

À propos des auteurs



Diva Baggio, M.D.

La D^{re} Diva Baggio est une hématologue clinique et formée en pathologie en Australie. Elle est actuellement chercheuse clinique à l'*University College London Hospital*, où ses recherches portent principalement sur les lymphomes rares.

Affiliation de l'autrice : *University College London Hospitals NHS Foundation Trust*, Londres, Royaume-Uni



Chris P. Fox, MBChB, FRCP, FRCPath Ph.D.

Le professeur Chris Fox est professeur d'hématologie à la Faculté de médecine de l'Université de Nottingham et consultant honoraire en hématologie au *Nottingham University Hospitals NHS Trust*. Ses recherches portent principalement sur les lymphomes agressifs et il préside actuellement le groupe d'étude britannique sur les lymphomes agressifs. Le professeur Fox est directeur médical du réseau UK TAP (programme accéléré de thérapies) chargé des essais cliniques sur les cancers du sang. Il est chercheur principal et membre du comité directeur de plusieurs essais cliniques nationaux et internationaux en phase précoce et avancée. Il a corédigé et révisé des articles dans des revues à fort impact, notamment pour le *NEJM*, *The Lancet*, *Lancet Oncology*, *Lancet Haematology*, *Journal of Clinical Oncology*, *Blood* et le *BMJ*.

Affiliation de l'auteur : École de médecine, Université de Nottingham, Nottingham, Royaume-Uni

Prise en charge du lymphome primitif du système nerveux central nouvellement diagnostiqué

Diva Baggio, M.D.

Chris P. Fox, MBChB, FRCP, FRCPath Ph.D.

Introduction

Au cours de la dernière décennie, des progrès significatifs ont été réalisés dans la prise en charge clinique des patients nouvellement diagnostiqués avec un lymphome à grandes cellules B (LGCB) primitif du système nerveux central (SNC), ci-après dénommé le lymphome primitif du SNC (LPSNC). Les données issues de plusieurs essais cliniques ont démontré un potentiel de rémission à long terme chez une partie des patients, en particulier ceux admissibles à des approches de chimiothérapie intensive avec plusieurs agents¹⁻³. Les schémas d'induction à base de méthotrexate à haute dose (MTX-HD) restent le standard de soins à l'échelle mondiale pour les patients jeunes et âgés nouvellement diagnostiqués avec un LPSNC. Le schéma thérapeutique d'induction optimal reste incertain, car malgré des données issues d'essais cliniques démontrant l'efficacité de plusieurs schémas thérapeutiques (différents en termes de chimiothérapies associées, de toxicités hématologiques et de densité de dose de MTX), il existe peu d'essais comparatifs randomisés.

Le traitement de consolidation est essentiel pour la survie des patients atteints de LPSNC. L'autogreffe de cellules souches à base de thiotépa (AGCS-TT) a été largement adoptée comme traitement de consolidation de choix pour les patients âgés de ≤ 70 ans. Il est toutefois de plus en plus reconnu que les patients âgés de > 70 ans, sélectionnés de manière appropriée, peuvent également bénéficier d'une consolidation par une AGCS-TT^{4,5}. Par conséquent, on observe une baisse des taux de radiothérapie pancrânienne totale (RPT) en raison du risque important de neurotoxicité, en particulier chez les patients âgés de ≥ 60 ans.

Cette revue résumera la prise en charge clinique actuelle des patients nouvellement diagnostiqués avec un LPSNC. Nous nous

concentrerons sur les considérations diagnostiques clés, le paysage thérapeutique de première intention fondé sur des preuves et les conseils pratiques pour la sélection et l'administration des traitements. Nous aborderons également des situations spécifiques, notamment le LPSNC associé au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et l'atteinte vitréorétinienne dans le contexte du LPSNC.

Diagnostic et stadification

Le LPSNC, défini comme un lymphome à grandes cellules B (LGCB) provenant du parenchyme du cerveau, de la moelle épinière ou des leptoméniges, représente jusqu'à 4 % de tous les cancers du cerveau⁶. Les patients chez lesquels on soupçonne un LPSNC doivent subir une imagerie par résonance magnétique (IRM) avec contraste du cerveau entier, qui révèle généralement des lésions parenchymateuses solitaires (65 %) ou multifocales (35 %), rehaussées par le gadolinium. Une atteinte leptoméningée exclusive est rare. Il est recommandé de faire examiner rapidement les images par un expert en neuroradiologie. Tout doit être mis en œuvre pour éviter l'utilisation de corticostéroïdes avant la biopsie en raison du risque accru d'obtenir un échantillon non diagnostique⁷. La résection chirurgicale n'améliore pas les résultats, c'est pourquoi il est recommandé de recourir à des approches stéréotaxiques moins invasives guidées par imagerie⁶. La confirmation du diagnostic doit passer par l'examen du tissu tumoral par un hématopathologiste spécialisé. Les résultats histopathologiques typiques sont un phénotype de LGCB sans centre germinatif. Un CD10 négatif et un virus d'Epstein-Barr (VEB)-positif sont rares et doivent inciter à envisager respectivement un lymphome systémique et un lymphome associé

à une immunodéficience⁸. Une minorité de cas sont diagnostiqués sur la base d'une cytologie confirmée par cytométrie en flux du liquide céébrospinal (LCS)⁷.

Tous les patients doivent subir une tomodensitométrie (TDM) corporelle ou une tomographie par émission de positons (TEP)/TDM afin d'exclure un lymphome systémique. Une IRM de la colonne vertébrale est indiquée chez les patients présentant des symptômes ou des signes cliniques pertinents. La biopsie médullaire (BM) n'est pas systématiquement recommandée chez les patients présentant un profil normal d'absorption systémique du fluorodésoxyglucose (FDG) à la TEP/TDM⁶. La BM peut également être envisagée si le contexte clinique suggère la possibilité d'un lymphome indolent sous-jacent (présence d'une paraprotéine, de cytopénies ou d'une maladie CD10 -positive, par exemple). Il est de bonne pratique de demander également une échographie testiculaire, compte tenu de la sensibilité incertaine de la TEP/TDM pour exclure une maladie testiculaire.

Un examen ophtalmologique approfondi est recommandé pour tous les patients afin d'exclure un lymphome vitréorétinien (LVR), présent dans jusqu'à 15 % des LPSNC et qui est souvent asymptomatique⁹. Dans le cas d'un LPSNC confirmé par biopsie, un prélèvement vitréen ou une vitrectomie ne sont pas nécessaires pour confirmer le lymphome oculaire.

Dans la mesure du possible, les prélèvements de liquide céébrospinal doivent être analysés pour déterminer le nombre de cellules, les taux de protéines, la cytologie et la cytométrie en flux. Les anomalies du LCS sont de mauvais pronostic et si l'atteinte du LCS est confirmée par cytologie/cytométrie en flux, un nouveau prélèvement est nécessaire pour évaluer la réponse.

Traitement du LPSNC nouvellement diagnostiqué

Considérations générales

Les traitements à base de rituximab et de MTX-HD constituent le standard de soins pour induire une rémission et peuvent être administrés à la majorité des patients, y compris ceux âgés de ≥ 60 ans^{1,10,11}. Les traitements à base de MTX-HD nécessitent des soins de soutien spécifiques afin d'atténuer les effets toxiques

graves et sont mieux administrés dans des centres spécialisés pour le lymphome. Le MTX-HD doit être administré en perfusion de courte durée (sur 2 à 4 heures) à une dose de ≥ 3 g/m² afin d'optimiser son passage à travers la barrière hématoencéphalique (BHE).

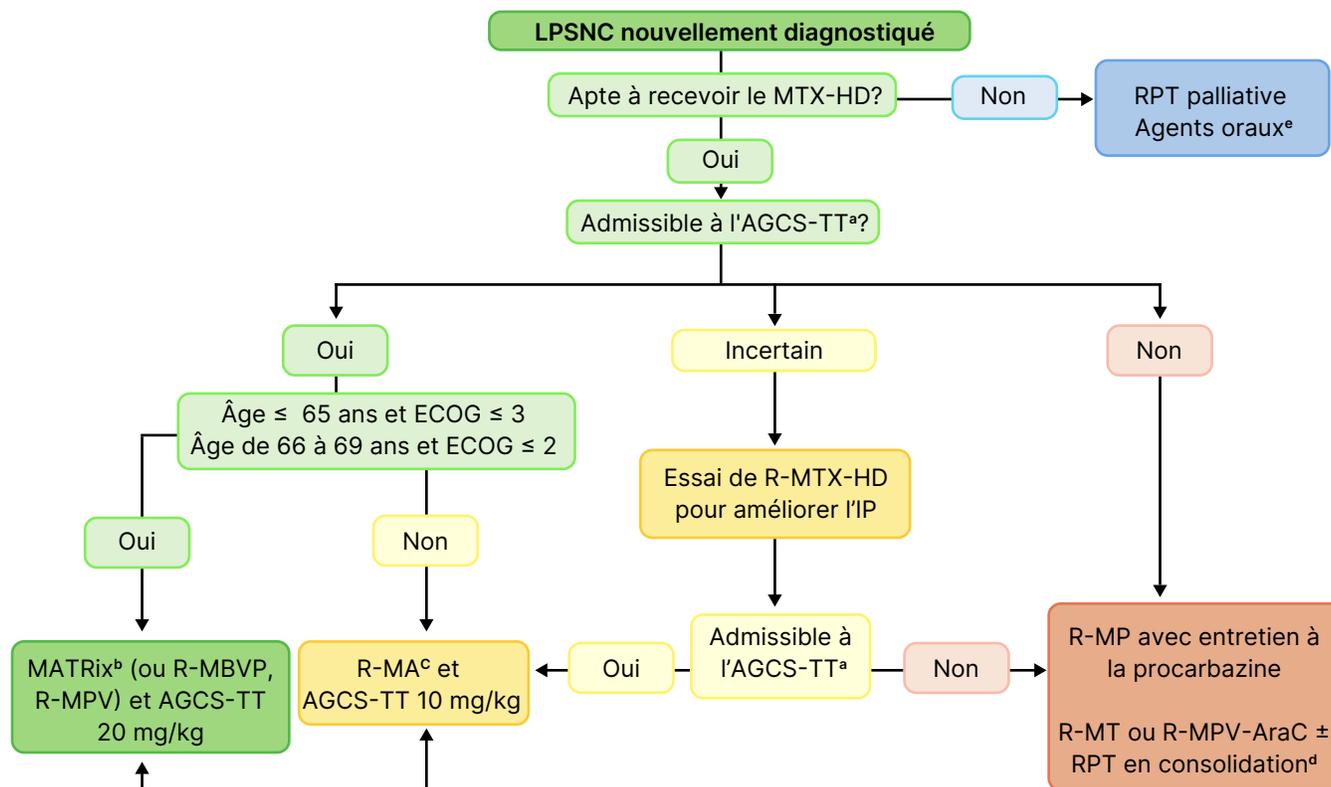
Le MTX-HD peut généralement être administré à pleine dose si la clairance de la créatinine est de ≥ 50 mL/min. Un ajustement de la dose ou un traitement alternatif doit être envisagé si la clairance de la créatinine est inférieure ou s'il existe d'autres facteurs de risque de toxicité du MTX¹².

La décision thérapeutique peut être initialement fondée sur l'aptitude potentielle du patient à recevoir une AGCS-TT (**figure 1**). Il s'agit d'un jugement clinique basé sur une combinaison de facteurs tels que l'âge, la fonction organique, les comorbidités et l'indice de performance selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (IP ECOG) (tenant compte à la fois de l'indice de performance pré-morbide et de l'indice de performance lié au lymphome). Pour les patients qui sont des candidats incertains à l'AGCS-TT au moment du diagnostic initial, une réévaluation dynamique doit être effectuée au cours de la phase précoce de l'induction de la rémission. Le **tableau 1** résume les résultats des principaux essais cliniques sur lesquels reposent les approches actuelles de traitement¹³.

Patients jeunes admissibles à un traitement intensif

Un traitement intensif d'induction de la rémission en vue d'une AGCS-TT à pleine dose doit être envisagé chez les patients aptes âgés de moins de 70 ans. Dans cette population, des essais cliniques ont démontré une amélioration de la survie sans événement, de la qualité de vie et des résultats neurocognitifs avec l'AGCS-TT par rapport à la consolidation par radiothérapie pancréenne totale^{1,2}, ainsi qu'une amélioration de la survie globale (SG) avec l'autogreffe par rapport à la consolidation par chimiothérapie conventionnelle¹⁴.

Divers schémas thérapeutiques d'induction, axés sur le rituximab et le MTX-HD, se sont révélés efficaces dans le cadre de vastes essais prospectifs. L'approche privilégiée dans de nombreux pays consiste en quatre cycles de MATRix (MTX-HD, cytarabine à haute dose [AraC-HD], thiotépa et rituximab), suivis d'une consolidation par BCNU/AGCS-TT, et ce, d'après l'essai randomisé IELSG321. Il est important de



Envisager l'intensification si âge inférieur ou égal à 70 ans et que l'IP s'améliore après le R-MA

Figure 1. Algorithme de traitement suggéré pour le LPSNC nouvellement diagnostiqué; avec l'aimable autorisation de Diva Baggio, M.D. et Chris P. Fox, MBChB, FRCP, FRCPath Ph.D.

^aUne réévaluation dynamique de l'aptitude à la transplantation doit être effectuée à chaque examen clinique

^bMATRix est préférable en raison des données randomisées

^cEnvisager une réduction empirique de la dose à deux ou trois (plutôt que quatre) doses de cytarabine par cycle, et augmenter le nombre total de cycles à 3-4, en particulier pour les patients dont l'aptitude à l'AGCS-TT est incertaine

^dLe bénéfice de SSP avec la RPT doit être équilibré avec le risque de neurotoxicité possible et l'impact sur la qualité de vie

Abréviations : AGCS-TT : autogreffe de cellules souches thiotépa; IP : indice de performance,

MTX-HD : méthotrexate haute dose; MATRix : méthotrexate, cytarabine, thiotépa, rituximab; R-MBVP : rituximab, méthotrexate, BCNU : étoposide, prednisolone; R-MPV(-AraC) : rituximab, méthotrexate, procarbazine, cytarabine; R-MA : rituximab, méthotrexate, cytarabine; R-MP : rituximab, méthotrexate, procarbazine; R-MT : rituximab, méthotrexate, témozolomide; RPT : radiothérapie pancréenne totale.

noter que les données du monde réel suggèrent que l'approche IELSG32 ne devrait être envisagée que pour les patients qui auraient été admissibles à l'essai (âgés de ≤ 65 ans et un IP ECOG ≤ 3 ou âgé de 66 à 70 ans avec un IP ECOG ≤ 2). Dans une étude européenne et du Royaume-Uni menée en contexte réel de soins, les patients dont

l'âge ou le score à IP ECOG ne répondait pas aux critères d'admissibilité à l'IELSG32, ont présenté un taux d'admission en unité de soins intensifs au cours du premier cycle de 11 %, contre 5 % pour les patients admissibles selon les critères IELSG32. La mortalité globale liée au traitement (MLT) associé au MATRix était de 6 %¹⁵. L'expérience

Étude	N	Critères d'inclusion	Induction	Consolidation	Taux de RC post-induction	SSP/SG	Taux MLT
IELSG32 (Phase 2 randomisée; 2 randomisations) NCT01011920	219	Âgé de 18 à 70 ans Score ECOG ≤ 3 si ≤ 65 ans Score ECOG ≤ 2 si 66 à 70 ans	4 cycles, randomisation 1:1:1 à l'un des suivants : Groupe A : MA Groupe B : R-MA Groupe C : MATRix	Patients en RC/RP randomisés 1:1 (post induction) à l'un des suivants : Groupe D : RPT (36Gy si en RC; +9Gy de plus si en RP) Groupe E : BCNU/AGCS-TT	Taux de RC après 4 cycles de MATRix : 49 % (statistiquement supérieur aux autres groupes)	SSP et SG à 7 ans statistiquement supérieures (52 %, IC à 95 % : 47 à 57) et (56 %, IC à 95 % : 52 à 60) observées pour l'induction avec MATRix Aucune différence significative de SSP et de SG observée pour la RPT et l'AGCS; la QdV et les évaluations neurocognitives étaient statistiquement supérieures avec l'AGCS.	Patients traités avec MATRix (incluant le décès au cours de l'induction ou la consolidation) : 4 % Post AGCS (tous les schémas d'induction; per protocole) : 5 %
PRECIS (Phase II randomisée) NCT00863460	140	Âgé de 18 à 60 ans Tout ECOG	2 cycles de R-MBVP suivis par 2 cycles de R-AraC (AraC 3 g/m ² /jour pour 2 jours par cycle; rituximab 375 mg/m ² 1 fois par cycle)	Patients randomisés 1:1 (avant l'induction) à l'un des suivants, et ont poursuivi indépendamment de la réponse après l'induction : Groupe A : RPT (40Gy) Groupe B : Bu/Cy/AGCS-TT	Taux de RC/RCnc après l'induction R-MBVP/R-AraC : 43 %	SSE à 8 ans statistiquement supérieure avec l'AGCS (67 %, IC à 95 % : 55 à 83) vs la RPT (39 %, IC à 95 % : 27 à 57) Aucune différence significative de SG observée	Post AGCS (per protocole) : 11 %
IELSG43 "MATRix" (Phase III randomisée) NCT02531841 Présenté en abrégé	346	Âgé de 18 à 70 ans Tout ECOG si ≤ 65 ans Score ECOG ≤ 2 si 66 à 70 ans	4 cycles de MATRix	Patients en RC/RP randomisés 1:1 (post induction) à l'un des suivants : Groupe A : 2 cycles de R-DeVIC Groupe B : BCNU/AGCS-TT	Taux de RC après 4 cycles de MATRix : 27 %	Malgré des taux de RC similaires après consolidation avec R-DeVIC et l'AGCS, des résultats statistiquement supérieurs à 3 ans ont été observés après la greffe en termes de SSP (79 %, IC à 95 % : 71 à 86) et de SG (86 %, IC à 95 % : 78 à 91).	Au cours de l'induction : 4 % Post AGCS (per protocole) : 4 %

Étude	N	Critères d'inclusion	Induction	Consolidation	Taux de RC post-induction	SSP/SG	Taux MLT
RTOG 1114 (Phase II randomisée) NCT01399372 Présenté en abrégé	87	Âgé de ≥ 18 ans KPS ≥ 50 (ou 30 à 50 si attribué au lymphome)	4 cycles de R-MPV (vincristine omise aux cycles 3 et 4)	Patients randomisés 1:1 (avant l'induction) \à l'un des suivants : Groupe A (chimiothérapie seule) : 2 cycles d'AraC (3 g/m ² /jour, 2 jours par cycle) Groupe B (chimioradiothérapie) : dose réduite de RPT (dose totale de 23,4Gy), suivie de 2 cycles d'AraC à la dose ci-dessus <i>Patients en RC/ RP/MS poursuivent à la dose réduite de RPT; ceux avec une MP quittaient l'étude</i>	Non rapporté	SSP statistiquement supérieure à 2 ans pour la chimioradiothérapie (78 %) vs la chimiothérapie seule (54 %)	Un décès signalé dû à une septicémie dans le groupe chimiothérapie
MARTA (Phase II, groupe unique) DRKS00011932	51	Âgé de ≥ 65 ans ECOG ≤ 2 (ou ≤ 3 si attribuable au lymphome) Admissible à l'AGCS	2 cycles de R-MA	Patients en RC/ RP/MS ont poursuivi avec le R/Bu/AGCS-TT	RC/RCnc chez 12 % RP chez 71 % AGCS chez 36 patients (71 %)	SSP à 1 an de 59 % (IC à 95 % : 44 à 71 %)	MNLR au cours de l'induction (per protocole) : 9 % MNLR après l'AGCS (per protocole) : 5 %
PRIMAIN (Phase II, groupe unique) NCT00989352	107	Âgé de ≥ 65 ans Tout ECOG	3 cycles de R-MP (L) (lomustine administrée à n = 69; retirée par la suite pour les patients subséquents n = 38, en raison de MLT)	Aucune consolidation Un traitement d'entretien avec 6 cycles de procarbazine à 100 mg pour 5 jours, répété tous les 28 jours	Taux de RC avec R-MP : 32 %	Les SSP et SG à 2 ans pour l'ensemble étaient similaires avec R-MP et R-MPL SSP à 2 ans avec R-MP : 35 % (IC à 95 % : 19 à 50)	R-MPL : 10 % R-MP après modification au protocole : 5 %

Étude	N	Critères d'inclusion	Induction	Consolidation	Taux de RC post-induction	SSP/SG	Taux MLT
ANOCCEF-GOELAMS (Phase II randomisée) NCT00503594	95	Âgé de ≥ 60 ans KPS ≥ 40	Patients randomisés 1:1 à l'un des suivants : Groupe A : 3 cycles de MT Groupe B : 2 cycles de MPV et 1 cycle d'AraC (3 g/m ² /jour, pour 2 jours)	Aucune consolidation	Des taux de RC/RCnc numériquement supérieurs avec MPV-AraC (62 %) vs MT (45 %)	Une SG à 2 ans numériquement supérieure, non significative, pour MPV-AraC ((58 %, IC à 95 % : 43 à 72 %) vs MT (39 %, IC à 95 % : 26 à 53))	MT : 10 % MPV-AraC : 6 %

Tableau 1. Essais cliniques sélectionnés dans le LPSNC nouvellement diagnostiqué^{1,2,4,13,21-23}, avec l'aimable autorisation de Diva Baggio, M.D. et Chris P. Fox, MBChB, FRCP, FRCPath Ph.D.

Posologie de la chimiothérapie pour certains traitements d'induction :

(R-)JMA (IELSG32, MARTA) : méthotrexate 3,5 g/m²; cytarabine 2 g/m² (4 doses par cycle) ± rituximab 375 mg/m² (2 doses par cycle)

MATRIX (IELSG32, IELSG43) : méthotrexate 3,5 g/m²; cytarabine 2 g/m² (4 doses par cycle); thiotépa 30 g/m²; rituximab 375 mg/m² (2 doses par cycle)

R-MBVP (PRECIS) : rituximab 375 mg/m²; méthotrexate 3 g/m² (2 doses par cycle); étoposide 100 mg/m²; BCNU 100 mg/m²; prednisolone 60 mg/m²/jour pour 5 jours

R-MPV (RTOG 1114) : rituximab 500 mg/m² (2 doses par cycle); méthotrexate 3,5 g/m² (2 doses par cycle); vincristine 1,4 mg/m² (dose maximale à 2,4 mg, 2 doses par cycle; administrée aux cycles 1 et 2 seulement); procarbazine 100 mg/m²/jour pour 7 jours

R-MP(L) (PRIMAINE) : rituximab 375 mg/m²; méthotrexate 3 g/m² (3 doses par cycle); procarbazine 60 mg/m²/jour pour 7 jours; ± lomustine 110 mg/m² pour 1 dose

MT (ANOCCEF-GOELAMS) : méthotrexate 3,5 g/m² (2 doses par cycle); témozolomide 150 mg/m²/jour pour 5 jours au cycle 1 et pour 10 jours aux cycles 2 et 3

MPV (ANOCCEF-GOELAMS) : méthotrexate 3,5 g/m² (2 doses par cycle); vincristine 1,4 mg/m² (dose maximale à 2,8 mg, 2 doses par cycle); procarbazine 100 mg/m²/jour pour 7 jours.

Posologie de la chimiothérapie pour certains traitements de conditionnement et de consolidation :

R-DeVIC (IELSG43) : rituximab 375 mg/m²; dexaméthasone 40 mg (3 doses par cycle); étoposide 100 mg/m² (3 doses par cycle), ifosfamide 1500 mg/m² (3 doses par cycle); carboplatine 300 mg/m²

BCNU/TT conditionnement (IELSG32, IELSG43) : BCNU 400 mg/m²; thiotépa 20 mg/kg divisé en 4 doses sur 2 jours

Bu/Cy/TT conditionnement (PRECIS) : thiotépa 250 mg/m²/jour pour 3 jours; busulfan 8 mg/kg; cyclophosphamide 120 mg/kg divisée en 2 doses sur 2 jours

R/Bu/TT conditionnement (MARTA) : rituximab 375 mg/m²; busulfan 6,4 mg/kg divisé en 2 doses sur 2 jours; thiotépa 10 mg/kg divisé en 2 doses sur 2 jours

Abréviations : **AGCS** : autogreffe de cellules souches; **MLT** : mortalité liée au traitement; **MNLR** : mortalité non liée à la rechute; **RC** : réponse complète; **RCnc** : réponse complète non confirmée; **RP** : réponse partielle; **RPT** : radiothérapie pancréatique totale; **SG** : survie globale; **SSE** : survie sans événement; **SSP** : survie sans progression.

institutionnelle en matière de soins de soutien requis et de toxicités attendues avec le MATRix, y compris les réductions de dose, est susceptible d'améliorer les résultats. Une réduction de 25 % de la dose de cytarabine (c.-à-d. l'omission d'une dose) doit être envisagée s'il y a eu présence de neutropénie fébrile lors du cycle précédent¹⁶.

L'AGCS-TT est généralement envisagée pour les patients atteints d'une maladie non progressive (rémission complète [RC], rémission partielle [RP] ou maladie stable [MS]); bien qu'elle soit également envisageable dans le cas d'une maladie progressive (MP), mais pour ces derniers, les résultats de survie moins bons². Une approche alternative raisonnable pour les patients atteints de MP consiste à utiliser un régime de chimiothérapie sans résistance croisée (p. ex., le RICE [rituximab, ifosfamide, carboplatine, étoposide] ou le TIER [thiotépa, ifosfamide, étoposide, rituximab])^{16,17} ou une radiothérapie pancréenne totale, afin d'améliorer le statut de la réponse avant l'AGCS. Une dose complète de thiotépa (20 mg/kg) est généralement recommandée chez les patients jeunes et ayant un bon état de santé global (*fit*). Bien que des données rétrospectives montrent que 10 mg/kg de thiotépa (AGCS-TT10) peuvent donner des résultats équivalents à ceux obtenus avec 20 mg/kg¹⁸, une dose également justifiée par des études prospectives chez des patients âgés de ≥ 65 ans⁴, il n'existe pas d'études prospectives chez des patients plus jeunes. Le BEAM (BCNU, étoposide, cytarabine, melphalan) et les autres traitements ne contenant pas de TT ne sont pas recommandés en raison de leur faible efficacité dans le lymphome du SNC¹⁹.

Patients âgés admissibles à un traitement intensif

Les patients âgés ayant un bon état de santé global admissibles à l'AGCS-TT10 peuvent être aussi envisagés pour le paradigme de traitement MARTA⁴. Cette étude de phase II à bras unique menée auprès de patients âgés de ≥ 65 ans a démontré la faisabilité de l'AGCS-TT10 en tant que consolidation pour les patients en RC/RP/MS après deux cycles de R-MA (rituximab, MTX-HD, AraC-HD). Un conditionnement par rituximab/busulfan/thiotépa (plutôt que BCNU/TT) a été utilisé sur la base d'une étude pilote démontrant sa tolérance chez les patients âgés²⁰. La SSP médiane était de 41,1 mois (contre 3,1 mois chez les 15 patients qui n'ont pas bénéficié de l'AGCS), avec une mortalité

cumulative non liée à la rechute de 14 % à 3 ans dans une analyse per protocole.

Dans le cadre de l'approche MARTA, seules deux doses de MTX-HD sont administrées, mais celles-ci sont accompagnées de doses intensives d'AraC (quatre doses de 2 g/m² par cycle), ce qui explique les toxicités observées. Un tiers des patients ont présenté des infections de grade ≥ 3 , dont 2 (4 %) décès dus à une infection et un taux total de mortalité non liée à la maladie de 9 % pendant la phase d'induction. Si la capacité physique du patient à suivre l'approche MARTA n'est pas claire, une approche raisonnable consiste à administrer un cycle initial de R-MTX-HD afin d'améliorer l'IP ECOG et de permettre éventuellement une intensification avec le régime R-MA pour les cycles suivants. Ce concept est similaire à celui de l'essai OptiMATE qui est en cours de recrutement pour les patients âgés de ≤ 70 ans²¹. Pour les cas « limites », notre pratique consiste à réduire préventivement la cytarabine à 2 ou 3 doses par cycle tout en augmentant le nombre de cycles administrés à 3 ou 4. On ne sait pas encore si cette approche empirique confèrera un niveau d'efficacité similaire à celui du protocole MARTA original.

Patients non aptes à recevoir l'AGCS-TT

Pour les patients jugés inadmissibles à la consolidation par l'AGCS-TT, des traitements moins intensifs à base de MTX-HD sont généralement utilisés pour induire la rémission. Les approches de consolidation comprennent un traitement « d'entretien », une surveillance seule (pour les patients en RC) ou une radiothérapie pancréenne totale chez des patients soigneusement sélectionnés, après une prise de décision partagée concernant les risques et les avantages.

L'étude de phase II à bras unique PRIMAIN a évalué l'efficacité, chez des patients âgés de ≥ 65 ans, de trois cycles de R-MP (rituximab, MTX-HD, procarbazine) suivi de 6 cycles d'entretien par procarbazine orale (100 mg pendant 5 jours toutes les 4 semaines; voir **tableau 1**)²². Le patient le plus âgé inclus dans l'étude PRIMAIN était âgé de 85 ans, mais l'âge médian était de 73 ans. La SG à 2 ans était de 48 %, avec une SG médiane de 22,6 mois. La mortalité liée au traitement était de 2/38 (5 %) parmi les patients traités par R-MP. Une version antérieure du protocole, qui comprenait un quatrième médicament, la lomustine (R-MPL), confèrait un taux de mortalité lié au traitement

beaucoup plus élevé de 7/69 (10 %) et son utilisation n'est donc pas recommandée.

Le (R-)MPV-AraC (rituximab, MTX-HD, procarbazine, vincristine, AraC-HD) représente un autre traitement d'induction fréquent. L'étude randomisée de phase II ANOCEF-GOELAMS, menée auprès de patients âgés de ≥ 65 ans, a comparé deux schémas thérapeutiques d'induction de la rémission, soit le MPV-AraC, soit le MT (méthotrexate, témozolomide), sans traitement d'entretien ni de consolidation²³. La SG des patients traités par MPV-AraC était numériquement plus élevée, mais sans signification statistique (SG à 2 ans de 58 % pour MPV-AraC contre 39 % pour MT, respectivement), et sans différence en termes de toxicité de grade 3 ou 4.

L'étude RTOG 1114 était une étude randomisée comparant quatre cycles de R-MPV-AraC sans consolidation à R-MPV-AraC, suivis d'une consolidation par radiothérapie pancréatique totale à dose réduite (24,3 Gy). L'âge médian était de 63 ans (plage : 21 à 84 ans). Les données primaires de l'étude n'ont pas encore été publiées sous forme de manuscrit complet, bien qu'une SSP supérieure à 2 ans en faveur du groupe chimiothérapie-radiothérapie ait été présentée sous forme d'abrégé (78 % contre 54 %; RRI : 0,51, $p = 0,015$)²⁴. Compte tenu des préoccupations liées à la neurotoxicité associée à l'association MTX-HD et radiothérapie, cette approche ne doit être envisagée qu'après une discussion approfondie. Les résultats finaux de l'étude (y compris les évaluations formelles des fonctions cognitives et de la qualité de vie) de la RTOG 1114 permettront d'éclairer davantage la prise de décision.

Patients non aptes à recevoir le MTX-HD

Une minorité de patients ne sont pas aptes à recevoir un traitement par MTX-HD11. Les options pour ces patients comprennent la radiothérapie palliative du cerveau entier, la chimiothérapie palliative par voie orale (le témozolomide, par exemple) ou les meilleurs soins de soutien. Les données issues d'études sur la lénalidomide ou les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton dans les cas réfractaires/récidivants peuvent justifier une utilisation de ces agents en première intention. Ils peuvent être utilisés hors indication dans le cadre d'un programme d'accès pour les patients, si cela est possible.

LPSNC chez les personnes vivant avec le VIH

Le LPSNC associé au VIH survient généralement dans un contexte de lymphopénie CD4+ sévère. Les cellules tumorales sont invariablement positives à l'hybridation *in situ* (ISH) de la région codante d'Epstein-Barr (EBER)^{8,25}. Chez les patients présentant une lymphopénie CD4+, le traitement recommandé consiste en six perfusions de R-MTX-HD, associées à une thérapie antirétrovirale (TAR). Avec cette approche, la survie globale à 5 ans était de 67 % dans une étude prospective²⁵. Les traitements plus intensifs du LPSNC ne sont généralement pas appropriés dans ce contexte, compte tenu des risques de toxicité et de l'effet thérapeutique supplémentaire de la reconstitution immunitaire associée à la TAR. Parfois, des patients dont le VIH est bien contrôlé, sans lymphopénie CD4+ et qui reçoivent un diagnostic de LPSNC négatif pour l'EBV, pourront suivre les mêmes traitements que ceux destinés aux personnes immunocompétentes.

Atteinte vitréorétinienne concomitante dans le LPSNC

Le lymphome vitréorétinien est rare et il n'existe pas de données probantes de bonne qualité pour orienter le traitement. Les agents systémiques utilisés dans le LPSNC ont une activité vitréorétinienne et, en cas de LVR concomitant, un paradigme thérapeutique similaire peut être appliqué. Les injections intravitréennes de chimiothérapie ne sont pas systématiquement recommandées, mais peuvent jouer un rôle chez les patients fragiles qui ne tolèrent pas le MTX-HD. La réponse dans le compartiment oculaire doit être évaluée à l'aide d'examen séquentiels à la lampe à fente, en plus de l'imagerie cérébrale. Une radiothérapie oculaire de consolidation peut être envisagée, la décision et la dose étant déterminées en fonction de la réponse à la fin du traitement^{6,9}.

Évaluation de la réponse et surveillance

L'évaluation de la réponse est généralement basée sur le consensus de l'*International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group* (IPCG)²⁶, initialement publié en 2005, à des fins de référence et de cohérence dans les essais cliniques. Avec les paradigmes modernes de traitement du LPSNC, il est recommandé d'évaluer

la réponse tous les deux cycles, avant et après la consolidation (après un à deux mois)¹⁶.

Le rôle de l'IRM de surveillance après la fin du traitement est moins clair. Les lignes directrices de l'IPCG recommandent une surveillance tous les trois mois pendant deux ans, suivie de tous les six mois pendant trois ans, et d'une fois par an pendant au moins cinq ans. La surveillance clinique, qui comprend l'éducation thérapeutique des patients, à ces moments plus tardifs de la maladie, peut être suffisante dans la pratique courante²⁶. Cependant, la surveillance par IRM peut être particulièrement importante chez les patients présentant des anomalies résiduelles à l'IRM à la fin du traitement. La fonction neurocognitive s'améliore généralement avec la réponse à la maladie, bien qu'elle soit souvent en retard par rapport aux résultats radiologiques. Une neurotoxicité tardive est toutefois observée à la suite d'un traitement par MTX-HD et, plus fréquemment, à la suite d'une radiothérapie². Dans la mesure du possible, tous les patients devraient être orientés vers une évaluation neuropsychologique formelle dans le cadre d'une approche globale dans la survie des patients.

Conclusion

Le paradigme thérapeutique moderne du LPSNC privilégie la chimiothérapie à base de R-MTX-HD pour induire la rémission, associée à d'autres agents actifs sur le SNC en fonction de l'état physique du patient et de l'expérience institutionnelle. Le traitement de consolidation est essentiel pour la survie des patients atteints de LPSNC et une AGCS-TT doit être envisagée chez tous les patients admissibles. Avec cette approche, on observe des rémissions à long terme chez plus de la moitié des patients qui subissent l'AGCS-TT. Parmi tous les patients diagnostiqués avec un LPSNC, une majorité connaîtra une rechute, et la plupart d'entre eux décèderont des suites de leur maladie. Cela met clairement en évidence un besoin non satisfait dans le domaine de ce lymphome, malgré les progrès thérapeutiques récents. Les essais en cours visent principalement à améliorer l'innocuité et l'efficacité des traitements de première intention. Un nouveau changement de paradigme nécessitera cependant une amélioration du pronostic ainsi que des mesures plus sensibles et spécifiques de l'activité de la maladie, ce qui fait actuellement l'objet de

recherches actives. Il est également nécessaire de mettre davantage l'accent sur les fonctions neurocognitives et la survie, qui devraient être intégrées comme critères d'évaluation clés dans les essais prospectifs.

Auteur correspondant

Chris P. Fox, MBChB, FRCP, FRCPATH Ph.D.
Courriel : christopher.fox@nottingham.ac.uk

Divulgations des liens financiers

D.B.: Aucune déclaration.

C.P.F. : Aucune déclaration.

Références

1. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Fox CP, Schorb E, Celico C, et al. Long-term efficacy, safety and neurotolerability of MATRix regimen followed by autologous transplant in primary CNS lymphoma: 7-year results of the IELSG32 randomized trial. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1870–8.
2. Houillier C, Dureau S, Taillandier L, Houot R, Chinot O, Moluçon-Chabrot C, et al. Radiotherapy or Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary CNS Lymphoma in Patients Age 60 Years and Younger: Long-Term Results of the Randomized Phase II PRECIS Study. *J Clin Oncol*. 2022 Nov 10;40(32):3692–8.
3. Batchelor TT, Giri S, Ruppert AS, Geyer SM, Smith SE, Mohile N, et al. Myeloablative vs nonmyeloablative consolidation for primary central nervous system lymphoma: results of Alliance 51101. *Blood Adv*. 2024 Jun 25;8(12):3189–99.
4. Schorb E, Isbell LK, Kerkhoff A, Mathas S, Brulke F, Egerer G, et al. High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation in older, fit patients with primary diffuse large B-cell CNS lymphoma (MARTA): a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2024 Mar;11(3):e196–205.
5. Schorb E, Fox CP, Fritsch K, Isbell L, Neubauer A, Tzalavras A, et al. High-dose thiotepa-based chemotherapy with autologous stem cell support in elderly patients with primary central nervous system lymphoma: a European retrospective study. *Bone Marrow Transplant*. 2017 Aug;52(8):1113–9.
6. Ferreri AJM, Calimeri T, Cwynarski K, Dietrich J, Grommes C, Hoang-Xuan K, et al. Primary central nervous system lymphoma. *Nat Rev Dis Primer*. 2023 Jun 15;9(1):29.
7. Tosefsky K, Rebchuk AD, Martin KC, Chen DW, Yip S, Makarenko S. Preoperative Corticosteroids Reduce Diagnostic Accuracy of Stereotactic Biopsies in Primary Central Nervous System Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurosurgery*. 2024 Oct;95(4):740–50.

8. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours [Internet] [Internet]. 5 th ed.; vol. 11. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2024 [cited 2024 Mar 27]. (WHO classification of tumours series). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/63>
9. Soussain C, Malaise D, Cassoux N. Primary vitreoretinal lymphoma: a diagnostic and management challenge. *Blood*. 2021 Oct 28;138(17):1519–34.
10. Schmitt AM, Herbrand AK, Fox CP, Bakunina K, Bromberg JEC, Cwynarski K, et al. Rituximab in primary central nervous system lymphoma—A systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol*. 2019 Dec;37(5):548–57.
11. Martinez-Calle N, Poynton E, Alchawaf A, Kassam S, Horan M, Rafferty M, et al. Outcomes of older patients with primary central nervous system lymphoma treated in routine clinical practice in the UK: methotrexate dose intensity correlates with response and survival. *Br J Haematol*. 2020 Aug;190(3):394–404.
12. Giraud EL, De Lijster B, Krens SD, Desai IME, Boerrigter E, Van Erp NP. Dose recommendations for anticancer drugs in patients with renal or hepatic impairment: an update. *Lancet Oncol*. 2023 Jun;24(6):e229.
13. Wendler J, Lewis RI, Kutilina A, Knott M, Isbell LK, Valk E, et al. Pre-phase treatment with rituximab and high-dose methotrexate to re-evaluate eligibility for intensive induction treatment of frail patients with central nervous system lymphoma. *Haematologica* [Internet]. 2025 Jan 23 [cited 2025 Aug 21]; Available from: <https://haematologica.org/article/view/11907>
14. Illerhaus G, Ferreri AJM, Binder M, Borchmann P, Hasenkamp J, Stigenbauer S, et al. Effects on Survival of Non-Myeloablative Chemoimmunotherapy Compared to High-Dose Chemotherapy Followed By Autologous Stem Cell Transplantation (HDC-ASCT) As Consolidation Therapy in Patients with Primary CNS Lymphoma - Results of an International Randomized Phase III Trial (MATRix/IELSG43). *Blood*. 2022 Dec 6;140(Supplement 2):LBA-3.
15. Schorb E, Fox CP, Kasenda B, Linton K, Martinez-Calle N, Calimeri T, et al. Induction therapy with the MATRix regimen in patients with newly diagnosed primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system – an international study of feasibility and efficacy in routine clinical practice. *Br J Haematol*. 2020 Jun;189(5):879–87.
16. Fox CP, Phillips EH, Smith J, Linton K, Gallop-Evans E, Hemmaway C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2019 Feb;184(3):348–63.
17. Fox CP, Ali AS, McIlroy G, Thomas CM, Kassam S, Wright J, et al. A phase 1/2 study of thiotepa-based immunochemotherapy in relapsed/ refractory primary CNS lymphoma: the TIER trial. 2021;5(20).
18. Arshad S, Fang X, Ahn KW, Kaur M, Scordo M, Sauter CS, et al. Impact of thiotepa dose-intensity in primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system undergoing autologous hematopoietic cell transplant with thiotepa/carmustine conditioning. *Bone Marrow Transplant*. 2023 Nov;58(11):1203–8.
19. Scordo M, Wang TP, Ahn KW, Chen Y, Ahmed S, Awan FT, et al. Outcomes Associated With Thiotepa-Based Conditioning in Patients With Primary Central Nervous System Lymphoma After Autologous Hematopoietic Cell Transplant. *JAMA Oncol*. 2021 Jul 1;7(7):993.
20. Schorb E, Kasenda B, Ihorst G, Scherer F, Wendler J, Isbell L, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant in elderly patients with primary CNS lymphoma: a pilot study. *Blood Adv*. 2020 Jul 28;4(14):3378–81.
21. Wendler J, Fox CP, Valk E, Steinheber C, Fricker H, Isbell LK, et al. Optimizing MATRix as remission induction in PCNSL: de-escalated induction treatment in newly diagnosed primary CNS lymphoma. *BMC Cancer*. 2022 Sep 10;22(1):971.
22. Fritsch K, Kasenda B, Schorb E, Hau P, Bloehdorn J, Möhle R, et al. High-dose methotrexate-based immuno-chemotherapy for elderly primary CNS lymphoma patients (PRIMAIN study). *Leukemia*. 2017 Apr;31(4):846–52.
23. Omuro A, Chinot O, Taillandier L, Ghesquieres H, Soussain C, Delwail V, et al. Methotrexate and temozolomide versus methotrexate, procarbazine, vincristine, and cytarabine for primary CNS lymphoma in an elderly population: an intergroup ANOCEF-GOELAMS randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2015 Jun;2(6):e251–9.
24. Omuro AMP, DeAngelis LM, Karrison T, Bovi JA, Rosenblum M, Corn BW, et al. Randomized phase II study of rituximab, methotrexate (MTX), procarbazine, vincristine, and cytarabine (R-MPV-A) with and without low-dose whole-brain radiotherapy (LD-WBRT) for newly diagnosed primary CNS lymphoma (PCNSL). *J Clin Oncol*. 2020 May 20;38(15_suppl):2501–2501.
25. Hübel K, Bower M, Aurer I, Bastos-Oreiro M, Besson C, Brunnberg U, et al. Human immunodeficiency virus-associated lymphomas: EHA-ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2024 Oct;35(10):840–59.
26. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJM, Gospodarowicz M, Pulczynski EJ, Zucca E, et al. Report of an International Workshop to Standardize Baseline Evaluation and Response Criteria for Primary CNS Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 1;23(22):5034–43.