

Lymphomes Primitifs du Système Nerveux Central

15 Mars 2019

Sophie Langner-Lemercier

Généralités

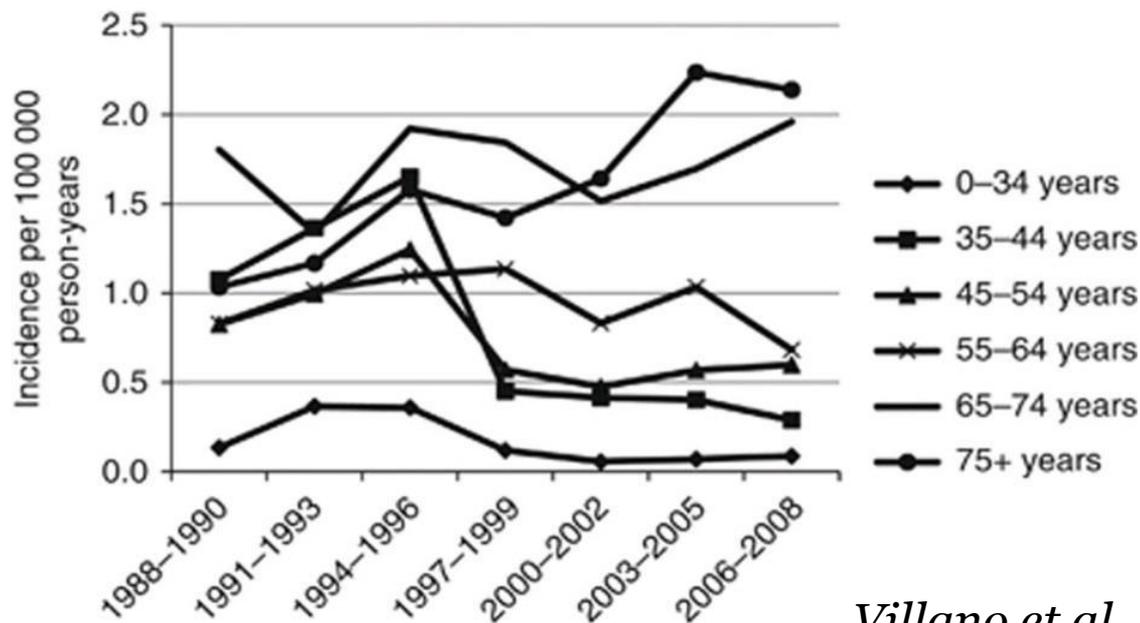
- Tumeur du cerveau, de la moelle épinière, de l'œil et/ou des leptoméninges, sans localisation systémique au diagnostic
- 2-3 % des LMNH
- 3-5 % des tumeurs cérébrales primitives



Rubenstein, 2013

Epidémiologie

- Incidence : 0,5 / 100 000 habitants / an
 - 300 nouveaux cas / an en France (maladie rare)
- Augmentation de l'incidence avec l'âge et le temps.



Villano et al., 2011

- Un facteur de risque connu : l'immunodépression
 - VIH : RR x 50 → SIDA

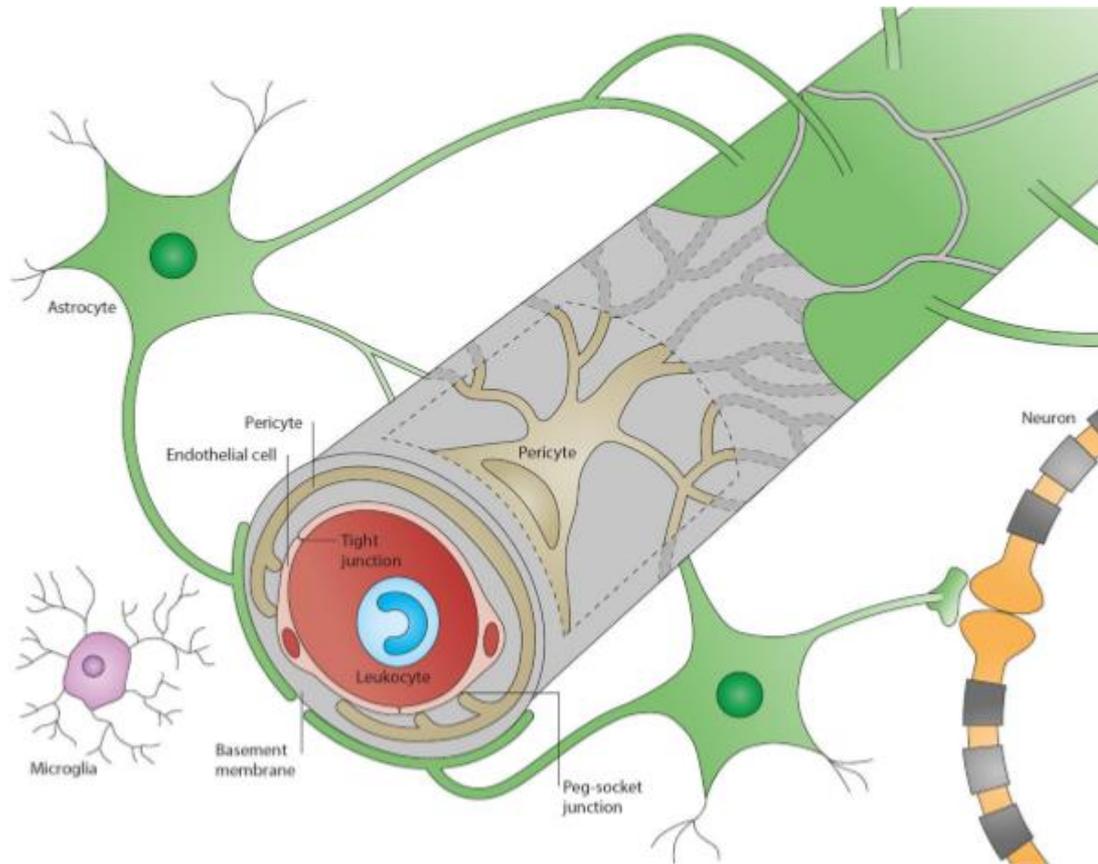


Villano et al., 2011

- PT : 1-2% pour le rein, 2-7% pour ♥, poumons, foie
- Déficit immunitaire

Physiopathogénie

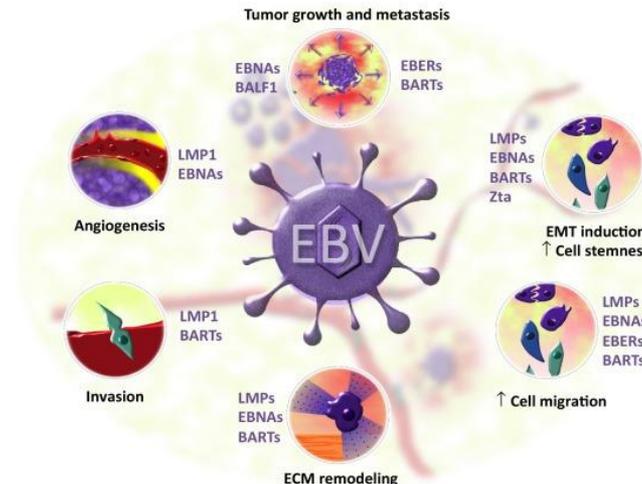
- SNC = site immunoprivilégié : peu de LB à l'état physio + BHE



○ Immunocompétents

- Lésion inflammatoire → centres germinatifs ectopiques → transfo lymphomateuse
- Méta d'un lymphome systémique, avec un système immunitaire efficace en périphérie (LB monoclonaux ds sg)
 - chimiokines pour tropisme et survie (CXCL12, 13)

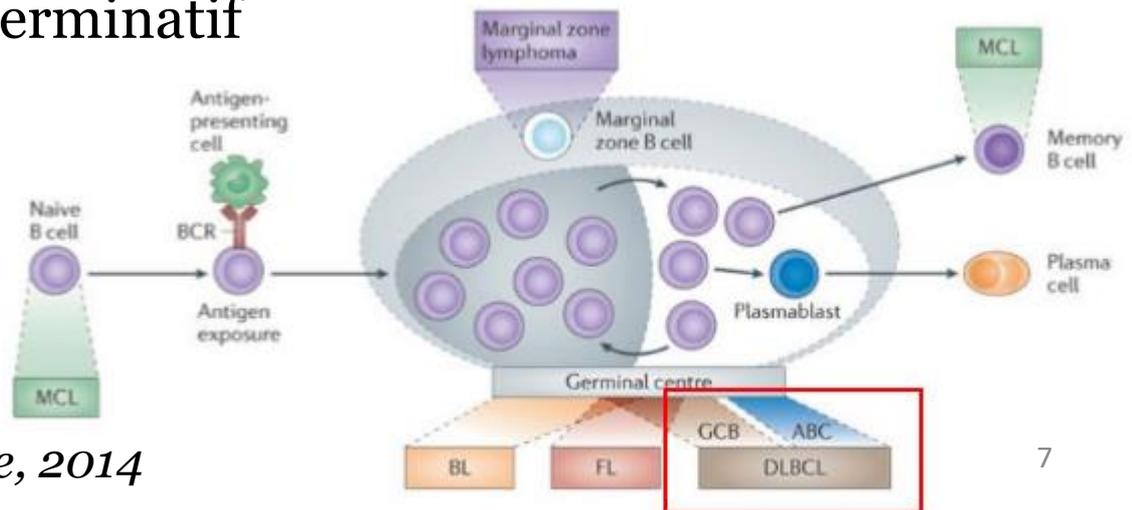
○ Immunodéprimés



De Oliveira et al., 2016

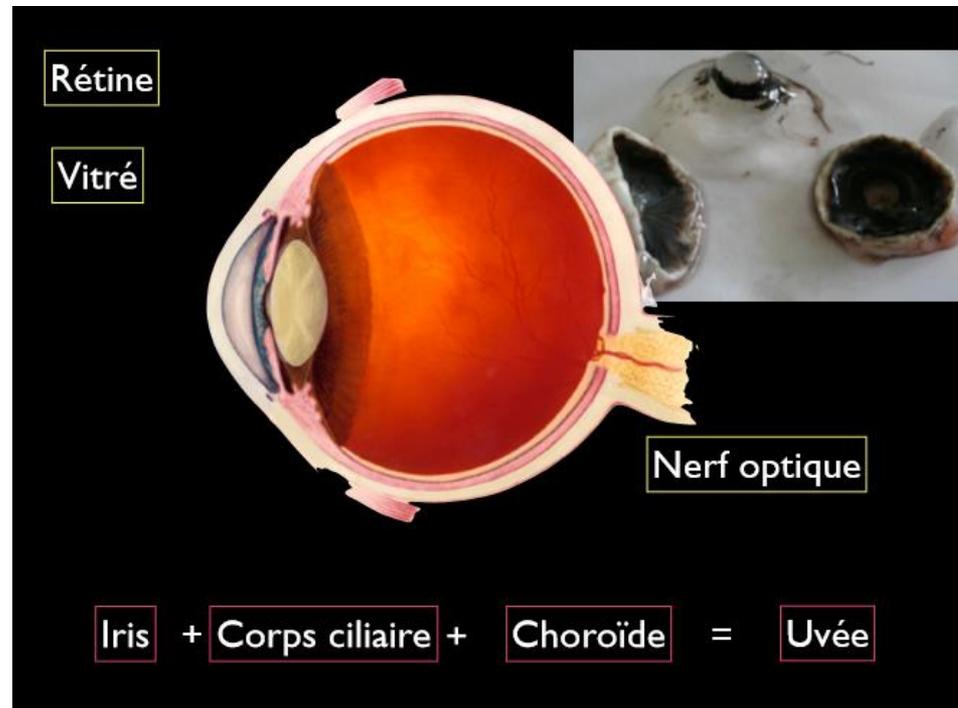
Biologie

- Lymphome B diffus à grandes cellules ++, rarement L T, B de bas grade ou de Burkitt
- Tumeur infiltrative = whole-brain disease
- 1 des caractéristiques histo est l'angiotropisme
- Phénotype post centre germinatif



Scott et Gascoyne, 2014

- 2 formes à part : LB de bas grade
 - Lymphomes durs : ressemblent à des méningiomes
 - Lymphomes uvéaux



Clinique

- Signes neurologiques

Déficit neurologique focal	70%
Symptômes neuropsychiatriques	43%
HTIC	33%
Crise initiale	14%

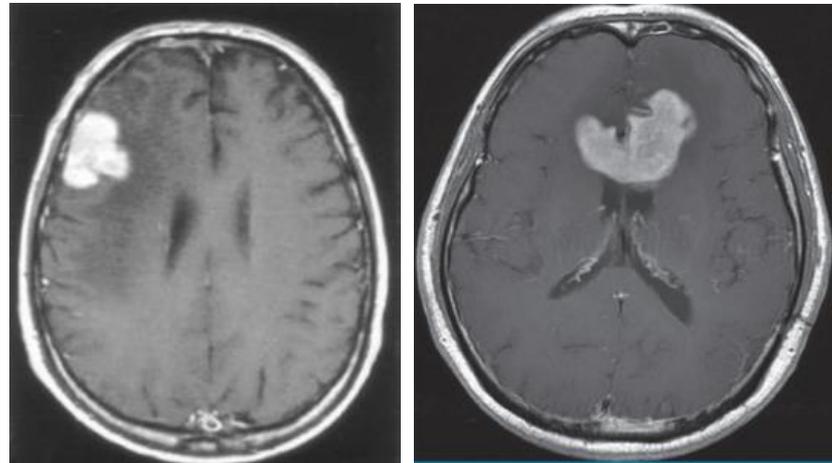
Bataille et al., 2000

- Localisation oculaire : 20%, symptômes non spécifiques
- Atteinte leptoméningée : 17%, rare isolée. Atteinte NC++
- Localisations spinales exceptionnelles

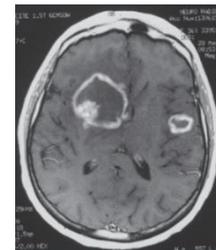
Imagerie

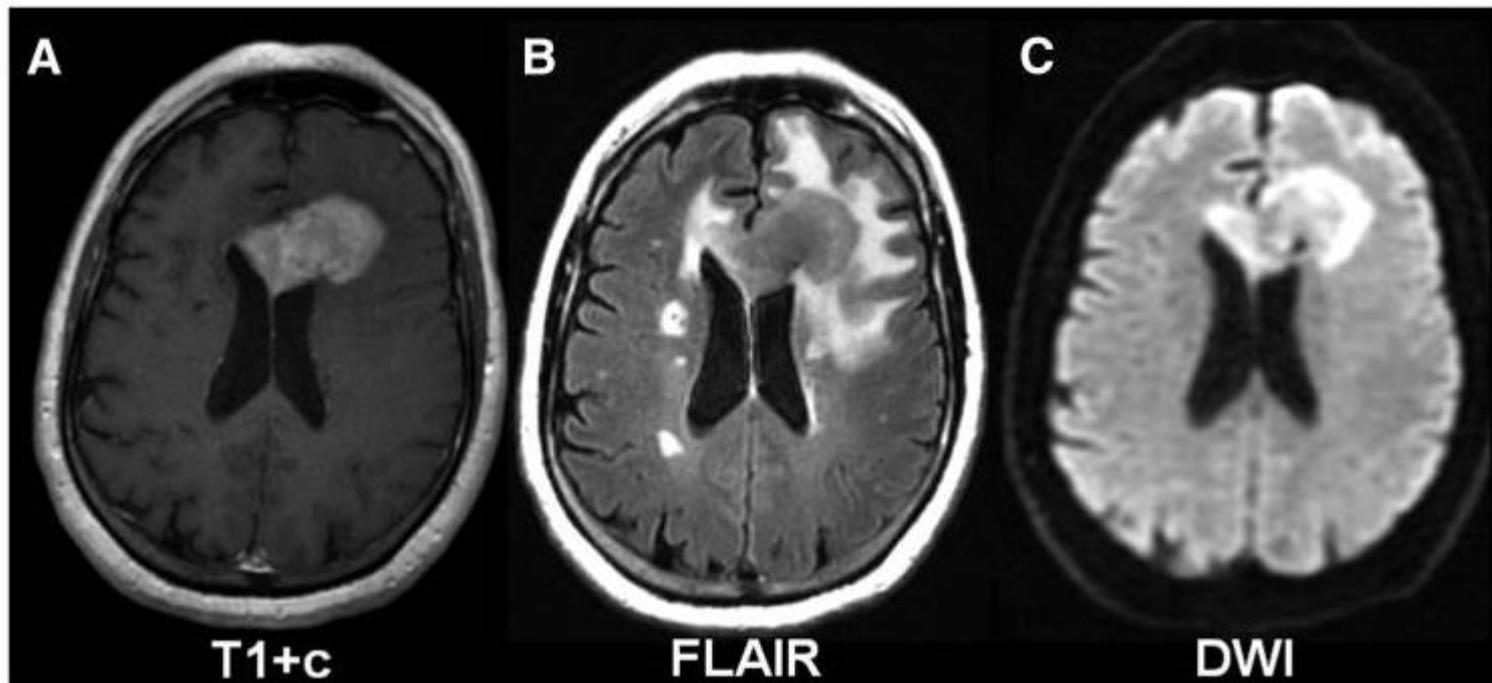
- 1 lésion en « boule de neige » périventriculaire / contact méninges
- Localisation : hémisphérique, thalamus, NGC, corps calleux, ventricules, cervelet

Bühring et al., 2001
Soussain et al., 2014

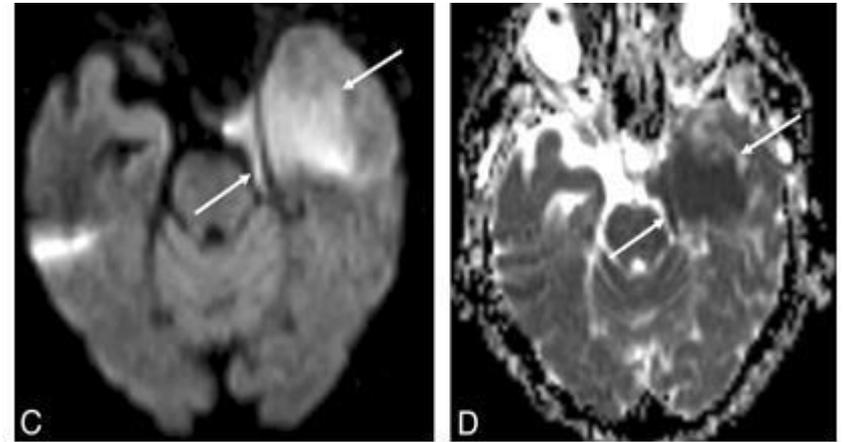
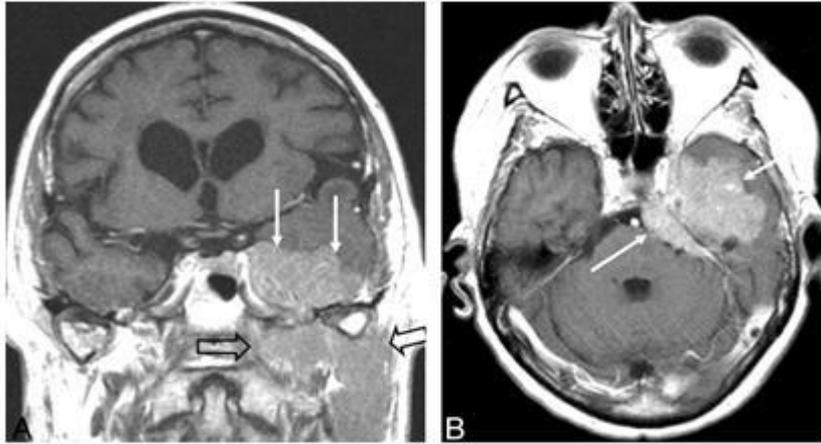


- atypique si ID ou après CTC : lésions multiples, nécrose, réhaussement annulaire

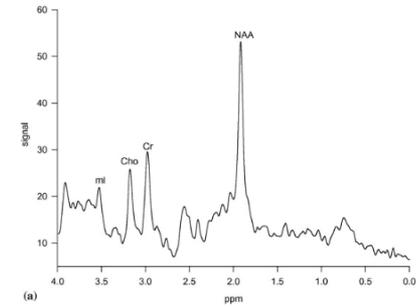
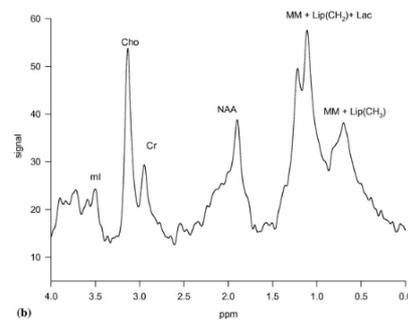
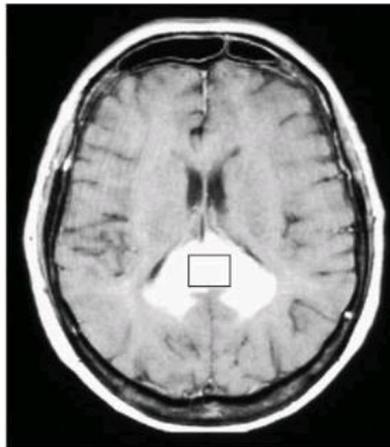




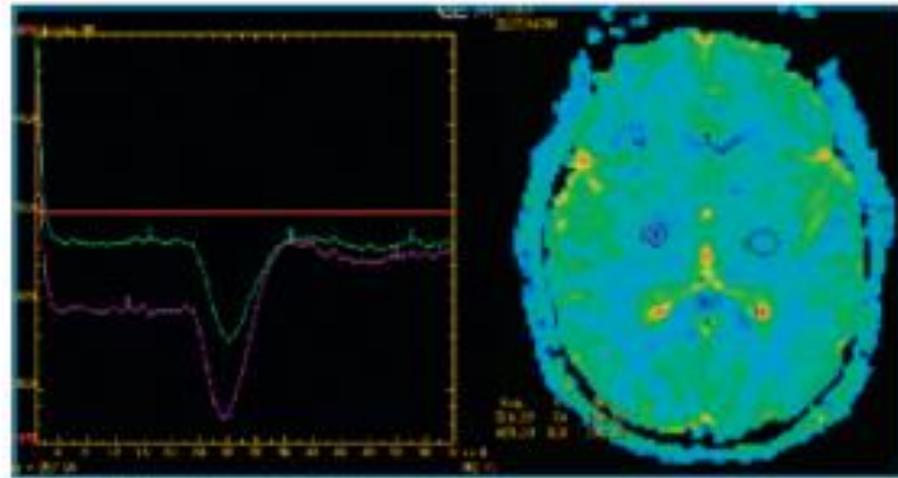
Grommes and DeAngelis, 2017



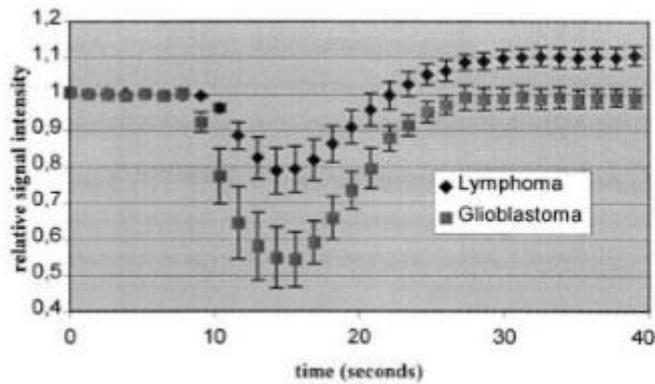
Haldorsen et al., 2011



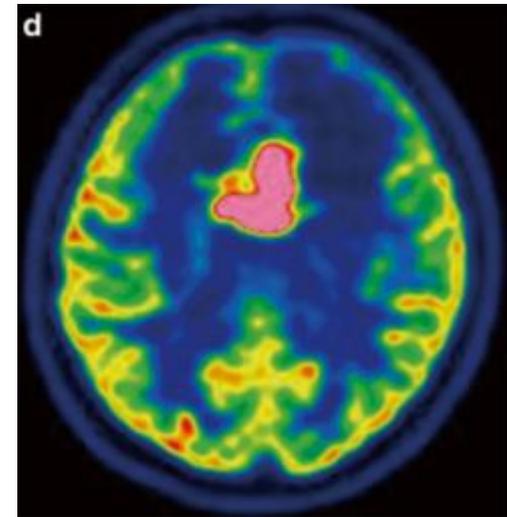
Küker et al., 2011



Soussain et al., 2014



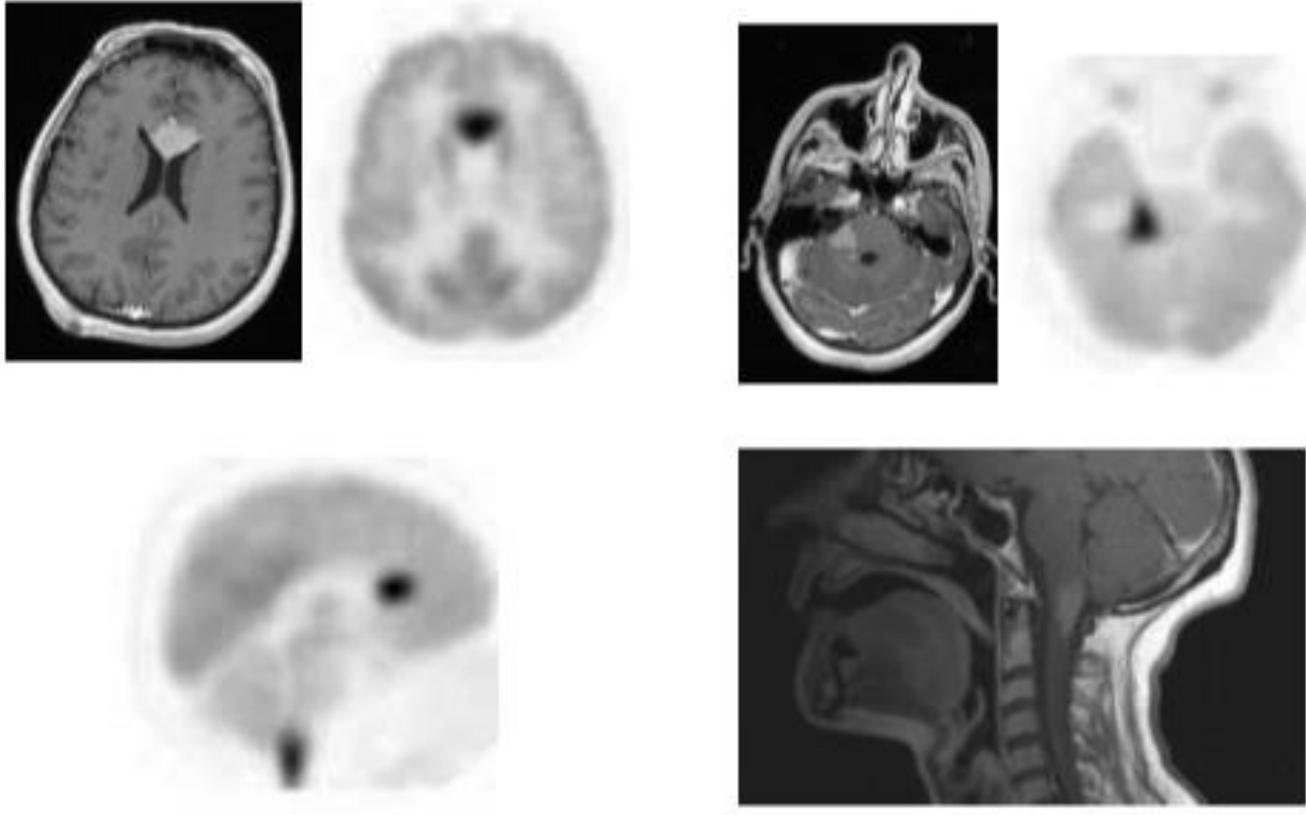
Kickingeder et al., 2014



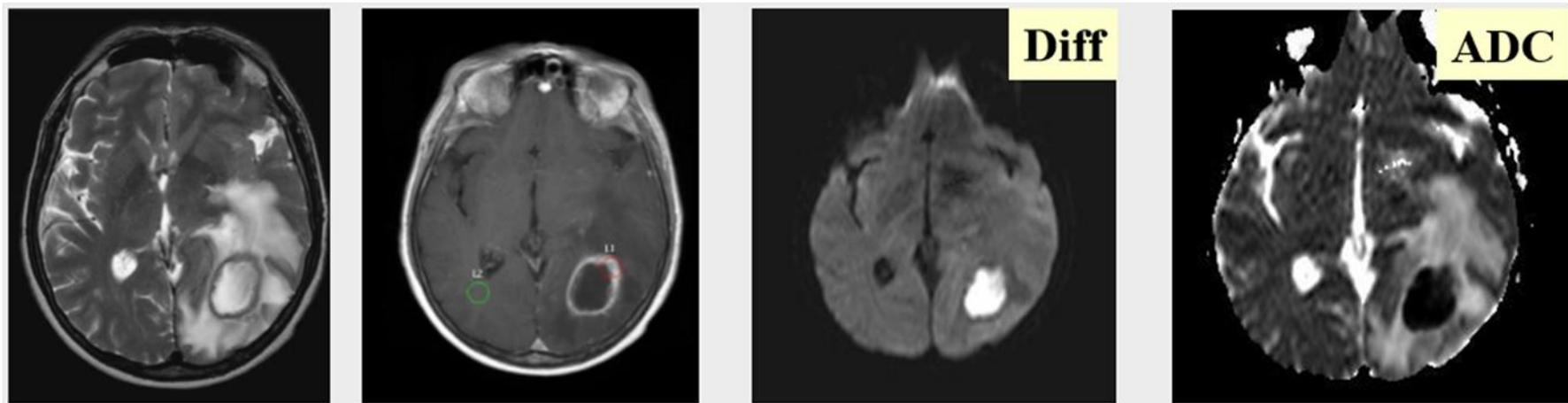
Yamashita et al., 2012

	Aspect du LPSNC	Signification	Se différencie des
<i>IRM encéphalique</i>			
Diffusion	Hyperintensité Diminution de l'ADC	Hypercellularité	Gliomes/métastases
Perfusion	Petite élévation VSCr Sus-décalage secondaire	Microvascularisation Rupture de BHE	Gliomes/métastases
Spectroscopie	Elévation ++ pic lipides Ratio élevé de Cho/Cr	Prolifération cellulaire	Certains gliomes et toxoplasmose si ID
SWI	Ø artéfact	Ø sang/calcification	Gliomes haut grade
<i>Imagerie métabolique</i>			
TEP	Hypermétabolisme	Prolifération cellulaire	Gliomes/métastases/ méningiomes
TEMP	Hypermétabolisme	Prolifération cellulaire	Lésions infectieuses

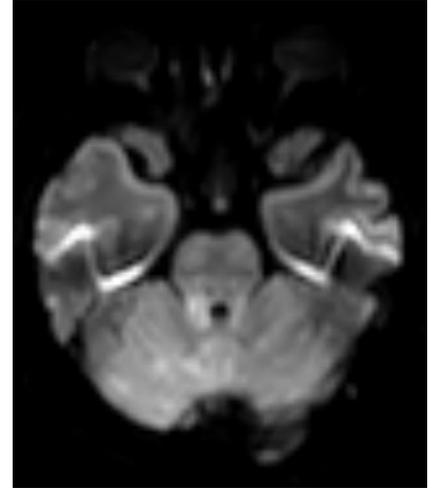
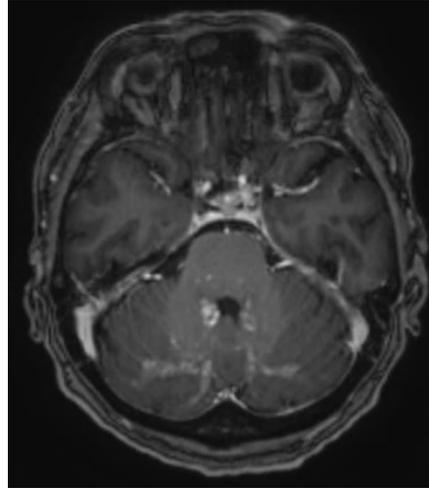
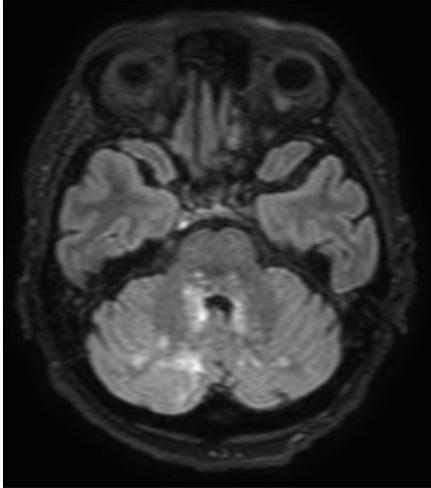
○ Le PET-scan au FDG



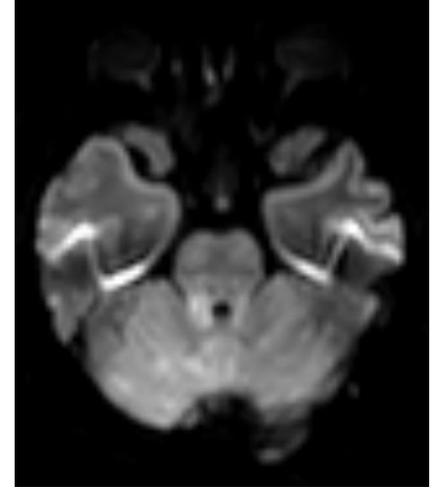
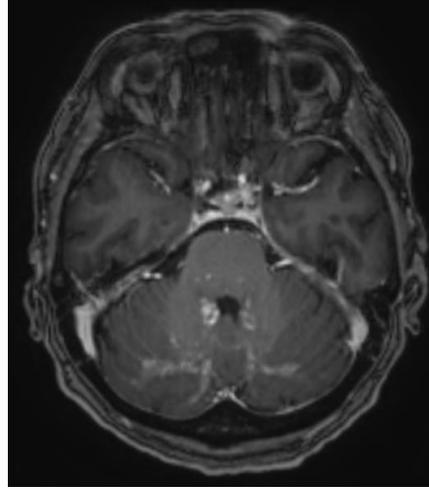
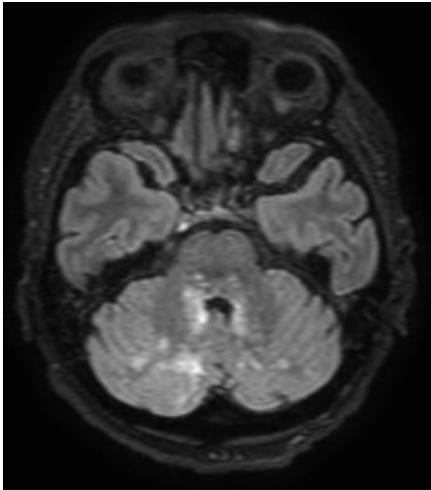
Donc c'est simple?



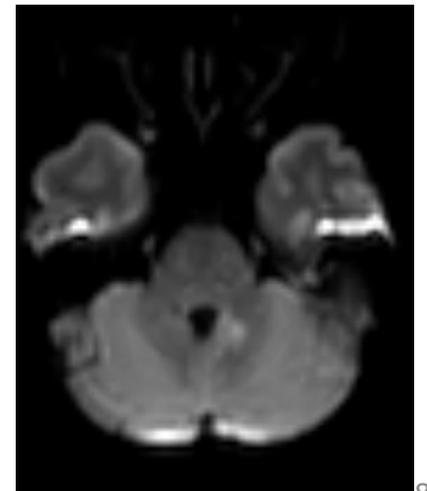
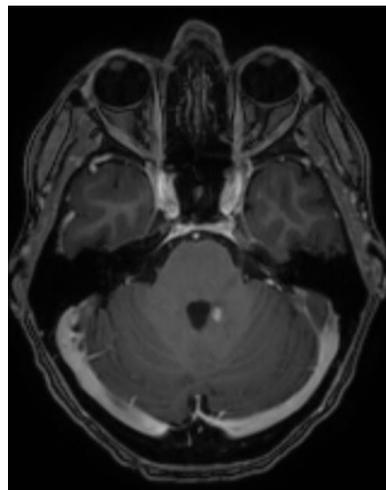
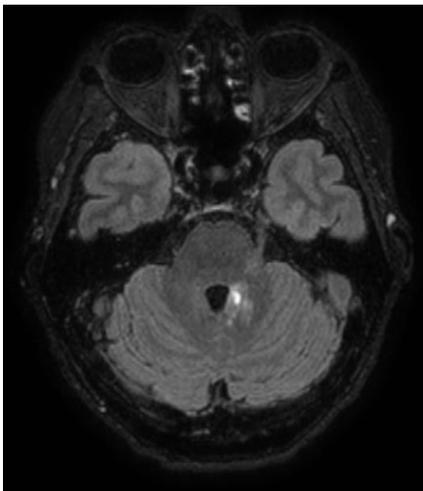
Patiente 1



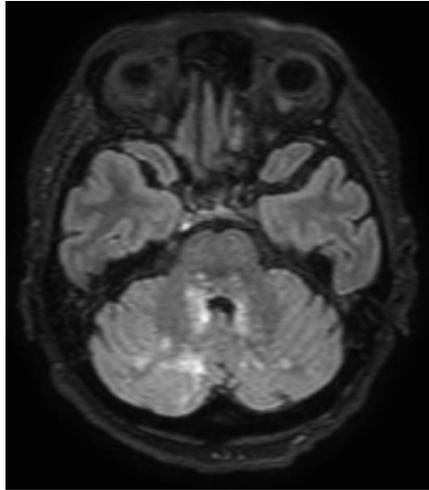
Patiente 1



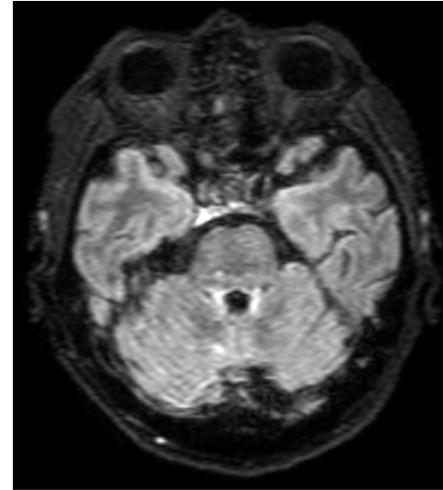
Patiente 2



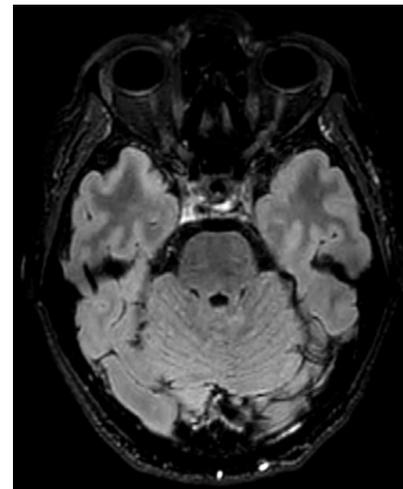
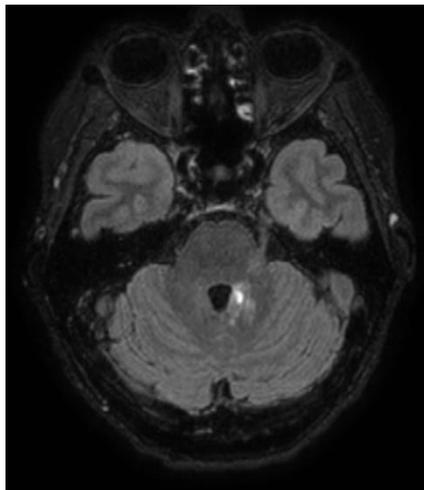
Patiente 1



Après CTC

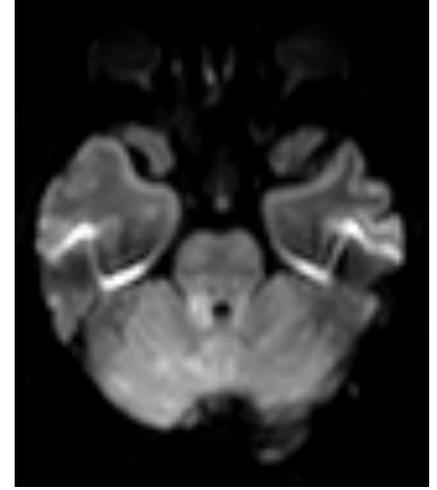
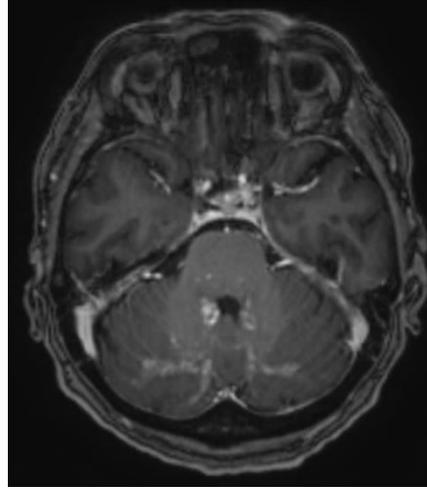
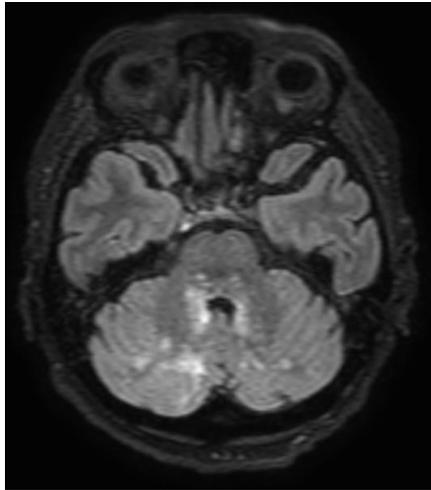


Patiente 2



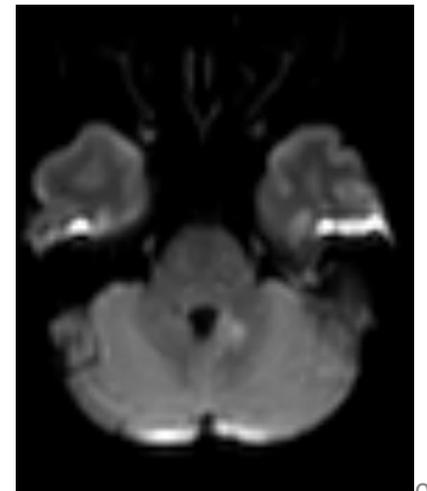
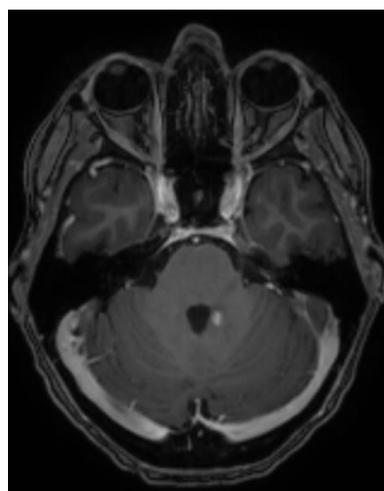
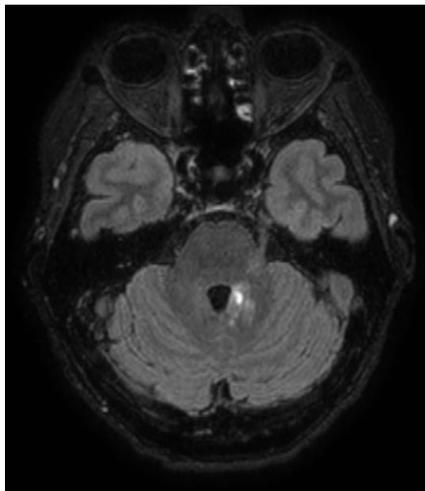
Patiente 1

Lymphome

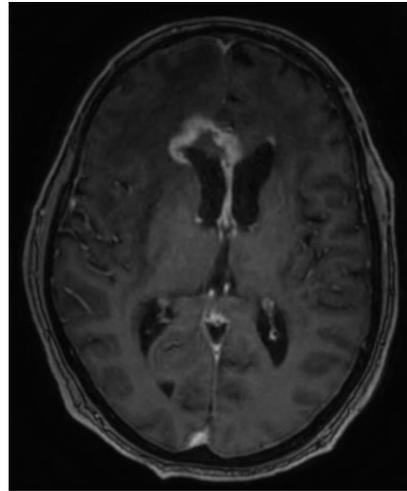
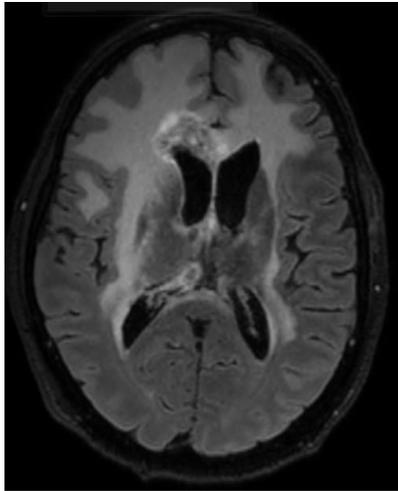


Patiente 2

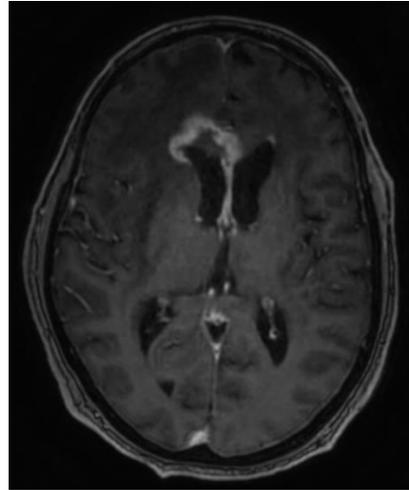
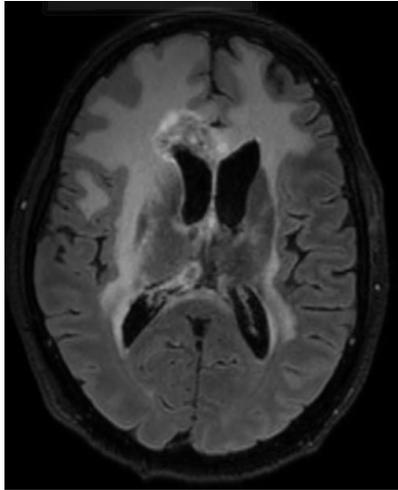
Sarcoïdose



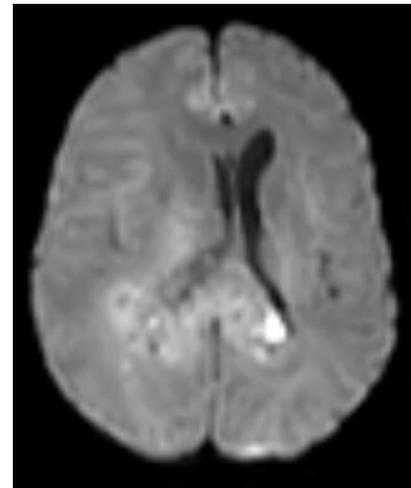
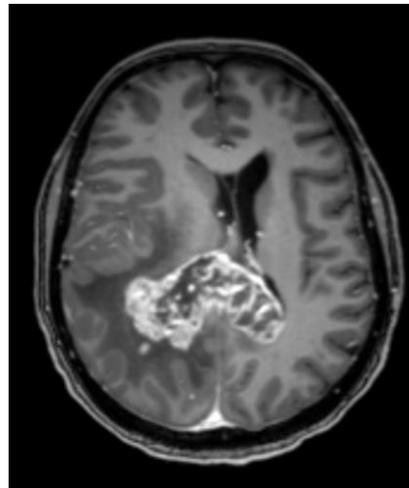
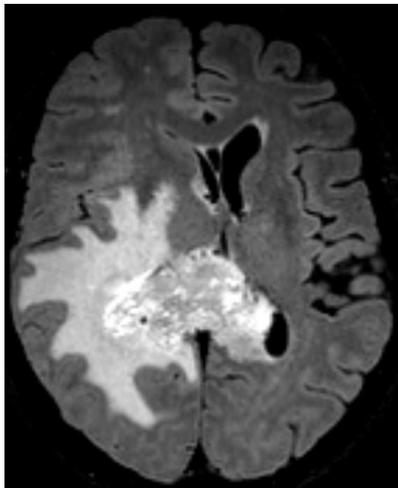
Patient 1



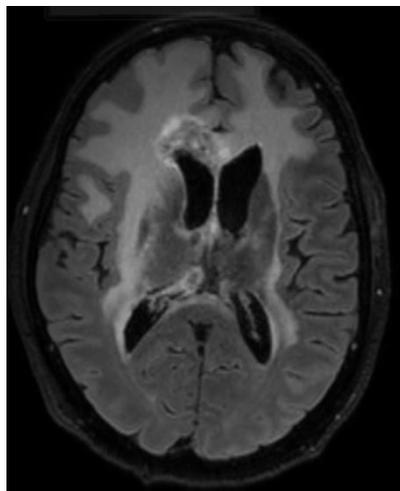
Patient 1



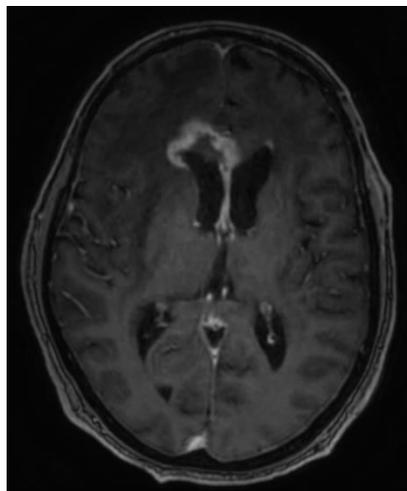
Patient 2



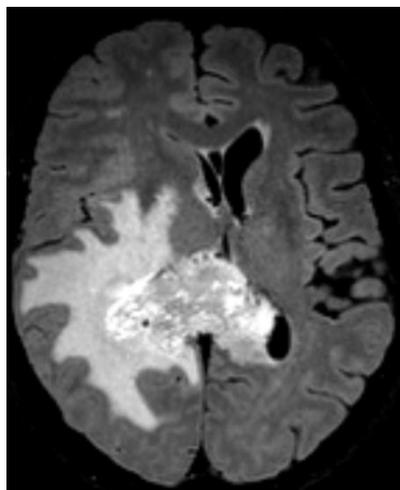
Patient 1



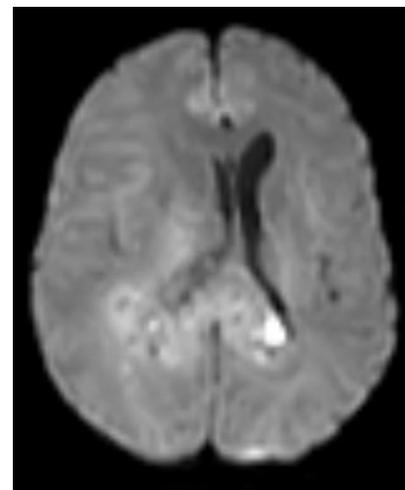
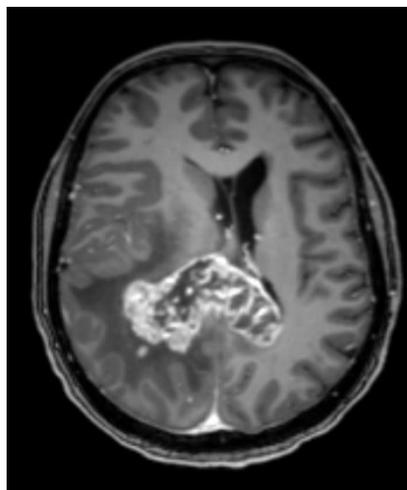
Lymphome



Patient 2



GBM

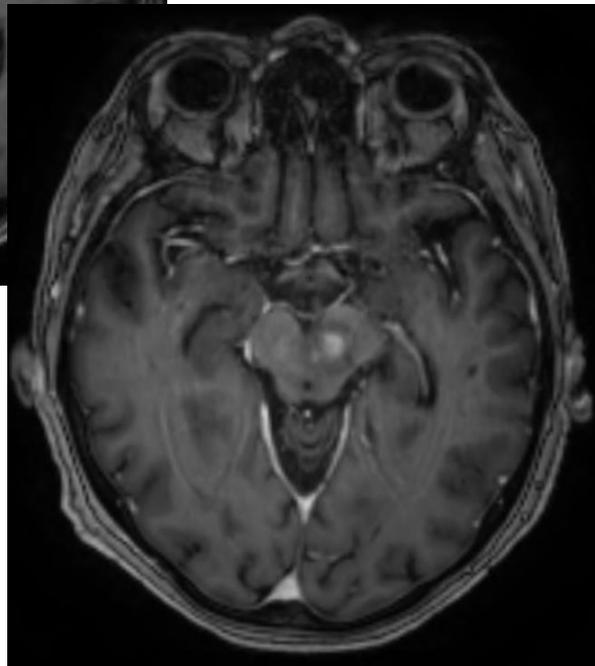
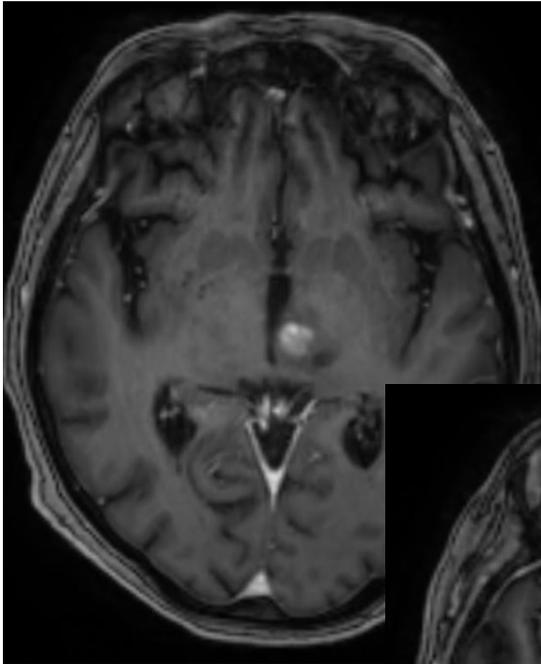


Diagnostic

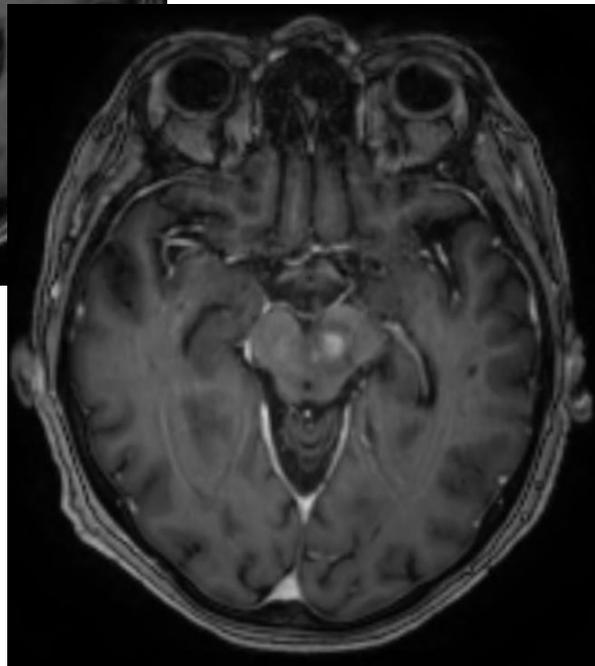
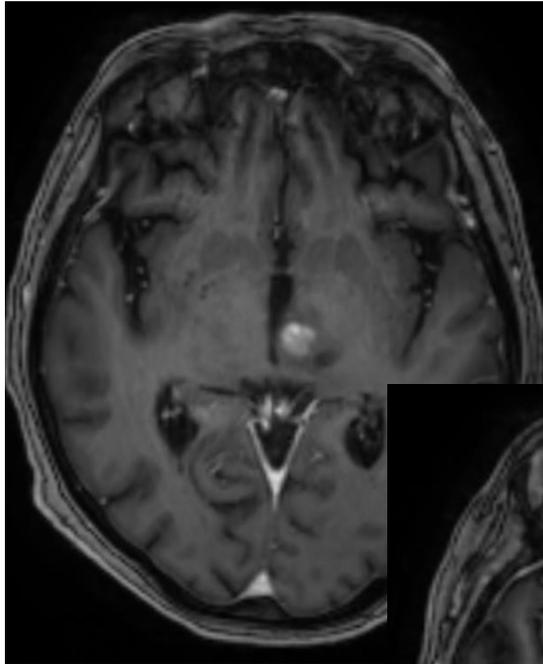
- Anatomopathologique
 - Biopsie cérébrale stéréotaxique
 - Biopsie de vitré/vitrectomie, biopsie de rétine, énucléation
 - Examen cytologique positif sur le LCS
(réarrangement chaînes lourdes des Ig ou cytométrie isfts)
- Cas particulier du patient immunodéprimé :
imageries évocatrices + PCR EBV + dans le LCS

Donc c'est simple?

Donc c'est simple?



Donc c'est simple?



○ Moyens prometteurs :

→ Biologie

- $IL10/IL6 > 1$: Se = 94%, Sp = 80%
- CXCL13
- microARN : MiR21, MiR19b, MiR92a

Chiavazza et al., 2018

→ Imagerie métabolique : nouveaux marqueurs?

Bilan

- Clinique : Neuropsychy et Karnofsky
- Bio sanguine : NFS, LDH, fonction rénale et hépatique, VIH
- IRM : encéphalique ± médullaire si point d'appel

- PL : rapidité achemt!!
 - même L oculaire isolé
 - PCR EBV si ID

Paramètres	% de patients concernés
Hyperprotéinorachie > 0,45g/L (Max = 16gr/L)	65
Pléiocytose > 5 cellules (Max = 120)	36
Augmentation de la β 2-microglobuline	50
Augmentation des LDH	16-36
Bandes oligoclonales	0-27
Hypoglycorachie	< 15
Cytologie positive	12-17
Réarrangement monoclonal des chaînes lourdes des immunoglobulines (PCR)	10
Cytométrie de flux positive	23

- Consultation ophtalmologique: atteinte corps vitré/rétine/tête NO.
Dosage IL10 élevé et IL10/IL6 > 1 (vitré ou humeur aqueuse)

- Bilan systémique :

→ Ex G

→ signes B

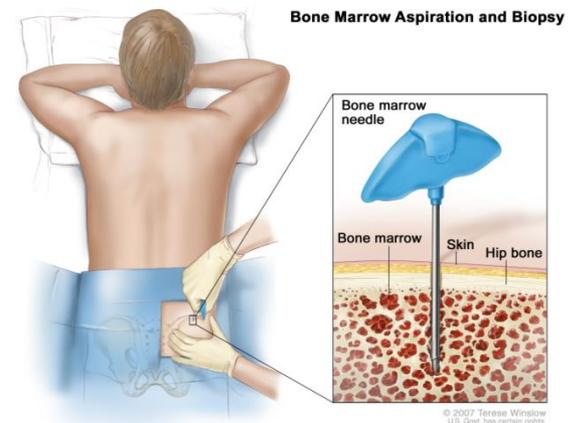
→ BOM

→ TAP/TEP

→ écho testiculaire (3%)



Grimm et al., 2008



Pronostic

- Pronostic :

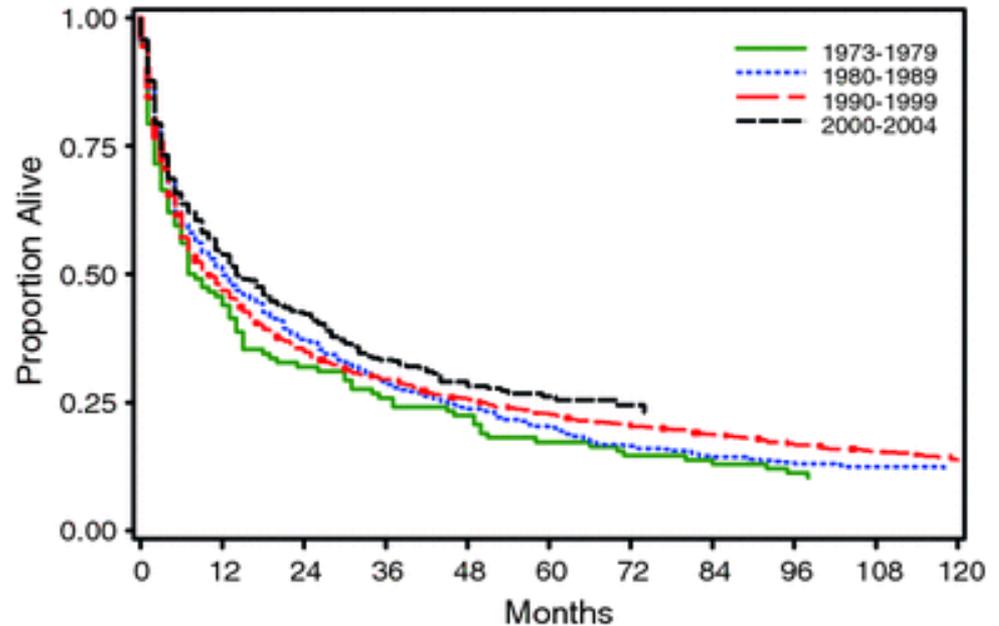
1970s : OS = 7,5 mois



2000s : OS = 14 mois



Récents essais : OS > 100 mois



Norden et al., 2011

Schorb et al., 2013

- Facteurs pronostiques au diagnostic : âge et état général + LDH, loca profonde et protéinorachie. Biomarqueurs?

Traitement



Lymphomes Primitifs du
Système Nerveux Central

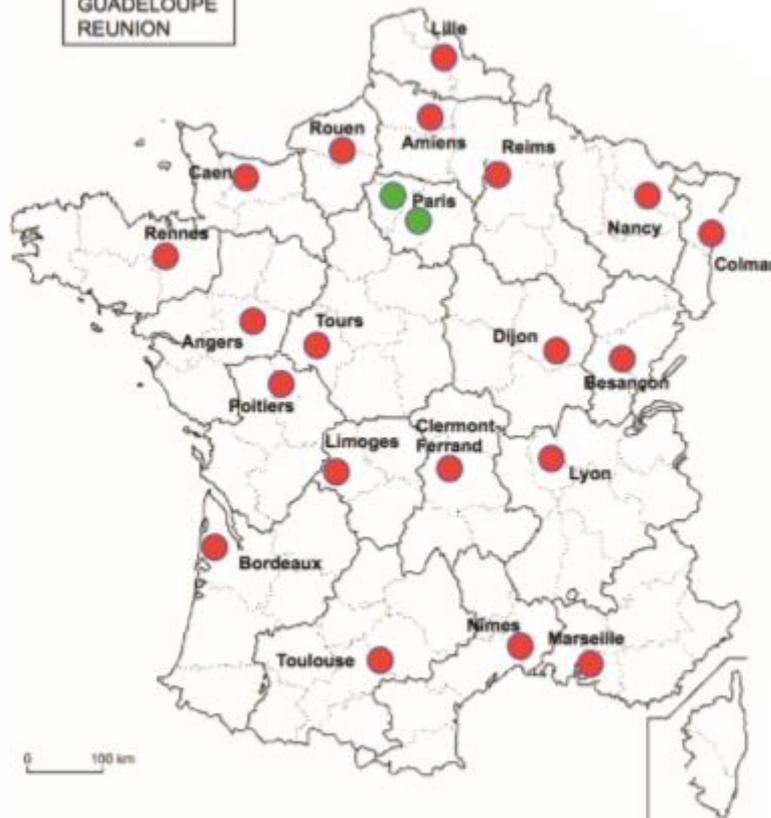
*Recommandations nationales
de bonnes pratiques*

Réseau **LOC** Lymphomes
Océaniques
Cerveaux

2014-2015

21 centres régionaux

● GUYANE
MARTINIQUE
GUADELOUPE
REUNION



Réseau expert national pour les lymphomes primitifs du SNC

Coordination nationale bi-site (Salpêtrière - Institut Curie)

K. Hoang-Xuan & C. Soussain



INTERÉGION	COORDONNATEURS
<i>Alsace</i>	G. Ahle
<i>Aquitaine</i>	P. Soubeyran
<i>Auvergne</i>	J.O Bay
<i>Bourgogne</i>	O. Casasnovas
<i>Bretagne</i>	T. Lamy
<i>Centre</i>	E. Gyan
<i>Champagne-Ardenne</i>	P. Colin
<i>Franche-Comté</i>	A. Brion
<i>Ile de France & DOM</i>	C. Soussain & K. Hoang-Xuan
<i>Languedoc-Roussillon</i>	P. Bourquard
<i>Limousin</i>	A. Jaccard
<i>Lorraine</i>	L. Taillandier
<i>Midi-Pyrénées</i>	A. Benouaich-Amiel
<i>Nord-Pas de Calais</i>	F. Morschhauser
<i>Basse Normandie</i>	G. Damaj
<i>Haute Normandie</i>	F. Jardin
<i>Pays de Loire</i>	M.P. Moles
<i>Picardie</i>	J.P. Marolleau
<i>Poitou-Charentes</i>	V. Delwail
<i>PACA-Corse</i>	O. Chinot
<i>Rhône-Alpes</i>	H. Ghesquières

○ 1^{ère} ligne

- Avant, RT : RC = 60-70%
mais récurrence et toxicité ++



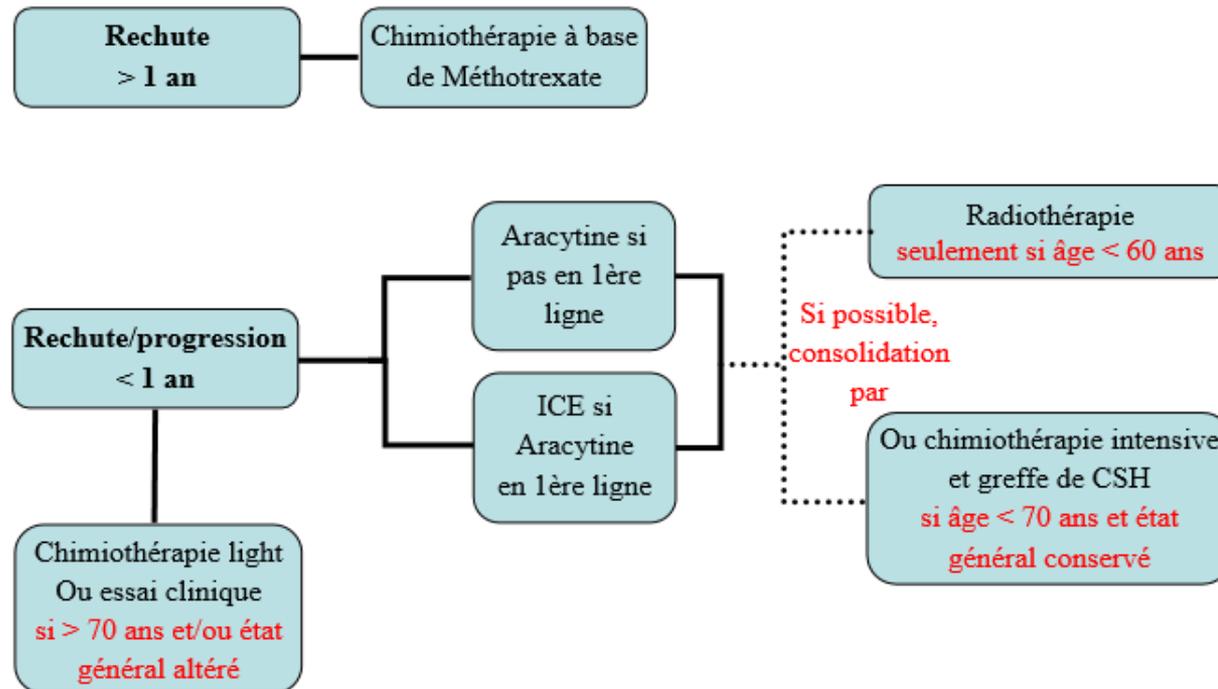
- Consensus actuel :

→ Induction : polyCT à base de Méthotrexate + Ara + R

→ ± Consolidation, selon l'âge

- par RT (< 60 ans), 23-30 Gy si RC, 40 Gy si RP
- par CT intensive et greffe de CSH (jusqu'à 70 ans)

- 30 % des LPSNC sont réfractaires à la 1^{ère} ligne de traitement
- 35-60 % rechutent dans les 2 ans



- Pour les patients âgés, non « fit » : TMZ, CCNU, Gemox

- LIOP :
 - si EG conservé, comme LPSNC (80% R)
 - si « non fit », RT oculaire (30 Gy) ou MTX IVT
 - rechute/progression : traitement local ou TMZ

- Méningite lymphomateuse : PolyCT à base de Métho et Ara-C.
Si pas de réponse sur PL après 2 cycles, CT intrathécale en plus

- Dans les cas d'ID, reconstitution immunitaire

R*-MPV- A

Quatre cycles de R-MPV (J1=J28)*

Méthotrexate	IV	3,5 g/m ²	en 2 heures	J1 et J15
Vincristine	IV	1.4 mg/m ² (max = 2 mg)	en 5 minutes	J1 et J15
Procarbazine	PO	100 mg/m ²		de J1 à J7

En cas de RP au (R)-MPV, rajouter des cycles de MTX pour obtenir une RC

Puis 1 cycle de R-Aracytine, débuté à J14 du dernier MTX*

Cytarabine	IV	3 g / m ² / j	en 3 heures	J1 et J2
------------	----	--------------------------	-------------	----------

*Le Rituximab sera administré à la dose standard (375 mg/m²) à J1 de chaque cure en fonction du choix des centres de l'adjoindre à la chimiothérapie

Critères de réponse

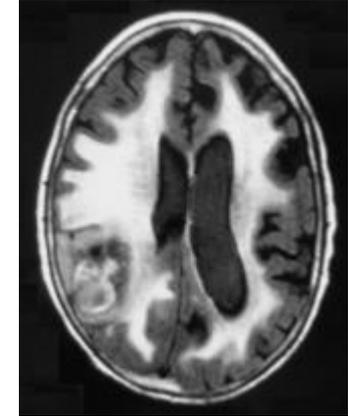
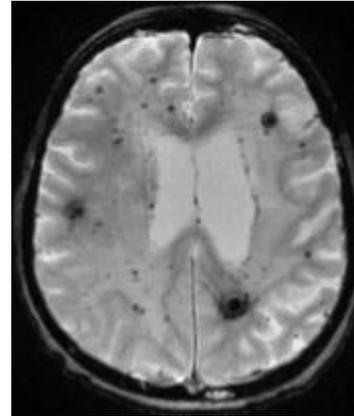
○ Selon l'IPCG

	IRM	Stéroïdes	Ophthalmologie	LCR
RC	Pas de prise de contraste (pdc)	Arrêtés depuis au moins 2 semaines (sauf si indiqués pour une autre pathologie)	Normal (N) ↳ pas d'évaluation ophtalmologique si OPH 1 négative	Pas de cellule tumorale ↳ pas de PL si PL1 négative
RCu	RC sauf PDC < 3mm au niveau biopsie ou sur un site avec micro saignement, ↳ si pas d'évolution dans le temps = RC	RC radiologique mais stéroïdes non arrêtés	Anomalies mineures mais non spécifiques d'une origine tumorale ↳ si pas d'évolution = RC	
RP	↳ de 50% ou plus du volume des pdc		↳ de l'infiltrat du vitré, de la rétine ou du nerf optique mais persistance (photos couleurs si possible)	↳ pas de cellules tumorales ↳ cellules malignes ou suspectes persistantes mais ↳ de 50% ou plus du volume des pdc cérébrales.
Stabilité	réponses < RP mais pas de critère de progression			
Progression	↳ ≥ de plus de 25% du volume des pdc (baseline ou meilleure réponse) ↳ apparition de nouvelles lésions (SNC ou ailleurs)		progression des lésions (vitré, rétine, nerf optique)	Apparition de cellules tumorales

Abrey et al., 2005

Tolérance

- Hématologique
- Rénale : Méthotrexate +++
- Neurologique :



- = perte neuronale, démyélinisation, ↓ neurogénèse hippoc
- troubles attentionnels, mnésiques, ataxie, incontinence, démence
- dès 3 mois suivant le traitement
- RT > CT. Effet synergique des associations
- Retentissement sur qualité de vie

Corticoïdes

- 40-70% des LPSNC régressent sous CTC
 - dès le 1^{er} jour
 - jusqu'à 60 mois
- Régression sous CTC ≠ LPSNC : SEP, sarcoïdose, parfois méta
- Effet cytolytique temporaire
- Dans nbx protocoles : effet anti-oedémateux, anti-nauséux, orexigène, psychostimulant

Références

Grommes C and DeAngelis L. Primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 2017

Houillier C et al. Lymphomes intracrâniens. EMC 2017

Soussain C et al. Actualités des LCP. Bull Cancer 2014



Réseau Expert National
pour les Lymphomes Oculo-Cérébraux