



# Lymphomes Primitifs du Système Nerveux Central

*Recommandations nationales  
de bonnes pratiques*

Réseau **LOC** Lymphomes  
Oculo  
Cérébraux

2014-2015

# 21 centres régionaux

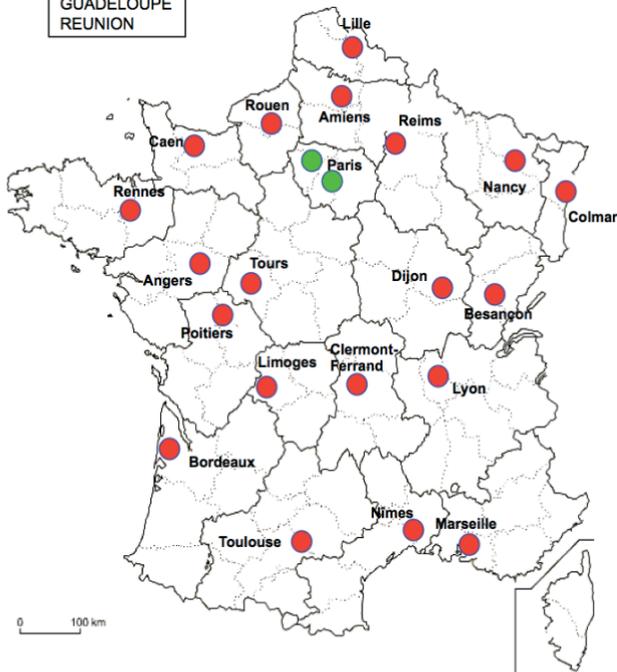
Réseau expert national pour les lymphomes primitifs du SNC

Coordination nationale bi-site (Salpêtrière - Institut Curie)

K. Hoang-Xuan & C. Soussain



GUYANE  
MARTINIQUE  
GUADELOUPE  
REUNION



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 &amp; 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

## *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 sera régulièrement actualisé.*

*Les recommandations de bonnes pratiques du réseau LOC font également l'objet d'un document rédigé plus détaillé actuellement en processus de validation par les différentes sociétés savantes impliquées (Lysa, Anocéf, SFH, SFO).*

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

**Carole SOUSSAIN et Khê HOANG-XUAN,**  
*Co-coordonateurs du réseau LOC*  
**Caroline HOUILLIER,**  
*Organisatrice de la RCP nationale*

# Conseil scientifique

- A. Benouaich-Amiel *Neurologie, Toulouse*  
N. Cassoux *Ophthalmologie, 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*  
L. Feuvret *Radiothérapie, Paris*  
H. Ghesquières *Hématologie, Lyon*  
C. Godfraind *Anatomopathologie, Grenoble*  
R. Gressin *Hématologie, Grenoble*  
E. Gyan *Hématologie, Tours*  
K. Hoang-Xuan *Neurologie, Paris*  
A. Hottinger *Neurologie, Lausanne*  
C. Houillier *Neurologie, Paris*  
F. Jardin *Hématologie, Rouen*  
T. Lamy *Hématologie, Rennes*  
N. Martin-Duverneuil *Neuroradiologie, Paris*  
H. Merle-Béral *Hémato-biologie, Paris*  
K. Mokhtari *Anatomopathologie, Paris*  
S. Navarro *Neurochirurgie, Paris*  
P. Soubeyran *Hématologie, Bordeaux*  
C. Soussain *Hématologie, Saint-Cloud*  
L. Taillandier *Neurologie, Poitiers*  
A. Tempescul *Hématologie, Brest*  
V. Touitou *Ophthalmologie, Paris*

# Index

## Les stratégies

- Traitement de première ligne pour les patients de moins de 60 ans
- Traitement de la première rechute des patients de moins de 60 ans
- Traitement de première ligne pour les patients de plus de 60 ans
- Traitement de la première rechute des patients de plus de 60 ans
- Traitement des lymphomes intraoculaires isolés
- Traitement de première ligne des LPSNC avec méningite lymphomateuse

## Les protocoles de traitement

## Les évaluations

## Les essais cliniques ouverts en France

## Fonctionnement de la RCP nationale

## Liste des contributeurs

# Abréviations

- AraC : cytarabine  
Auto CSP : autogreffe de cellules souches périphériques  
Bu : busulfan  
CSP : cellules souches périphériques  
CPM : cyclophosphamide  
EG : état général  
HC : hydrocortisone  
HD : haute dose  
IO : intra oculaire  
IPCG : international study group for primary central nervous system lymphoma  
IT : intrathécal  
IVT : intravitréen  
LIOP : lymphome intraoculaire primitif  
LOC : lymphome oculocérébral  
LPSNC : lymphome primitif du système nerveux central  
MMSE : minimal status evaluation  
MTX : méthotrexate  
P : progression  
PDC : prise de contraste  
PL : ponction lombaire  
R : Rituximab  
RC : Réponse complète  
RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire  
RCu : rémission complète incertaine  
RP : Réponse partielle  
RT : radiothérapie  
S : stable  
SNC : système nerveux central  
TMZ : témozolomide  
Trt : traitement  
TT : thiotépa

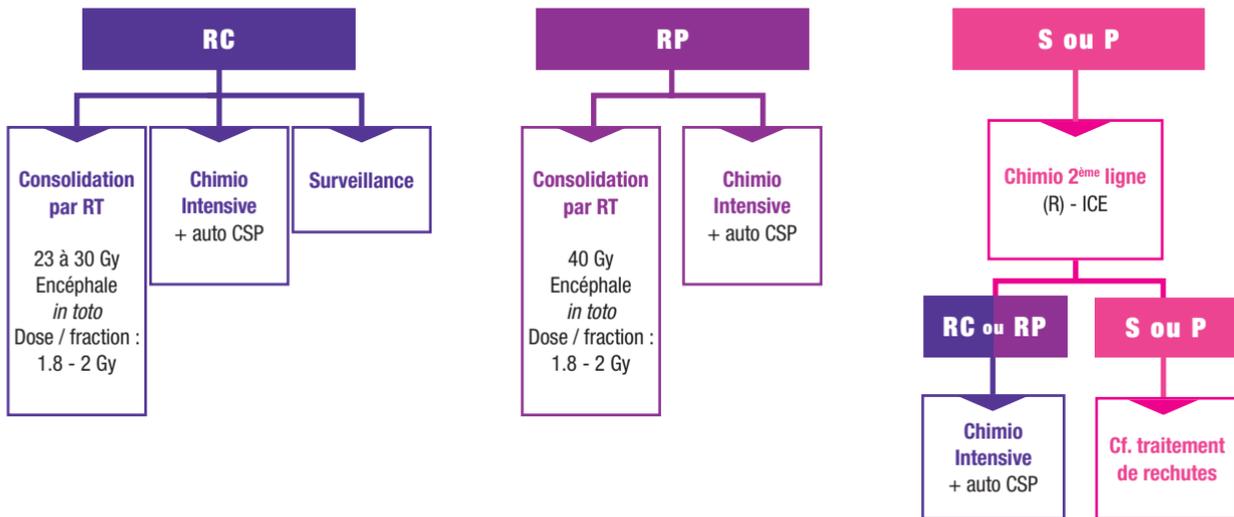
# Les Stratégies

# Patients < 60 ans ■ 1<sup>ère</sup> Ligne

## INDUCTION

Polychimio à base de MTX et Ara-C haute dose\*  
(R)-MPV ou (R)-MBVP ou (R)-C5R

Si RP : possibilité de rajouter des cures supplémentaires de MTX  
puis (R)- AraC HD +/- VP16 +/- Ifo

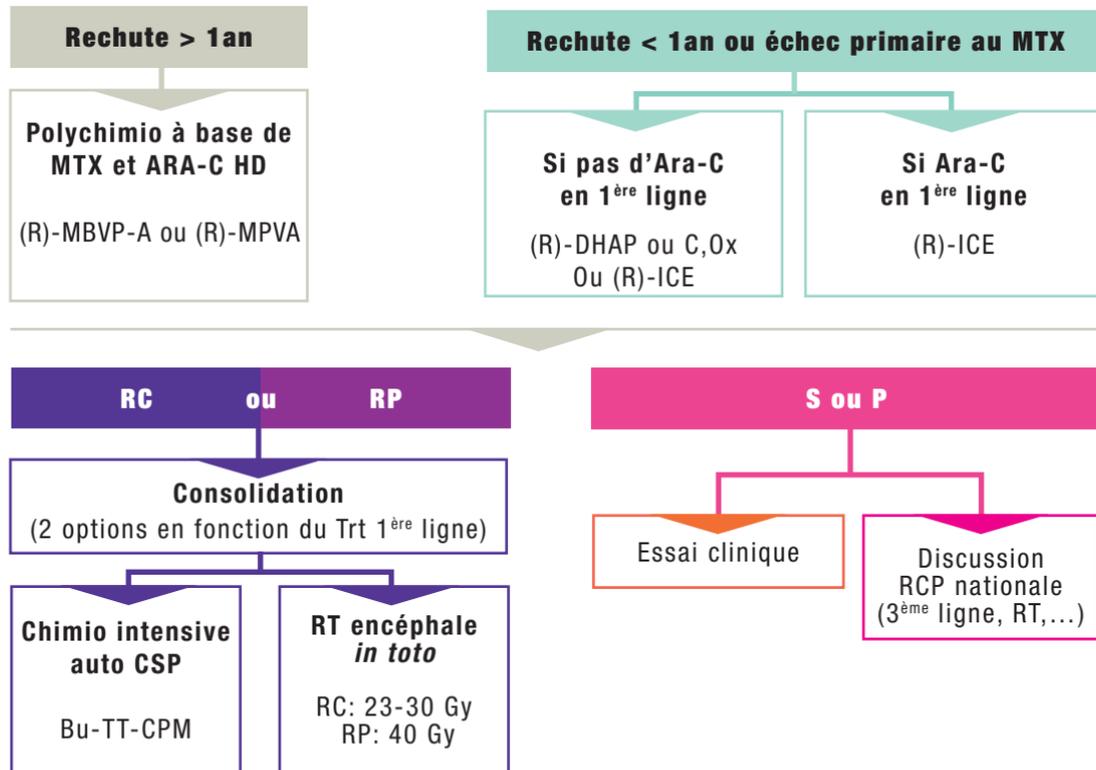


\* Pour le nombre de cures, se référer aux protocoles

## Patients < 60 ans ■ 1<sup>ère</sup> Ligne ■ Références

- 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
- Ghesquieres 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)
- Ghesquières H, Ferlay C, Sebban C, Perol D, Bosly A, Casasnovas, et al. Long-term follow-up of an age-adapted C5 protocol followed by radiotherapy in 99 newly diagnosed primary CNS lymphomas: a prospective multicentric phase II study of the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Ann Oncol.* 2010 ; 21:842-5
- Grenier A, Roos-Weil D, Houillier C, Soussain C, Hoang-Xuan K, Leblond V, Choquet S. L'association ICE (Ifosfamide-Carboplatine-Etoposide) est efficace dans les lymphomes cérébraux primitifs et vitro-réiniens, réfractaires ou en rechute après un traitement par méthotrexate (Mtx) et cytarabine (AraC) haute dose. *SFH* 2014
- Houillier, H. Ghesquieres, C. Chabrot, C. Soussain, G. Ahle, S. Choquet ,et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, vincristine and intensified cytarabine consolidation for primary CNS lymphoma (PCNSL) in the elderly :A LOC national network study (INCA). *Hematol Oncol* 2013; 31 (Suppl. 1): 96–150, abstr 45
- 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
- Omuro A, Chinot O, Taillandier L, Ghesquieres H, Soussain C, Vincent Delwail, et al. Multicenter randomized phase II trial of methotrexate (MTX) and temozolomide (TMZ) versus MTX, procarbazine, vincristine, and cytarabine for primary CNS lymphoma (PCNSL) in the elderly: An Anocef and Goelams Intergroup study. *J Clin Oncol* 2013 (suppl; abstr 2032)
- Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, Jung SH, Nakashima MO, Grant B, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol.* 2013 ;31(25):3061-8
- 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

# Patients < 60 ans ■ 1<sup>ère</sup> Rechute

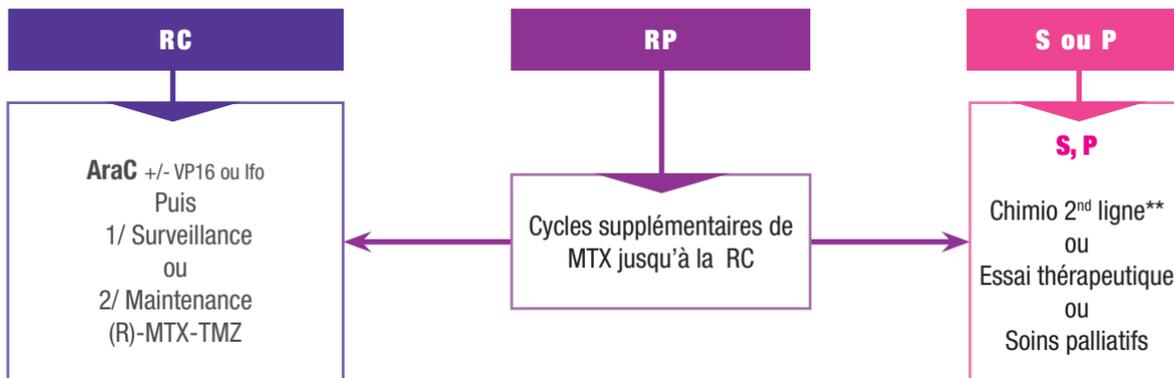


## 1<sup>ère</sup> Rechute Patients < 60 ans *Références*

- 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
- 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, Schiff 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
- 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

## Patients > 60 ans - 1<sup>ère</sup> Ligne

### Polychimio à base de MTX HD\* (R) - MPV



\* Pour le nombre de cycle de MTX, se référer au protocole

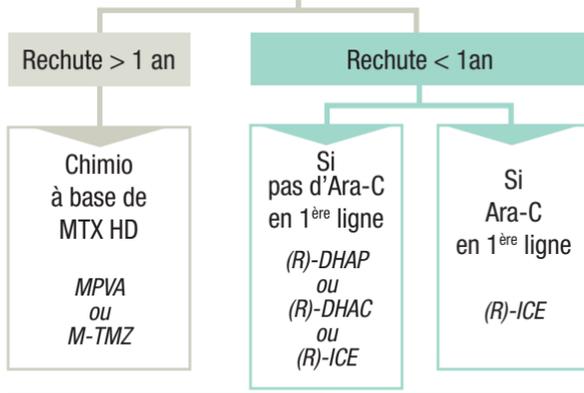
\*\*discussion RCP au cas par cas, voir fiche rechute

## Patients > 60 ans - 1<sup>ère</sup> Ligne *Références*

- Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J. Long-term survival in primary CNS lymphoma. *J. Clin. Oncol* 1998 ; 16, 859-63
- Hoang-Xuan K, Taillandier L, Chinot O, Soubeyran P, Bogdhan U, Hildebrand J 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 ; 27:26-31
- 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
- Prica A, Chan K, Cheung MC. Combined modality therapy versus chemotherapy alone as an induction regimen for primary central nervous system lymphoma: a decision analysis. *Br J Haematol.* 2012;158(5):600-7
- Omuro A, Chinot O, Taillandier L, Ghesquieres H, Soussain C, Vincent Delwail, et al. Multicenter randomized phase II trial of methotrexate (MTX) and temozolomide (TMZ) versus MTX, procarbazine, vincristine, and cytarabine for primary CNS lymphoma (PCNSL) in the elderly: An Anocéf and Goelams Intergroup study. *J Clin Oncol* 2013 (suppl; abstr 2032)
- Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, Jung SH, Nakashima MO, Grant B, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol.* 2013;31(25):3061-8

# Patients > 60 ans - 1<sup>ère</sup> Rechute

## < 70 ans " fit "\*\*



**RC ou RP**

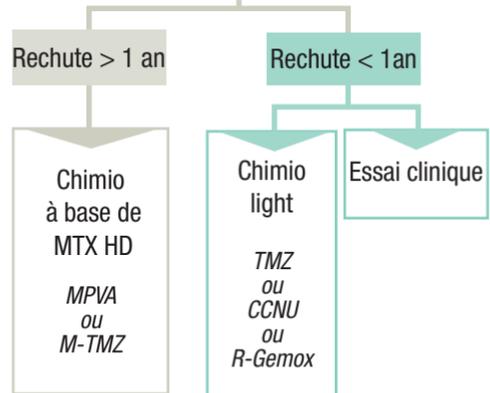
Chimio intensive + autoCSP

BCNU-TT  
ou  
Bu-TT-CPM

**S ou P**

Essai clinique  
ou  
Chimio 3<sup>ème</sup> ligne  
ou  
Soins palliatifs

## > 70 ans non " fit "

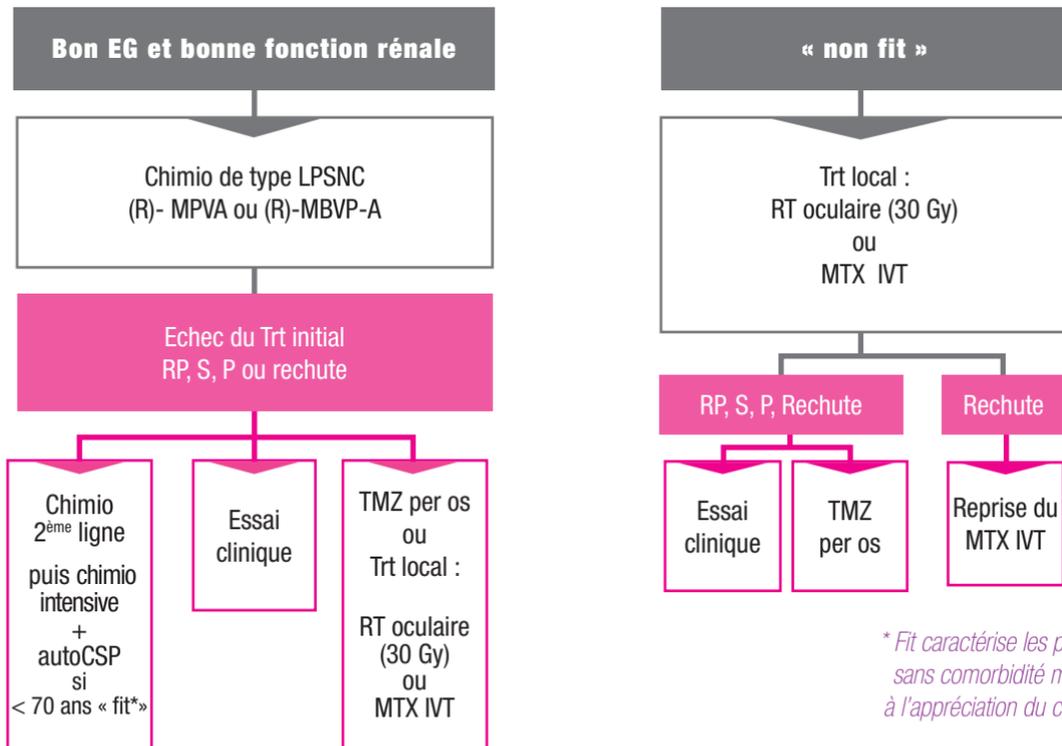


\* Fit caractérise les patients sans comorbidité majeure à l'appréciation du clinicien

## Patients > 60 ans - 1<sup>ère</sup> Rechute *Références*

- 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
- 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
- Illerhaus G, Müller F, Feuerhake F, Schäfer AO, Ostertag C, Finke J. High-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation without consolidating radiotherapy as first-line treatment for primary lymphoma of the central nervous system. *Haematologica.* 2008 ;93:147-148
- Machover D, Delmas-Marsalet B, Misra SC, Gumus Y, Goldschmidt E, Schiff 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
- Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, Canioni D, Sebban C, Casasnovas RO, Delarue R, Sonet A, Beaussart P, Petrella T, Castaigne S, Bologna S, Salles G, Rahmouni A, Gaulard P, Haioun C. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica.* 2013;98:1726-31
- Pentsova E, Deangelis LM, Omuro A. Methotrexate re-challenge for recurrent primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol.* 2014;117(1):161-5
- Soussain C, Choquet S, Fourme E, Delgadoillo 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

# LIOP isolé

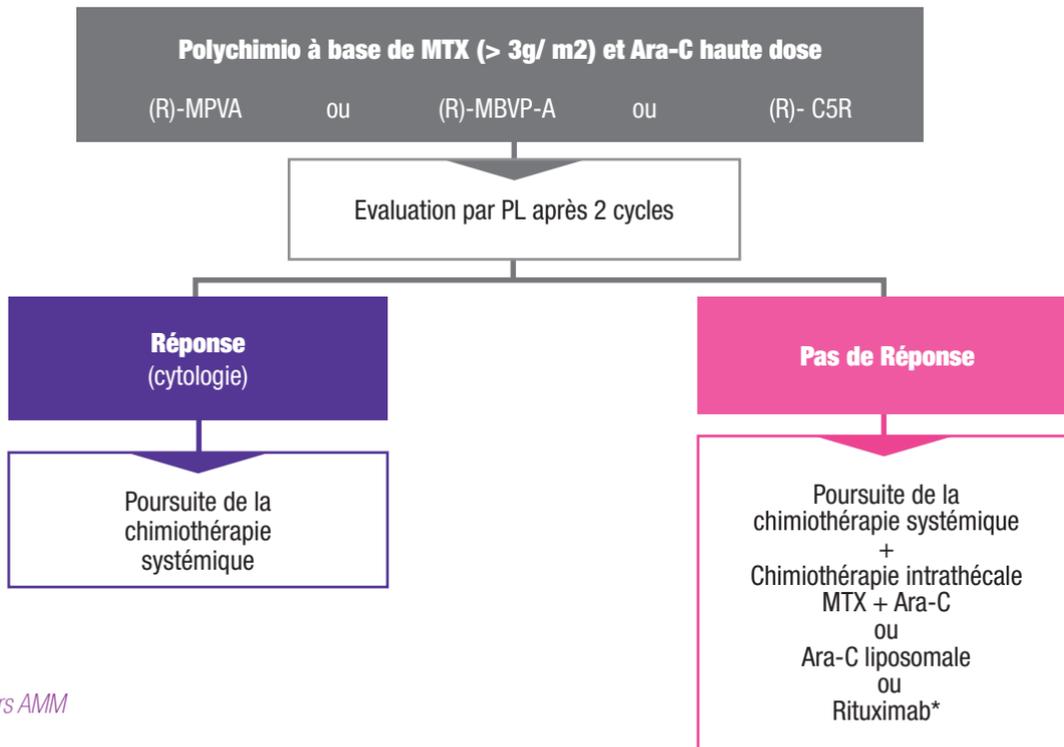


*\* Fit caractérise les patients sans comorbidité majeure à l'appréciation du clinicien*

## Traitement des LIOP isolés *Références*

- Berenbom A, Davila RM, Lin HS, Harbour JW. Treatment outcomes for primary intraocular lymphoma: implications for external beam radiotherapy. *Eye (Lond)*. 2007;21(9):1198-201
- 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 Témazolomide 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.
- Hormigo A, Abrey L, Heinemann MH, DeAngelis LM. Ocular presentation of primary central nervous system lymphoma: diagnosis and treatment. *Br J Haematol*. 2004;126(2):202-8
- Margolis L, Fraser R, Lichter A, Char DH. The role of radiation therapy in the management of ocular reticulum cell sarcoma. *Cancer*. 1980 Feb 15;45(4):688-92.
- Soussain C, Merle-Béral H, Reux I, Sutton L, Fardeau C, Gerber S, et al. A single-center study of 11 patients with intraocular lymphoma treated with conventional chemotherapy followed by high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in 5 cases. *Leuk Lymphoma*. 1996;23(3-4):339-45
- 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

# Première ligne des LPSNC avec méningite lymphomateuse



\* Hors AMM

# Première ligne des LPSNC avec méningite lymphomateuse

## Références

- 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, Kuhnenn 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

# Les protocoles de traitement

## R\*-MPV- A

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

Méthotrexate	IV	3,5 g/m <sup>2</sup>	en 2 heures	J1 et J15
Vincristine	IV	1.4 mg/m <sup>2</sup> (max = 2 mg)	en 5 minutes	J1 et J15
Procarbazine	PO	100 mg/m <sup>2</sup>		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 <sup>2</sup> / j	en 3 heures	J1 et J2
------------	----	--------------------------	-------------	----------

\*Le Rituximab sera administré à la dose standard (375 mg/m<sup>2</sup>) à J1 de chaque cure en fonction du choix des centres de l'adjoindre à la chimiothérapie

## R\* - MBVP

*Trois cycles (J1=J28)*

Méthotrexate	IV	3 g/m <sup>2</sup>	en 30 minutes	J1 et J15
VP16	IV	100 mg/m <sup>2</sup>	en 1 heure	J2
BCNU	IV	100 mg/m <sup>2</sup>	en 1 heure	J3
Prednisone	PO	60 mg/m <sup>2</sup> /J		J1 à J5

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

*Puis R\*-Aracytine - 2 cycles (J1=J21), à débiter à J14 du dernier MTX*

Cytarabine	IV	3 g/m <sup>2</sup>	en 3 heures	J1 et J2
------------	----	--------------------	-------------	----------

\* Le Rituximab sera administré à la dose standard (375 mg/m<sup>2</sup>) à J1 de chaque cure en fonction du choix des centres de l'adoindre à la chimiothérapie

## R\*-C5R

COPADEM x 2 (J1-J21)	Dose	Voie d'administration	Jours
Vincristine	1.4 mg/m <sup>2</sup> (max 2mg)	IV	J1
Methotrexate	3 g/m <sup>2</sup>	IV en 3 heures	J1
Adriamycine	60 mg/m <sup>2</sup>	IV	J2
Cyclophosphamide	250 mg/m <sup>2</sup> toutes les 12 h	IV	J2 à J4
Methotrexate + HC	15 mg + 15 mg	IT	J2 et J6
Methylprednisone	1 mg/kg par 12 heures	IV	J1 à J6

CYM x 2 (J1-J21)	Dose	Voie d'administration	Jours
Methotrexate	3 g/m <sup>2</sup>	IV en 3 heures	J1
Methotrexate + HC	15 mg + 15 mg	IT	J2
Cytarabine	100 mg/m <sup>2</sup>	24 h en IV continue	J2 à J6
Cytarabine + HC	40 mg + 15mg	IT	J6

Le CYM débute à J21 du dernier COPADEM

*\* Le Rituximab sera administré à la dose standard (375 mg/m<sup>2</sup>) à J1 de chaque COPADEM et de chaque CYM en fonction du choix des centres de l'adjoindre à la chimiothérapie*

*puis rajouter 2 MTX supplémentaires à 3g/m<sup>2</sup> (J1-J15)*

## En rechute (1)

DHAP* (J1-J21)	Cisplatine	100 mg/m <sup>2</sup>	IV continue sur 24 h	J1
	Cytarabine	2 gr/m <sup>2</sup> /12 heures	IV en 3 heures	J2
	Dexaméthasone	40 mg	IV	J1 à J4

DHAC* (J1-J21)	Carboplatine	AUC = 5	IV	J1
	Cytarabine	2 gr/m <sup>2</sup> /12 heures	IV en 3 heures	J2
	Dexaméthasone	40 mg	IV	J1 à J4

DHAOx* (J1-J21)	Oxaliplatine	100 mg/m <sup>2</sup>	IV en 2 heures	J1
	Cytarabine	2 gr/m <sup>2</sup> /12 heures	IV en 3 heures	J2
	Dexaméthasone	40 mg	IV	J1 à J4

*\*Le Rituximab sera administré à la dose standard (375 mg/m<sup>2</sup>) 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)

ICE* (J1-J21)	Etoposide	100 mg/m <sup>2</sup>	IV en 1 heure	J1 à J3
	Ifosfamide + Mesna	2 gr/m <sup>2</sup> /12 heures	IV continue sur 24 h	J2 et J3
	Carboplatine	AUC = 5	IV	J2

*\*Le Rituximab sera administré à la dose standard (375 mg/m<sup>2</sup>) à J1 de chaque cure en fonction du choix des centres de l'adjoindre à la chimiothérapie*

R-Gemox (J1-J15) 8 cycles	Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	IV	J1
	Gemcitabine	1000 mg/m <sup>2</sup>	IV 10 mg/m <sup>2</sup> /min	J2
	Oxaliplatine	100 mg/m <sup>2</sup>	IV en 2 heures	J2 après la gemcitabine

*Le R-Gemox a été utilisé en cas de lymphome systémique chez des patients non éligibles à un traitement intensif. Son efficacité n'a pas été démontrée dans les LPSNC.*

# Chimiothérapie intensive (1)

## Thiotépa - Busulfan - Cyclophosphamide

Thiotépa	IV	250 mg/m <sup>2</sup> /J	Dans 250 cc de G5% en perfusion d'une heure	J-9/J-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/jour	en perfusion de 24 heures à débiter 12 heures avant le Busulfan et à poursuivre 24 heures après l'arrêt du Busulfan	
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 24 h	J-3 et J-2
Réinjection CSP*	IV			J0

\* Il est recommandé d'obtenir un greffon contenant au minimum un nombre de cellules CD34 + =  $5 \cdot 10^6$ /kg  
L'utilisation de facteurs de croissance est recommandée avec du G-CSF ou du PEG-G-CSF, selon les habitudes des centres.

## Chimiothérapie intensive (2)

### Thiotépa - Carmustine

Carmustine	IV	400 mg/ m <sup>2</sup> /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 et J-4
Réinjection CSP	IV			J0

# Chimiothérapies intrathécales

## MTX +/- Ara-C

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

*Deux injections par semaine jusqu'à négativation du LCR*

## Cytarabine liposomale

**Depocyte<sup>®</sup> : 50 mg toujours associé à Dexaméthasone**  
(4 mg PO ou IV x 2/j de J1 à J5) à débiter le jour du Dépocyte

*Injections à 14 jours d'intervalle*

## Rituximab (hors AMM)

*(option à valider en RCP nationale)*

**Rituximab : 10 mg puis 25 mg si bonne tolérance**  
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*

# Chimiothérapies intravitréennes.

*Protocole allégé avec suivi de la réponse thérapeutique par dosage de l'IL10*

- 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'IL 10
- 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

## ***Appareil utilisé :***

un accélérateur linéaire avec collimateur multi-lames.

## ***Dose délivrée :***

23 - 40 Gy, encéphale in toto par photons d'énergie 6 à 10 MV

## ***Fractionnement :***

5 séances de 1.8-2 Gy par semaine.

## ***Technique utilisée :***

Contention de la tête par un masque thermoformé et mise en place des faisceaux latéraux opposés traités en DSA.

## ***Prescription de la dose selon l'ICRU***

La dosimétrie sera faite sur scanner avec des coupes réalisées tous les 5 mm, l'isodose 95% devant passer par la table interne de la boîte crânienne.

Délinéation des globes oculaires et des cristallins, pour respecter les doses :  
dose maximale pour les globes oculaires < 40 Gy,  
dose maximale pour les cristallins < 10 Gy.

## ***Un contrôle de qualité***

des faisceaux par imagerie sera fait avant le début du traitement et 1 fois par semaine pendant toute la durée de la radiothérapie par imagerie.

# Protocole d'administration du méthotrexate à forte dose

(> 1,5 g/m<sup>2</sup>) 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 gelule, 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/m<sup>2</sup> soit 25mg 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.

## Conduite à tenir en cas de surexposition au MTX

Protocole Voraxaze® (carboxypeptidase-G2) (ATU nominative obtenue en urgence)

**Flacon = 1000 UI**

### **Indications :**

1. Surexposition au MTX définie par :  
MTXémie à H24 > 25 µmol/l ou  
MTXémie H48 > 10 µmol/l

**OU**

2. Retard d'élimination du MTX défini par MTXémie à H48 comprise entre 3 et 10 µmol/l avec perturbation de la fonction rénale définie par une créatininémie > 1,5 x valeur basale.

### **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 µmol/l, mesurée par méthode HPLC). A 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

## Critères de Réponse de l'IPCG

	<b>IRM</b>	<b>Stéroïdes</b>	<b>Ophthalmologie</b>	<b>LCR</b>
<b>RC</b>	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
<b>RCu</b>	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	
<b>RP</b>	↳ 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.
<b>Stabilité</b>	réponses < RP mais pas de critère de progression			
<b>Progression</b>	↳ > 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

# Les Tests neuropsychologiques

## **Quand**

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

## **Quelle batterie ?**

- › MMSE
- › Echelle de Mattis
- › Test mnésique de Grober et Buschke
- › NADL (auto évaluation des activités de la vie quotidienne)
- › Rappel différé (Grober et Buschke)

## **Une hétéroévaluation (personne de confiance) :**

- › NPI (Inventaire Neuro-psychiatrique)
- › Echelle d'apathie de Marin
- › NADL (échelle des activités de la vie quotidienne)

# Suivi post-thérapeutique

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

*Consultation neuro et hémato tous les 3 mois*

*IRM* : selon les recommandations de l'IPCG (Abrey et al J Clin Oncol 2005) tous les 3 mois

*Evaluation 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

## ***Bilan de surveillance à long terme***

*Consultation neurologique et hématologique* tous les 6 mois pendant 3 ans puis annuelle pendant 5 ans.

*IRM* : tous les 6 mois pendant 3 ans puis annuelle pendant 5 ans.

*Evaluation 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.

# Les essais cliniques ouverts

**Type d'essai**  
**Critères d'inclusion**

Phase II ouverte, non comparative  
Cohorte « CNS » : lymphome cérébral et/ou  
oculaire réfractaire ou en rechute

**Modalités de traitement**

Vismodegib (inhibiteur Hedgehog): 150 mg/j PO en  
continu, en monothérapie (12 mois max)

**Date d'ouverture**

Février 2013

**Nombre de patients à inclure**

11

**Coordinateur**

Pr Roch Houot (Hématologie, CHU Rennes)

**Promoteur**

LYSARC

**Contact**

roch.houot@gmail.com

## MYLY - REVRI

MYLY

<b>Type d'essai</b>	Phase II ouverte, non comparative
<b>Critères d'inclusion</b>	Lymphome cérébral réfractaire ou en rechute après 1 ligne associant MTX et/ou AraC HD
<b>Modalités de traitement</b>	Doxorubicine liposomale non pégylée (1 perf/3 semaines) + dexaméthasone au C1. (Max 12 cycles de 6 semaines)
<b>Date d'ouverture</b>	Octobre 2013
<b>Nombre de patients à inclure</b>	1 <sup>ère</sup> phase : 7 / 2 <sup>ème</sup> phase : 16 ou 18
<b>Coordinateur</b>	Dr Adrian Tempescul (Hématologie, CHU Brest)
<b>Promoteur</b>	CHU de Brest
<b>Contact</b>	adrian.tempescul@chu-brest.fr

REVRI

<b>Type d'essai</b>	Phase II ouverte, non comparative
<b>Critères d'inclusion</b>	Lymphome cérébral et/ou oculaire réfractaire ou en rechute après au moins une chimiothérapie avec MTX et AraC HD
<b>Modalités de traitement</b>	<i>Induction :</i> association lenalidomide (PO, 25 mg / j, 21 jours/28) et rituximab (1 perf / 28 jours) : 8 cycles <i>Entretien :</i> lenalidomide (PO, 10 mg/j, 21/28) pendant 1 ans
<b>Date d'ouverture</b>	Septembre 2013
<b>Nombre de patients à inclure</b>	45
<b>Coordinateur</b>	Dr Carole Soussain (Hématologie, Hôpital R.Huguenin-Institut Curie, Saint Cloud)
<b>Promoteur</b>	Institut Curie
<b>Contact</b>	carole.soussain@curie.fr

# RCP nationale – web conf

Coordinatrice : **Caroline HOULLIER**  
caroline.houillier@psl.aphp.fr

Responsable Neuro : **Pr. Khé HOANG - XUAN**

Responsable Hémato : **Dr Carole SOUSSAIN**



**1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> mardi de chaque mois 17h - 18h30**



- ▶ Avis diagnostique
- ▶ Prise en charge initiale
- ▶ Prise en charge d'une récidue
- ▶ Adaptation thérapeutique

## ***Le Quorum***

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

# Ont contribué à l'élaboration de ce guide

<b>Dr Guido Ahle</b>	<i>Neurologie, CH Colmar</i>
<b>Dr Alexandra Benouaich-Amiel</b>	<i>Neurologie, CHU Toulouse</i>
<b>Dr Pascal Bourquard</b>	<i>Hématologie, CHU Nîmes</i>
<b>Dr Eileen Boyle</b>	<i>Hématologie, CHU Lille</i>
<b>Pr Guillaume Cartron</b>	<i>Hématologie, CHU Montpellier</i>
<b>Dr Nathalie Cassoux</b>	<i>Ophthalmologie, Institut Curie, Paris</i>
<b>Dr Sylvain Choquet</b>	<i>Hématologie, Pitié-Salpêtrière, Paris</i>
<b>Pr Gandhi Damaj</b>	<i>Hématologie, CHU Caen</i>
<b>Dr Jehan Dupuis</b>	<i>Hématologie, CHU Créteil</i>
<b>Dr Loïc Feuvret</b>	<i>Radiothérapie, Pitié-Salpêtrière, Paris</i>
<b>Dr Hervé Ghesquières</b>	<i>Hématologie, Centre Léon Bérard, Lyon</i>
<b>Dr Rémy Gressin</b>	<i>Hématologie, CHU Grenoble</i>
<b>Pr Remy Guillevin</b>	<i>Neuro radiologie, CHU Poitiers</i>
<b>Pr Emmanuel Gyan</b>	<i>Hématologie, CHU Tours</i>
<b>Pr Khê Hoang-Xuan</b>	<i>Neurologie, Pitié-Salpêtrière, Paris</i>
<b>Dr Caroline Houillier</b>	<i>Neurologie, Pitié-Salpêtrière, Paris</i>
<b>Pr Fabrice Jardin</b>	<i>Hématologie, Centre H. Becquerel, Rouen</i>
<b>Dr Nadine Martin-Duverneuil</b>	<i>Neuroradiologie, Pitié-Salpêtrière, Paris</i>
<b>Dr Patricia Moisson</b>	<i>Radiothérapie, Institut Curie, Saint-Cloud</i>
<b>Dr Carole Soussain</b>	<i>Hématologie, Institut Curie, Saint-Cloud</i>
<b>Pr Luc Taillandier</b>	<i>Neurologie, CHU Nancy</i>
<b>Dr Valérie Touitou</b>	<i>Ophthalmologie, Pitié-Salpêtrière, Paris</i>