry of drug into ventricular compartment after intralumbar administration. Reprinted, with permission, from Bleyer and Poplack.¹⁴

MTX IT : pharmacocinétique

- Passage systémique
- Demi-vie :
 - 45 min (plasma)
 - 4,5 heures (LCR)

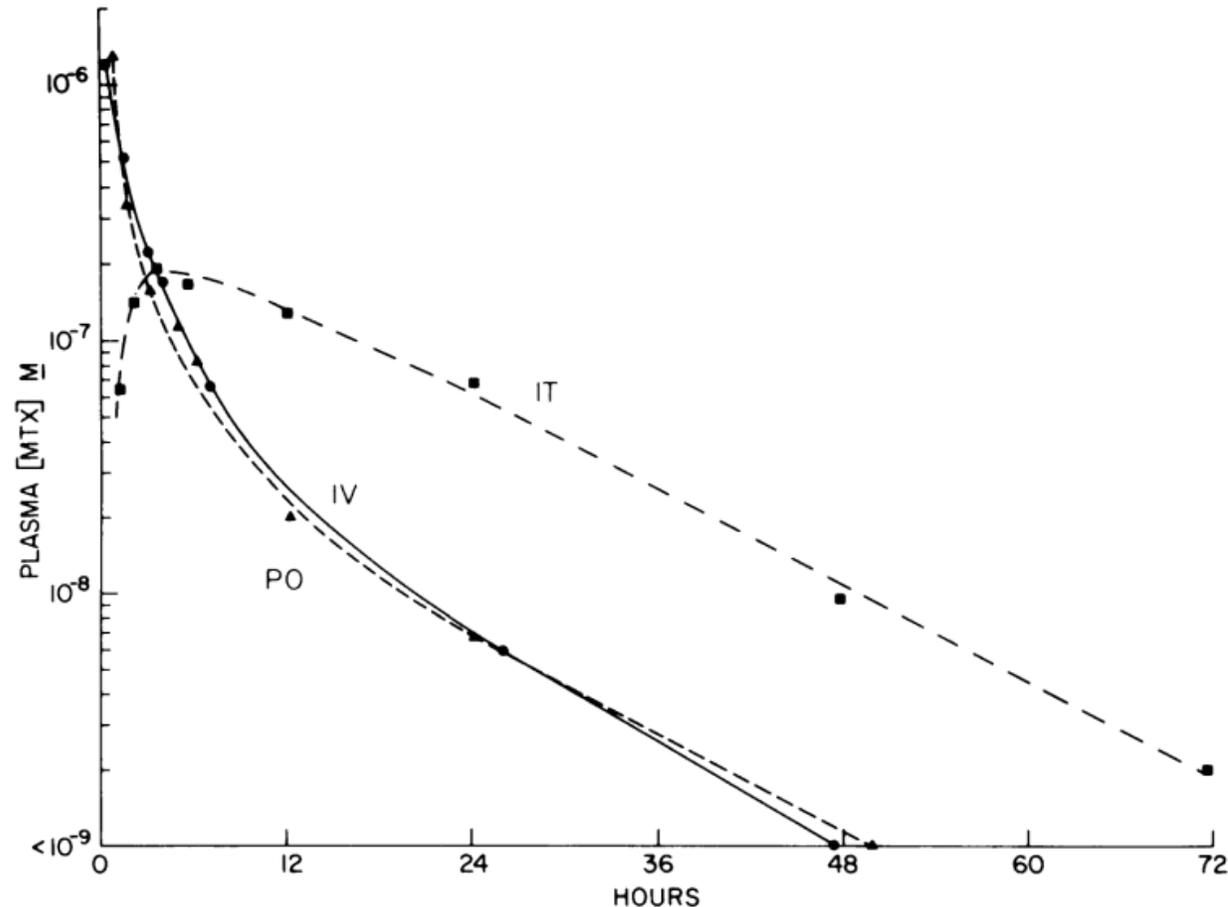


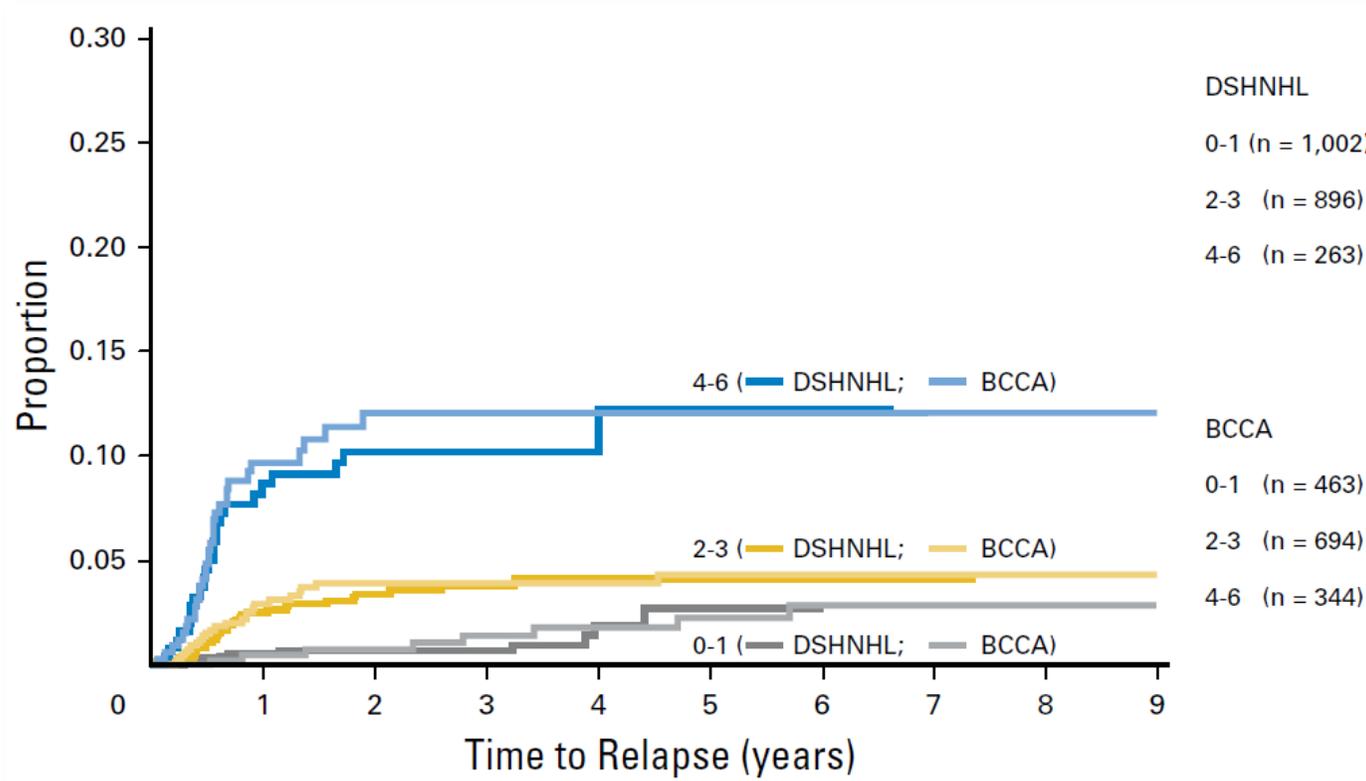
Figure 5. Plasma methotrexate (MTX) concentrations after oral (PO), intravenous (IV), and intrathecal (IT) administration of 12 mg/m^2 in same patient. Plasma half-lives are considerably greater after IT than after PO or IV administration. Reprinted, with permission, from Bleyer and Poplack.¹⁴

Les questions

- Quels types d'atteintes du SNC ?
- **Quels sont les patients à risque ?**
- Quelles modalités de prophylaxie ?
- Quelle prise en charge des atteintes secondaires du SNC ?



Sélection des patients : CNS-IPI



Facteurs de risque	Pts
Age > 60 ans	1
LDH augmentées	1
PS > 1	1
Ann Arbor stade III-IV	1
Atteintes extranodales > 1	1
Atteintes reins/surrénales	1

Schmitz *et al*, JCO 2016

Sélection des patients : atteintes extranodales

- **Atteinte testiculaire**

Rechute SNC 15 à 25%, essentiellement parenchymateuses

Rechutes tardives possible (jusqu'à 10 ans)

Similitudes physiopathologiques avec PCNSL : sous-type ABC, mutations de MYD88, perte HLA-DR, augmentation expression PD-L1 et PD-L2

- **Autres atteintes :** données de la littérature contradictoires

Moelle osseuse

Sinus/orbites

Anneau de Waldeyer

Ovaires/utérus/seins

} Risque de rechute SNC sans doute plus élevé si ces atteintes sont associées à une maladie disséminée (vs stades IE)

Sélection des patients : atteintes extranodales

- **IELSG 23** (DLBCL tête et cou) (Mian M. *et al*, Ann Hematol 2014)
488 patients stades I/II entre 1985 et 2006 (anneau de Waldeyer : n=300, cavité nasale/sinus : n=53)
4 rechutes SNC (dont 3 avec atteinte initiale des cavités nasals/sinus)

- **Atteintes mammaires** (Hosein P. *et al*, BJH 2014)
76 cas, stades I/II, colligés entre 1992 et 2012 dans 8 centres américains

69% traités par rituximab

9% de prophylaxie SNC

Rechutes SNC : n=12 (16%)

2/3 d'atteintes parenchymateuses

	Patients without CNS relapse N = 64	Patients with CNS relapse N = 12
Stage II _E	17 (27%)	6 (50%)
LDH elevated	7 (11%)	2 (17%)
Stage-modified IPI High (2–4)	16 (25%)	5 (42%)
Rituximab given	17 (27%)	9 (75%)
CNS prophylaxis given	5 (8%)	1 (8%)

Sélection des patients : paramètres biologiques

■ **Doubles Hit / Triples Hit** (Oki Y. *et al*, BJH 2014)

Série du MDACC

129 cas

Incidence cumulée de rechutes SNC à 3 ans : 13%

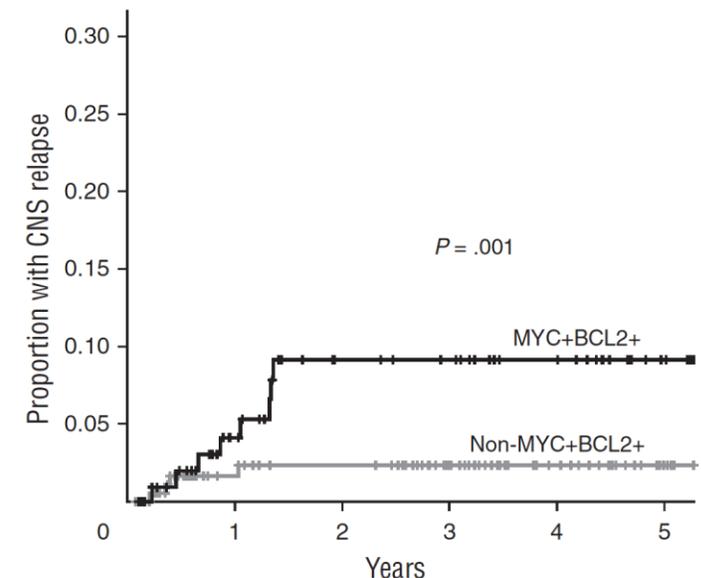
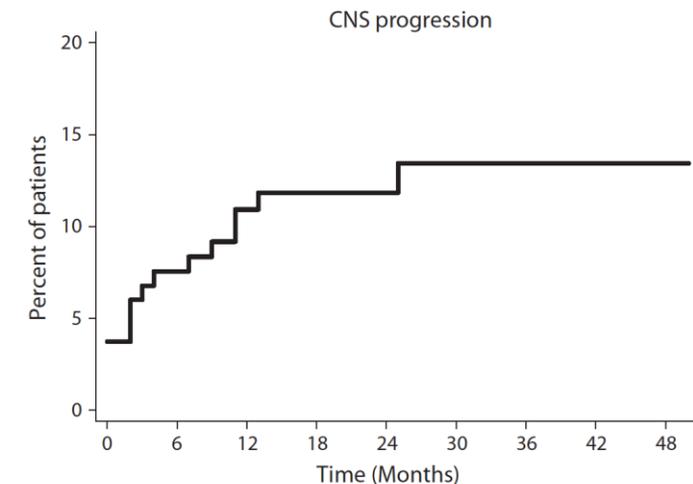
Atteintes méningées plus fréquentes

■ **Doubles ou triples expresseurs** (Savage K. *et al*, Blood 2016)

127 DE vs 301 non-DE

Rechutes SNC à 2 ans :

- 9,7% (DE) vs 2,2% (non-DE)
- 15.3% (DE et ABC/non-GC) vs 2.2% (DE et GC)
- CNS-IPI élevé : 22,7% (DE) vs 2,3% (non-DE)



Sélection des patients : paramètres biologiques

■ Essai GOYA (Klanova M. *et al*, Blood 2019)

G-CHOP vs R-CHOP, n=1418

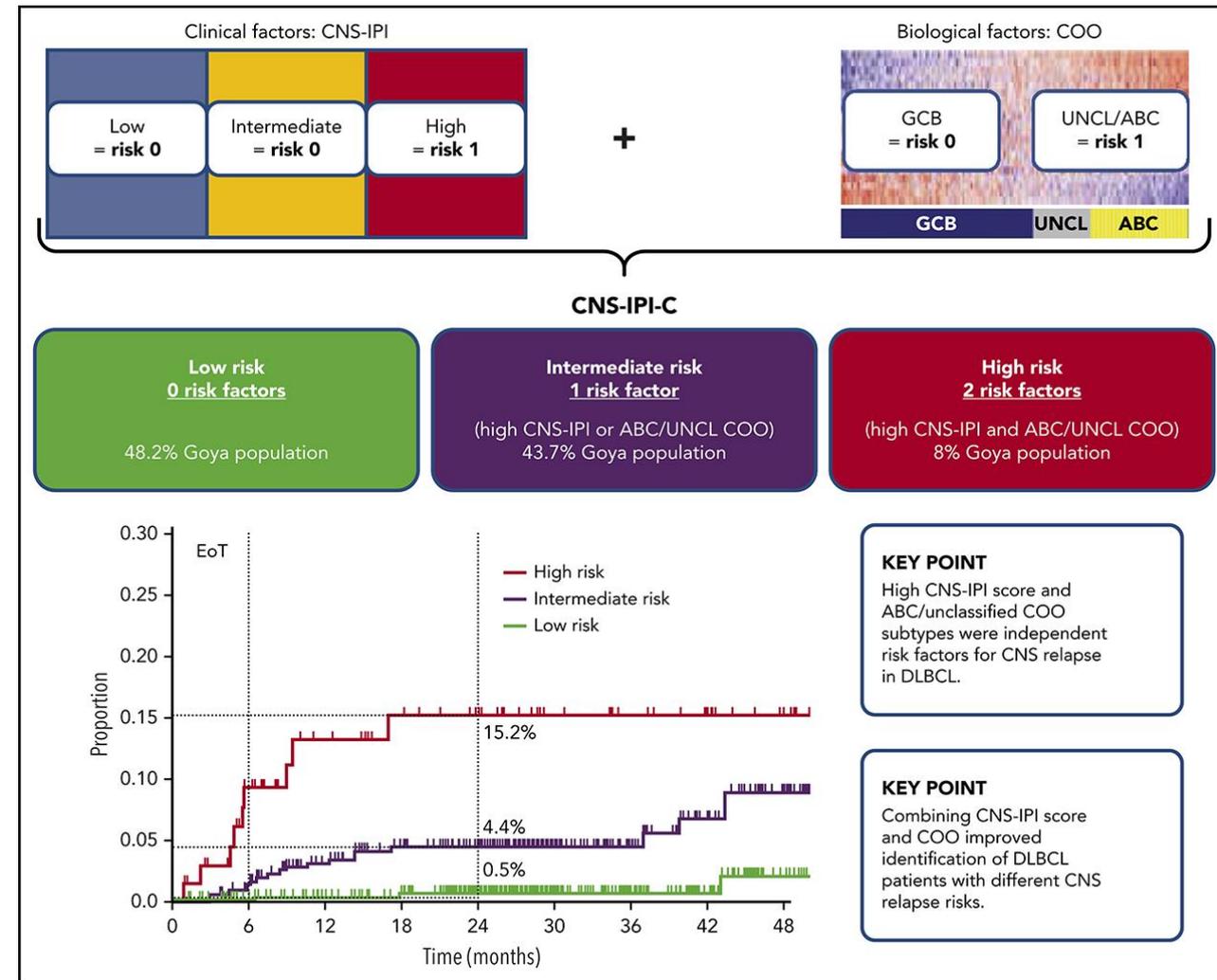
Prophylaxie par injections IT selon choix de l'investigateur : n=140 (10%)

Rechutes SNC : 38 (2,7%)

Atteinte parenchymateuse : 79% des cas

Pas de différence selon réalisation ou non d'une prophylaxie

- Incidence à 2 ans : 2,8% vs 2,6%



Sélection des patients : sujets âgés

■ Patients > 80 ans

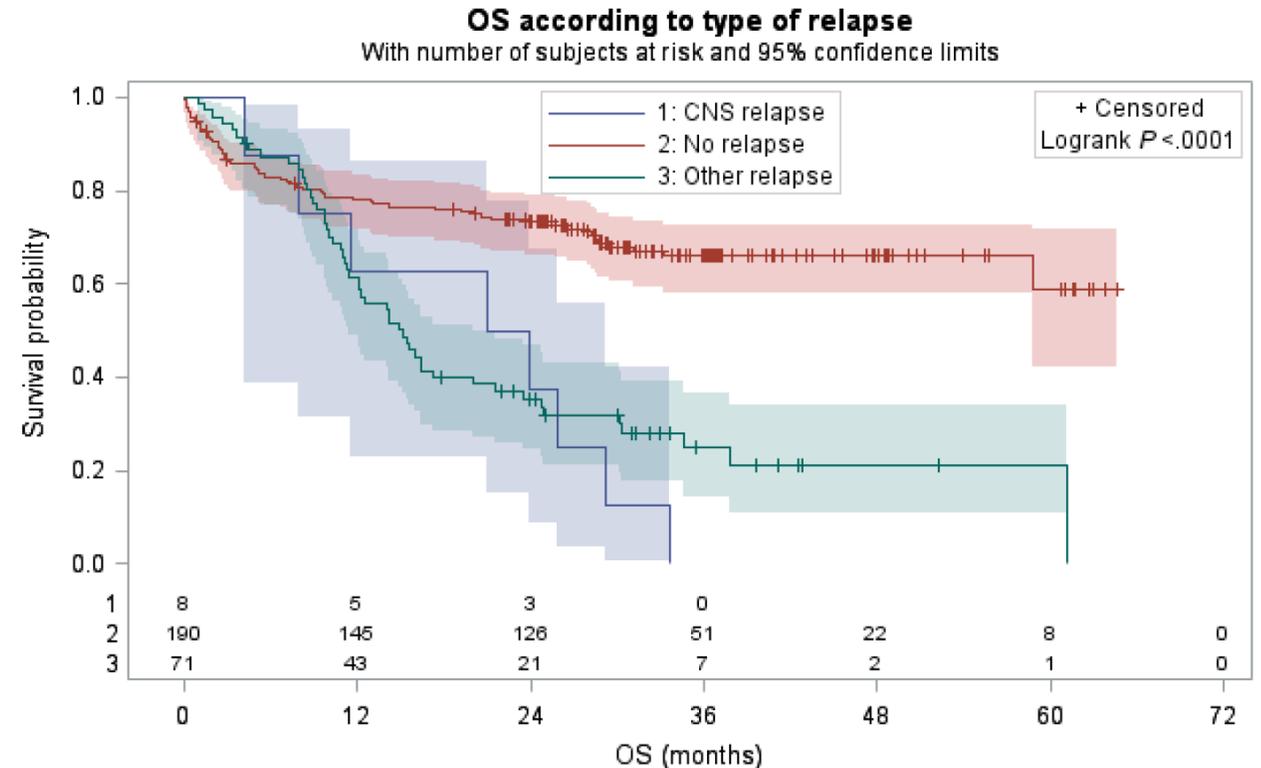
(Cabannes-Hamy A. *et al*, Cancer Medicine 2018)

270 patients inclus dans 2 essais du LYSA (LNH 03-7B & LNH 09-7B)

Pas de prophylaxie réalisée

8 rechutes SNC (3%) avec un suivi médian de 28,7 mois

Médiane de survie après rechute SNC : 1,5 mois



Les questions

- Quels types d'atteintes du SNC ?
- Quels sont les patients à risque ?
- **Quelles modalités de prophylaxie ?**
- Quelle prise en charge des atteintes secondaires du SNC ?

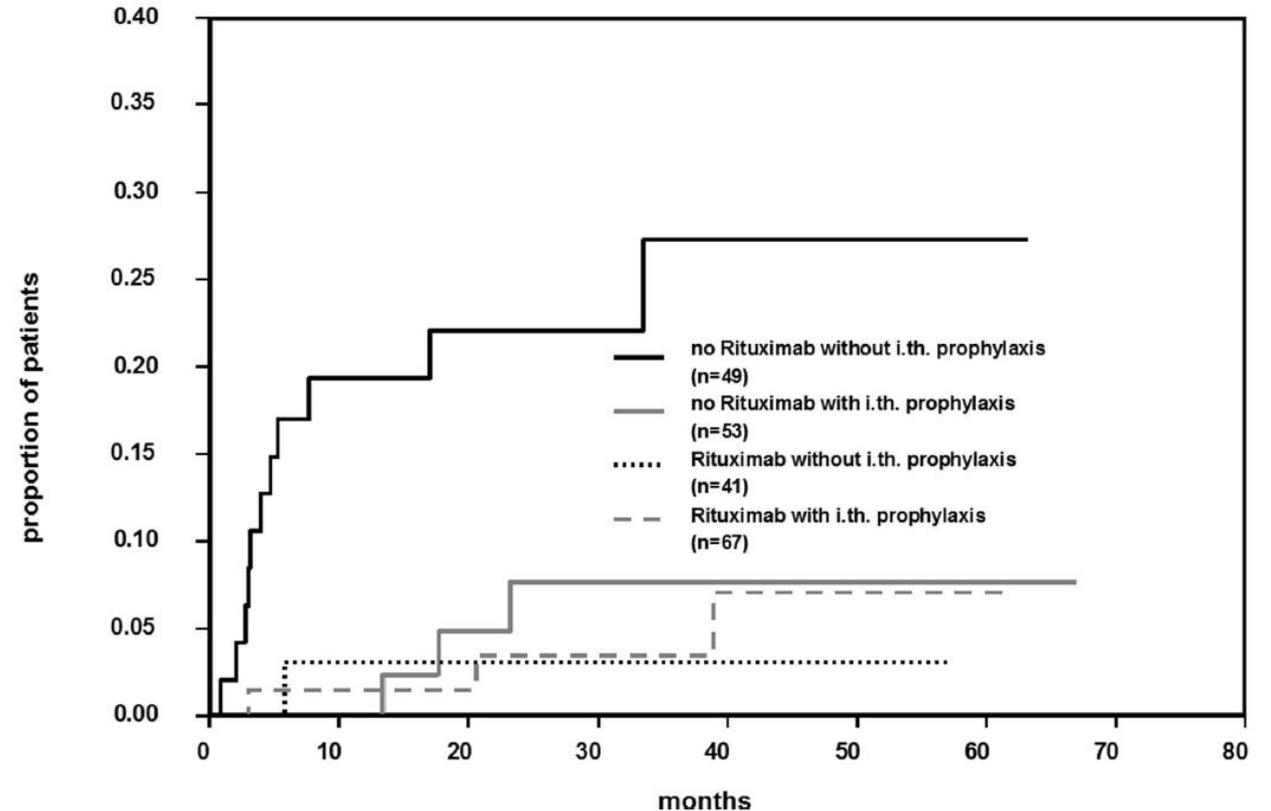


Injections intra-thécales

- **RICOVER-60** (Boehme V. *et al*, Blood 2009)
CHOP-14 vs R-CHOP-14
n=1222, > 60 ans
Prophylaxie recommandée par IT si atteinte médullaire, testicules, tête et cou

Uniquement 57% des patients ont eu la prophylaxie per-protocole

Pas de différence significative en terme de rechutes SNC entre les patients ayant eu ou non une prophylaxie



Injections intra-thécales

- **Revue systématique de la littérature** (Eyre T. *et al*, Haematologica 2019)

7357 patients traités par R/G-CHOP

Dont 3 analyses *post-hoc* (RICOVER-60, R-CHOP14/21, GOYA)

Prophylaxie IT : médiane = 11,3% des patients (4% - 38,9%)

Délai médian jusqu'à rechute SNC : 10 mois

Localisation parenchymateuse isolée dans 58% des cas ; parenchyme + méninges : 12%

Absence d'impact sur le risque de rechute SNC selon réalisation ou non d'une prophylaxie IT
(mais limites méthodologiques : nombre d'évènements faibles, stratégies de prophylaxies différentes, incorporation d'études rétrospectives, absence de groupe contrôle...)

Méthotrexate haute dose

- **CHOP vs ACVBP (LNH 93-5)** (Tilly H. *et al*, Blood 2003)
Âge 61-69 ans, IPI > 0
Rechutes SNC : 2,7% (ACVBP) vs 8% (CHOP), p=0,004
- **Incorporé dans différents protocoles**
R-CODOX-M/IVAC
R-CHOEP-14 (6 cycles) puis AraC-HD puis MTX-HD
- **En association au CHOP/R-CHOP** (Abramson J. *et al*, Cancer 2010)
Etude rétrospective monocentrique
65 patients considérés à haut risque
MTX 3,5 g/m² (J15 cycles 2, 4 et 6)
Rechutes SNC : n=2 (3%)

Méthotrexate haute dose

Reference (author, year)	Type of study	Histology included (N° of patients)	Whole series	Treatment induction	Prophylaxis (N° of patients)	CNS relapse rate	Conclusions
Abramson [2010] (88)	R	HR-DLBCL [61] HR-PMBCL (4)	65	R-CHOP [63]	MTX 3–3.5 g/m ² [65]	3.0%	HD-MTX is associated with less CNS relapses
Guirguis [2012] (90)	R	DLBCL	214	R-CHOP	HD-MTX ± IT [27]	3.7%	CNS prophylaxis not needed with R-CHOP, with the exception of testicular DLBCL
Kumar [2012] (59)	P	DLBCL	989	R-CHOP	IT MTX ± ARAC (72%) or HD-MTX [117]	2.0%	Low CNS recurrence rate; no benefit with prophylaxis
Avilés [2013] (91)	R	DLBCL	3,258	CHOP ± R	None [2,253] Varied [1,005]	5.9% 5.9%	No benefit with prophylaxis
Holte [2013] (86)	P	DLBCL [145] FL 3A aalPI >2 [11]	156	R-CHOEP14	MTX 3 g/m ² + ARAC [156]	4.5%	CNS events lower than expected
Cheah [2014] (89)	R	HR-DLBCL	217	Varied*	IT MTX [43] MTX 1–3 g/m ² [125] HD-MTX + IT [43]	18.4% 6.9% 2.3%	IV MTX and/or ARAC reduced CNS relapses in comparison with IT alone
Ferreri [2015] (8)	R	HR-DLBCL	107	R-CHOP	None [67] MTX 3 g/m ² ± IT [40]	14.0% 0.0%	IV MTX reduces CNS relapses

Méthotrexate haute dose

- **Dose : 3 à 3,5 g/m²**
- **Mais absence de consensus**
 - **Nombre de cycles (2 à 4)**
 - **Modalités d'association au R-CHOP**
 - Administration concomitante ?
 - Administration différée (J15) ?

Recommendations

- **ESMO** (Tilly H. *et al*, Ann Oncol 2015)

- CNS prophylaxis:
 - should be recommended for patients with high-intermediate-risk and high-risk IPI, especially those with more than one extranodal site or elevated LDH or for patients with testicular, renal or adrenal involvement [II, A];
 - intravenous high-dose methotrexate has been shown to be associated with efficient disease control [IV, C].

Recommandations (personnelles...)

■ Qui...?

- Âge < 80 ans
- CNS-IPI élevé (score 4-6)
- Atteintes extra-nodales
 - testicules, reins/surrénales : quel que soit CNS-IPI
 - seins, ovaires, utérus, sphère ORL, moelle osseuse : **CNS-IPI intermédiaire**
- Doubles hit/triples hit
- Doubles/triples expresseurs **ET** ABC/non-GC

■ Quoi...?

- Ponction lombaire exploratrice : cytologie **ET** CMF
- Imagerie cérébrale si signes neurologiques ou envahissement occulte du LCR

■ Comment...?

- MTX-HD 3g/m², 3-4 cures associées au R-CHOP sans IT
- MTX IT, à défaut, si contre-indication au MTX-HD (surtout si CNS-IPI élevé)

Les questions

- Quels types d'atteintes du SNC ?
- Quels sont les patients à risque ?
- Quelles modalités de prophylaxie ?
- **Quelle prise en charge des atteintes secondaires du SNC ?**



Traitement des atteintes secondaires du SNC

■ Atteintes occultes du SNC

(Wilson WH. *et al*, Haematologica 2014)

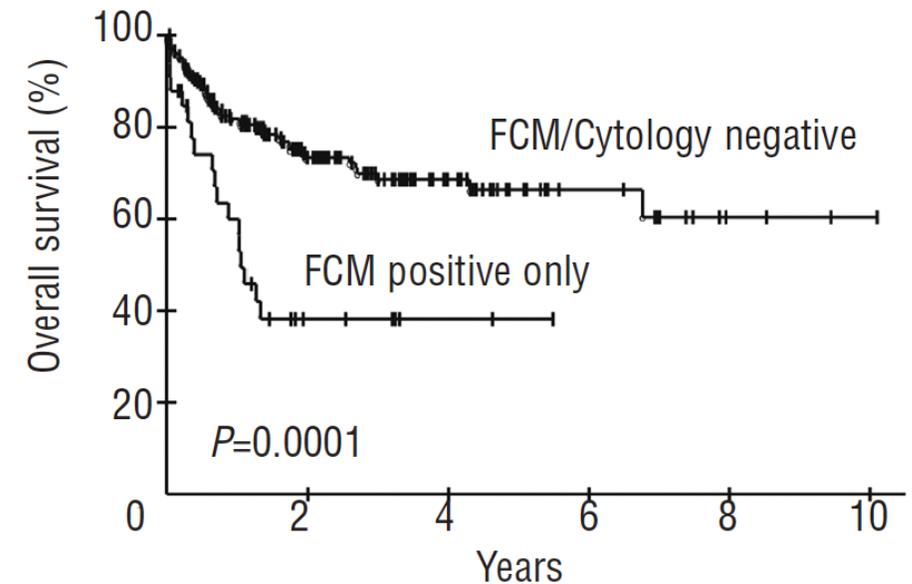
■ DLBCL, n=246 ; Burkitt, n=80

Analyse du LCR par cytologie + CMF

DLBCL : atteinte occulte détectée dans 13% des cas par CMF et 4,5% des cas par cytologie

Cell detection method	FCM+	FCM-	Total	P2 (FCM vs. Cytology)
Diffuse large B-cell lymphoma				
Cytology+	9	2	11/246 (4.5%)	< 0.0001
Cytology-	33	202	235/246 (95.5%)	
Total	42/246 (17%)	204/246 (83%)	246	
Burkitt Lymphoma				
Cytology+	4	1	5/80 (6%)	0.02
Cytology-	9	66	75/80 (94%)	
Total	13/80 (16%)	67/80 (84%)	80	

DLBCL according to flow cytometry



Traitement des atteintes secondaires du SNC

■ Chimiothérapie + MTX-HD + ASCT

Reference (author, year)	N° of patients	Median age [range]	Treatment induction → consolidation (% completed)	Intrathecal therapy	Pre-ASCT ORR (CRR)	PFS	OS	TRM
Korfel [2013] (100)	DLBCL [27] PTCL [3]	58 [29–65]	HD-MTX/IFO → HD-ARAC/TT → ASCT (80%)	Liposomal cytarabine 50 mg	67% (23%)	2-year: 49%	2-year: 52%; 2-year: 68%*	3%
Ferreri [2015] (101)	DLBCL [32] FL [3] MCL [3]	59 [36–70]	Rituximab-MTX-ARAC → Rituximab-HDS → ASCT (53%)	Liposomal cytarabine 50 mg	63% (61%)	4-year: 50%	5-year: 41%; 5-year: 68%*	10%
Doorduijn [2016] (102)	DLBCL [35] FL g 3 [1]	57 [23–65]	Rituximab-DHAP-HDMTX → ASCT (42%)	Rituximab	53% (22%)	2-year: 14%	2-year: 22%	8%

Traitement des atteintes secondaires du SNC

- **MARIETTA (IELSG 42)** : Sequential Matrix-RICE Therapy Followed By Autologous Stem Cell Transplant in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Secondary Central Nervous System Involvement (Ferreri A. *et al*, ASH 2019)

Patients au diagnostic avec atteinte concomitante du SNC, ou en rechute (atteinte SNC isolée ou non)

Non précédemment traités par du MTX-HD

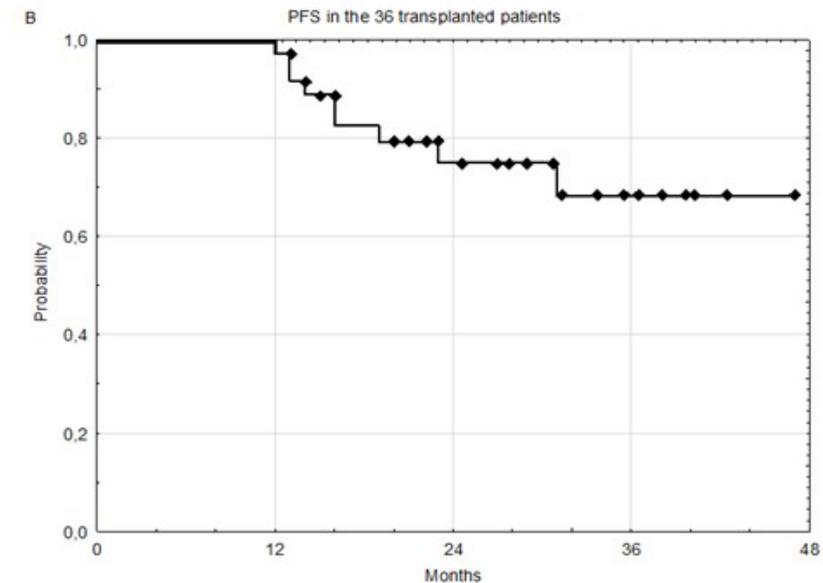
MATRIx (MTX, Arac, Thiotepa, Rituximab) 3 cycles puis R-ICE 3 cycles puis ASCT (Thiotepa/BCNU)

55 patients inclus

49 répondeurs en fin d'induction et 36 patients autogreffés

Suivi médian 25 mois

PFS à 2 ans : 42% (75% pour les patients transplantés)



Nouvelles drogues

- **Ibrutinib : essai PHOENIX (R-CHOP +/- ibrutinib)** (Younes A. *et al*, JCO 2019)
Rechutes SNC : 2,4% (Bras ibrutinib) vs 3,8% (bras placebo)
- **Lenalidomide** (Ayed AO. *et al*, Blood Cancer J 2018)
Analyse combinée de 2 essais de phase 2 évaluant le schéma R2-CHOP
136 patients
1 rechute SNC (0,7%)
Résultats de l'essai de phase 3 ROBUST ?
- **Nivolumab**
Essai **CheckMate 647** en cours : A Study of Nivolumab in Relapsed/Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL) and Relapsed/Refractory Primary Testicular Lymphoma (PTL)

Conclusion

- Les atteintes secondaires du SNC sont des évènements rares dont le pronostic reste péjoratif et la prise en charge non consensuelle
- Les caractéristiques clinico-biologiques au diagnostic permettent de mieux définir les populations à haut risque pour lesquelles une prophylaxie doit être envisagée
- Aucune étude n'a formellement démontré le bénéfice d'une prophylaxie reposant exclusivement sur des injections intra-thécales
- Compte-tenu de la proportion importante d'atteintes parenchymateuses, une prophylaxie basée sur l'utilisation de méthotrexate haute-dose doit être privilégiée pour les patients à risque, dès le début de la prise en charge