



HAL
open science

Avancées diagnostiques et thérapeutiques dans les lymphomes primitifs du système nerveux central

F. Lozano-Sanchez, A. Morales-Martinez, C. Houillier, K. Hoang-Xuan

► **To cite this version:**

F. Lozano-Sanchez, A. Morales-Martinez, C. Houillier, K. Hoang-Xuan. Avancées diagnostiques et thérapeutiques dans les lymphomes primitifs du système nerveux central. *Pratique Neurologique - FMC*, 2020, 11, pp.73 - 76. <10.1016/j.praneu.2020.01.010>. <hal-03489629>

HAL Id: hal-03489629

<https://hal.science/hal-03489629v1>

Submitted on 22 Aug 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Titre : Avancées diagnostiques et thérapeutiques dans les lymphomes primitifs du système nerveux central

Titre anglais : Advances in the diagnostic and therapeutic management of primary central nervous system lymphoma

Auteurs :

Fernando Lozano, Andrea Morales-Martinez, Caroline Houillier, Khê Hoang-Xuan

Affiliations : Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Sorbonne Université, Service de neurologie Mazarin, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Centre de référence national LOC, Paris, France

Correspondance : Khê Hoang-Xuan

e-mail : khe.hoang-xuan@aphp.fr

Tel 01 42 16 03 81

Adresse : Service de neurologie Mazarin, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47 boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13

Résumé : Lymphome primitif du système nerveux central

Le lymphome primitif du système nerveux central (LPSNC) est probablement la tumeur la plus complexe à prendre en charge en neuro-oncologie. L'identification et l'utilisation de biomarqueurs tumoraux comme le taux d'IL10 dans les biopsies liquides et les mutations *MYD88*, *CD19B*, devraient contribuer à faciliter leur diagnostic et le suivi. Sur le plan thérapeutique, l'objectif est curatif. Il s'agit d'une tumeur très sensible au méthotrexate à haute dose. En raison des complications neurocognitives auxquelles elle expose les patients, la radiothérapie voit sa place se réduire en particulier chez les patients âgés où elle n'est plus proposée. Chez les patients plus jeunes, la chimiothérapie intensive avec autogreffe de cellules souches périphériques devient l'option thérapeutique privilégiée en traitement de consolidation. L'ibrutinib, le lenalidomide et l'immunothérapie (CART) ont fait leur preuve de concept dans les LPSNC et constituent les nouveaux agents les plus prometteurs pour améliorer le pronostic de la maladie.

Summary : Primary central nervous system lymphoma

Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) is probably the tumor the most complex to manage in neurooncology. Identification and use of tumor biomarkers such as IL10 in liquid biopsies and MYD88 and CD79B, would be helpful for the diagnosis and the follow-up. The objective of the treatment is curative. PCNSL is highly sensitive to high dose MTX. Due to the high risk to develop neurocognitive complications, the role of radiotherapy is declining especially in the elderly who are the most exposed. In younger patients, high dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation is now the

preferred treatment option for consolidation. Ibrutinib, lenalidomide and immunotherapy (CART) has provided proof of concept and are the most promising agents to improve prognosis of PCNSL.

Mots Clés : Lymphome primitif du système nerveux central, lymphome, SNC, IL10, MYD88, ibrutinib, lenalidomide.

Key words: Primary CNS lymphoma, lymphoma, CNS, IL10, MYD88, ibrutinib, lenalidomide.

POINTS ESSENTIELS :

- Les lymphomes primitifs du système nerveux central (LPSNC) revêtent une présentation radiologique très polymorphe et parfois trompeuse.
- Les IRM multimodales et le dosage de l'IL10 dans le LCS peuvent aider au diagnostic.
- Une confirmation histologique est requise avant tout traitement.
- Les LPSNC sont très sensibles au méthotrexate à haute dose.
- En raison des risque de complications neuro-cognitives, la radiothérapie de consolidation n'est plus recommandée chez les patients âgés et la chimiothérapie intensive avec autogreffe de cellules souches périphériques lui est préférée chez les patients jeunes.

- De nouveaux agents ont récemment fait preuve de leur activité dans les LPSNC :
l'ibrutinib et le lenalidomide.

Introduction

Les lymphomes primitifs du système nerveux central (LPSNC) sont des lymphomes non hodgkiniens malins, qui se développent dans le cerveau, dans les méninges, la moelle épinière et l'œil, en l'absence de toute atteinte systémique associée au moment du diagnostic. Les raisons pour lesquelles ces tumeurs se développent dans le SNC et y restent en règle générale confinés sont encore mal comprises. Ces tumeurs rares représentent 5% des tumeurs malignes primitives du système nerveux central et leur prise en charge diagnostique et thérapeutique est complexe (1). Il s'agit dans plus de 95% des cas des lymphomes diffus à grandes cellules B (DLCB) avec un immunophénotype agressif de type « lymphocyte activé » (ABC) ou plus largement « non centre germinatif ». On estime l'incidence à 400 nouveaux cas par an en France (2). Si les LPSNC sont favorisés par la présence d'une immunodépression (le plus souvent induite par le VIH ou les immunosuppresseurs au long cours en particulier lors des transplantations d'organe), les patients sont aujourd'hui dans leur très grande majorité immunocompétents et les éventuels facteurs favorisant dans cette population restent à identifier (3). Avec le développement de traitements efficaces contre le VIH, les LPSNC de l'immunodéprimé sont devenus rares, en revanche une augmentation continue de l'incidence dans la population âgée est observée sur les dernières décennies (4). Dans la base nationale française du réseau LOC qui recense tous les nouveaux cas diagnostiqués dans son réseau depuis 2011, la population âgée de plus de 60 ans représente plus de 70% des cas (5). Cette observation est d'importance, car il s'agit d'une population particulièrement exposée aux complications des traitements en particulier neurocognitives et qui nécessite une prise en charge spécifique.

Prise en charge diagnostique

La présentation clinique est habituellement similaire à celle des autres tumeurs du système nerveux central mais traduit plus souvent une atteinte diffuse du cerveau. Les symptômes sont le plus souvent des troubles cognitifs et des troubles du comportement, des signes d'hypertension intracrânienne, des déficits neurologiques focaux, et plus rarement une épilepsie. Néanmoins, les LPSNC sont connus pour se présenter de façon trompeuse tant sur le plan clinique que radiologique pour des tumeurs du SNC. A titre d'exemples, on peut ainsi rencontrer des modes de révélation originaux comme une atteinte endocrinienne dans les lésions de la région hypothalamo-hypophysaires, une hyperventilation neurogène central dans les lymphomes du tronc cérébral, une atteinte des nerfs crâniens ou pluriradiculaires en cas de dissémination méningée ou une atteinte oculaire correspondant classiquement à une uvéite souvent peu symptomatique, se traduisant par un flou visuel d'évolution indolente. Elle peut être uni ou bilatérale, isolée et quand elle est associée à un processus expansif intracérébral, elle permet d'évoquer fortement le diagnostic et conduire à une vitrectomie diagnostique. Il est ainsi capital d'effectuer un examen ophtalmologique complet avec un fond d'œil mais aussi un examen à la lampe à fente. Chez le patient immunocompétent, l'aspect à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale est souvent typique sous la forme d'un processus expansif de localisation profonde péri-ventriculaire, iso ou hypointense en pondération T1, se rehaussant de façon intense et homogène après injection de produit de contraste, revêtant un aspect « cotonneux ». Les lésions peuvent être uniques ou multiples, infra et/ou supratentorielles, avec un œdème souvent modeste par rapport à la taille de la lésion.

Les prises de contraste sous épendymaires, voire intraventriculaires, réalisant un aspect de « ventriculite » sont évocateurs du diagnostic. L'imagerie doit être interprétée en fonction de l'administration de corticoïdes, qui peuvent entraîner une diminution plus ou moins importante des lésions et modifier la nature des prises de contraste qui peuvent devenir plus hétérogènes et moins évocatrices. Les IRM multimodales avec spectroscopie et séquences de perfusion font évoquer le diagnostic quand elles montrent à la spectroscopie un pic de lipides associé à une augmentation du rapport choline sur *N*-acétylaspartate (NAA) et l'absence d'augmentation du rCBV aux séquences de perfusion (6). Toutefois si l'association de toutes ces caractéristiques constitue un bon argument en faveur du diagnostic, aucun signe n'est pathognomonique. Les LPSNC peuvent aussi revêtir des présentations radiologiques très variées et atypiques ; le défi diagnostique est particulièrement difficile dans les cas ne prenant pas le contraste (10%) et ne se présentant pas comme un processus expansif tumoral, à l'instar des *lymphomatosis cerebri*, qui se présentent sous la forme d'une lésion infiltrante diffuse avec un aspect de leucoencéphalopathie. La présentation radiologique des LPSNC chez l'immunodéprimé peut être similaire à celle observée chez l'immunocompétent, mais dans la moitié des cas les lésions prennent le contraste de façon hétérogène ou annulaire et sont volontiers multiples posant dans ce contexte le diagnostic différentiel d'une toxoplasmose ou d'abcès bactériens.

Malgré les progrès de l'imagerie, le diagnostic définitif reste histologique et repose sur l'examen de tissu cérébral obtenu par biopsie. Néanmoins, en cas de forte suspicion clinique et radiologique, l'identification de cellules lymphomateuses dans le liquide céphalo-spinal (LCS) ou l'humeur vitrée obtenue par vitrectomie peut suffire. Ainsi, en

cas de lésion cérébrale évocatrice à l'IRM, on réalisera une ponction lombaire et un examen ophtalmologique avant d'envisager une biopsie cérébrale. À la ponction lombaire, si on retrouve fréquemment une méningite lymphocytaire avec une lymphocytose et une hyperprotéinorachie souvent modérées, on ne peut identifier des cellules lymphomateuses que dans 20% des cas, et l'analyse cytologique qui est difficile doit être complétée par un immunophénotypage par cytométrie en flux et une recherche de clonalité par étude de réarrangement des gènes des immunoglobulines par *polymerase chain reaction* (PCR). Plusieurs biomarqueurs à visée diagnostique ont été récemment identifiés dans le LCS avec une bonne sensibilité et spécificité pour le diagnostic de lymphome. On peut notamment citer la recherche de micro-ARN spécifiques, le dosage de la néoptérine, mais les données les plus solides concernent en routine le dosage de l'interleukine 10 (IL 10) ou le ratio interleukine 10 sur l'interleukine 6 (IL 6) (7-9). L'IL10 peut aussi se doser dans le vitrée encas de lésion oculaire suspecte (10). Le suivi du dosage de l'IL10 pourrait aussi avoir un intérêt dans le suivi thérapeutique des patients traités (9).

La caractérisation moléculaire des LPSNC a montré qu'il n'existait pas d'anomalies spécifiques aux localisations du SNC par rapport aux localisations systémiques, cependant certaines altérations sont surreprésentées, en particulier les délétions de CDKN2A, les pertes du chromosome 6q et les mutations ponctuelles de MYD88 et CD19B avec hotspot présentes dans 50 à 80% des cas (2, 11, , 13). Ces mutations peuvent être retrouvées dans d'autres hémopathies malignes (par exemple la maladie de Waldenström) mais comme elles sont absentes dans les tumeurs solides et les pathologies inflammatoires ; ainsi leur détection dans la tumeur, le LCS voire dans l'ADN circulant peuvent avoir un intérêt diagnostique (14, 15).

Une fois le diagnostic posé, le bilan d'extension comprend la biopsie ostéo-médullaire, l'échographie testiculaire et le scanner thoraco-abdomino-pelvien, qui peut être avantageusement remplacé par une tomographie par émission de positron pancorporelle au fluorodésoxyglucose (TEP-FDG). Cela permet d'éliminer un lymphome systémique s'accompagnant d'une atteinte cérébrale secondaire, ce qui impliquerait un plan thérapeutique différent. Ce bilan étant rarement positif et ne doit pas retarder la mise en place d'un traitement en cas de lésion cérébrale menaçante.

Prise en charge thérapeutique

Le traitement initial repose sur une polychimiothérapie à base de méthotrexate (MTX) à haute dose en intraveineux (au moins 3 g/m² par cure) afin de permettre le passage des barrière hémato-encéphalique et hémato-méningée et atteindre des concentrations thérapeutiques. Cette chimiothérapie doit être suivie dès la 24^{ème} heure d'une administration dite de sauvetage par de l'acide folinique, antidote du MTX, jusqu'à élimination complète du MTX qui se fait par voie rénale et s'accompagne d'une pré et post hydratation avec une alcalinisation des urines. Il est recommandé de combiner le MTX à d'autres agents afin de réduire le risque de résistance, et de préférence à des agents passant la barrière hémato-cérébrale, tels que le temozolomide, la procarbazine, le CCNU, ou la cytarabine à haute dose (1). L'intérêt démontré dans les lymphomes systémiques de même type de rajouter du rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20) est plus discuté dans les LPSNC où le franchissement de la barrière hémato-cérébrale est limité notamment du fait de la taille de la molécule et des résultats contradictoires des essais cliniques (16, 17).

Le taux de réponses objectives (réponse partielle ou complète) à la chimiothérapie d'induction est obtenu dans 50 à 80 % des cas, mais celle-ci peut-être de courte durée et il paraît important de proposer un traitement de consolidation par une radiothérapie encéphalique *in toto* ou une chimiothérapie intensive avec autogreffe de cellules souches périphériques. Deux essais cliniques randomisés ont récemment montré l'efficacité de ces stratégies avec une meilleure préservation des fonctions neurocognitives (IELSG et LOC) pour l'intensification avec autogreffe. Cette dernière approche devrait être amenée très probablement à remplacer dans l'avenir la radiothérapie comme traitement de consolidation (18,19). Pour les sujets âgés de plus de 60-65 ans, qui sont exposés d'une part à un risque très élevé de développer une leuco-encéphalopathie sévère dans les mois ou années qui suivent la radiothérapie combinée au MTX, et qui d'autre part ne peuvent tolérer l'intensification avec autogreffe, une chimiothérapie d'entretien après la chimiothérapie d'induction pourrait être une stratégie alternative plus adaptée dans cette population fragile (20). Elle est en cours d'évaluation dans une phase III nationale (essai Blocage, PHRC). Une autre question est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de doses réduites de radiothérapie (23 Gy au lieu de 40 Gy) (21). A l'ère moderne en appliquant les recommandations de traitement, on estime que 30 à 50% des patients peuvent espérer pouvoir être guéri, les patients âgés ayant toutefois un pronostic plus sombre en partie lié à des traitements suboptimaux.

Les progrès thérapeutiques viendront des nouvelles thérapies pour lesquelles les preuves de concept ont été obtenues dans des phases précoces et des phase II. Parmi les plus prometteuses, il faut citer les thérapies ciblées comme l'ibrutinib, inhibiteur de tyrosine kinase Bruton qui est une enzyme importante de la voie de signalisation des récepteurs

antigéniques des cellules B (BCR). L'ibrutinib inhiberait l'activation de la voie de signalisation NK kappa B et de la voie PI3K/AKT/mTor. En monothérapie dans les LPSNC réfractaires ou en rechute, on observe un taux de réponse de 52 % (22).

On peut aussi citer des immunomodulateurs comme le lenalidomide avec un taux de réponse 40% de quand il est associé au rituximab dans les récurrences après échec des chimiothérapies avec MTX (23). Les inhibiteurs de check-point par anti PD1 (nivolumab et pembrolizumab) pourraient aussi avoir une activité dans les LPSNC (24). Ces agents pourraient être utilisés en combinaison avec le MTX pour augmenter le taux de rémission de la chimiothérapie d'induction mais aussi être utilisés dans les traitements de maintenance au long cours pour améliorer le contrôle à long terme de la maladie. Les CART cells notamment dirigés contre CD19 qui révolutionnent la prise en charge des lymphomes systémiques de type DLBC, constituent également un grand espoir pour les localisations cérébrales primitives ou secondaires (25).

References

1. Hoang-Xuan K, Bessell E, Bromberg J, Hottinger AF, Preusser M, Rudà R, et al. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. *Lancet Oncol.* 2015;16:e322-332
2. Zouaoui S, Rigau V, Mathieu-Daudé H, Darlix A, Bessaoud F, Fabbro-Peray P, et al. Recensement national histologique des tumeurs du système nerveux central : résultats

généraux sur 40 000 cas, principales applications actuelles et perspectives.

Neurochirurgie 2012;58:4-13.

3. Labreche K, Daniau M, Sud A, Law PJ, Royer-Perron L, Holroyd A et al. A genome-wide association study identifies susceptibility loci for primary central nervous system lymphoma at 6p25.3 and 3p22.1: a LOC network study. *Neuro Oncol.* 2019. pii: noz088. doi: 10.1093/
4. Villano, J.L., Koshy, M., Shaikh, H., Dolecek, T.A. & McCarthy, B.J. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer* 2011 ; 105 : 1414-8 .
5. Houillier C, Soussain C, Ghesquières H, Soubeyran P, Chinot O, Taillandier L , et al . Management and outcome of primary CNS lymphoma patients in the modern era. A LOC network study . *Neurology* 2019 (in press)
6. Guillevin R, Menuel C, Vallée JN. Imagerie multimodale par résonance magnétique des tumeurs cérébrales. *Rev Neurol (Paris)* 2011;167:704-17.
7. Baraniskin A, Kuhnhen J, Schlegel U, Chan A, Deckert M, Gold R, Maghnoij A, *et al.* Identification of microRNAs in the cerebrospinal fluid as marker for primary diffuse large B-cell lymphoma of the central . nervous system. *Blood* 2011; 117:3140–3146.
8. Viacoz A, Ducray F, Tholance Y, Barcelos GK, Thomas-Maisonneuve L, Ghesquières H, *et al.* CSF neopterin level as a diagnostic marker in primary central nervous system lymphoma. *Neuro-Oncol* 2015; 17:1497–1503
9. Nguyen-Them L, Costopoulos M, Tanguy M-L, Houillier C, Choquet S, Benanni H, *et al.* The CSF IL-10 concentration is an effective diagnostic marker in immunocompetent

primary CNS lymphoma and a potential prognostic biomarker in treatment-responsive patients. *Eur J Cancer* 2016; 61:69-76.

10. Costopoulos M, Touitou V, Golmard JL, Darugar A, Fisson S, Bonnemye P, et al. IsoldSOLD: A New Highly Sensitive Interleukin Score for Intraocular Lymphoma Diagnosis.. *Ophthalmology*. 2016;123:1626-8

11. Gonzalez-Aguilar A, Idbaih A, Boisselier B, *et al.* Recurrent mutations of MYD88 and TBL1XR1 in primary central nervous system lymphomas. *Clin. Cancer Res* 2012 ; 18 :5203–5211.

12. Bruno A, Boisselier B, Labreche K, et al. Mutational analysis of primary central nervous system lymphoma. *Oncotarget* 2014; 5: 5065–5075.

13. Bruno A, Labreche K, Daniau M, *et al.* Identification of novel recurrent ETV6-IgH fusions in primary central nervous system lymphoma. *Neuro-oncology* 2018; . 20: 1092–1100.

14. Poulain S, Boyle EM, Roumier C, *et al.* MYD88 L265P mutation contributes to the diagnosis of Bing Neel syndrome. *Br J Haematol* 2014; 167:506–513.

15. Fontanilles M, Marguet F, Bohers É, Viailly PJ, Dubois S, Bertrand P et al. Non-invasive detection of somatic mutations using next-generation sequencing in primary central nervous system lymphoma. *Oncotarget* 2017. 8:48157-48168

16 Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of

the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2016;3:e217-227.

17. Bromberg JEC, Issa S, Bakunina K, Minnema MC, Seute T, Durian M, et al. Rituximab in patients with primary CNS lymphoma (HOVON 105/ALLG NHL 24): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol.* 2019;20:216–28.

18. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Fox CP, Schorb E, La Rosée P, et al. Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2017;4:e510–2

19. Houillier C, Taillandier L, Dureau S, Lamy T, Laadhari M, Chinot O, et al. Radiotherapy or Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary CNS Lymphoma in Patients 60 Years of Age and Younger: Results of the Intergroup ANOCEF-GOELAMS Randomized Phase II PRECIS Study. *J Clin Oncol.* 2019; 37:823-833

20. 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;2:e251-259.

21. Morris PG, Correa DD, Yahalom J, Raizer JJ, Schiff D, Grant B, et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. *J Clin Oncol.* 2013;31:3971–9.

22. Soussain C, Choquet S, Blonski M, et al. Ibrutinib monotherapy for relapse or refractory primary CNS lymphoma and primary vitreoretinal lymphoma: Final analysis of the phase II “proof-of-concept” iLOC study by the Lymphoma study association (LYSA) and the French oculo-cerebral lymphoma (LOC) network. *Eur. J. Cancer.* 2019;117:121–130.
23. Ghesquieres H, Chevrier M, Laadhari M, Chinot O, Choquet S, Moluçon-Chabrot C, et al. Lenalidomide in Combination with Intravenous Rituximab (REVRI) in Relapsed/Refractory Primary CNS Lymphoma or Primary Intraocular Lymphoma: a Multicenter Prospective “Proof of Concept” Phase II Study of the French Oculo-Cerebral Lymphoma (LOC) Network and the Lymphoma Study Association (LYSA). *Ann Oncol.* 2019; 30:621-628
24. Nayak L, Iwamoto FM, LaCasce A, Mukundan S, Roemer MGM, Chapuy B, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma. *Blood.* 2017;129:3071–3
- 25 Abramson JS, McGree B, Noyes S, Plummer S, Wong C, Chen Y-B, et al. Anti-CD19 CAR T Cells in CNS Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377:783–4

Pas de conflits d'intérêt en rapport avec l'article