



RECOMMANDATIONS NATIONALES

DE BONNES PRATIQUES >>

Lymphomes Primitifs du Système Nerveux Central

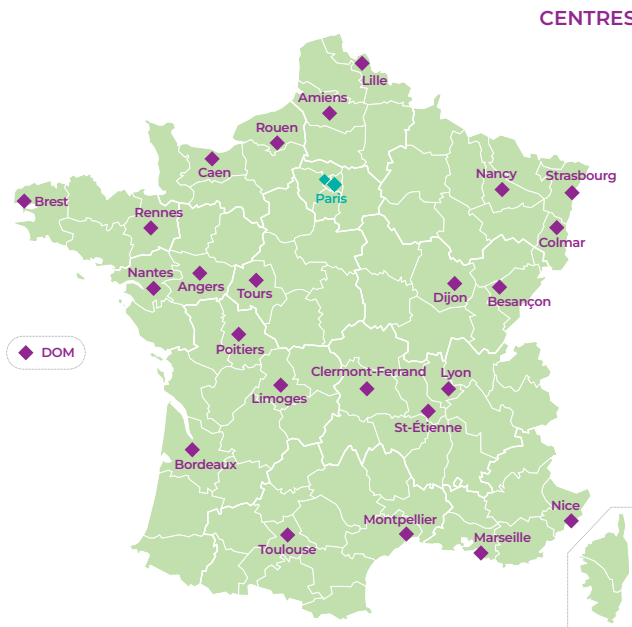
Réseau LOC
Lymphomes Oculo-Cérébraux

2024

» 26 CENTRES EXPERTS RÉGIONAUX

Réseau expert national pour les lymphomes primitifs du SNC
Coordination nationale bi-site (Salpêtrière - Institut Curie)

K. Hoang-Xuan & C. Soussain



CENTRES EXPERTS RÉGIONAUX

COORDONNATEURS

Amiens	J. P. Marolleau
Angers	J. Paillassa
Besançon	A. Chauchet
Bordeaux	A. Schmitt
Brest	A. Tempescul
Caen	G. Damaj
Clermont-Ferrand	C. Chabrot
Colmar	G. Ahle
Dijon	S. Chevreux
Île-de-France & DOM	C. Soussain & K. Hoang-Xuan
Lille	F. Morschhauser
Limoges	J. Abraham
Lyon	H. Ghesquière
Marseille	O. Chinot
Montpellier	M. Fabbro
Nancy	L. Taillandier
Nantes	T. Gastinne
Nice	F. Peyrade
Poitiers	V. Delwail
Rennes	R. Houot
Rouen	F. Jardin
Saint-Étienne	J. Cornillon
Strasbourg	L. M. Fornecker
Toulouse	L. Oberic
Tours	E. Gyan

Chers Collègues

En raison de la rareté des études contrôlées disponibles pour les lymphomes primitifs du système nerveux central (LPSNC), il existe plus d'options que de standards de traitement. Ce guide se veut une synthèse des pratiques des centres experts du réseau national LOC.

Les pratiques retenues ont été validées par le Comité scientifique de LOC sur la base des données existantes de la littérature et de consensus d'experts et peuvent ainsi être considérées comme des recommandations permettant d'homogénéiser la prise en charge de ces patients.

Pour faciliter la lecture et l'utilisation de ce guide, les recommandations sont présentées sous la forme d'algorithmes correspondant chacun à une situation clinique. Vous trouverez également le détail de chaque chimiothérapie ainsi que la fiche signalétique de chaque essai clinique actuellement ouvert en France.

La bibliographie est fournie à titre indicatif sans être exhaustive. Ce guide a été édité pour la 1^{re} fois en 2014, et actualisé une 1^{re} fois en 2021. Il s'agit ici d'une 2^e actualisation.

Nous remercions tous ceux qui ont contribué à ce travail, fruit de réflexions, d'échanges pluridisciplinaires riches et constructifs depuis 2011.

Carole Soussain et Khê Hoang-Xuan,
Co-coordonateurs du réseau LOC

Caroline Houillier,
Organisatrice de la RCP nationale

G. Ahle	Neuro-oncologie, Colmar
N. Cassoux	Ophtalmologie, Paris
C. Chabrot	Hématologie, Clermont-Ferrand
F. Charlotte	Anatomopathologie, Paris
O. Chinot	Neuro-oncologie, Marseille
S. Choquet	Hématologie, Paris
G. Damaj	Hématologie, Caen
F. Davi	Hémato-biologie, Paris
V. Delwail	Hématologie, Poitiers
L. Feuvret	Radiothérapie, Lyon
L.M. Fornecker	Hématologie, Strasbourg
M. Le Garff-Tavernier	Hémato-biologie, Paris
H. Ghesquières	Hématologie, Lyon
R. Gressin	Hématologie, Grenoble
E. Gyan	Hématologie, Tours
K. Hoang-Xuan	Neuro-oncologie, Paris
A. Hottinger	Neuro-oncologie, Lausanne
C. Houillier	Neuro-oncologie, Paris
R. Houot	Hématologie, Rennes
F. Jardin	Hématologie, Rouen
D. Malaise	Ophtalmologie, Paris
B. Mathon	Neurochirurgie, Paris
K. Mokhtari	Anatomopathologie, Paris
L. Nichelli	Neuroradiologie, Paris
A. Schmitt	Hématologie, Bordeaux
C. Soussain	Hématologie, Saint-Cloud
L. Taillandier	Neuro-oncologie, Nancy
V. Touitou	Ophtalmologie, Paris

ABBREVIATIONS

- † **AraC** : cytarabine
- † **Bu** : busulfan
- † **CSP** : cellules souches périphériques
- † **CPM** : cyclophosphamide
- † **DFG** : débit de filtration glomérulaire
- † **EG** : état général
- † **IO** : intra oculaire
- † **IVT** : intravitréen
- † **LOC** : lymphome oculocérébral
- † **LPSNC** : lymphome primitif du système nerveux central
- † **MMSE** : minimal status evaluation
- † **MTX** : méthotrexate
- † **P** : progression
- † **PCA** : ponction de chambre antérieure
- † **PL** : ponction lombaire
- † **PVRL** : lymphome primitif vitréo-rétinien
- † **R** : Rituximab
- † **RC** : Réponse complète
- † **RCP** : réunion de concertation pluridisciplinaire
- † **RP** : Réponse partielle
- † **RT** : radiothérapie
- † **S** : stable
- † **TMZ** : témozolomide
- † **TTP** : thiotépa

Les stratégies thérapeutiques..... 7

1^{ère} ligne

Patient < 65 ans : Première ligne 8

Patient 65 -> 70 - 75 ans et éligible à une autogreffe : Première ligne 10

Patient > 70 - 75 ans ou 65 - 75 ans mais unfit : Première ligne 12

Patient très âgé / très fragile : Première ligne 14

LPSNC avec méningite lymphomateuse : Première ligne 15

Rechute

Patient < 75 ans, éligible à autogreffe : Première rechute 17

Patient > 75 ans ou unfit : Première rechute 19

Rechute post-autogreffe 21

Les lymphomes primitifs vitréo-rétiniens isolés 23

Les protocoles de traitement 28

Les évaluations et suivis 47

Les essais cliniques ouverts en france 55

RCP nationale – web conférence 58

»» LES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

1^{ÈRE} LIGNE - RECHUTE

Essai
LOC - R01

Induction

Polychimio à base de MTX et Ara-C haute dose
R-MPV-A ou R-MBVP-A ou R-C5R
Au moins 6 injections de MTX.

Si contre-indication à la chimio
intensive et < 60 ans

RC

RP > 80 %

P ou S ou RP < 80 %

**Consolidation
par RT**

**Chimio intensive
+ Auto CSP**

Cf traitement de rechute

23,4 Gy/13 fractions
Encéphale *in toto*

Protocole
TTP/Bu +/- CPM

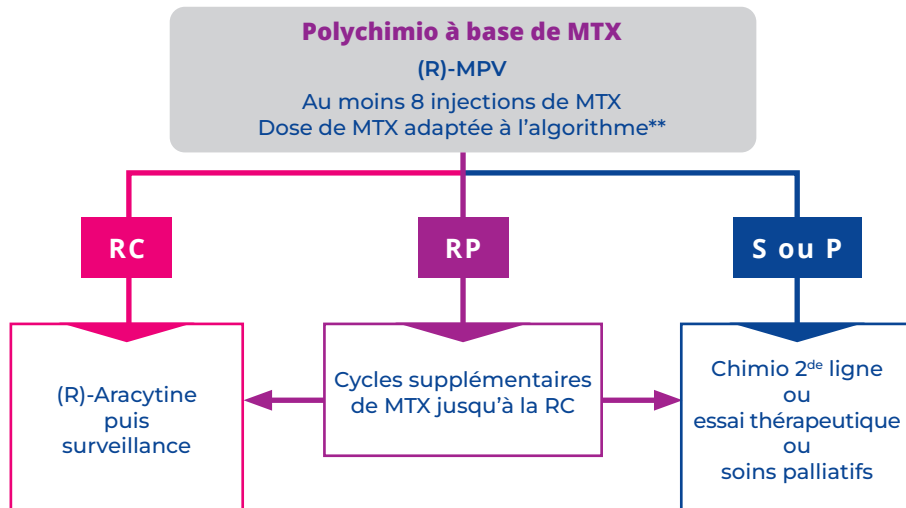
- Houillier C, Taillandier L, Dureau S, et al. Radiotherapy or Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary CNS Lymphoma in Patients 60 Years of Age and Younger: Results of the Intergroup ANOCEF-GOELAMS Randomized Phase II PRECIS Study. *J Clin Oncol* 2019; 37:823-833
- Houillier C, Dureau S, Taillandier L, et al. Radiotherapy or Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary CNS Lymphoma in Patients Age 60 Years and Younger: Long-Term Results of the Randomized Phase II PRECIS Study. *J Clin Oncol.* 2022;40:3692-3698
- Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, 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-e523.
- Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Long-term efficacy, safety and neurotolerability of MATRix regimen followed by autologous transplant in primary CNS lymphoma: 7-year results of the IELSG32 randomized trial. *Leukemia.* 2022 Jul;36(7):1870-1878
- Bromberg JEC, Issa S, Bakunina K, 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;20:216-228.
- 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 Off J Am Soc Clin Oncol* 2013;31:3971-9
- Lesueur P, Damaj G, Hoang-Xuan K, et al. Reduced-dose WBRT as consolidation treatment for patients with primary CNS lymphoma: an LOC network study. *Blood Adv.* 2022 Aug 23;6(16):4807-4815
- Ghesquières H, Tilly H, Sonet A, Dupuis J, Schwartzmann A, Nicolas-Virelizier E, et al. A Multicentric Prospective Phase 2 Study of Intravenous Rituximab and Intrathecal Liposomal Cytarabine in Combination with C5R Protocol Followed by Brain Radiotherapy for Immunocompetent Patients with Primary CNS Lymphoma: A Lymphoma Study Association (LYSA) Trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts 2012 120:796)*
- Sanders S, Chua N, Larouche J-F, et al. Outcomes of Consecutively Diagnosed Primary Central Nervous System Lymphoma Patients Using the Alberta Lymphoma Clinical Practice Guideline Incorporating Thiotepa-Busulfan Conditioning for Transplantation-Eligible Patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25:1505-10
- Gerald Illerhaus G, Ferreri A, Binder M, et al. Effects on Survival of Non-Myeloablative Chemoimmunotherapy Compared to High-Dose Chemotherapy Followed By Autologous Stem Cell Transplantation (HDC-ASCT) As Consolidation Therapy in Patients with Primary CNS Lymphoma - Results of an International Randomized Phase III Trial (MATRix/IELSG43). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts 2022. LBA-3)*

**Polychimio à base de MTX
(R)-MPV-A**

Au moins 6 injections de MTX
Dose de MTX adaptée à l'algorithme*



- Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, 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-e523.
- Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Long-term efficacy, safety and neurotolerability of MATRix regimen followed by autologous transplant in primary CNS lymphoma: 7-year results of the IELSG32 randomized trial. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1870-1878
- Bromberg JEC, Issa S, Bakunina K, 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;20:216-228.
- Omuro AM, Ben-Porat LS, Panageas KS, et al. Delayed neurotoxicity in primary central nervous system lymphoma. *Arch Neurol* 2005;62:1595-1600.
- Omuro A, Chinot O, Taillandier L, 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.
- Bromberg JEC, Issa S, Bakunina K, 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;20:216-228.
- Schorb E, Kasenda B, Ihorst G, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant in elderly patients with primary CNS lymphoma: a pilot study. *Blood Adv*. 2020 Jul 28;4(14):3378-3381
- Schorb E, Fox CP, Fritsch K, et al. High-dose thiotepa-based chemotherapy with autologous stem cell support in elderly patients with primary central nervous system lymphoma: a European retrospective study. *Bone Marrow Transplant*. 2017 Aug;52(8):1113-1119
- Schorb E, Isbell LK, Kerkhoff A. High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation in older, fit patients with primary diffuse large B-cell CNS lymphoma (MARTA): a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2024 Mar;11(3):e196-e205



*Unfit caractérise un patient avec comorbidités et / ou altération de l'état général / neurologique, à l'appréciation du clinicien

**Cf algorithme d'adaptation des doses de MTX chez les patients de + de 60 ans pages 44-45

- Fritsch K, Kasenda B, Schorb E et al. High-dose methotrexate-based immuno-chemotherapy for elderly primary CNS lymphoma patients (PRIMAIN study). *Leukemia* 2017;31:846-852.
- Hoang-Xuan K, Taillandier L, Chinot O, et al. Chemotherapy alone as initial treatment for primary CNS lymphoma in patients older than 60 years: a multicenter phase II study (26952) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *J Clin Oncol* 2003;21:2726-2731.
- Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet* 2009;374:1512-1520.
- Omuro AM, Ben-Porat LS, Panageas KS, et al. Delayed neurotoxicity in primary central nervous system lymphoma. *Arch Neurol* 2005;62:1595-1600.
- Omuro A, Chinot O, Taillandier L, 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.
- Fritsch K, Kasenda B, Hader C, et al. Immunochemotherapy with rituximab, methotrexate, procarbazine, and lomustine for primary CNS lymphoma (PCNSL) in the elderly. *Ann Oncol* 2011;22:2080-2085
- Bromberg JEC, Issa S, Bakunina K, 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;20:216-228.
- Ney DE, Reiner AS, Panageas KS, Brown HS, DeAngelis LM, Abrey LE. Characteristics and outcomes of elderly patients with primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Cancer* 2010;116:4605-4612.
- Houillier C, Ghesquières H, Chabrot C, et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, vincristine and intensified cytarabine consolidation for primary central nervous system lymphoma (PCNSL) in the elderly: a LOC network study. *J Neurooncol.* 2017 Jun;133(2):315-320
- Hoang-Xuan K, Deckert M, Ferreri AJM, et al. European Association of Neuro-Oncology (EANO) guidelines for treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *Neuro Oncol.* 2023 Jan 5;25(1):37-53

MTX HD

Dose à adapter à l'algorithme*
Monothérapie de « debulking »

Chimiothérapie « light »

Hors AMM :
temodal, R-revlimid, ibru

**Bonne tolérance et
amélioration clinique**

Adaptation de la dose
de MTX selon algorithme
Passage à polychimioT

**Mauvaise tolérance
ou échec**

**Chimiothérapie
« light »**
Hors AMM : temodal,
R-revlimid, ibru

**Soins
palliatifs**

**Polychimio à base de MTX (> 3 g/m²)
et Ara-C haute dose**

R-MPVA

R-MBVP-A

R- C5R

ÉVALUATION PAR PL APRÈS 2 CYCLES

Réponse (cytologie)

**Poursuite de la chimiothérapie
systémique**

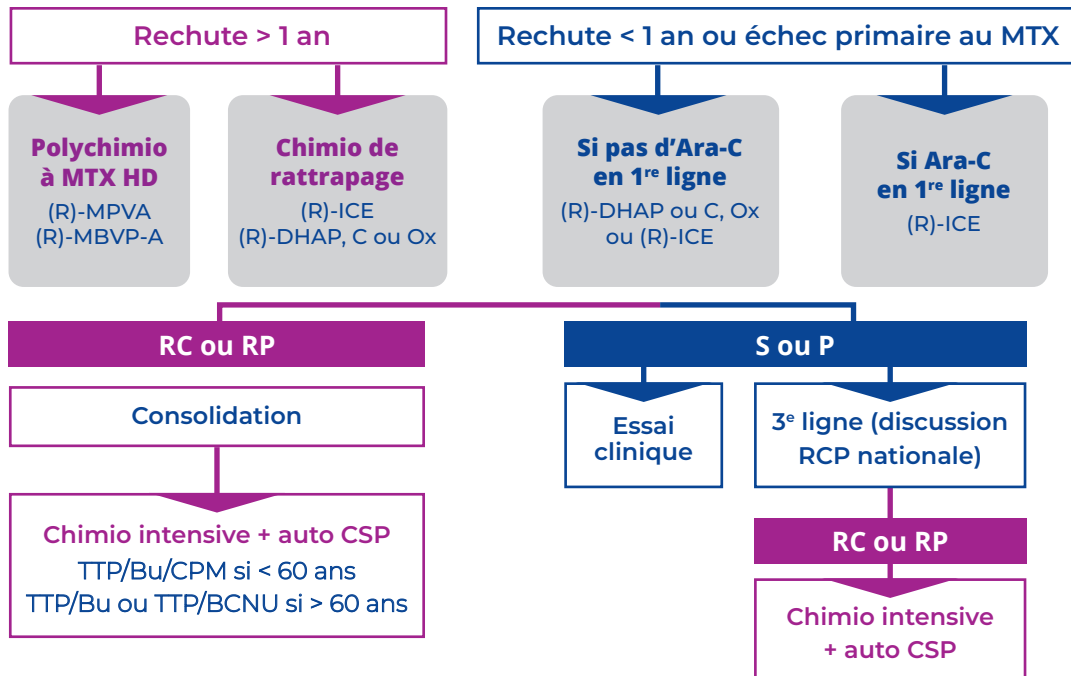
Pas de Réponse

**Poursuite de la chimiothérapie
systémique
+
Chimiothérapie intrathécale
MTX et/ou Ara-C ou Rituximab***

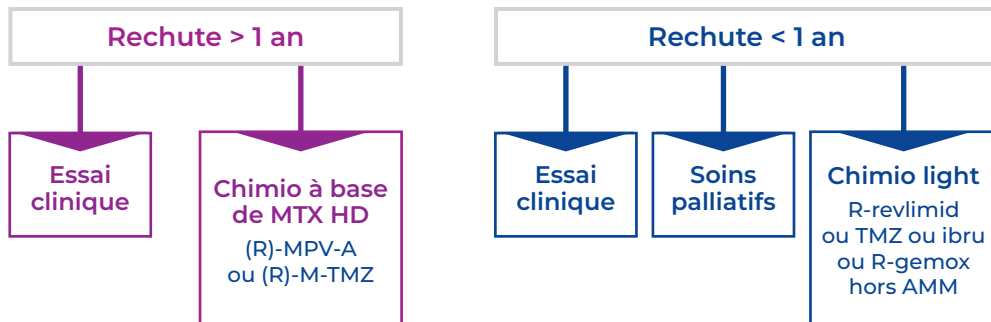
* Hors AMM

- Gállego Pérez-Larraya J, Palma JA, Carmona-Iragui M, Fernández-Torrón R, Irimia P, Rodríguez-Otero P, et al. Neurologic complications of intrathecal liposomal cytarabine administered prophylactically to patients with non-Hodgkin lymphoma. *J Neurooncol.* 2011 ;103(3):603-609
- Hiraga S, Arita N, Ohnishi T, Kohmura E, Yamamoto K, Oku Y, et al. Rapid infusion of high-dose methotrexate resulting in enhanced penetration into cerebrospinal fluid and intensified tumor response in primary central nervous system lymphomas. *J Neurosurg.* 1999 ;91(2):221-30
- Kadoch C, Li J, Wong VS, Chen L, Cha S, Munster P, et al. Complement activation and intraventricular rituximab distribution in recurrent central nervous system lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2014 ;20(4):1029-41
- Khan RB, Shi W, Thaler HT et al. Is intrathecal methotrexate necessary in the treatment of primary CNS lymphoma? *J Neurooncol* 2002;58:175-178
- Muldoon LL, Soussain C, Jahnke K, Johanson C, Siegal T, Smith QR, et al. Chemotherapy delivery issues in central nervous system malignancy: a reality check. *J Clin Oncol.* 2007 ;25(16):2295-2305. Review.
- Ostermann K, Pels H, Kowoll A, Kuhnhen J, Schlegel U. Neurologic complications after intrathecal liposomal cytarabine in combination with systemic polychemotherapy in primary CNS lymphoma. *J Neurooncol.* 2011;103(3):635-40
- Pels H, Juergens A, Glasmacher A, Schulz H, Engert A, Linnebank M, et al. Early relapses in primary CNS lymphoma after response to polychemotherapy without intraventricular treatment: results of a phase II study. *J Neurooncol.* 2009 ;91:299-305
- Rubenstein JL, Fridlyand J, Abrey L, Shen A, Karch J, Wang E, et al. Phase I study of intraventricular administration of rituximab in patients with recurrent CNS and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25:1350-1356.
- Sierra Del Rio M, Ricard D, Houillier C, Navarro S, Gonzalez-Aguilar A, Idbaih A et al. Prophylactic intrathecal chemotherapy in primary CNS lymphoma. *J Neurooncol.* 2012;106(1):143-6

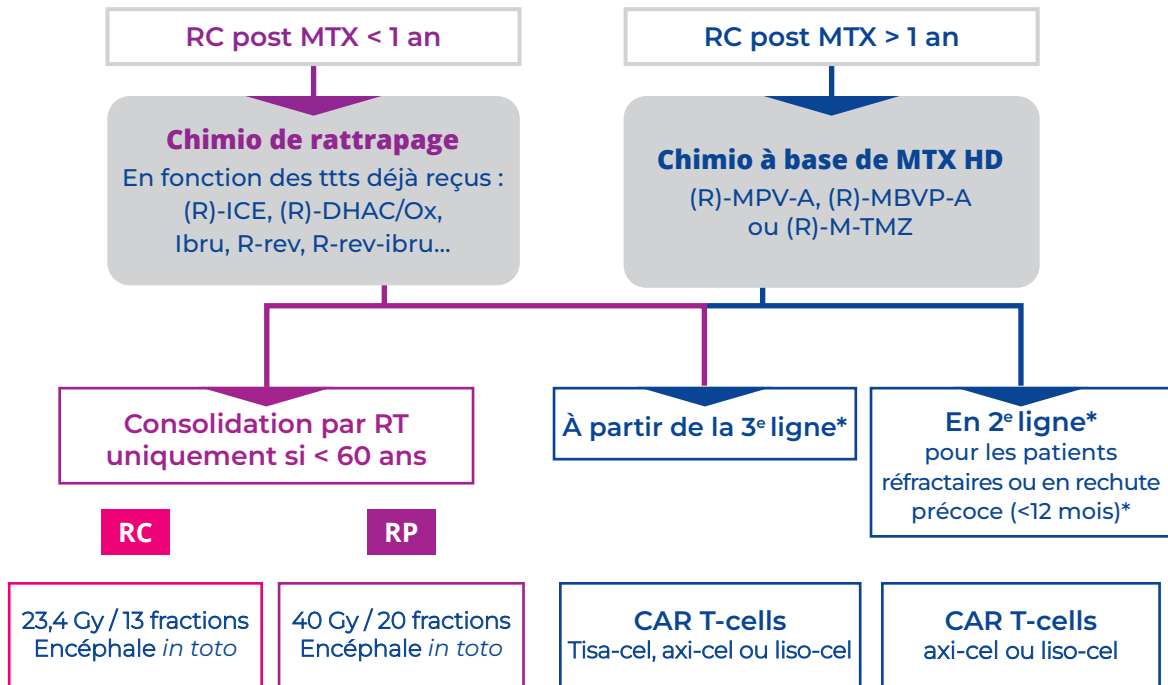
» PATIENT < 75 ANS, ÉLIGIBLE À AUTOGREFFE : PREMIÈRE RECHUTE



- Soussain C, Hoang-Xuan K, Taillandier L, et al. Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma: Société Française de Greffe de Moëlle Osseuse-Thérapie Cellulaire. *J Clin Oncol* 2008;26:2512-2518.
- Soussain C, Choquet S, Fourme E, et al. Intensive chemotherapy with thiotepa, busulfan and cyclophosphamide and hematopoietic stem cell rescue in relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma and intraocular lymphoma: a retrospective study of 79 cases. *Haematologica* 2012;97:1751-1756.
- Choquet S, Grenier A, Roos Weil D, Houillier C, Soussain C, Cassoux N, et al. High efficiency of ICE (Ifosfamide – Carboplatine-Etoposide in relapse /refractory primary centralnervous system and intraocular lymphoma after first-line treatment containing high dose of methotrexate (MTX) and cytarabine (Ara-C). A multicentric retrospective study from 2010 to 2012 on 34 cases. An LOC network study. *Hematol Oncol* 2013 ;31 (Suppl.1) : 96-150 Abtr # 44
- Langner-Lemercier S, Houillier C, Soussain C, et al. Primary CNS lymphoma at first relapse/progression: characteristics, management, and outcome of 256 patients from the French LOC network. *Neuro Oncol* 2016;18:1297-1303
- del Rio MS, Choquet S, Hoang-Xuan K, Glaisner S, Fourme E, Janvier M, Soussain C. Platine and cytarabine-based salvage treatment for primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol.* 2011;105(2):409-14
- Machover D, Delmas-Marsalet B, Misra SC, Gumus Y, Goldschmidt E, Schilf A, et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and oxaliplatin (DHAOx) as salvage treatment for patients with initially refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2001;12(10):1439-43
- Pentsova E, Deangelis LM, Omuro A. Methotrexate re-challenge for recurrent primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol.* 2014;117(1):161-5
- Plotkin SR, Betensky RA, Hochberg FH, Grossman SA, Lesser GJ, Nabors LB, et al. Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. *Clin Cancer Res.* 2004 Sep 1;10(17):5643-6
- Schorb E, Fox CP, Fritsch K, et al. High-dose thiotepa-based chemotherapy with autologous stem cell support in elderly patients with primary central nervous system lymphoma: a European retrospective study. *Bone Marrow Transplant.* 2017 Aug;52(8):1113-1119

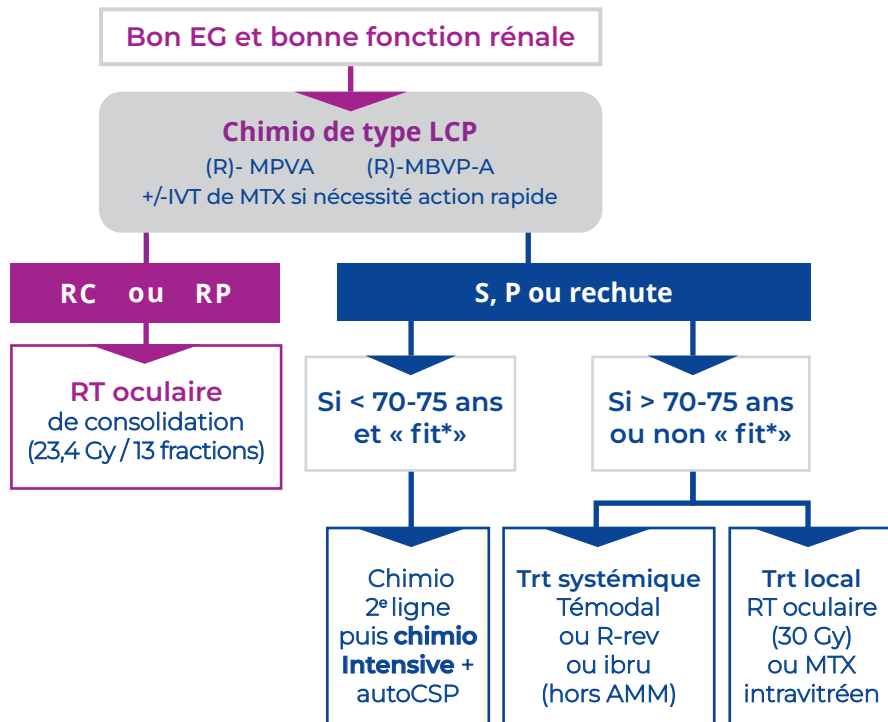


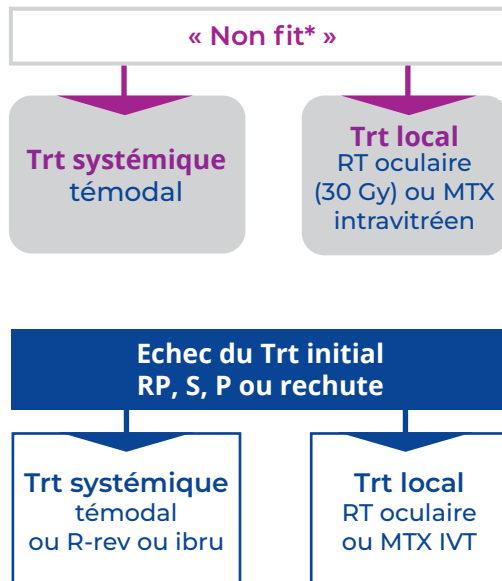
- Soussain C, Choquet S, Blonski M, et al. Ibrutinib monotherapy for relapse or refractory primary CNS lymphoma and primary vitreoretinal lymphoma: Final analysis of the phase II 'proof-of-concept' iLOC study by the Lymphoma study association (LYSA) and the French oculo-cerebral lymphoma (LOC) network. *Eur J Cancer*. 2019 Aug;117:121-130
- Ghesquieres H, Chevrier M, Laadhari M, 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 Epub* 2019 Jan 29
- Pentsova E, Deangelis LM, Omuro A. Methotrexate re-challenge for recurrent primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol* 2014;117(1):161-5
- Plotkin SR, Betensky RA, Hochberg FH, Grossman SA, Lesser GJ, Nabors LB, et al. Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. *Clin Cancer Res*. 2004 Sep 1;10(17):5643-6
- Collignon A, Houillier C, Ahle G, et al. (R)-GEMOX chemotherapy for unfit patients with refractory or recurrent primary central nervous system lymphoma: a LOC study. *Ann Hematol*. 2019 Apr;98(4):915-922
- Nayak L, Abrey LE, Drappatz J, et al. Multicenter phase II study of rituximab and temozolomide in recurrent primary central nervous system lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2013 Jan;54(1):58-61



- 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 Aug;117:121-130
- Ghesquieres H, Chevrier M, Laadhari M, 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 Epub* 2019 Jan 29
- Houillier C, Chabrot CM, Moles-Moreau MP, et al. Rituximab-Lenalidomide-Ibrutinib Combination for Relapsed/Refractory Primary CNS Lymphoma: A Case Series of the LOC Network. *Neurology*. 2021 Sep 28;97(13):628-631
- Pentsova E, Deangelis LM, Omuro A. Methotrexate re-challenge for recurrent primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol* 2014;117(1):161-5
- Plotkin SR, Betensky RA, Hochberg FH, Grossman SA, Lesser GJ, Nabors LB, et al. Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. *Clin Cancer Res*. 2004 Sep 1;10(17):5643-6
- Choquet S, Grenier A, Roos Weil D, Houillier C, Soussain C, Cassoux N, et al. High efficiency of ICE (Ifosfamide–Carboplatine–Etoposide) in relapse /refractory primary centralnervous system and intraocular lymphoma after first-line treatment containing high dose of methotrexate (MTX) and cytarabine (Ara-C). A multicentric retrospective study from 2010 to 2012 on 34 cases. *An LOC network study. Hematol Oncol* 2013 ;31 (Suppl.1) : 96-150 Abtr # 44
- del Rio MS, Choquet S, Hoang-Xuan K, Glaisner S, Fourme E, Janvier M,Soussain C. Platine and cytarabine-based salvage treatment for primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol*. 2011;105(2):409-14
- 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 Off J Am Soc Clin Oncol* 2013;31:3971–9
- Lesueur P, Damaj G, Hoang-Xuan K, et al. Reduced-dose WBRT as consolidation treatment for patients with primary CNS lymphoma: an LOC network study. *Blood Adv*. 2022 Aug 23;6(16):4807-4815
- Houillier C, Taillandier L, Dureau S, 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
- Alcantara M, Houillier C, Blonski M, et al. CAR T-cell therapy in primary central nervous system lymphoma: the clinical experience of the French LOC network. *Blood*. 2022 Feb 3;139(5):792-796
- Frigault MJ, Dietrich J, Gallagher K, et al. Safety and efficacy of tisagenlecleucel in primary CNS lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *Blood*. 2022 Apr 14;139(15):2306-2315
- Choquet S, Soussain C, Azar N, et al. CAR T-cell therapy induces a high rate of prolonged remission in relapsed primary CNS lymphoma: Real-life results of the LOC network. *Am J Hematol*. 2024 Apr 8

LES LYMPHOMES PRIMITIFS VITRÉO-RÉTINIENS ISOLÉS





- Baron M, Roos-Weil D, Soussain D, Houillier C, Gyan E, Soubeyran P, Ertault de la Bretonnière M, Cassoux N, Touitou V, Fardeau C, Leblond V, Choquet S. Le Témozolomide en monothérapie est efficace dans les lymphomes vitréo-rétiniens en rechute/réfractaires, et chez les patients à l'état général altéré. Résultat d'une étude rétrospective multicentrique du réseau LOC. SFH 2014
- Chan CC, Rubenstein JL, Coupland SE, Davis JL, Harbour JW, Johnston Pbet al. Primary vitreoretinal lymphoma: a report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group symposium. *Oncologist*. 2011;16(11):1589-99
- Frenkel S, Hendler K, Siegal T, Shalom E, Pe'er J. Intravitreal methotrexate for treating vitreoretinal lymphoma: 10 years of experience. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(3):383-8
- Grimm SA, Pulido JS, Jahnke K, Schiff D, Hall AJ, Shenkier TN, Siegal T, Doolittle ND, Batchelor T, Herrlinger U, Neuwelt EA, Laperriere N, Chamberlain MC, Blay JY, Ferreri AJ, Omuro AM, Thiel E, Abrey LE. Primary intraocular lymphoma: an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report. *Ann Oncol*. 2007;18(11):1851-5.
- Soussain C, Choquet S, Fourme E, Delgadillo D, Bouabdallah K, Ghesquières H, et al. Intensive chemotherapy with thiotepa, busulfan and cyclophosphamide and hematopoietic stem cell rescue in relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma and intraocular lymphoma: a retrospective study of 79 cases. *Haematologica*. 2012 ;97:1751-6
- Stefanovic A, Davis J, Murray T, Markoe A, Lossos IS. Treatment of isolated primary intraocular lymphoma with high-dose methotrexate-based chemotherapy and binocular radiation therapy: a single-institution experience. *Br J Haematol*. 2010;151(1):103-6
- Taoka K, Yamamoto G, Kaburaki T, Takahashi T, Araie M, Kurokawa M. Treatment of primary intraocular lymphoma with rituximab, high dose methotrexate, procarbazine, and vincristine chemotherapy, reduced whole-brain radiotherapy, and local ocular therapy. *Br J Haematol*. 2012;157(2):252-254

- Choquet S, Grenier A, Roos Weil D, Houillier C, Soussain C, Cassoux N, et al. High efficiency of ICE (Ifosfamide – Carboplatine-Etoposide in relapse /refractory primary central nervous system and intraocular lymphoma after first-line treatment containing high dose of methotrexate (MTX) and cytarabine (Ara-C). A multicentric retrospective study from 2010 to 2012 on 34 cases. An LOC network study. *Hematol Oncol* 2013 ;31 (Suppl.1) : 96-150 Abtr # 44
- Chesquieres H, Chevrier M, Laadhari M, 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 Epub* 2019 Jan 29
- C. Soussain, S. Choquet, M. Blonski, et al. The LYSA/LOC network iLOC phase II study with Ibrutinib for relapse/refractory primary CNS or Vitreoretinal Lymphoma. Article soumis
- Riemens A, Bromberg J, Touitou V, et al. Treatment strategies in primary vitreoretinal lymphoma: a 17-center European collaborative study. *JAMA Ophthalmol.* 2015 Feb;133(2):191-7.
- Soussain C, Malaise D, Cassoux N. Primary vitreoretinal lymphoma: a diagnostic and management challenge. *Blood.* 2021 Oct 28;138(17):1519-1534
- Lam M, Touitou V, Choquet S, et al. Intravenous high-dose methotrexate based systemic therapy in the treatment of isolated primary vitreoretinal lymphoma: An LOC network study. *Am J Hematol.* 2021 Jul 1;96(7):823-833

>> LES PROTOCOLES DE TRAITEMENT

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

Methotrexate	IV	3,5 g/m ²	Dans 500 ml de sérum salé à 9% 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

Si réponse RP au MPV+/- R, rajouter des cycles de MTX pour obtenir une RC

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

Aracytine	IV	3 g/m ² /J	500 ml de sérum glucosé 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

Deux cycles (J1 = J28)

Methotrexate	IV	3 g/m ²	dans 500 ml de sérum salé à 9% en 30 minutes	J1 et J15
VP16	IV	100 mg/m ²	dans 500 ml de sérum salé à 9% en 1h	J2
BCNU	IV	100 mg/m ²	dans 500 ml de sérum glucosé à 5% en 1h	J3
Prednisone	PO	60 mg/m ² /J		J1 à J5

En cas de RP après (R)-MBVP, rajouter des injections de MTX pour obtenir une RC

Puis R*-Aracytine - 2 cycles (J1=J21), à débiter 2 semaines après le dernier MTX

Cytarabine	IV	3 g/m ²	500 ml se sérum glucosé 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

COPADEM x 2 (J1-21)	Dose	Voie d'administration	Jours
Vincristine	1,4 mg/m ² (max 2 mg)	IV	J1
Methotrexate	3 g/m ²	IV en 3 heures	J1
Acide folinique	25 mg toutes les 6 heures	IV	J2 à J4
Adriamycine	60 mg/m ²	IV	J2
Cyclophosphamide	250 mg/m ² toutes les 12h	IV	J2 à J4
Methotrexate + HC	15 mg + 15 mg	IT	J2 et J6
Methylprednisolone	1 mg/kg par 12 heures	IV	J1 à J6

CYM x 2 (J1-21)	Dose	Voie d'administration	Jours
Methotrexate	3 g/m ²	IV en 3 heures	J1
Acide folinique	25 mg toutes les 6 heures	IV	J2 à J4
Methotrexate + HC	15 mg + 15 mg	IT	J2
Cytosine Arabinoside	100 mg/m ²	24 h en IV continue	J2 à J6
Cytosine Arabinoside + HC	40 mg + 15 mg	IT	J6

Le CYM débute à J21 du dernier COPADEM

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

EN RECHUTE (2)

DHAP* (J1-J21)	Cisplatine	100 mg/m ²	IV continue sur 24h	J1
	Cytarabine	2 gr/m ² /12 heures	IV en 3 heures	J2
	Dexamethasone	40 mg	IV	J1 à J4
DHAC* (J1-J21)	Carboplatine	AUC = 5	IV	J1
	Cytarabine	2 gr/m ² /12 heures	IV en 3 heures	J2
	Dexamethasone	40 mg	IV	J1 à J4
DHAOx* (J1-J21)	Oxaliplatine	100 mg/m ²	IV continue sur 24h	J1
	Cytarabine	2 gr/m ² /12 heures	IV en 3 heures	J2
	Dexamethasone	40 mg	IV	J1 à J4
ICE* (J1-J21)	Etoposide	100 mg/m ²	IV en 1 heure	J1 à J3
	Ifosfamide + Mesna	2 gr/m ² /12 heures	IV continue sur 24h	J2 et J3
	Carboplatine	AUC = 5	IV	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

Le DHAC et le DHAOx sont des variantes du DHAP utilisées dans les lymphomes systémiques dont l'efficacité n'a pas été démontrée dans les LPSNC. Ils présentent l'avantage d'une moindre toxicité rénale.

EN RECHUTE (2)

R-revlimid (J1-J28)	Rituximab	375 mg/m ²	IV	J1
	Revlimid	20 mg/J au C1 Puis 25 mg/J si possible	PO	J1 à J21
Ibrutinib	Ibrutinib	560 mg/J	PO	continu
R-lenalidomide-ibrutinib (J1-J21)*	Rituximab	375 mg/m ²	IV	J1
	Lenalidomide	25 mg/J	PO	J1 à J10
	Ibrutinib	560 mg/J	PO	continu
Témozolomide (J1-J28)	Témozolomide	150 mg/m ² /J au C1 Puis 200 mg/m ² /J si possible	PO	J1 à J5
R-Gemox (J1-J21)	Rituximab	375 mg/m ²	IV	J1
	Gemcitabine	1 g/m ²	IV	J1
	Oxaliplatine	100 mg/m ²	IV	J1

*Possibilité de cycles J1-J28 avec lenalidomide 20 mg/j J1-J21

CHIMIOTHÉRAPIE INTENSIVE THIOTEPA - BUSULFAN - CYCLOPHOSPHAMIDE

Thiotépa	IV	250 mg/m ² /J	Dans 250 cc de G5% en perfusion d'1 heure	J-9J-8 J-7
Busulfan	IV	0,8 mg/kg par prise x 10 doses totales (6 doses au total après 60 ans)	Dilué à 0,5 mg/ml de sérum physiologique en perfusion de 2 heures. Une injection toutes les 6 heures	J-6 à J-4
Rivotril	IV	2 mg/J	en perfusion de 24 heures à débiter 12 heures avant le Busulfan IV et à poursuivre 24 heures après l'arrêt du Busulfan IV	
Cyclophosphamide	IV	60 mg/kg/J	Dans 250 cc de G5% en perfusion d'une heure	J-3 et J-2
Uromitexan	IV	Equidose au Cyclophosphamide	en perfusion continue sur 24h	J-3 et J-2
Réinjection CSP*	IV			J0

Recommandations

1. Ajuster, quand une pharmacocinétique est possible, la dose de Bu à l'AUC avec une cible retenue d'exposition au Bu dans l'intervalle : [11 000 – 12 000] microM.min. Dans ce cas, la première dose de Bu est de 3,2 mg/kg à J-6 en 3 heures
2. Considérer le « poids corporel idéal ajusté » des patients pour les doses de chimiothérapie
3. Laisser un intervalle d'au moins 24 heures entre la fin du Bu et le début du cyclophosphamide
4. Obtenir un greffon contenant au minimum un nombre de cellules CD34 + = 5.10⁶/kg
5. Utilisation de facteur de croissance, G-CSF ou du PEG-G-CSF, selon les habitudes des centres

CHIMIOTHÉRAPIE INTENSIVE THIOTÉPA-BUSULFAN JUSQU'À 65 ANS

Thiotépa	IV	250 mg/ m ² /J	Dans 250 cc de G5% en perfusion d'une heure	J-7 J-6 J-5
Busulfan	IV	0,8 mg/kg par prise x 10 doses totales (6 doses au total après 60 ans)	Dilué à 0,5 mg/ml de sérum physiologique en perfusion de 2 heures Une injection toutes les 6 heures	J-4 à J-2
		ou 3,2 mg/kg/J 1,6 mg/kg	En perfusion de 3 heures	J-4 J-3 J-2
Rivotril	IV	2 mg/J	en perfusion de 24 heures à débiter 12 heures avant le Busulfan IV et à poursuivre 24 heures après l'arrêt du Busulfan IV	
Réinjection CSP	IV			J0

Recommandations :

1. Ajuster, quand une pharmacocinétique est possible, la dose de Bu à l'AUC avec une cible retenue d'exposition au Bu dans l'intervalle : [11 000 – 12 000] microM.min. Dans ce cas, la première dose de Bu est de 3,2 mg/kg à J-6 en 3 heures
2. Considérer le « poids corporel idéal ajusté » des patients pour les doses de chimiothérapie
3. Obtenir un greffon contenant au minimum un nombre de cellules CD34 + = 5.10⁶/kg
4. Utilisation de facteur de croissance, G-CSF ou du PEG-G-CSF, selon les habitudes des centres

CHIMIOTHÉRAPIE INTENSIVE THIOTÉPA-BUSULFAN APRÈS 65 ANS

Thiotépa	IV	5 mg/kg/jour	Dans 250 cc de G5% en perfusion d'une heure	J-5 et J-4
Busulfan	IV	3,2 mg/kg/J	En perfusion de 3 heures	J-7 et J-6
Rivotril	IV	2 mg/J	en perfusion de 24 heures à débiter 12 heures avant le Busulfan IV et à poursuivre 24 heures après l'arrêt du Busulfan IV	
Réinjection CSP	IV			J0

Recommandations :

1. Considérer le « poids corporel idéal ajusté » des patients pour les doses de chimiothérapie
2. Obtenir un greffon contenant au minimum un nombre de cellules CD34 + = 5.10^6 /kg
3. Utilisation de facteur de croissance, G-CSF ou du PEG-G-CSF, selon les habitudes des centres

Carmustine	IV	400 mg/m ² /J	Dans 1 L de sérum glucosé en 1 heure	J-6
Thiotépa	IV	5 mg/kg x 1 ou 2/J En fonction de l'EG	Dans 250 cc de G5% en perfusion d'une heure	J-5 J-4
Réinjection CSP	IV			J0

Calcul poids corporel idéal ajusté (PCIA)

Se fait en 2 temps :

1. Calcul du PCI (Poids Corporel Idéal)

PCI Homme = $50 + 0,91 \times [\text{Taille (cm)} - 152]$

PCI Femme = $45 + 0,91 \times [\text{Taille (cm)} - 152]$

2. Calcul du PCIA (Poids Corporel Idéal Ajusté) ; valide pour les 2 sexes

PCIA = $\text{PCI} + 0,25 \times [\text{Poids réel (kg)} - \text{PCI}]$

Pendant toute la durée du Thiotépa :

faire prendre 3 douches par jour et changer le linge et les draps

MTX +/- Ara-C

Méthotrexate	12-15 mg en monothérapie
Cytarabine	40 mg
Hemisuccinate d'hydrocortisone	15 mg

Deux injections par semaine jusqu'à négativation du LCR

Rituximab

(hors AMM)

Rituximab	10 mg puis 25 mg si besoin
-----------	----------------------------

La solution stock est diluée dans du sérum physiologique pour un volume final de 5 ml

Durée d'injection : lente entre 1 et 5 minutes

Prémédication polaramine + corticoïdes 30 min avant l'injection

Deux injections par semaine jusqu'à négativation du LCR

Procédure

- ▶ Préparation du méthotrexate par la pharmacie hospitalière : 400 µg/ 0,1ml (seringue à insuline montée sur une aiguille 32G).
- ▶ Ponction de chambre antérieure avant l'injection avec dosage de l'IL10.
- ▶ Injections intravitréennes (IVT) au bloc opératoire ou dans une salle dédiée aux injections intravitréennes, sous anesthésie topique, après désinfection oculaire de la conjonctive à la Bétadine ophtalmique.
- ▶ Injection à la pars plana 0,1ml (400 µg de Methotrexate).
- ▶ Rinçage abondant de la surface oculaire.
- ▶ **Traitement d'induction** par IVT de MTX deux fois/semaine pendant un mois.
- ▶ En cas de réponse thérapeutique évaluée par une amélioration clinique et une baisse du taux d'IL10.
- ▶ **Traitement d'entretien** par une injection/mois jusqu'à négativation de l'IL10.
- ▶ Surveillance par un examen ophtalmologique complété d'un dosage d'IL10 en cas de doute sur une reprise évolutive.
- ▶ En cas de rechute, le traitement d'induction pourra être repris

RADIOTHÉRAPIE CÉRÉBRALE

Timing : début 4 semaines après la dernière chimiothérapie.

Appareil : accélérateur linéaire de particules - collimateur multi-lames.

Technique : Radiothérapie tridimensionnelle conformationnelle par deux faisceaux opposés latéraux en DSA. L'isocentre peut être placé près des yeux afin de minimiser l'effet de divergence.

Contention : masque thermoformé avec 3 points de fixation.

Scanner dosimétrique : coupes tous les 2,5 mm ou moins.

Rayonnement : photons d'énergie 6 à 10 MV.

Dose totale : 23,4 Gy (en cas de réponse complète à la chimiothérapie) sinon 36 à 40 Gy. Prescription de la dose selon les recommandations de l'ICRU (Dose au PTV entre 95% et 107% de la dose prescrite).

Fractionnement classique : 5 séances par semaine à raison de 1,8 à 2 Gy par jour.

Volumes d'irradiation : "German helmet shape" - Irradiation encéphalique totale

- ▶ **CTV** : encéphale en totalité (au contact de la table interne de l'os) + canal médullaire jusque C1C2 ou C2C3 selon les équipes (couvrant les replis méningées au niveau de la base du crâne et des différents trous de la base du crâne) + 1/3 postérieur des orbites (incluant les rétines) en l'absence d'atteinte oculaire lymphomateuse + lame criblée. Le massif facial n'est pas irradié. En cas d'atteinte oculaire, les yeux sont inclus en totalité dans le CTV.
- ▶ **PTV** : CTV + xx mm selon les habitudes des centres.

Organes à risque et contraintes de dose pour une dose totale de 40 Gy et moins

- ▶ **Globes oculaires** : Dose maximale <107% de la dose prescrite
- ▶ **Cristallins** : Dose maximale pour les cristallins < 10 Gy, sinon dose maximale <107% de la dose prescrite
- ▶ **Cochlées** : Dose maximale <107% de la dose prescrite
- ▶ **Moelle épinière** : Dose maximale <107% de la dose prescrite
- ▶ **Hypophyse** : Dose maximale <107% de la dose prescrite
- ▶ **Rétines** : Dose maximale <107% de la dose prescrite
- ▶ **Glandes lacrymales** : $D_{\text{moyenne}} < 26 \text{ Gy}$ si possible
- ▶ **Parotides** : $D_{\text{moyenne}} < 26 \text{ Gy}$

Contrôle de qualité :

imagerie de contrôle avant la première séance d'irradiation et une fois par semaine pendant toute la durée de la radiothérapie. Surveillance clinique hebdomadaire. Surveillance au long cours.

Références :

Yahalom et al, IJROBP (2015) 92: 11-31

Chang et al, Adult CNS Radiation Oncology, Springer (2018), 287-298

Thiel et al, Lancet Oncol (2010)11:1036-1047

Ferreri et al, Neurology (2006) 66:1435-1438

PROTOCOLE D'ADMINISTRATION DU MÉTHOTREXATE À FORTE DOSE (> 1,5 G/M²) ET EN COURTE PERFUSION (< 4 HEURES)

Un exemple d'hydratation : Hyperhydratation IV de 3 à 5 litres/jour avec :

- ▶ 2 litres de soluté poly ionique 5% / 24h
- ▶ 500 ml de Bicarbonate de sodium 1,4 % toutes les 12 heures en Y
- ▶ 500 ml de Bicarbonate de sodium 1,4 % en 2 heures avant le MTX
- ▶ 500 ml de Bicarbonate de sodium 1,4 % en 2 heures après la fin du MTX

Débuter le MTX quand diurèse > 1 l et pH urinaire ≥ 7,5

- ▶ Si pH ≤ 7,5, rajouter 250 cc de bicarbonate à 14‰ en 1 heure.
- ▶ Si le pH urinaire sur la miction suivante reste < 7,5 : rajouter du bicarbonate (1 mEq/kg en gélule, ou 6 ml/kg de bicar à 14 ‰ = 1ml/kg de bicar à 84‰) en 1 heure +/- DIAMOX
- ▶ Si diurèse/8h < au tiers du volume perfusé, faire une ampoule IVL de diurétique (Diamox®* 500 mg (sans dépasser 2g/j), ou Lasilix® en vérifiant le pH urinaire).
- ▶ Acide folinique (IV ou per os) à débiter à H 24 du début du MTX, 15mg/m² soit 25 mg par prise toutes les 6h pendant 3 jours

NB : le Diamox ® (acetazolamide) peut être très utile pendant l'hydratation du MTX car il a une action diurétique et permet une bonne alcalinisation des urines.

Si MTXémie à H24 > 10 µmol/l et < 25 µmol/l → augmenter l'acide folinique à 100 mg par prise, continuer le dosage de la créatininémie tous les jours jusqu'à que MTXémie ≤ 0,1 µmol/l, tout en poursuivant l'hyperhydratation alcaline.

Surveillance :

- ▶ Poids : une fois/jour
- ▶ pH urinaire à chaque miction (ou au minimum toutes les 6h si sonde urinaire) jusqu'à élimination du MTX
- ▶ Diurèse/8h
- ▶ Dosage sanguin du MTX et de la créatininémie tous les jours au moins jusqu'à que MTXémie ≤ 0,5 µmol/l.

ALGORITHME D'ADAPTATION DES DOSES DE MÉTHOTREXATE POUR LES PATIENTS DE PLUS DE 60 ANS

Dose initiale :

	DFG ≥ 80	DFG 70-80	DFG 60-70	DFG 40-60	DFG < 40	Dialyse
60-70 ans	3000	2500	2000	1000	500	100
70-80 ans	2500	2000	1500	1000	500	100
80-90 ans	2000	1500	1000	500	500	100
> 90 ans	1500	1000	500	500	500	100

Diminuer d'un palier si albuminémie < 35 g/L

NB : On prend en compte le DFG obtenu chez le patient en cours de préhydratation
Calcul du DFG selon la méthode CKD-EPI.

ALGORITHME D'ADAPTATION DES DOSES DE MÉTHOTREXATE POUR LES PATIENTS DE PLUS DE 60 ANS

Adaptation de dose :

	Créat max < 1,35 X baseline	Créat max entre 1,35 et 1,7 X baseline	Créat max entre 1,7 et 2 X baseline
H24 < 1,5	+ 1 palier	Idem	- 1 palier
H24 1,5-5	Idem	- 1 palier	- 2 paliers
H24 > 5	- 1 palier	- 2 paliers	- 3 paliers

Paliers (mg/m ²)
3500
3000
2500
2000
1500
1000
750
500
300
100

Diminuer de :

- ▶ 1 palier supplémentaire si créatininémie pré MTX entre 1,35 et 1,7 x baseline
- ▶ 2 paliers supplémentaires si créatininémie pré MTX entre 1,7 et 2 x baseline
- ▶ 3 paliers supplémentaires si créatininémie pré MTX > 2 x baseline

NB : La créatininémie pré MTX est la créat mesurée chez le patient en cours de préhydratation.

CONDUITE À TENIR EN CAS DE SUREXPOSITION AU MTX

Protocole Voraxaze® (carboxypeptidase-G2) (médicament disponible sous forme d'un accès précoce.
Se connecter sur la plateforme www.voraxaze-AAP-France.net)

Flacon = 1000 UI

Indications :

Retard d'élimination du MTX défini par :

MTXémie à H24 \geq 20 $\mu\text{mol/l}$ ou MTXémie à H48 \geq 5 $\mu\text{mol/l}$

Modalités de prescription du carboxypeptidase-G2

Dose = 50 UI/kg

Dilution de chaque flacon dans 1 ml de NaCl 0,9% et injection en IV bolus de 5 minutes.

Suspendre l'administration d'acide folinique pendant les 2 heures qui précèdent et les 2 heures qui suivent la carboxypeptidase, puis le reprendre à forte dose (200 mg/4 heures). Poursuivre l'hyperhydratation avec diurèse alcaline jusqu'à élimination du MTX (MTXémie < 0,1 $\mu\text{mol/l}$, mesurée par méthode HPLC). À utiliser le plus tôt possible dans les 96 premières heures du surdosage.

Ne pas répéter l'injection

Ne pas dépasser 4 flacons

Coût = 28000 € (adulte 70 kg)

Alternative en cas d'impossibilité d'administration du Voraxaze® :

Augmenter dès H24, les doses d'acide folinique à 200 mg toutes les 4 heures avec prise en charge en milieu spécialisé néphrologique si nécessaire.

»» LES ÉVALUATIONS ET SUIVIS

Bilan sang :

- + NFS, BHC, iono, urée, créat
- + Sérologies HIV, HBV, HCV
- + LDH, protidémie, albuminémie

Ponction lombaire (sauf si CI) :

- + Protéïnorachie, glycorachie
- + Cytologie
- + Immunophénotypage lymphocytaire
- + Clonalité
- + Cytokines IL10, IL6

Examen OPH :

- + Au minimum : LAF et FO
- + Si besoin : angio fluo, OCT, voire vitrectomie
- + Si atteinte OPH, PCA/IL10

BILAN INITIAL (2)

IRM cérébrale :

- † Injectée datant de moins de 3 semaines
- † Si possible perfusion, spectroscopie
- † IRM médullaire uniquement si point d'appel

Tests neuropsychologiques :

- † Minimum : MoCA
- † Bilan neuropsychologique complet si possible

Bilan systémique :

- † PET-TDM FDG corps entier
- † Si pas possible dans un délai rapide : TDM TAP +/- BOM et écho testiculaire

**En cas d'urgence neurologique, le bilan ne doit pas retarder le début du traitement.
Ce bilan peut être allégé au cas par cas chez les patients très âgés / unfit.**

IRM cérébrale injectée :

- + Tous les 2 mois
- + Le TDM et le TEP-TDM FDG ne peuvent pas remplacer l'IRM

Ponction lombaire :

- + À refaire à 2 mois si positive initialement
- + À faire en cours de traitement si non fait initialement

Examen OPH :

- + Si atteinte OPH initiale : examen OPH + PCA/IL10
- + À refaire à 2 mois si positif ou douteux initialement
- + À faire en cours de traitement si non fait initialement

IRM cérébrale injectée :

Le TDM et le TEP-TDM FDG ne peuvent pas remplacer l'IRM

Ponction lombaire :

Complète systématique, avec dosage IL10/IL6

Examen OPH :

Systématique si atteinte OPH initiale, avec PCA et dosage IL10/6

CRITÈRES DE RÉPONSE DE L'IPCG

	IRM	Stéroïdes	Ophthalmologie	LCR
RC	Pas de prise de contraste (pdc)	Arrêtés depuis au moins 2 semaines (sauf si indiqué pour autre pathologie)	Normal (N) → Pas d'évaluation OPH si OPH 1 négative	Pas de cellule tumorale → pas de PL si PL1 négative*
RCu	RC sauf pdc < 3 mm au niveau biopsie ou sur 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 + du volume des pdc		↓ de l'infiltrat du vitré, de la rétine ou du nerf optique mais persistance (photos couleur si possible)	- pas de cellules tumorales - cellules malignes ou suspectes persistantes mais ↓ de 50% ou + du volume des pdc cérébrales
Stabilité	Réponse < 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

Bilan de surveillance au cours des 2 années post-fin de traitement

- + **Consultation** : neuro et hémato **tous les 3 mois**
- + **IRM** : recommandations de l'IPCG (Abrey et al J Clin Oncol 2005) tous les 3 mois
- + **Évaluation neurocognitive** : en cas de rémission complète, annuelle
- + **Examen ophtalmo** : tous les 6 mois en cas d'atteinte initiale.
Sinon examen ophtalmologique une fois par an.
PCA/IL10 en cas de suspicion de rechute OPH.

Bilan de surveillance à long terme

- + **Consultation** : **tous les 6 mois** pendant 3 ans **puis annuelle** pendant 5 ans.
- + **IRM** : tous les 6 mois pendant 3 ans puis annuel pendant 5 ans.
- + **Évaluation neurocognitive** : annuelle en cas de rémission complète
- + **Examen ophtalmo** : en cas d'atteinte initiale IO : tous les 6 mois pendant 3 ans puis annuel.
en l'absence d'atteinte IO initiale : une fois par an.
PCA/IL10 en cas de suspicion de rechute OPH.


Quand ?


Au diagnostic, en fin de traitement en cas de RC, puis 1x/an.

Quelle batterie ?

- + MMSE
- + échelle de Mattis
- + Test mnésique de Grober et Buschke
- + Trail Making Test (A et B)
- + Figure de Rey (copie)
- + Fluences (animaux en 2 min, lettre p en 1 min)
- + DO 80

>> LES ESSAIS CLINIQUES OUVERTS EN FRANCE

Type d'essai	Phase I
Critères d'inclusion	LCP en rechute. RC > 6 mois après chimio à base de MTX HD en 1 ^{re} ligne
Modalités de traitement	MTX HD, avec injection systématique de glucarpidase à H24. 3 paliers d'intervalle entre 2 MTX HD (8, 6 et 5 jours)
Date d'ouverture	Courant 2022
Nombre de patients à inclure	22 maximum
Coordinateur	Caroline Houillier
Promoteur	AP-HP
Contact	 caroline.houillier@aphp.fr

Type d'essai	Phase Ib puis phase II randomisée
Critères d'inclusion	LCP nouvellement diag, âge > 60 ans
Modalités de traitement	Ibrutinib vs revlimid associé à R-MPV puis aracytine puis autogreffe TTP-Bu
Date d'ouverture	Courant 2020
Nombre de patients à inclure	18 à 36 (phase Ib) puis 92 (phase II)
Coordinateur	Carole Soussain
Promoteur	Institut Curie
Contact	 carole.soussain@curie.fr

>> RCP NATIONALE – WEB CONFÉRENCE

Coordinatrice : **Caroline Houillier**

✉ caroline.houillier@aphp.fr

Responsable Neurologie : **Dr Caroline Houillier**

Responsable Hématologie : **Dr Carole Soussain**



GotoMeeting
by CITRIX



1^{er} et 3^e mardi de chaque mois 17h - 18h30

- › Avis diagnostique
- › Prise en charge initiale
- › Prise en charge d'une récurrence
- › Adaptation thérapeutique

Le Quorum

- † Hématologue
- † Neurologue
- † Neuroradiologue
- † Ophtalmologue
- † Neurochirurgien (selon les cas à discuter)
- † Radiothérapeute (selon les cas à discuter)

