

À propos des autrices



Chathuri Abeyakoon, M.B.B.S.

La D^{re} Chathuri Abeyakoon vient de terminer une bourse de recherche postdoctorale clinique sur le lymphome, le myélome et la greffe de cellules souches autologues au *Princess Margaret Cancer Centre*. Avant son stage au Canada, elle a suivi sa formation en hématologie en Australie et est membre du *Royal Australasian College of Physicians* et du *Royal College of Pathologists Australasia*. Elle est maintenant de retour à Melbourne, en Australie, où elle poursuit sa carrière de clinicienne-chercheuse. Elle s'intéresse particulièrement à l'optimisation des résultats thérapeutiques grâce aux agents novateurs et ciblés dans le traitement des lymphomes agressifs.

Affiliation de l'autrice : Département d'oncologie médicale et d'hématologie, *Princess Margaret Cancer Centre* de Toronto, Canada



Anca Prica, M.D., M.Sc.

La D^{re} Anca Prica est hématologue au *Princess Margaret Cancer Centre* et professeure agrégée à la Division d'hématologie de l'Université de Toronto, où elle a été nommée en 2014. Elle a fait sa formation en médecine à Toronto et sa résidence en médecine interne et en hématologie à l'Université de Toronto. Elle a ensuite fait un stage postdoctoral de 2 ans en hématologie maligne et une maîtrise en méthodologie de la recherche en santé à l'Université McMaster, avec des intérêts de recherche portant sur les évaluations de la qualité de vie et des évaluations économiques. Son travail clinique se concentre à la fois sur les troubles lymphoprolifératifs et plasmocytaires, ainsi que sur la greffe autologue de cellules souches et la thérapie par cellules CAR-T. Ses recherches sont axées sur les services de santé, en particulier sur les évaluations économiques et les analyses décisionnelles en oncologie, sur l'utilisation des ressources et le coût des soins, ainsi que sur la toxicité des chimiothérapies, leurs effets sur la qualité de vie des patients et leur fardeau pour les aidants.

Affiliation de l'autrice : Département d'oncologie médicale et d'hématologie, *Princess Margaret Cancer Centre* de Toronto, Canada

Rechute du lymphome à cellules B agressif au niveau du système nerveux central : perspectives sur les approches thérapeutiques actuelles

**Chathuri Abeyakoon, M.B.B.S.
Anca Prica, M.D., M.Sc.**

Introduction

La rechute d'un lymphome au niveau du système nerveux central (SNC), également appelée une rechute avec un lymphome secondaire du SNC (LSSNC), est une complication rare, mais dévastatrice qui entraîne de mauvais résultats en termes de survie et pose des défis concernant les décisions de traitement. Le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) représente la plupart des cas de rechute au SNC, avec une incidence de 4 à 6 %, et survient généralement dans l'année qui suit le diagnostic (médiane de 5 mois). La rechute au SNC est également observée dans le contexte d'autres sous-types histologiques de lymphomes agressifs à cellules B, tels que le lymphome de Burkitt et le lymphome à cellules du manteau, avec une incidence respective de 20 % et 4 %¹. L'identification des patients présentant un risque de rechute au niveau du SNC a été limitée par la faible sensibilité des variables et des scores diagnostiques. Plus récemment, l'utilisation de la prophylaxie à base de méthotrexate à haute dose (MTX-HD) pour limiter une atteinte du SNC dans le LDGCB a également été remise en question². L'atteinte du SNC peut être parenchymateuse (40 à 50 %), leptoméningée (30 à 40 %) ou les deux à la fois (10 à 15 %)³. La présentation clinique peut se manifester par une série de symptômes neurologiques en fonction de la localisation de l'atteinte du SNC (p. ex., déficits moteurs, symptômes liés à une augmentation de la pression intracrânienne, troubles cognitifs/ de la personnalité, troubles visuels) ainsi que par d'éventuels symptômes systémiques en présence

d'une atteinte systémique concomitante. Pour faciliter la prise de décisions thérapeutiques et la compréhension des différentes approches de prise en charge, le LSSNC peut être divisé en trois scénarios cliniques distincts : 1) le LSSNC n'ayant jamais été traité, dans lequel l'atteinte du système nerveux central par le lymphome survient en même temps que la maladie systémique au moment du diagnostic; 2) le LSSNC isolé récidivant, dans lequel la récurrence de la maladie systémique précédemment traitée se produit de manière isolée dans le système nerveux central; et 3) le LSSNC concomitant récidivant, dans lequel la récurrence de la maladie systémique précédemment traitée se produit à la fois dans le système nerveux central et de manière systémique.

Cette revue portera sur les approches thérapeutiques du LSSNC dans le cadre d'une rechute, qu'il s'agisse d'une rechute isolée ou d'une rechute concomitante, en se limitant au LDGCB.

Objectifs du traitement et repères historiques

Le traitement du LSSNC doit prendre en compte à la fois les composantes du SNC et les composantes systémiques, car les patients présentent généralement une maladie systémique concomitante ou en développe une peu de temps après. Des données issues d'essais randomisés de phase 3 ne sont pas disponibles pour les patients atteints de cette pathologie étant donné sa rareté et l'exclusion fréquente de ces patients dans les essais cliniques de plus grande envergure. Seules des études prospectives de phase 2 à un seul bras, des données rétrospectives et les

avis d'experts sont disponibles pour guider les décisions de traitement. La prise en charge des patients est d'autant plus complexifiée par la faible pénétration de la barrière hématoencéphalique par l'immunochimiothérapie, le mauvais état de santé et les troubles neurocognitifs des patients, entraînant des résultats de survie inférieurs. Une analyse rétrospective internationale, qui

incluait majoritairement des patients atteints d'un LSSNC récidivant, constitue une référence pour comparer les résultats des traitements actuels à ceux à l'ère du rituximab. Cette étude a rapporté une survie globale (SG) médiane de 3,9 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 %) : 3,3 à 4,9) et une SG à 2 ans de 20 % (IC à 95 % : 15 à 25) pour la population entière de l'étude. Même la SG

	NCT01148173 Korfel et al. 2013 ⁵	SCNSL1 Ferreri et al. 2015 ⁶	HOVON Doorduijn et al. 2016 ⁷	IELSG42 Ferreri et al. 2021 ⁸
Pays	Allemagne	Italie	Pays-Bas	Italie, Royaume-Uni, Pays-Bas, Suède
N	30	38	36	75
Âge médian (intervalle)	58 (29 à 65)	59 (36 à 70)	57 (23 à 65)	58 (23 à 70)
IF ECOG > 2 (%)	0 (0 %)	6 (16 %)	0 (0 %)	8 (11 %)
Maladie lors du recrutement				
LSSNC-JT	0 (0 %)	16 (42 %)	0 (0 %)	32 (43 %)
LSSNC-IR	24 (80 %)	15 (39 %)	16 (44 %)	15 (20 %)
LSSNC-CR	6 (20 %)	7 (18 %)	20 (56 %)	28 (37 %)
Traitement d'induction → consolidation (% complété)	MTX-HD/IFO suivi AraC-HD/TT (avec I.T.) → AGCS (80 %)	R-MTX-AraC suivi R-HDS (avec I.T.) → AGCS (53 %)	R-DHAP-MTX-HD (avec rituximab I.T.) → AGCS (42 %)	MATRix/R-ICE (avec I.T.) → AGCS (49 %)
TRO avant l'AGCS (taux de RC)	67 % (23 %)	63 % (61 %)	53 % (22 %)	65 % (39 %)
SSP (greffés)	49 % à 2 ans (58 %)	40 % à 5 ans (63 %)	14 % à 2 ans	46 % à 2 ans (83 %)
SG (greffés)	63 % à 2 ans (68 %)	41 % à 5 ans (68 %)	22 % à 2 ans	46 % à 2 ans (83 %)
Taux de mortalité lié au traitement	3 %	10 %	8 %	5 %

Tableau 1. Essais cliniques prospectifs de phase 2 pour le LSSNC; d'après Anca Prica, M.D., M.Sc., Chathuri Abeyakoon, M.B.B.S.

Abbréviations : AGCS : autogreffe de cellules souches; AraC/TT : cytarabine, thiotépa, méthotrexate haute dose; IF ECOG : indice fonctionnel selon l'Eastern Cooperative Oncology Group; I.T. : intrathécal (méthotrexate, cytarabine, hydrocortisone ou cytarabine liposomale); LSSNC : lymphome secondaire du système nerveux central; LSSNC-CR : LSSNC concomitant récidivant; LSSNC-JT : LSSNC n'ayant jamais été traité; LSSNC-IR : LSSNC isolé récidivant; MATRix/RICE : méthotrexate, cytarabine, thiotépa, rituximab/rituximab, ifosfamide, cisplatine, étoposide; MTX-HD/IFO : méthotrexate haute dose, ifosfamide; N : nombre; RC : réponse complète; R-DHAP-MTXHD : rituximab, dexaméthasone, cisplatine, cytarabine, méthotrexate à haute dose; R-HDS : rituximab, cyclophosphamide, cytarabine, étoposide; R-MTX-AraC : rituximab, méthotrexate haute dose, cytarabine; SG : survie globale; SSP : survie sans progression; TRO : taux de réponse objective.

PUBLICATIONS			RÉSUMÉS					
	Alsouqi et al. ²⁸ 2024 É.-U.	Epperla et al. ²⁹ 2023 É.-U.	Ahmed et al. ³⁰ 2024 CIBMTR	Alderuccio et al. ²⁰ 2024 É.-U., R.-U., Canada	Hashimi et al. ³¹ 2024 CIBMTR	Luttwak et al. ³² 2024 É.-U., Israël	Saidy et al. ³³ 2023 EBMT	Ahmed et al. ³⁴ 2023 É.-U.
N	113 (86 patients avec maladie active du SNC)	61	36	105 (vs n = 167 ayant reçu une AGCS-TT)	144 (39 patients avec maladie active du SNC)	49 (n = 44 LSSNC, n = 5 LPSNC)	88 (n = 78 LSSNC, n = 10 LPSNC)	90 (68 patients avec maladie active du SNC)
Âge médian (intervalle)	62 (51 à 70)	56 (18 à 62)	62 (30 à 83)	62 (52 à 70)	61 (23 à 83)	61 (49 à 71)	63 (32 à 80)	61,5 (28 à 82)
Produit de cellules CAR- T	Axi-cel 39 %, Tisa-cel 20 %, Liso-cel 41 %	Axi-cel 49 %, Tisa-cel 31 %, Liso-cel 18 %	Liso-cel 100 %	Non rapporté	Axi-cel 60 % Tisa-cel 33 % Liso-cel 6 %	Axi-cel 31 % Tisa-cel 29 % Liso-cel 24 % CAR-T POC 16 %	Axi-cel 56 % Tisa-cel 44 %	Axi-cel 42 % Tisa-cel 41 % Liso-cel 14 %
Lieu de l'atteinte au SNC	Paren n = 35 Lepto n = 33 Les deux n = 18	Non rapporté	Paren n = 30 Lepto n = 6	Paren 41 % Lepto 33,3 % Les deux 15,2 %	Paren n = 89 Lepto n = 40 Les deux n = 15	Paren n = 22 Lepto n = 18 Les deux n = 8	Non rapporté	Paren n = 24 Lepto n = 30 Les deux n = 17 Aucune n = 22
Thérapie de transition	RT n = 19 Thérapie systémique avec iTKB n = 24	Non rapporté	81 %	Non rapporté	56 % (thérapie systémique 48 %, I.T./intraoculaire 5 %, RT 3 %)	RT n = 13, MTX-HD n = 15, I.T. n = 12, iTKB n = 10	Non rapporté	31 %
CRS (> grade 3)	Avec maladie du SNC vs sans maladie au SNC 73 % (5 %) vs 82 % (0 %)	70 % (16 %)	64 % (8 %)	Non rapporté	75 % (12 %)	45 % (> grade 3)	Non rapporté	79 % (3,3 %)
ICANS (> grade 3)	Avec maladie du SNC vs sans maladie au SNC 57 % (51 %) vs 52 % (43 %)	57 % (44 %)	47 % (22 %)	Non rapporté	35 % (24 %)	41 % (> grade 3)	Non rapporté	61 % (28,8 %)
Suivi médian	10,7 mois	14,1 mois	12 mois	13,7 mois	24 mois	11 mois	20,3 mois	6 mois

PUBLICATIONS		RÉSUMÉS				
Alsouqi et al. ²⁸ 2024 É.-U.	Epperla et al. ²⁹ 2023 É.-U.	Ahmed et al. ³⁰ 2024 CIBMTR	Alderuccio et al. ³⁰ 2024 É.-U., R.-U., Canada	Hashimi et al. ³¹ 2024 CIBMTR	Luttwak et al. ³² 2024 É.-U., Israël	Ahmed et al. ³⁴ 2023 É.-U.
TRO (RC)	Avec maladie du SNC vs sans maladie au SNC 77 % (56 %) vs 72 % (68 %)	64 % (53 %)	Non rapporté	Non rapporté	65 % (58 %)	Non rapporté
SSP	12 mois avec maladie du SNC vs sans maladie au SNC 17 % vs 53 %	36 % à 1 an	Médiane CAR-T 9,2 mois vs AGCS-TT 34,1 mois	21 % à 2 ans	34 % à 1 an (médiane) lepto 4,7 mois vs paren 19 mois	16 % à 2 ans
SG	12 mois avec maladie du SNC vs sans maladie au SNC 39 % vs 77 %	39 % à 1 an	Médiane CAR-T 21,9 mois vs AGCS-TT 105,3 mois	34 % à 2 ans	57 % à 1 an (médiane) lepto 8,6 vs paren 19 mois	31 % à 2 ans

Tableau 2. Cohortes rétrospectives rapportées (incluant > 20 patients) de patients atteints d'un LSSNC traité par thérapie cellulaire CAR-T; d'après Anca Prica, M.D., M.Sc., Chathuri Abeyakoon, M.B.B.S.

Abréviations : AGCS-TT : autogreffe de cellules souches avec thiotépa; CAR-T : chimeric antigen receptor T-cell therapy (thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique); CIBMTR : Centre for Blood and Marrow Transplant Research; EBMT : European Group for Blood and Marrow Transplantation; É.-U. : États-Unis; ICANS : immune effector cell therapy associated neurotoxicity (syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices); I.T. : intrathécal; iTKB : inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton; lepto : leptoméningée; LPSNC : lymphome primitif du système nerveux central; LSSNC : lymphome secondaire au système nerveux central; MTX-HD : méthotrexate haute dose; N : nombre; paren : parenchymateuse; POC : point of care (fabrication à proximité); RC : réponse complète; RT : radiothérapie; R.-U. : Royaume-Uni; SG : survie globale; SLC : syndrome de libération de cytokines; SSP : survie sans progression; TRO : taux de réponse objective.

médiane des patients traités avec des schémas plus intensifs n'était que de 7,5 mois (IC à 95 % : 6 à 10,3)⁴.

Essais prospectifs pour les patients atteints de LSSNC dans le contexte du LDGCB

Quatre essais prospectifs de phase 2 à un seul bras ont été menés à ce jour dans le cadre du LSSNC : NCT01148173, SCNSL1, HOVON 80 et IELSG42 (MARIETTA)⁵⁻⁸ (**Tableau 1**). L'essai IELSG42, le plus important et le plus récemment publié des quatre, a inclus 75 patients âgés d'au plus 70 ans (âge médian : 58 ans, intervalle de 23 à 70 ans) présentant un LSSNC n'ayant jamais été traité, un LSSNC isolé récidivant ou un LSSNC concomitant récidivant avec un indice fonctionnel selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (IF ECOG) < 3. Les patients ont reçu trois cycles de MATRix (rituximab, méthotrexate, cytarabine, thiotépa) suivis de trois cycles de R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatine, étoposide) avec une chimiothérapie intrathécale à chaque cycle. Les patients dont la maladie était stable ou progressive (MS/MP) pendant le traitement MATRix sont passés au R-ICE, et ceux dont la maladie était stable ou progressive sous R-ICE ont été soumis à une radiothérapie (RT) pancréenne. Les patients ayant obtenu une réponse complète ou partielle (RC/RP) ont été traités par une autogreffe de cellules souches (AGCS) de consolidation à base de carmustine/thiotépa. Le site du SNC le plus fréquemment touché était le parenchyme cérébral (n = 43, 45 %), suivi de l'atteinte du parenchyme et du liquide cébrospinal (LCS) ou des méninges (n = 13, 17 %), du parenchyme et des yeux (n = 10, 13 %) et du LCS ou des méninges (n = 8, 11 %). Après un suivi médian de 29 mois, le taux de survie sans progression (SSP) à 1 an était de 58 % et le taux de SG à deux ans était de 46 %. Seulement environ 50 % des patients ont démontré une chimiosensibilité et ont pu éventuellement subir l'AGCS prévue, ce qui a permis d'obtenir une SSP supérieure à 1 an de 100 % et une SG à 2 ans de 83 %. Les rechutes avec cette approche de chimiothérapie MARIETTA se sont avérées très agressives, avec une survie médiane après la rechute de seulement 1 mois. Le besoin de RT pancréenne durant l'essai était de 17 % et aucun des quatre patients ayant reçu la RT pour contrôler la MP n'a répondu. Tous sont décédés dans les 9 mois. Une RC à deux cycles de MATRix s'est avérée un facteur pronostique fortement favorable dans l'analyse multivariée. En

ce qui concerne l'innocuité, 71 % des cycles de MATRix-RICE prévus ont été dispensés, avec des taux élevés de toxicités hématologiques de grades 3 et 4 (35 à 60 %), d'infections de grades 3 et 4 (30 %) et de mortalité liée au traitement (5 %)⁸.

Les trois autres essais prospectifs de phase 2 susmentionnés comprenaient des cohortes de patients plus petites (n = 30 à 38 patients) et incluaient des populations de patients hétérogènes avec des variations de la limite d'âge supérieure, de l'IF ECOG et des schémas intensifs d'induction, comme le montre le **tableau 1**, rendant difficile les comparaisons entre les essais. Dans l'ensemble, seulement environ 50 % des patients ont pu procéder à l'AGCS de consolidation prévue⁵⁻⁷.

Preuves rétrospectives des schémas thérapeutiques pour le LSSNC dans le contexte du LDGCB

Les schémas thérapeutiques de type MR-CHOP (méthotrexate à haute dose [MTX-HD], rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine, prednisolone) ont été également fréquemment utilisés comme dans de petites études rétrospectives. Elles ont démontré des taux de réponse objective (TRO) de 66 à 88 % et des taux de RC de 57 à 68 %; la consolidation par AGCS étant généralement associée à une amélioration des résultats de survie⁹⁻¹². Une étude rétrospective collaborative de l'*Australasian Lymphoma Alliance* a identifié des différences de survie en fonction du traitement. Le groupe de traitement conservateur (traité par MTX-HD et thérapie systémique) a montré une SSP à 2 ans de 28 % contre 50 % dans le groupe de traitement intensif (traité à la fois par MTX-HD et cytarabine en plus de la chimiothérapie systémique) (p = 0,027)¹².

Le rôle de l'AGCS de consolidation dans le LSSNC

L'efficacité et les avantages de l'AGCS consolidation lors de la première rémission, ainsi que la réduction des effets neurocognitifs à long terme par rapport à la RT pancréenne, sont bien établis dans la prise en charge du lymphome primitif du SNC (LPSNC)¹³. De plus, le conditionnement à base de thiotépa a supplanté les schémas thérapeutiques sans thiotépa en raison de sa biodisponibilité supérieure et de la réduction des taux de rechute dans le LPSNC¹³⁻¹⁵. En extrapolant les données issues du lymphome

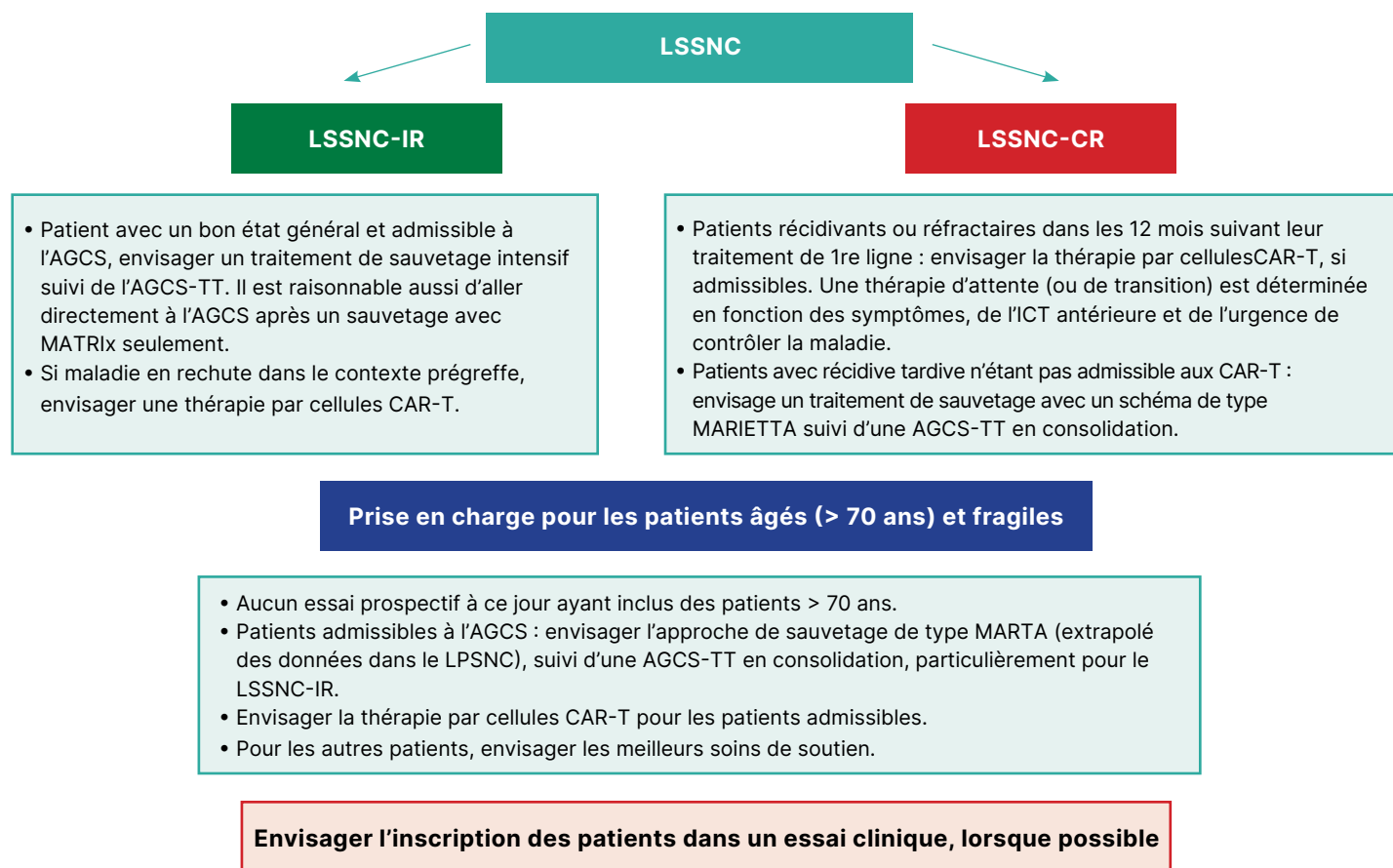


Figure 1. Recommandations pour la prise en charge du LSSNC; d'après Anca Prisca, M.D., M.Sc., Chathuri Abeyakoon, M.B.B.S.

Abréviations : AGCS : autogreffe de cellules souches; AGCS-TT : AGCS avec thiotépa; CAR-T : chimeric antigen receptor T-cell therapy (thérapie par lymphocytes T à récepteurs antigéniques chimériques); ICT : immunochimiothérapie; LPSNC : lymphome primitif du système nerveux central; LSSNC : lymphome secondaire du système nerveux central; LSSNC-CR : LSSNC concomitant récidivant; LSSNC-JT : LSSNC n'ayant jamais été traité; LSSNC-IR : LSSNC isolé récidivant; MATRix : méthotrexate, cytarabine, thiotépa, rituximab.

primitif du SNC, le conditionnement à base de thiotépa est de plus en plus intégré dans la prise en charge du lymphome secondaire du SNC, avec des résultats favorables. Dans les essais de phase 2 décrits ci-dessus (**tableau 1**), les patients en mesure de recevoir une AGCS semblent avoir des réponses plus durables que les réponses obtenues par l'ensemble de la cohorte de l'étude dans trois essais prospectifs sur quatre. La SG à 2 ans était de 83 % (avec greffe) contre 46 % dans l'essai IELSG42, et de 68 % contre 63 % dans l'essai NCT01148173. La SG à 5 ans dans l'essai SCNSL1 était de 68 % + 11 % (avec greffe) contre 41 % + 8 %^{5,6,8}. En revanche, les taux de SSP de 14 % et de SG de 22 % à 2 ans étaient nettement inférieurs dans l'essai HOVON 80. L'hypothèse émise pour expliquer ces derniers résultats est,

au moins en partie, l'absence de thiotépa dans le régime de conditionnement de l'AGCS, soulignant une fois de plus l'importance de cet agent⁷. En l'absence d'essais contrôlés randomisés, du petit nombre de patients, d'un biais de sélection des patients, des différences dans la biologie de la maladie, d'autres facteurs de confusion inconnus qui sont susceptibles d'affecter l'interprétation des résultats en faveur de l'AGCS, une biologie de la maladie et des caractéristiques des patients favorables pourraient conduire à de meilleurs résultats.

Les autres preuves en faveur de l'AGCS proviennent de données rétrospectives avec des SG à 3 ans d'environ 40 à 60 %¹⁶⁻¹⁹. Une étude évaluant les résultats spécifiques à un conditionnement à base de thiotépa a inclus

134 patients (LSSNC naïfs de traitement 39 %, LSSNC isolé récidivant 46 %, LSSNC concomitant récidivant 15 %) et 17 patients âgés de 71 à 77 ans. Avec un suivi médian de 47 mois, les taux de SG et de SSP à 3 ans étaient respectivement de 71,6 % et 61,1 % pour les 134 patients. La majorité (79 %) des récives sont survenues dans les deux ans suivant l'AGCS. Les patients ayant obtenu une RP lors de l'évaluation prégreffe ont obtenu des résultats similaires à ceux ayant obtenu une RC. L'analyse multivariée des LSSNC récidivants concomitants a montré que l'âge et deux lignes de traitement antérieures ou plus étaient des prédicteurs significatifs d'une SSP et d'une SG inférieures. La mortalité sans récidive à 100 jours était de 3 % et le taux d'incidence cumulée à 1 an et 3 ans était de 8,4 %. Il est important de noter que seuls 44 % des patients atteints ont présenté un LSSNC récidivant dans l'année suivant le diagnostic, alors que ce chiffre est généralement d'environ 90 %, ce qui peut suggérer un biais de sélection favorable notable dans cette analyse¹⁸.

La plus grande base de données rétrospective à ce jour a été récemment présentée lors de la 66^e réunion annuelle de l'*American Society of Hematology* en 2024. Elle comprenait 1 197 patients et a démontré une amélioration de la SSP et de la SG chez ceux qui ont bénéficié d'une AGCS à base de thiotépa par rapport à la thérapie par lymphocytes T à récepteurs antigéniques chimériques (CAR-T). Une mise en garde au sujet de cette étude concerne cependant la sélection des patients, car ceux inclus dans la cohorte de thérapie cellulaire CAR-T étaient plus âgés, présentaient davantage de réarrangements de *MYC* et de *BCL2*, plus de maladie leptoméningée et plus de LSSNC concomitants récidivants, qui sont tous des facteurs considérés comme associés à des résultats plus médiocres²⁰.

Thérapie cellulaire CAR-T pour le LSSNC

La thérapie par cellules CAR-T dirigées contre le CD19 a transformé la prise en charge du LDGCB récidivant ou réfractaire et a permis d'engendrer des rémissions durables chez environ 30 à 40 % des patients, améliorant la SG obtenue par les thérapies antérieures disponibles d'environ 6 mois²¹⁻²³. Notons toutefois que sur les trois essais prospectifs pivots de phase II qui ont étudié l'efficacité de la thérapie CAR-T après > 3 lignes de traitement et les trois essais pivots de phase III qui ont étudié l'efficacité de la thérapie CAR-T par rapport à l'AGCS en tant que traitement de

2^e ligne dans les maladies réfractaires, seuls les essais TRANSCEND NHL001 et TRANSFORM sur le lisocabtagène maraleucel (liso-cel) ont inclus des patients atteints de LSSNC, avec seulement 7 et 4 patients, respectivement^{21, 22, 24-27}. Ainsi, la majorité des preuves de la thérapie cellulaire CAR-T dans ce contexte proviennent de données rétrospectives provenant de registres, tels que le *Centre for Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR) et le *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT), ainsi que de consortiums de centres universitaires^{20,28-34}.

La plus grande analyse rapportée a porté sur 113 patients et a comparé les résultats des cellules CAR-T chez les patients atteints d'une maladie active du SNC (définie comme la présence d'une maladie du SNC lors de la dernière évaluation avant la perfusion de cellules CAR-T) par rapport à ceux atteints d'une maladie inactive du SNC et a démontré des résultats inférieurs dans le premier groupe, avec une SSP médiane de 2,9 mois contre 14 mois, respectivement. Une atteinte à la fois leptoméningée et parenchymateuse laissait présager des taux de réponse plus faibles au niveau du SNC et les patients présentant une atteinte leptoméningée avaient tendance à perdre leur RC au bout de 3 mois²⁸. Globalement, les données rétrospectives suggèrent un TRO raisonnable d'environ 60 à 75 %, mais une durée généralement courte des réponses avec une SSP à 2 ans de seulement 20 à 30 %. Les données suggèrent une SSP inférieure chez les patients atteints d'une maladie active du SNC qui suivent un traitement par cellules CAR-T. Plus récemment, l'essai du CIBMTR a cependant fait état de résultats plus encourageants dans le LSSNC avec le liso-cel chez 57 patients (n = 39 avec un LSSNC au moment de la perfusion), ce qui indique une efficacité potentielle même pour les patients atteints d'une maladie active au SNC. Dans cette étude, la SSP médiane était de 6,9 mois (IC à 95 % : 4,4 à 9,2) pour l'ensemble des patients par rapport à 5,8 mois (IC à 95 % : 2,3 à 8,4) pour les patients avec maladie active au SNC. De plus, une réponse plus favorable a été observée chez les patients ayant obtenu une RC dans le compartiment du SNC avant la perfusion des cellules CAR-T³⁰. Il est néanmoins important de noter qu'aucune définition uniforme de la maladie « active » au SNC n'a été utilisée ou décrite dans les analyses, y compris la description des réponses obtenues après le traitement de transition, ce qui remet en question l'interprétation de ces résultats. Par ailleurs,

l'atteinte leptoméningée, par rapport à l'absence d'atteinte leptoméningée, a été associée à une SG (médiane de 8,6 mois contre 19 mois) et à une SSP (médiane de 4,7 mois contre 19 mois) inférieures³². Une récente série de cas de petite envergure a démontré la faisabilité d'une radiothérapie de transition sans neurotoxicité excessive. Des séries plus importantes et une validation prospective de ces résultats sont cependant nécessaires³⁵.

Approche pour la prise en charge

Approche pour le LSSNC isolé récidivant

Comme l'ont démontré plusieurs séries de cas, les patients atteints d'un LSSNC isolé récidivant semblent avoir des résultats plus favorables que ceux atteints d'un LSSNC concomitant récidivant. Chez les patients ayant un bon état de santé global (*fit*) de moins de 70 ans, un traitement de sauvetage intensif devrait être proposé. Les données les plus robustes proviennent de l'essai MARIETTA, où un TRO de 67 % a été obtenu avec deux cycles de MATRix. La rechute étant limitée au SNC, il est raisonnable de procéder directement à une AGCS de consolidation à base de thiotépa avec une induction par MATRix seulement si une réponse est obtenue. Sur la base des données actuellement disponibles, la consolidation par AGCS et thiotépa, pour les patients dont la maladie est sensible, semble être l'option privilégiée, avec des résultats plus solides et favorables que la thérapie par cellules CAR-T, en attendant des données plus matures. La thérapie cellulaire CAR-T est accessible au Canada pour les patients atteints d'un LSSNC isolé en rechute en tant que traitement de deuxième intention (axi-cel) si la rechute de la maladie au SNC survient dans les 12 mois suivants le traitement de première intention ou en tant que traitement de troisième intention (axi-cel et tisa-cel) pour les rechutes ultérieures. Pour les patients qui ont rechuté après une AGCS, il convient d'envisager une thérapie cellulaire CAR-T.

Approche pour le LSSNC concomitant récidivant

Les patients atteints d'un LSSNC concomitant récidivant présentent les moins bons résultats, avec une SSP à 3 ans de 40 % contre 62,7 % pour le LSSNC naïf de traitement et 67,7 % pour le LSSNC isolé récidivant. Chez les patients atteints d'un LSSNC au moment de la maladie

réfractaire primaire ou au moment de la rechute dans les 12 mois suivant la fin du traitement de première intention, il est raisonnable d'envisager une thérapie par cellules CAR-T, si la maladie du SNC peut être contrôlée. Bien qu'une comparaison directe des produits à base de cellules CAR-T ne soit pas disponible, le profil de toxicité-efficacité semble plus favorable avec le liso-cel dans la maladie du SNC, selon les données les plus récentes présentées par le CIBMTR. Bien que nous n'ayons actuellement pas accès au liso-cel au Canada, ce produit pourrait être privilégié lorsqu'il sera disponible. Le traitement d'attente/de transition doit être individualisé, en fonction de l'exposition antérieure à l'immunochimiothérapie, des symptômes et de l'urgence de contrôler la maladie, et peut inclure la radiothérapie. Comme pour le LSSNC isolé récidivant, la thérapie par cellules CAR-T est accessible au Canada pour les patients atteints d'un LSSNC concomitant récidivant en tant que traitement de deuxième ou de troisième intention. Les patients atteints d'un LSSNC avec une maladie active ou persistante (définie comme des signes/symptômes neurologiques récents, des résultats d'imagerie positifs ou un liquide cébrospinal positif et une maladie inactive du SNC) sont admissibles. Bien que l'obtention d'une réponse complète dans le compartiment du SNC ne soit pas actuellement obligatoire, des preuves limitées avec des définitions variables suggèrent des résultats de survie inférieurs pour les patients avec une maladie active qui reçoivent une perfusion de cellules CAR-T. Une stratégie alternative, ou chez les patients présentant une rechute tardive d'un LSSNC concomitant récidivant, un traitement de sauvetage, tel que le protocole MARIETTA dans le but de consolider avec une AGCS à base de thiotépa, peut être envisagée.

Approche pour la prise en charge des patients âgés

Il est important de souligner qu'il n'existe pas de données prospectives pour les patients de plus de 70 ans atteints d'un LSSNC récidivant et que la trajectoire optimale de traitement reste à définir. Le protocole MATRix est associé à une toxicité accrue, notamment en raison de complications infectieuses, et des résultats plus défavorables ont été observés chez les patients de plus de 70 ans. En extrapolant les résultats de l'essai MARTA, qui a été réalisé auprès de patients atteints d'un lymphome primitif du SNC et qui a démontré des réponses favorables (SSP

à 12 mois de 58,8 % [IC à 95 % : 44,1-70,9]), un traitement de sauvetage par rituximab, MTX-HD et cytarabine pourrait être envisagé pour les patients de > 70 ans atteints d'un LSSNC isolé récidivant qui sont aptes à recevoir une AGCS de consolidation. Une réduction de la dose de cytarabine devrait être envisagée pour améliorer la tolérance, sur la base d'avis d'experts. Si elle est jugée appropriée, la thérapie cellulaire CAR-T peut également être envisagée, en particulier en cas de LSSNC concomitant récidivant. Pour les patients inadmissibles à l'AGCS ou à la thérapie cellulaire CAR-T, les résultats restent médiocres et les meilleurs soins de soutien peuvent être appropriés.

Conclusions

La rechute en LSSNC reste une complication difficile à traiter et un domaine où les besoins ne sont pas satisfaits, en particulier chez les patients âgés. De nouvelles données renforcent l'intérêt de la consolidation par AGCS à base de thiotépa, en particulier dans le cas d'un LSSNC isolé récidivant après le traitement de sauvetage MARIETTA. D'après des données rétrospectives, la thérapie par cellules CAR-T semble également efficace et sûre. Cependant, la durée des rémissions reste décevante, en particulier chez les patients présentant une maladie active du SNC et des leptoméniges au moment de la perfusion. Il est urgent d'améliorer les traitements de transition ou de mettre au point de nouvelles stratégies d'entretien avant et après la thérapie cellulaire CAR-T, ainsi que des stratégies de prise en charge des patients âgés fragiles, et nous encourageons le recrutement de tous les patients dans les essais cliniques chaque fois que cela est possible.

Autrice correspondante

Anca Prica, M.D., M.Sc.

Courriel : anca.prica@uhn.ca

Divulgations des liens financiers

C. A. : Aucune déclaration.

A. P. : Aucune déclaration.

Références

1. Alderuccio JP, Nayak L, Cwynarski K. How I treat secondary CNS involvement by aggressive lymphomas. *Blood*. 2023;142(21):1771-83.
2. Lewis KL, Jakobsen LH, Villa D, Smedby KE, Savage KJ, Eyre TA, et al. High-Dose Methotrexate as CNS Prophylaxis in High-Risk Aggressive B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2023;41(35):5376-87.
3. Bobillo S, Khwaja J, Ferreri AJM, Cwynarski K. Prevention and management of secondary central nervous system lymphoma. *Haematologica*. 2023;108(3):673-89.
4. 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.
5. Korfel A, Elter T, Thiel E, Hanel M, Mohle 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.
6. Ferreri AJ, Donadoni G, Cabras MG, Patti C, Mian M, Zambello R, et al. High Doses of Antimetabolites Followed by High-Dose Sequential Chemoimmunotherapy 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.
7. Doorduyn JK, van Imhoff GW, van der Holt B, Schouten HC, Schaafsma MR, MacKenzie MA, et al. Treatment of secondary central nervous system lymphoma with intrathecal rituximab, high-dose methotrexate, and R-DHAP followed by autologous stem cell transplantation: results of the HOVON 80 phase 2 study. *Hematol Oncol*. 2017;35(4):497-503.
8. Ferreri AJM, Doorduyn 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.
9. Damaj G, Ivanoff S, Coso D, Ysaebert L, Choquet S, Houillier C, et al. Concomitant systemic and central nervous system non-Hodgkin lymphoma: the role of consolidation in terms of high dose therapy and autologous stem cell transplantation. A 60-case retrospective study from LYSA and the LOC network. *Haematologica*. 2015;100(9):1199-206.
10. Nijland M, Jansen A, Doorduyn JK, Enting RH, Bromberg JEC, Kluin-Nelemans HC. Treatment of initial parenchymal central nervous system involvement in systemic aggressive B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(9):1-6.
11. Fleming M, Huang Y, Dotson E, Bond DA, Reneau J, Epperla N, et al. Feasibility of high-dose methotrexate administered on day 1 of (R)CHOP in aggressive non-Hodgkin lymphomas. *Blood Advances*. 2022;6(2):460-72.
12. Wight JC, Yue M, Keane C, Johnston A, Linton K, Chin C, et al. Outcomes of synchronous systemic and central nervous system (CNS) involvement of diffuse large B-cell lymphoma are dictated by the CNS disease: a collaborative study of the Australasian Lymphoma Alliance. *Br J Haematol*. 2019;187(2):174-84.
13. 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;36(7):1870-8.
14. Kasenda B, Schorb E, Fritsch K, Finke J, Illerhaus G. Prognosis after high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation as first-line treatment in primary CNS lymphoma--a long-term follow-up study. *Ann Oncol*. 2012;23(10):2670-5.
15. 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;7(7):993-1003.
16. Akin S, Hosing C, Khouri I, Ahmed S, Alousi A, Fowler N, et al. Autologous stem cell transplantation for large B-cell lymphoma with secondary central nervous system involvement. *Blood Adv*. 2022;6(7):2267-74.
17. Maziarz RT, Wang Z, Zhang MJ, Bolwell BJ, Chen AI, Fenske TS, et al. Autologous haematopoietic cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma with secondary CNS involvement. *Br J Haematol*. 2013;162(5):648-56.
18. Khwaja J, Kirkwood AA, Isbell LK, Steffanoni S, Goradia H, Pospiech L, et al. International multicenter retrospective analysis of thiotepa-based autologous stem cell transplantation for secondary central nervous system lymphoma. *Haematologica*. 2023;108(3):882-8.
19. Bromberg JE, Doorduijn JK, Illerhaus G, Jahnke K, Korfel A, Fischer L, et al. Central nervous system recurrence of systemic lymphoma in the era of stem cell transplantation--an International Primary Central Nervous System Lymphoma Study Group project. *Haematologica*. 2013;98(5):808-13.
20. Alderuccio JP, Khwaja J, Han S, Ghione P, Nizamuddin IA, Saha A, et al. Prognostication and Treatment-Related Outcomes in Secondary Central Nervous System Involvement of Large B-Cell Lymphoma (SCNSL): Evidence from a Large International Cohort. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):571-.
21. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(7):640-54.
22. Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. *Blood*. 2023;141(14):1675-84.
23. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800-8.
24. Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood*. 2023;141(19):2307-15.
25. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2019;380(1):45-56.
26. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning M, Wang M, Arnason J, et al. Two-year follow-up of lisocabtagene maraleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma in TRANSCEND NHL 001. *Blood*. 2024;143(5):404-16.
27. Bishop MR, Dickinson M, Purtill D, Barba P, Santoro A, Hamad N, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(7):629-39.
28. Alsouqi A, Ahmed G, Wang J, Cassanello G, Szabo A, Rojek AE, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy in secondary central nervous system lymphoma: A multicenter analysis. *Am J Hematol*. 2024;99(8):1624-7.
29. Epperla N, Feng L, Shah NN, Fitzgerald L, Shah H, Stephens DM, et al. Outcomes of patients with secondary central nervous system lymphoma following CAR T-cell therapy: a multicenter cohort study. *J Hematol Oncol*. 2023;16(1):111.
30. Ahmed S, Kallam A, Frigault M, Hunter BD, Patel SS, Bernasconi D, et al. Real-World (RW) Outcomes of Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) in Patients (pts) with Relapsed or Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL) and Secondary Central Nervous System (sCNS) Involvement from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) Registry. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):472-.
31. Hashmi H, Epperla N, Ahn K, Allbee-Johnson M, Mercadal S, Lee CJ, et al. Outcomes of Large B-Cell Lymphoma (LBCL) Patients with Secondary Central Nervous System Involvement Following Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: A CIBMTR Analysis. *Transplantation and Cellular Therapy, Official Publication of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy*. 2024;30(2):S42.
32. Luttwak E, Cassanello G, Brown S, Devlin SM, Imber BS, Ip A, et al. CAR T-Cell Therapy for DLBCL with CNS Involvement: Overall Safe and Effective with Limited Efficacy in Patients with Leptomeningeal Disease. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):4509-.
33. Ossami Saidy A, Fuhrmann S, Peczynski C, Boumendil A, Michel E, Galimard J-E, et al. Efficacy of CD19-Directed CAR T Cell Therapy in Patients with Primary or Secondary CNS Lymphoma - an Analysis of the EBMT Lymphoma WP and the Gocart Coalition. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):1031-.
34. Ahmed G, Alsouqi A, Szabo A, Rojek AE, Riedell PA, Awan FT, et al. Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapy in Secondary Central Nervous System Large B-Cell Lymphoma (SCNSL): A Multicenter Retrospective Analysis. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):3088-.
35. Cederquist GY, Schefflein J, Devlin SM, Shah GL, Shouval R, Hubbeling H, et al. CNS bridging radiotherapy achieves rapid cytoreduction before CAR T-cell therapy for aggressive B-cell lymphomas. *Blood Advances*. 2024;8(19):5192-9.