

À PROPOS DES AUTEURS



Robert Puckrin, M.D.

Robert Puckrin est boursier postdoctoral en greffe de cellules hématopoïétiques et en thérapie cellulaire à l'Université de Calgary. Il s'intéresse aux lymphomes, à la greffe, à la thérapie cellulaire CAR-T et à la recherche clinique.

Affiliations:

l'Université de Calgary
Le Tom Baker Cancer Centre

Douglas A. Stewart, M.D.

Le Dr Doug Stewart a obtenu son diplôme de médecine de l'Université de l'Alberta en 1987. Il a effectué ses résidences en médecine interne et en oncologie médicale à l'Université d'Ottawa, puis un stage postdoctoral en greffe de moelle osseuse et prise en charge des lymphomes au centre médical de l'Université du Nebraska à Omaha. Depuis juillet 1994, le Dr Stewart pratique l'oncologie médicale au *Tom Baker Cancer Centre* de Calgary, où il est membre du Programme de greffe de cellules souches hématopoïétiques, des Groupes des tumeurs hématologiques et du cancer du sein. Ses activités de recherche clinique sur les lymphomes et la greffe de cellules souches hématopoïétiques ont donné lieu à la publication de plus de 170 articles évalués par des pairs. En 2019, il a atteint le rang de professeur émérite au Département d'oncologie de l'Université de Calgary pour ses services en matière d'enseignement, de recherche et d'engagement. Les postes de direction occupés par le Dr Stewart incluent notamment des mandats comme directeur du Programme de formation des résidents en oncologie médicale à Calgary, président du comité de l'examen en oncologie médicale du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada, chef de l'équipe provinciale en hématologie maligne de 2009 à 2016, et chef de la Division d'hématologie pendant deux mandats, qui se sont terminés en 2013. Depuis 2017, il occupe le poste de directeur médical principal du *Cancer Strategic Clinical Network* pour les services de santé de l'Alberta.



Affiliations:

l'Université de Calgary
Le Tom Baker Cancer Centre

CONTROVERSES ET PRATIQUES ACTUELLES DANS LE LYMPHOME DIFFUS À GRANDES CELLULES B AVEC RECHUTE DANS LE SNC

Introduction

La rechute du niveau système nerveux central (SNC) est une complication peu fréquente du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), qui survient chez environ 3 à 5 % des patients et dans un délai médian de 6 à 9 mois après le diagnostic¹. Environ la moitié de ces cas présente une rechute isolée au niveau du SNC, causée par une inoculation du SNC au début de l'évolution de la maladie, tandis que les autres cas se produisent dans le contexte d'une rechute systémique concomitante². La survie médiane après une rechute au SNC n'est que de 4 à 6 mois³, ce qui souligne le besoin non satisfait d'identifier des stratégies efficaces de prophylaxie et de prise en charge. Cet article présente un aperçu des controverses actuelles et des stratégies optimales pour le pronostic, la prévention et le traitement des rechutes dans le SNC chez les patients atteints de LDGCB.

Peut-on faire le pronostic d'une rechute dans le SNC?

L'outil de pronostic le mieux établi pour évaluer le pronostic d'un LDGCB avec rechute au SNC est l'index *Central Nervous System IPI* (CNS-IPI) qui comprend les 5 facteurs de risque de l'index pronostique international (IPI) soit : un âge > 60 ans, un statut de performance de l'*Eastern Cooperative Oncology Group* ECOG > 1, un taux élevé de lactate déshydrogénase (LDH), > 1 site extraganglionnaire et un stade III ou IV, auxquels on ajoute une atteinte rénale ou surrénalienne⁴. Les patients présentant 4 à 6 facteurs de risque ont une incidence de 10 à 12 % de rechute dans le SNC, ce qui est considéré comme un risque élevé. Malheureusement, près de la moitié des patients qui subissent une rechute au niveau du SNC n'ont pas un score CNS-IPI à haut risque au moment du diagnostic, et près de 90 % des patients ayant un score CNS-IPI à haut risque ne développent pas de rechute au SNC. Il existe également une hétérogénéité significative au sein du groupe CNS-IPI à haut risque, avec un risque de rechute dans le SNC allant de 7 % pour un score de 4, à 32 % pour un score de 6⁴. L'incorporation de l'origine moléculaire de la cellule au modèle CNS-IPI pourrait améliorer la capacité pronostique, car les patients ayant un score CNS-IPI élevé et le sous-type à cellule B activée ont un risque de rechute au SNC de 15 %⁵. Des rapports antérieurs ont suggéré que l'expression des protéines MYC et BCL-2 ou les réarrangements géniques sont également associés à un risque de rechute au SNC supérieur à 10 %¹. Une étude plus récente a cependant montré que l'incidence cumulée sur deux ans d'une rechute au SNC chez les patients atteints d'un lymphome de novo *double hit* et traités avec une intention curative, n'était que de 6 % pour

ceux qui présentaient une morphologie de LDGCB et de 11 % pour ceux avec une morphologie de haut grade⁶. De plus, plusieurs facteurs de risque cliniques ou anatomiques sont associés à un risque de rechute au SNC > 10 à 20 %, notamment la présence de sites extraganglionnaires multiples, une élévation marquée de la LDH ainsi que le lymphome testiculaire, le lymphome utérin et le lymphome du sein¹. Ces facteurs de risque ont eux aussi une sensibilité et une spécificité limitées pour le pronostic de la rechute au SNC, et des travaux supplémentaires sont nécessaires pour identifier un groupe de patients atteints de LDGCB qui présente un risque élevé uniforme de rechute dans le SNC.

La prophylaxie du SNC a-t-elle un rôle à jour dans le LDGCB?

La prophylaxie du SNC reste un domaine très controversé malgré des preuves limitées sur son utilité. Il est intéressant de noter que le rituximab est le seul agent qui a démontré une diminution du risque de rechute au SNC, avec des preuves issues d'un essai randomisé⁷. Le risque de rechute au SNC est diminué à 3 % à l'ère du rituximab, probablement en raison de l'amélioration du contrôle de la maladie systémique⁸. Bien que la chimiothérapie intrathécale (IT) ait été une approche prophylactique couramment utilisée dans le LDGCB, elle ne pénètre pas dans le parenchyme cérébral, là où se produit la majorité des rechutes au niveau de SNC. De plus, une revue systématique examinant 7 357 patients exposés au rituximab/obinutuzumab dans 14 études a conclu qu'il n'y avait pas de preuve que la chimiothérapie par voie IT réduisait le risque de rechute au SNC dans les cas de LDGCB⁹.

Le méthotrexate à haute dose (MTX-HD) par voie intraveineuse pénètre la barrière hématoencéphalique et a été largement utilisé comme agent prophylactique dans le LDGCB. C'est un traitement qui nécessite beaucoup de ressources et qui requiert généralement une hospitalisation de 4 à 5 jours avec une surveillance étroite et des soins de soutien pour prévenir les effets indésirables, notamment la mucosite, l'insuffisance rénale ou hépatique, et la myélosuppression. Plusieurs petites études ont suggéré que la prophylaxie par MTX-HD pourrait être associée à des risques moindres de rechute au SNC^{10,11,12}. Toutefois, ces études doivent être interprétées avec prudence en raison de leur plan d'étude rétrospective, de la petite taille de l'échantillon, de l'absence de bras contrôles concomitants et/ou de biais de sélection évidents tels que l'utilisation de MTX-HD uniquement pour les patients en bonne

santé ayant obtenu une réponse complète avec R-CHOP (R = rituximab, C = cyclophosphamide, H = chlorhydrate de doxorubicine [hydroxydaunorubicine], O = Sulfate de vincristine [oncovin], P = prednisone). Malgré les preuves limitées, les lignes directrices internationales ont adopté la recommandation d'administrer une prophylaxie du SNC par MTX-HD aux patients atteints de LDGCB présentant un risque élevé de rechute au SNC^{13,14}. Il est important de noter qu'au cours des deux dernières années, plusieurs groupes ont fait part de leur expérience en matière de prophylaxie par MTX-HD et ont conclu de manière cohérente que cette pratique ne semblait pas réduire le risque de rechute au SNC^{15,16,17,18}. Dans la plus grande de ces études, qui comprenait près de 2 300 patients à haut risque, l'utilisation de MTX-HD n'a pas été associée à une réduction significative du risque de rechute dans le SNC pour l'ensemble du groupe ni dans aucun sous-groupe à haut risque¹⁸. Dans une autre étude rétrospective distincte portant sur 1 384 patients, les taux de rechute au SNC sont restés aussi élevés que 9 %, malgré l'administration uniforme d'une prophylaxie par le MTX-HD, ce qui jette un doute supplémentaire sur l'efficacité de cette intervention¹⁹. Il est important de noter que l'intercalation du MTX-HD entre les cycles de R-CHOP a été associée à un risque de 20 % de retard du traitement R-CHOP et à une tendance à l'augmentation de la mortalité liée au traitement. Ceci est particulièrement préoccupant étant donné que les patients présentant un risque de rechute au SNC courent un risque encore plus grand de progression de la maladie systémique; il est donc primordial d'administrer le R-CHOP en toute sécurité et au moment prévu.

Prises dans son ensemble, les données disponibles montrent clairement qu'il n'y a pas de rôle pour l'administration systématique d'une prophylaxie du SNC dans le LDGCB. La question faisant l'objet d'un débat continu est de savoir s'il existe un sous-groupe à haut risque particulier qui pourrait encore bénéficier d'une prophylaxie du SNC. Par exemple, un essai de phase II portant sur 38 patients atteints de lymphome à grandes cellules B intravasculaire (LGCBI) a révélé que l'association de R-CHOP et de MTX-HD entraînait un risque de rechute au SNC de 3 %, ce qui est remarquablement faible pour ce sous-type de lymphome à haut risque²⁰. Un autre sous-groupe présentant un risque particulièrement élevé de rechute au SNC est celui des patients atteints d'un lymphome testiculaire primaire, pour lequel le MTX-HD en prophylaxie est souvent recommandé sur la base d'un essai de phase II portant sur 54 patients et faisant état d'un taux de rechute au SNC de 0 % à 5 ans²¹. Les données sont toutefois insuffisantes pour confirmer définitivement un bénéfice de la prophylaxie par le MTX-HD, même dans ces sous-groupes à haut risque, et les risques potentiels doivent être soupesés avec l'absence de bénéfice prouvé lors de la discussion avec les patients.

Comment traiter les rechutes dans le SNC?

Une rechute dans le SNC est associée à un mauvais pronostic et il n'existe pas d'essais contrôlés randomisés pour guider la prise en charge. La chimiothérapie classique, avec des médicaments pénétrants le SNC tels que le MTX-HD et la cytarabine, sont fréquemment utilisés, mais la plupart des réponses ont tendance à être de courte durée²². En conséquence, et sur la base de plusieurs études rétrospectives qui ont démontré des rémissions durables, une consolidation de chimiothérapie à haute dose à base de thiotépa, préalable à une autogreffe de cellules souches (AGCS) devrait être envisagée^{22,23,24}. Dans l'étude de phase II MARIETTA, 75 patients atteints d'un lymphome secondaire du SNC (LSSNC) ont reçu une induction par MATRix et R-ICE, suivie d'un conditionnement avec thiotépa/BCNU et d'une AGCS. Ce traitement a permis d'obtenir un taux de survie sans progression (SSP) à 2 ans de 46 % pour tous les patients et de 83 % parmi ceux qui ont reçu une AGCS, et ce, dans une analyse exploratoire²⁵. Dans une série récemment publiée en Alberta, la SSP à 5 ans était de 53 % pour 62 patients consécutifs atteints de LSSNC destinés à une AGCS, et de 62 % pour les 52 patients qui ont reçu un conditionnement avec une forte dose de thiotépa, du busulfan, du melphalan, du rituximab et une AGCS²⁶. Il est à noter que les résultats avec l'AGCS sont meilleurs pour les patients présentant une rechute isolée du SNC que pour ceux présentant une maladie concomitante du SNC et une maladie systémique^{26,27}.

Des thérapies alternatives sont nécessaires pour les patients qui ne sont pas admissibles à l'AGCS en raison d'un mauvais état de santé ou d'une maladie chimioréfractaire. L'accumulation de preuves suggère que la thérapie par cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) est efficace pour les lymphomes du SNC, avec des taux comparables de syndrome de libération de cytokines et de neurotoxicité que pour les lymphomes systémiques²⁸. Les agents ciblés tels que les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) ou la lénalidomide ont également fait leurs preuves dans le traitement des lymphomes du SNC^{29,30}. Une radiothérapie du cerveau entier (RTCE) palliative peut également être envisagée, mais elle est associée à des risques de neurotoxicité et à un faible taux de survie à long terme³¹.

Que nous réserve l'avenir en ce qui concerne les rechutes dans le SNC?

Compte tenu de l'absence de bénéfice démontré et des toxicités potentielles du MTX-HD, de nouvelles stratégies de prophylaxie du SNC sont nécessaires. Des agents ciblés tels que l'inhibiteur de la BTK, ibrutinib, ou l'immunomodulateur, lénalidomide, pénètrent la barrière hémato-encéphalique, mais aucun n'a confirmé de bénéfice dans le LDGCB et aucune étude suffisamment puissante n'a été réalisée pour évaluer leur rôle en tant qu'agents

de prophylaxie du SNC^{32,33}. De manière surprenante, une analyse post hoc d'un essai randomisé a révélé que la lénalidomide, en entretien après R-CHOP, était associée à des risques accrus de rechute au SNC³⁴. Des stratégies plus prometteuses sont à l'étude, notamment sur l'incorporation du profil moléculaire des tumeurs ou de l'analyse de l'ADN tumoral circulant (ADNct) dans le liquide céphalorachidien, pour identifier les patients à très haut risque de rechute au SNC et qui pourraient bénéficier d'une prophylaxie. Une confirmation dans le cadre d'études plus vastes est nécessaire^{35,36,37}. Enfin, on espère également que les progrès réalisés dans le traitement du LDGCB, notamment avec l'intégration du polatuzumab védotine dans le traitement de première ligne et l'utilisation de la thérapie cellulaire CAR-T en deuxième ligne, pourraient réduire le risque de rechute dans le SNC, en optimisant le contrôle de la maladie systémique^{38,39,40}.

Conclusion

Bien que les stratégies optimales de pronostic et de prévention des rechutes au SNC restent controversées, on s'accorde de plus en plus à penser que la chimiothérapie prophylactique IT et le MTX-HD n'apportent probablement aucun avantage significatif à la plupart des patients atteints de LDGCB. À mesure que le domaine évolue au-delà du score CNS-IPI afin d'intégrer de nouveaux outils de stratification du risque, incluant les sous-groupes génomiques et l'analyse à haute sensibilité de l'ADNct, il est possible que le ciblage sélectif de la prophylaxie du SNC à de sous-groupes à très haut risque se révèle être une stratégie plus efficace à l'avenir. D'ici là, les cliniciens peuvent rassurer leurs patients en leur disant que le risque de rechute au SNC reste faible à l'ère du rituximab et qu'il continuera, espérons-le, à diminuer au fur et à mesure que de nouvelles thérapies apparaîtront pour améliorer le contrôle de la maladie systémique. De plus, la détection précoce d'une atteinte du SNC et l'administration opportune d'une AGCS à base de thiotépa constituent une stratégie prometteuse pour surmonter le pronostic historiquement défavorable de la rechute au SNC.

Auteur correspondant :

Dr. Douglas Stewart

Courriel : Douglas.Stewart@albertahealthservices.ca

Divulgations des relations financières :

D.S. : Honoraires de comités consultatifs : BeiGene, Janssen, Novartis, Gilead, Roche, Apobiologix, Seattle Genetics; Consultation: Seattle Genetics

R.P. : Honoraires : BeiGene, Kite Pharma

1. Savage KJ. Secondary CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma: defining high-risk patients and optimization of prophylaxis strategies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):578-86.
2. Kansara R, Villa D, Gerrie AS, Klasa R, Shenker T, Scott DW, et al. Site of central nervous system (CNS) relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) by the CNS-IP1 risk model. *Br J Haematol*. 2017;179(3):508-10.
3. El-Galaly TC, Cheah CY, Bendtsen MD, Nowakowski GS, Kansara R, Savage KJ, et al. Treatment strategies, outcomes and prognostic factors in 291 patients with secondary CNS involvement by diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Cancer*. 2018;93:57-68.
4. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, Kansara R, Villa D, Sehn LH, et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol*. 2016;34(26):3150-6.
5. Klanova M, Sehn LH, Bence-Bruckler I, Cavallo F, Jin J, Martelli M, et al. Integration of cell of origin into the clinical CNS International Prognostic Index improves CNS relapse prediction in DLBCL. *Blood*. 2019;133(9):919-26.
6. Alduati W, Jiang A, Villa D, Collinge B, Ben-Neriah S, Boyle M, et al. Risk of Central Nervous System Involvement in High-Grade B-Cell Lymphoma with MYC and BCL2 Rearrangements: Analysis of a Population-Based Cohort with Routine Fluorescence in Situ Hybridization Testing in British Columbia. *Blood*. 2022;Supplement 1:1332-3.
7. Boehme V, Schmitz N, Zeynalova S, Loeffler M, Pfreundschuh M. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood*. 2009;113(17):3896-902.
8. Harrysson S, Eloranta S, Ekberg S, Enblad G, Jerkeman M, Wahlin BE, et al. Incidence of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) including CNS relapse in a population-based cohort of 4243 patients in Sweden. *Blood Cancer J*. 2021;11(1):9.
9. Eyre TA, Djebbari F, Kirkwood AA, Collins GP. Efficacy of central nervous system prophylaxis with stand-alone intrathecal chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with anthracycline-based chemotherapy in the rituximab era: a systematic review. *Haematologica*. 2020;105(7):1914-24.
10. Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA, Hammerman P, Toomey C, Takvorian T, et al. Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer*. 2010;116(18):4283-90.
11. Ferreri AJ, Bruno-Ventre M, Donadoni G, Ponzoni M, Citterio G, Foppoli M, et al. Risk-tailored CNS prophylaxis in a mono-institutional series of 200 patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol*. 2015;168(5):654-62.
12. Cheah CY, Herbert KE, O'Rourke K, Kennedy GA, George A, Fedele PL, et al. A multicentre retrospective comparison of central nervous system prophylaxis strategies among patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Cancer*. 2014;111(6):1072-9.
13. McKay P, Wilson MR, Chaganti S, Smith J, Fox CP, Wrynarski K, et al. The prevention of central nervous system relapse in diffuse large B-cell lymphoma: a British Society for Haematology good practice paper. *Br J Haematol*. 2020;190(5):708-14.
14. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v116-25.
15. Orellana-Noia VM, Reed D, McCook AA, Sen JM, Barlow CM, Malecek MK, et al. Single-route CNS prophylaxis for aggressive non-Hodgkin lymphomas: real-world outcomes from 21 US academic institutions. *Blood*. 2021.
16. Jeong H, Cho H, Kim H, Chae H, Lee JB, Lee K, et al. Efficacy and safety of prophylactic high-dose MTX in high-risk DLBCL: a treatment intent-based analysis. *Blood Adv*. 2021;5(8):2142-52.
17. Puckrin R, El Darsa H, Ghosh S, Peters A, Owen C, Stewart D. Ineffectiveness of high-dose methotrexate for prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol*. 2021;96(7):764-71.
18. Lewis K, Jakobsen LH, Villa D, Bobillo S, Ekstroem Smedby K, Savage KJ, et al. High-Dose Methotrexate Is Not Associated with Reduction in CNS Relapse in Patients with Aggressive B-Cell Lymphoma: An International Retrospective Study of 2300 High-Risk Patients. *Blood*. 2021;Supplement 1.
19. Wilson MR, Eyre TA, Kirkwood AA, Wong Doo N, Soussain C, Choquet S, et al. Timing of high-dose methotrexate CNS prophylaxis in DLBCL: a multicenter international analysis of 1384 patients. *Blood*. 2022;139(16):2499-511.
20. Shimada K, Yamaguchi M, Atsuta Y, Matsue K, Sato K, Kusumoto S, et al. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone combined with high-dose methotrexate plus intrathecal chemotherapy for newly diagnosed intravascular large B-cell lymphoma (PRIMEUR-IVL): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):593-602.
21. A C, A C, L O, G G, A J F, M B, et al. Intensified (intravenous and intrathecal) CNS prophylaxis in primary testicular diffuse large B-cell lymphoma: 5-year results of the IELSG30 trial. *Hematological Oncology*. 2021;39.
22. Doolittle ND, Abrey LE, Shenker TN, Tali S, Bromberg JE, Neuwelt EA, et al. Brain parenchyma involvement as isolated central nervous system relapse of systemic non-Hodgkin lymphoma: an International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group report. *Blood*. 2008;111(3):1085-93.
23. Korfel A, Elter T, Thiel E, Hänel M, Möhle R, Schroers R, et al. Phase II study of central nervous system (CNS)-directed chemotherapy including high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for CNS relapse of aggressive lymphomas. *Haematologica*. 2013;98(3):364-70.
24. Ferreri AJ, Donadoni G, Cabras MG, Patti C, Mian M, Zambello R, et al. High Doses of Antimetabolites Followed by High-Dose Sequential Chemioimmunotherapy and Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients With Systemic B-Cell Lymphoma and Secondary CNS Involvement: Final Results of a Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(33):3903-10.
25. Ferreri AJM, Doorduijn JK, Re A, Cabras MG, Smith J, Ilariucci F, et al. MATRix-RICE therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation in diffuse large B-cell lymphoma with secondary CNS involvement (MARIETTA): an international, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2021;8(2):e110-e21.
26. Puckrin R, Chua N, Shafiq M, Stewart DA. Improving the outcomes of secondary CNS lymphoma with high-dose thiotepa, busulfan, melphalan, rituximab conditioning and autotransplant. *Leuk Lymphoma*. 2022;63(10):2444-52.
27. Khwaja J, Kirkwood AA, Isbell LK, Steffanoni S, Goradia H, Pospiech L, et al. International multicentre retrospective analysis of thiotepa-based autologous stem cell transplantation for secondary central nervous system lymphoma. *Haematologica*. 2022.
28. Cook MR, Dorris CS, Makambi KH, Luo Y, Munshi P, Donato M, et al. Toxicity and Efficacy of CAR T-cell Therapy in PCNSL and SCNSL: A Meta-Analysis of 128 Patients. *Blood Adv*. 2022.
29. Lewis KL, Chin CK, Manos K, Casey J, Hamad N, Crawford J, et al. Ibrutinib for central nervous system lymphoma: the Australasian Lymphoma Alliance/MD Anderson Cancer Center experience. *Br J Haematol*. 2021;192(6):1049-53.
30. Ghesquieres H, Chevrier M, Laadhari M, Chinot O, Choquet S, Moulouçon-Chabrot C, et al. Lenalidomide in combination with intravenous rituximab (REVRi) in relapsed/refractory primary CNS lymphoma or primary intraocular lymphoma: a multicenter prospective 'proof of concept' phase II study of the French Oculo-Cerebral lymphoma (LOC) Network and the Lymphoma Study Association (LYSA)†. *Ann Oncol*. 2019;30(4):621-8.
31. Walburn T, Grover NS, Shen CJ, Ranganathan R, Dittus C, Beaven AW, et al. Consolidative or palliative whole brain radiation for secondary CNS diffuse large B-Cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(1):68-75.
32. Younes A, Sehn LH, Johnson P, Zinzani PL, Hong X, Zhu J, et al. Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non-Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(15):1285-95.
33. Nowakowski GS, Chiappella A, Gascoyne RD, Scott DW, Zhang Q, Jurczak W, et al. ROBUST: A Phase III Study of Lenalidomide Plus R-CHOP Versus Placebo Plus R-CHOP in Previously Untreated Patients With ABC-Type Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2021;39(12):1317-28.
34. Bernard S, Ghesquieres H, Casasnovas RO, Griot S, Gomes da Silva M, Feugier P, et al. Incidence of central nervous system relapses in patients with DLBCL treated with lenalidomide as maintenance after R-CHOP. *Blood Adv*. 2021;5(15):2965-8.
35. Ollila TA, Kurt H, Waroich J, Vatkevich J, Sturtevant A, Patel NR, et al. Genomic subtypes may predict the risk of central nervous system recurrence in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2021;137(8):1120-4.
36. Twa DDW, Lee DG, Tan KL, Slack GW, Ben-Neriah S, Villa D, et al. Genomic predictors of central nervous system relapse in primary testicular diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2021;137(9):1256-9.
37. Olszewski AJ, Chorzalska AD, Petersen M, Ollila TA, Zayac AS, Kurt H, et al. Detection of clonalotypic DNA in the cerebrospinal fluid as a marker of central nervous system invasion in lymphoma. *Blood Adv*. 2021.
38. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trněný M, Sharman JP, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(4):351-63.
39. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleuceel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021.
40. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;399(10343):2294-308.