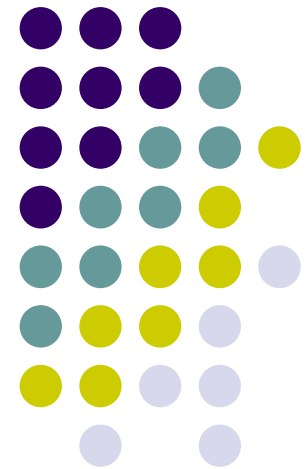
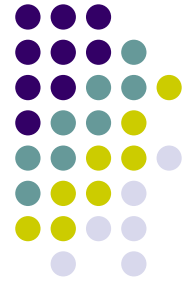


Traitement des lymphomes cérébraux primitifs

Pierre Soubeyran
Institut Bergonié, Bordeaux



Quel standard de traitement ?



- **Pas de place pour la chirurgie**
 - *En dehors du diagnostic*
 - *Du fait du caractère infiltratif et multifocal*
- **Traitements efficaces**
 - *Corticothérapie (40% RO, 10% RC)*
 - *Radiothérapie*
 - *Chimiothérapie à base de méthotrexate HD*
- **Des toxicités attendues**
 - *De la chimiothérapie*
 - *De la radiothérapie*



Quelle radiothérapie ?

- **Pas d'essais comparatifs**
- **Une seule étude prospective**
 - *RTOG : 51 patients – 41 évaluable*
 - *40 Gy encéphale total + 20 Gy Boost*
 - *Survie médiane 12 mois*
 - *80% récidives dans le lit tumoral irradié*
- **Encéphale *in toto***
- **40 à 50 Gy en fractionnement classique**



Quelle chimiothérapie ?

- **Base de méthotrexate à forte dose**
 - *3 g/m²*
- **Schéma de référence : L Abrey, L DeAngelis**
 - *Méthotrexate 3,5 g/m² J1*
 - *Vincristine 1,4 mg/m² J1*
 - *Procarbazine 100 mg/m² J1 à J7*
 - *5 cycles*
 - *Consolidation post-RT (Cytarabine HD-2 x 3 g/m²-2 cy.)*



Quelle chimiothérapie ?

- **52 patients inclus**
 - *Tous : MTX HD*
 - *30 patients : radiothérapie encéphale total*
 - Pas de radiothérapie si âgé (22 pts)
 - *35 patients : cytarabine HD*
 - Patients âgés, progression, refus
- **Réponse au traitement**
 - *Post-MTX : 21% RC, 35% RCu, 33% RP*
90% réponses
 - *Fin traitement : 94% RO (87% RC)*
- **Survie médiane : 60 mois**
- **Facteurs pronostiques : âge >60 et KPS <80%**

Quelle chimiothérapie ?

Chez les jeunes



- **MBVP 2 cycles (4 MTX) + RT 40 Gy**
 - *MTX* *3 g/m²* *J1-J15*
 - *Teniposide* *100 mg/m²* *J2-J3*
 - *Carmustine* *100 mg/m²* *J4*
 - *Methylprednisolone* *60 mg/m²* *J1 à J5*
- **52 patients < 65 ans**
- **Réponse : 81% RO (69% RC)**
- **Survie médiane : 46 mois**

Quelle chimiothérapie ?

Chez les gens âgés



- **Chimiothérapie exclusive**

● <i>MTX</i>	<i>1 g/m²</i>	<i>J1-J10-J20</i>
● <i>Procarbazine</i>	<i>60 mg/m²</i>	<i>J1 à J7</i>
● <i>Lomustine</i>	<i>40 mg/m²</i>	<i>J1</i>
● <i>Methylprednisolone</i>	<i>120/60 mg/m²</i>	<i>un jour/2</i>
● <i>Consolidation</i>	<i>MTX+PLM</i>	<i>J45</i>

- **50 patients > 65 ans**
- **Réponse : 48% RO (42% RC)**
- **Survie médiane : 14,3 mois**

Quelle chimiothérapie ?



	DeAngelis	Poortmans	Hoang-Xuan
Age médian	65 (27-89)	51 (21-65)	72 (60-81)
KPS médian	70%	70%	50%
RO	94%	81%	48%
RC	87%	69%	42%
Survie méd.	60 m	46 m	14,3 m
Décès tox.	0/52	5/52	1/50



Quelles complications ?

- **Toxicité neurologique tardive : 24% (185 pts)**
 - **>60 et RT : 9/12 (75%)**
 - **<60 et RT : 5/19 (26%), 1/52 (2%)**
 - **Chimiothérapie seule : 1/26 (4%), 6/50**
 - **2 facteurs : radiothérapie et âge**
- **Risque de décès toxique**
 - **Aucune décès toxique sur 52**
 - **5 décès toxiques / 52 patients**
 - **1 décès toxique sur 50**

A Omuro, Arch Neurol 2005

I Gavrilovic, J Clin Oncol 2006

P Poortmans, J Clin Oncol 2003

K Hoang-Xuan, J Clin Oncol 2003

Quelle stratégie thérapeutique ?



- **Sujets jeunes**
 - *Chimiothérapie à base de MTX HD*
 - *Radiothérapie encéphale total*
- **Sujets âgés**
 - *Chimiothérapie MTX HD prudente*
 - *Pas de radiothérapie*

Progrès des 20 dernières années

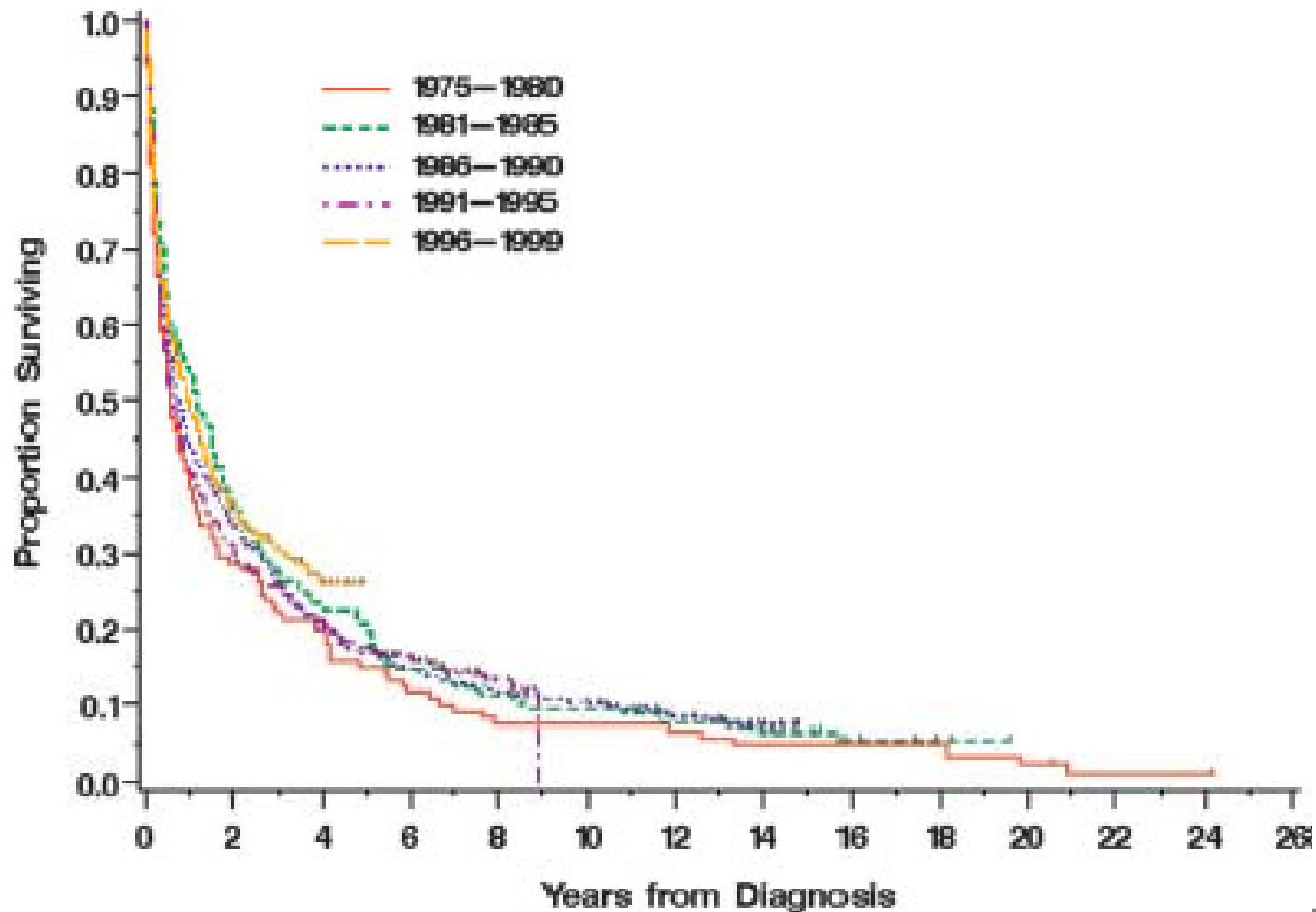


- **Lymphomes cérébraux 1975-1999 SEER**
- **1565 patients immunocompétents**
- **5 périodes**
- **73% décès liés au lymphome**
- **Survie médiane : 9 mois**

Progrès des 20 dernières années



PCNSL Cases in SEER Stratified by Time Period





Réalité ?

- Des essais de phase II
- Aucun essai de phase III
- Sélection des patients dans les essais
 - *Faisabilité d'une chimiothérapie*
 - *Faisabilité d'un traitement*
- Sélection des patients de bon pronostic
 - *Nécessité d'un index pronostique de consensus*

Quels facteurs pronostiques ?



- **Score du MSKCC**
 - *Age > 50 ans*
 - *KPS < 70%*
- **Trois groupes :**
 - *<50 et KPS >70*
 - *>50 et KPS ≥ 70*
 - *<50 et KPS <70*

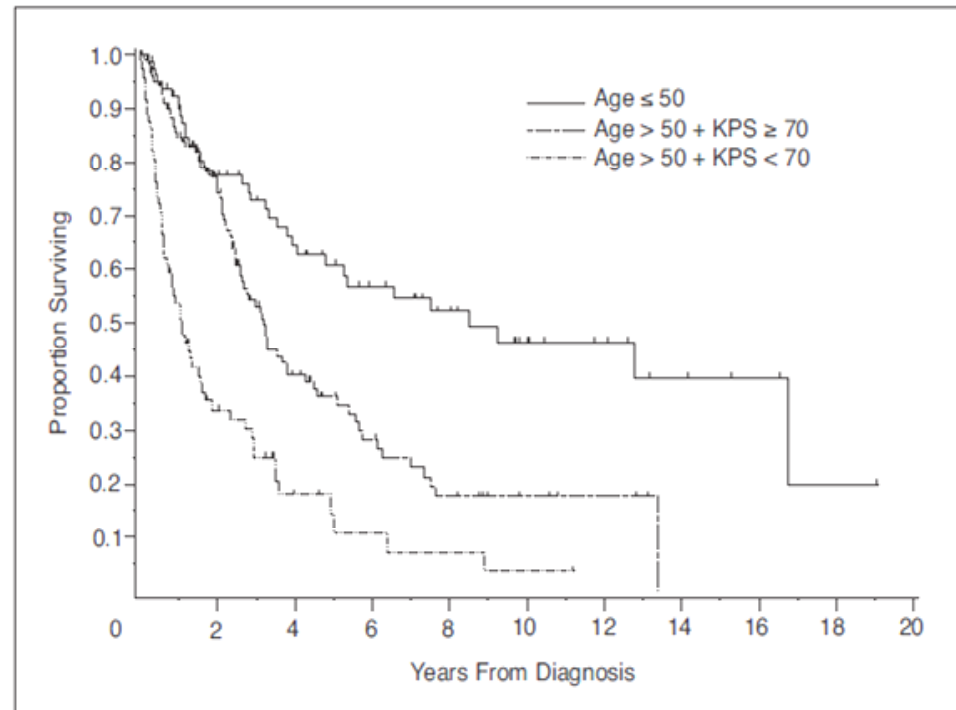


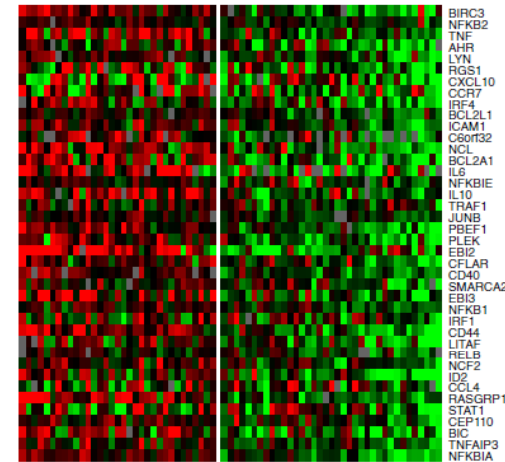
Fig 1. Kaplan-Meier curve showing overall survival of the 282 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC; New York, NY) primary CNS lymphoma patients stratified by recursive partitioning analysis classification. Age younger than 50, class 1; age older than 50 and Karnofsky performance score (KPS) higher than 70, class 2; age older than 50 and KPS less than 70, class 3.

Quelles voies de progrès ?

Mieux connaître la maladie

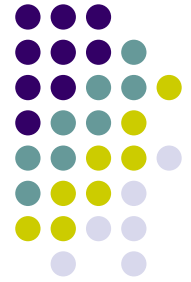


- Série de 82 patients, DGCB
- Classification immunohistochimique
 - *CD10, bcl-6, MUM-1, bcl-2, CD138*
 - *Centre germinatif*
 - *Cellules B activées*
- 96% groupe Cellules B activées
- Grandes cellules B activées
 - *Activation voie NFkB*
 - *Par mutations CARD11 (10%) – siRNA – cible ?*
 - *Amplification SPIB (26%) – siRNA – cible ?*
 - *Hyper-expression FOXP1*



Quelles voies de progrès ?

Nouveaux traitements



- ***Temozolomide***
 - 150 mg/m²/j J1 à J5 tous les 28 j
 - 23 patients en rechute après MTX et/ou radiothérapie
 - Age médian 60 ans
- ***Résultats***
 - 5 RC, 1 RP (26%)
 - Pas de toxicité majeure
- ***Temozolomide + rituximab***
 - 2 RO / 7 patients
 - 8 RO / 15 patients

Quelles voies de progrès ?

Nouveaux traitements



- ***Schéma thérapeutique***
 - Rituximab + schéma DeAngelis
 - Radiothérapie dose réduite si RC
- ***Description***
 - 30 patients
 - Age médian 57 ans, KPS médian 70%
- ***Résultats***
 - 93% RO (78% RC)

Quelles voies de progrès ?

Intensification



- **Schéma thérapeutique**
 - *MBVP 2 cycles*
 - *Réponse : Consolidation Ifo-AraC*
 - *Collecte CSP*
 - *BEAM ASCT*
 - *Radiothérapie 30 Gy*
- **Description**
 - *25 patients*
 - *Age médian : 51 ans (21-60)*
 - *« KPS » médian : 1*
- **Résultats**
 - *11 RC + 10 RP*
 - *Survie globale 4 ans : 64%*

Quelles voies de traitement ?

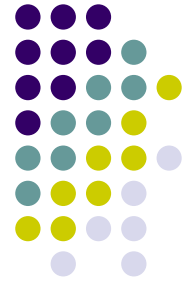
Essais thérapeutiques



- **Essai PRECIS (Carole Soussain)**
 - *Sujets jeunes*
- **Phase II randomisée**
 - *2 R-MBVP+ 2 R-AraC + radiothérapie*
 - *2 R-MBVP+ 2 R-AraC + Thiotépa-Busulfan-CPM + ASCT*

Quelles voies de traitement ?

Essais thérapeutiques



- **Essai sujets âgés (Khê Hoang-Xuan)**
 - *Plus de 60 ans*
- **Phase II randomisée**
 - *DeAngelis 3 cycles + consolidation*
 - *MTX + Temodal 3 cycles*



Conclusions

- **Pas de réel standard = consensus**
 - *Aucune base randomisée*
 - *Des doutes épidémiologiques*
- **Intérêt des études biologiques**
- **Intérêt des nouvelles molécules**
- **Place des essais thérapeutiques**